

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6144913号
(P6144913)

(45) 発行日 平成29年6月7日 (2017.6.7)

(24) 登録日 平成29年5月19日 (2017.5.19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 207/16	(2006.01)	C O 7 D 207/16	C S P
C O 7 D 413/10	(2006.01)	C O 7 D 413/10	
C O 7 D 401/14	(2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 401/10	(2006.01)	C O 7 D 401/10	
C O 7 D 405/10	(2006.01)	C O 7 D 405/10	

請求項の数 45 (全 257 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-543780 (P2012-543780)
(86) (22) 出願日	平成22年12月17日 (2010.12.17)
(65) 公表番号	特表2013-514330 (P2013-514330A)
(43) 公表日	平成25年4月25日 (2013.4.25)
(86) 国際出願番号	PCT/EP2010/070040
(87) 国際公開番号	W02011/073376
(87) 国際公開日	平成23年6月23日 (2011.6.23)
審査請求日	平成25年11月12日 (2013.11.12)
(31) 優先権主張番号	09306270.1
(32) 優先日	平成21年12月18日 (2009.12.18)
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)
(31) 優先権主張番号	61/373,370
(32) 優先日	平成22年8月13日 (2010.8.13)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	512135861 オゲダ エス. エー. ベルギー国, ビー-6041 シャルルロ ワ, ルー アドリエンヌ ボラン 47
(74) 代理人	100114775 弁理士 高岡 亮一
(72) 発明者	ホヴェイダ, ハミド ベルギー国, ビー-1050 ブリュッセルズ, ルー ベルカンドル 124
(72) 発明者	シルス, ディディエ ベルギー国, ビー-1471 ルポイーニユ, ショセ ド シャルルロワ 31
(72) 発明者	ズト, ルディヴィン ベルギー国, ビー-5020 ヴドゥラン, ルー ジョゼフ ドゥブオーニュ 19

最終頁に続く

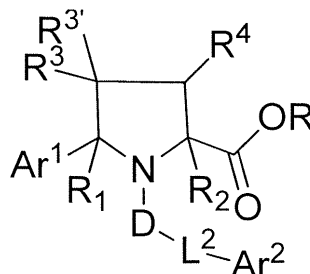
(54) 【発明の名称】 代謝異常の治療に使用される Gタンパク質共役受容体 43 (GPR43) 作動薬としてのピロリジンカルボン酸誘導体、医薬組成物および方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の式の化合物：

【化 1】



あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、式中、

R¹ および R² は H であり、

D は C=O であり、

L² は単結合であり、

R は、H または直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル、アリール、アシルオキシアルキル、ジオキソレンであり、

A r¹ は、5～6 員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6 員のシクロアルキル

基または直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_3 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記アリールもしくはヘテロアリール置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、

10

Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキルまたは単環式ヘテロシクリル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、アリール、ヘテロアリールまたはシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のアリールもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、フルオロ基で任意に置換されたアラルキルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバマイミドイル、ヒドロキシカルバマイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソおよびハロアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、

20

30

40

R^3 は、H、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アセチル、アリールスルホニルであり、

$R^{3'}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^4 は、H、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

50

アリール基は、その環中に 5 ～ 12 個の炭素原子を含み、
但し、前記化合物は、

1-ベンゾイル-5-メシチルピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル、
1-ベンゾイル-5-(2, 4, 6-トリエチルフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル、

(2S, 5S)-1-ベンゾイル-5-メシチルピロリジン-2-カルボン酸、

1-ベンゾイル-5-プロピルピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル、

1-ベンゾイル-5-プロピルピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5S)-メチル、

1-ベンゾイル-5-プロピルピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチル、

(2R, 5R)-1-(4-ブロモチオフェン-2-カルボニル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸、

(2R, 5S)-1-(3-ブromo-2, 6-ジメトキシベンゾイル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸、

1-[7-(4-tert-ブチル-フェノキシ)-1-シクロペンチルメチル-イソキノリン-3-カルボニル]-(5R)-フェニル-ピロリジン-(2S)-カルボン酸、

ではなく、

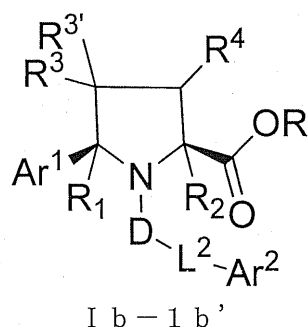
Ar² は、フタラジン-6-イル、ピリド [2, 3-d] ピリダジン-2-イル、ピリド [2, 3-d] ピリダジン-3-イルまたはピラジノ [2, 3-d] ピリダジン-2-イルではない、

化合物あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 I b-1 b' を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



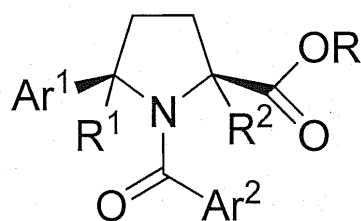
あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、D、L²、Ar¹、Ar²、R、R¹、R²、R³、R^{3'} および R⁴ は、請求項 1 に定義されているとおりである)。

【請求項 3】

式 I b-1 d を有する請求項 2 に記載の化合物：

【化 3】



I b-1 d

10

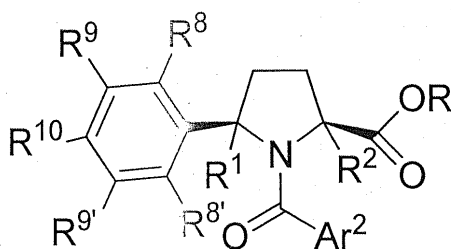
あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 および R は請求項 1 に定義されているとおりである)。

【請求項 4】

式 I b-1 e を有する請求項 3 に記載の化合物：

【化 4】



I b-1 e

20

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Ar^2 、 R^1 、 R^2 および R は、請求項 1 に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、アルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と $R^{9'}$ または $R^{9'}$ と $R^{8'}$ のうちの 1 つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒に、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された 1 つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている)。

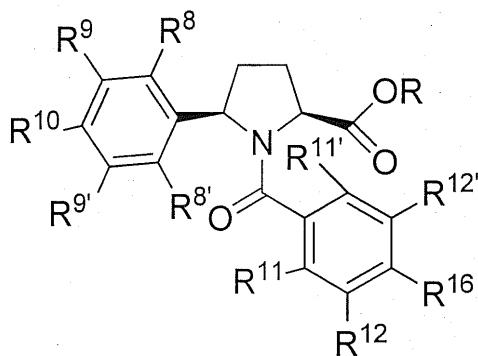
30

40

【請求項 5】

式 I b-1 g を有する請求項 4 に記載の化合物：

【化 5】



I b-1 g

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、請求項4に定義されているとおりであり、

R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒にあって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニ

10

20

30

40

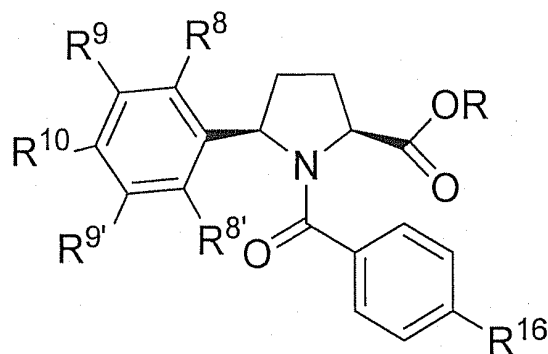
50

ルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている)。

【請求項6】

式I b-1 g 1を有する請求項5に記載の化合物：

【化6】



I b-1 g 1

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

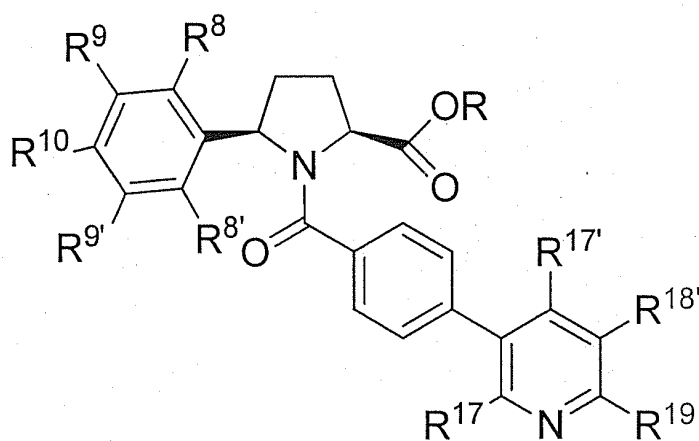
R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり、

R¹⁶は、請求項5に定義されているとおりである)。

【請求項7】

式I b-1 g 1 aを有する請求項6に記載の化合物：

【化7】



I b-1 g 1 a

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり、

R¹⁷、R^{17'}、R^{18'}およびR¹⁹は独立して、H、ハロ、シアノ、アルキル、

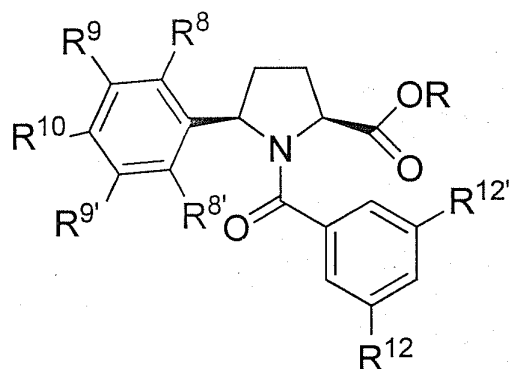
ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、アラールキルオキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される)。

【請求項 8】

式 I b-1 g 2 を有する請求項 5 に記載の化合物：

10

【化 8】



20

I b-1 g 2

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

R は、請求項 1 に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'} および R¹⁰ は、請求項 4 に定義されているとおりであり

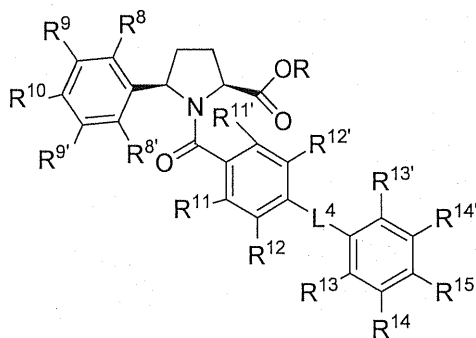
30

R¹² および R^{12'} は、請求項 5 に定義されているとおりである)。

【請求項 9】

式 I b-1 h を有する請求項 5 に記載の化合物：

【化 9】



40

I b-1 h

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

R は、請求項 1 に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'} および R¹⁰ は、請求項 4 に定義されているとおりであり

50

、
 L^4 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、フルオロもしくはメチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された $-O-C_1 \sim C_3$ アルキレンまたは $-C_1 \sim C_3$ アルキレン $-O-$ であり、

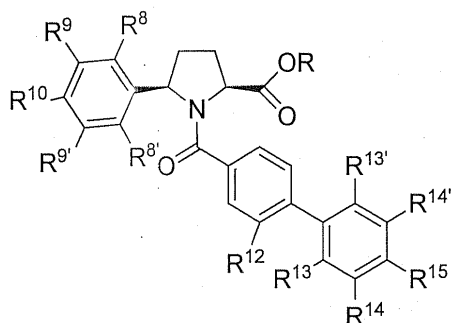
R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} および $R^{12'}$ は、請求項5に定義されているとおりであり、

、
 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は独立して、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される)。

【請求項10】

式I b-1 h 1を有する請求項9に記載の化合物：

【化10】



I b-1 h 1

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

R は、請求項1に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、請求項4に定義されているとおりであり、

、
 R^{12} 、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は、請求項9に定義されているとおりである)。

【請求項11】

式I b-1 h'を有する請求項5に記載の化合物：

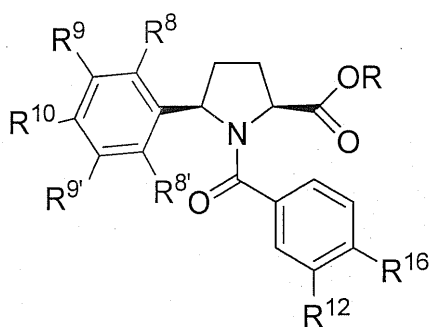
10

20

30

40

【化 1 1】



I b - 1 h'

10

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

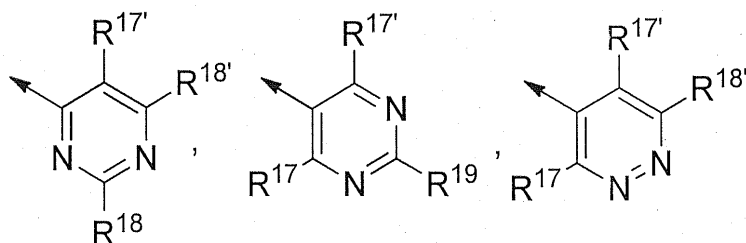
R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり、

R¹²は、請求項5に定義されているとおりであり、

R¹⁶は、以下からなるヘテロアリール部分の群から選択され：

20

【化 1 2】



30

式中、

矢印はフェニル環への結合点を示し、

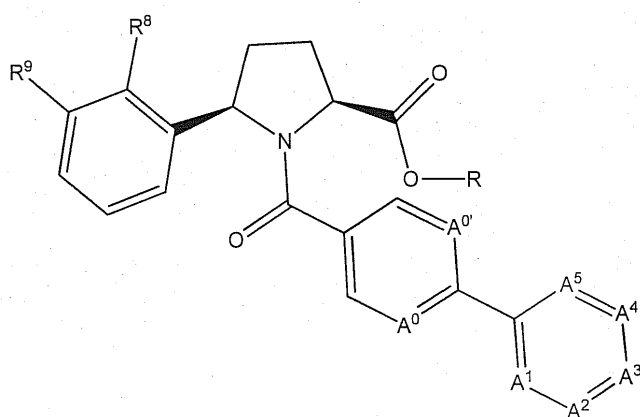
R¹⁷、R^{17'}、R¹⁸、R^{18'}およびR¹⁹は独立して、H、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される)。

40

【請求項 1 2】

式 I b - 1 h' を有する請求項 5 に記載の化合物：

【化 1 3】



I b-1 h”

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

R^8 は F または Cl であり、 R^9 は H であるか、 R^8 および R^9 はどちらも F であり、

R は、H、メチル、エチルまたは tert-ブチルであり、

A^0 、 $A^{0'}$ 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 は、以下の組み合わせ 1～24 から
選択される)

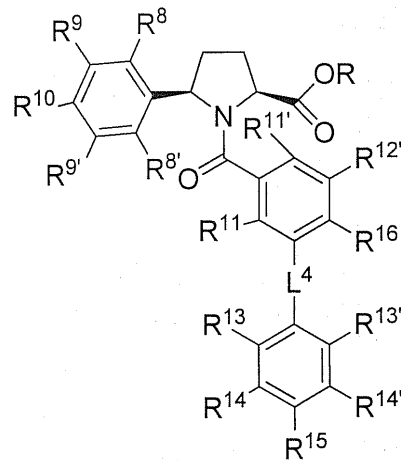
【表 1】

組み合わせ 番号	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

【請求項 1 3】

式 I b-1 i を有する請求項 5 に記載の化合物：

【化 1 4】



I b - 1 i

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

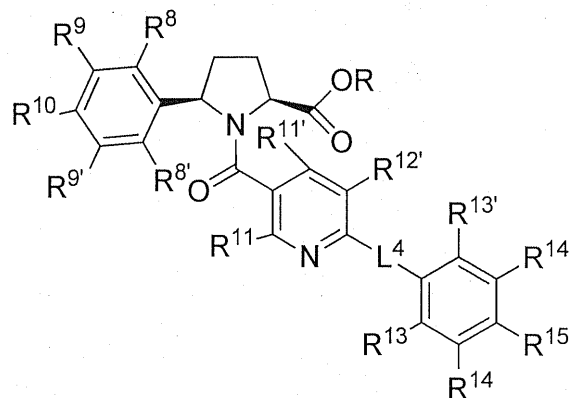
R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり

L⁴、R¹¹、R^{11'}、R^{12'}、R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵は、請求項9に定義されているとおりであり、
R¹⁶は、請求項5に定義されているとおりである)。

【請求項 1 4】

式 I b - 1 j を有する請求項 4 に記載の化合物：

【化 1 5】



I b - 1 j

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり

L⁴、R¹¹、R^{11'}、R^{12'}、R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵は、請求項9に定義されているとおりである)。

【請求項 1 5】

式 I b - 1 k を有する請求項 4 に記載の化合物：

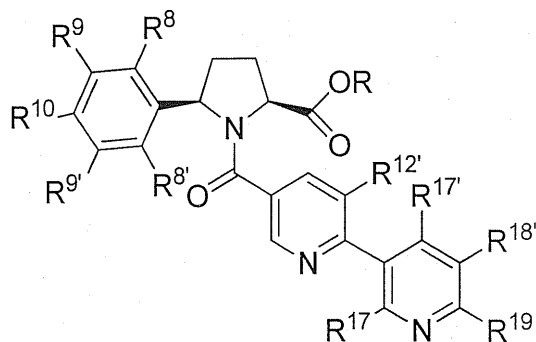
10

20

30

40

【化 1 6】



I b-1 k

10

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり

、R^{12'}は、H、フルオロ、クロロ、CF₃、メチルまたはメトキシであり、

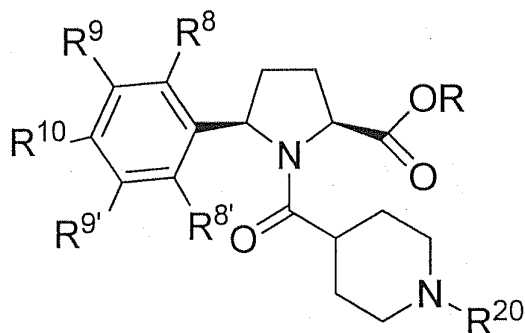
R¹⁷、R^{17'}、R^{18'}およびR¹⁹は独立して、H、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、アルコシアルキル、アルコシ、シクロアルキルアルキルオキシ、ハロアルコシ、アルコシアルコシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択される)。

20

【請求項 1 6】

式 I b-1 l を有する請求項 4 に記載の化合物：

【化 1 7】



I b-1 l

30

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

Rは、請求項1に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、請求項4に定義されているとおりであり

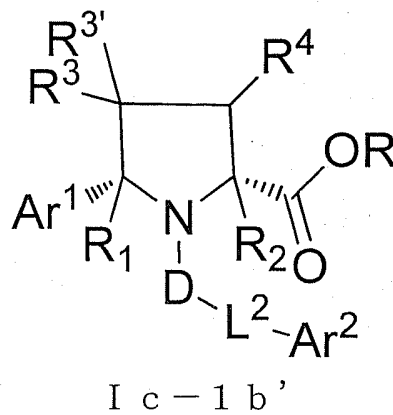
40

、R²⁰は、アリールもしくはヘテロアリールであり、前記アリールもしくはヘテロアリールのそれぞれが、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、1つのクロロで任意に置換されたフェニル、アルコシ、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の置換基で任意に置換されている)。

【請求項 1 7】

式 I c-1 b' を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 1 8】



10

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、

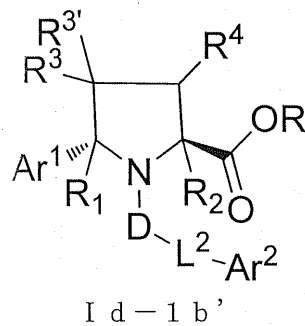
D、L²、Ar¹、Ar²、R、R¹、R²、R³、R^{3'} および R⁴ は、請求項 1 に定義されているとおりである)。

【請求項 1 8】

式 I d - 1 b ' を有する請求項 1 に記載の化合物：

20

【化 1 9】



30

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

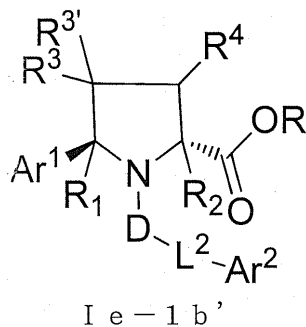
(式中、

D、L²、Ar¹、Ar²、R、R¹、R²、R³、R^{3'} および R⁴ は、請求項 1 に定義されているとおりである)。

【請求項 1 9】

式 I e - 1 b ' を有する請求項 1 に記載の化合物：

【化 2 0】



40

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物

(式中、D、L²、Ar¹、Ar²、R、R¹、R²、R³、R^{3'} および R⁴ は、請

50

求項 1 に定義されているとおりである)。

【請求項 20】

以下からなる群から選択される請求項 1 に記載の化合物：

【表 2】

1	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' -メトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
2	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' -メチル - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3	(2 S, 5 R) - 1 - (3 - ((4-クロロベンジル) オキシ) - 5-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	10
4	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' -フルオロ - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
5	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4' -メチル - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
6	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-5-フェネトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
8	(2 S, 5 R) - 1 - ([1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	20
9	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3 - (3, 3-ジフェニルプロポキシ) - 5-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
10	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' -フルオロ - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
11	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' -メチル - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
12	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-5 - ((4 - (メチルスルホニル) ベンジル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	30
13	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' -メトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
14	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
15	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (フェノキシメチル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	40
16	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - ((2-フルオロベンジル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
17	(2 S, 5 R) - 1 - (3-クロロ-5-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
18	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4' -フルオロ - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	

- 1 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フェネトキシベン
ゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 2 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3, 5 - ジエトキシベ
ンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 2 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - フェネトキシベン
ゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 2 4 (2 S) - 1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 4 - ベンジル
- 5 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 2 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (1, 2, 3, 4 - テト
ラヒドロナフタレン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 2 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - イソブチルベンゾ
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 2 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2, 2 - ジフルオロベ
ンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 6 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボ
ン酸
- 2 8 (2 S, 5 R) - 1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - フ
ェニルピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 2 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 5 - メ
トキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - フェニルニコチノ
イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 5 - (2
- メトキシエトキシ) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3' - メトキシ - [1,
1' - ビフェニル] - 3 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 3 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 5 - (ト
リフルオロメチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (1 - (4 - メトキシフ
ェニル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボニル) ピロリジン -
2 - カルボン酸
- 3 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - イソプロポキシベ
ンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - ((3, 5 - ジメチ
ルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メトキシベンゾイル) ピロ
リジン - 2 - カルボン酸 40
- 3 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1

	H-インデン-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
38	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
39	(2S, 5R) - 1 - (3-(ベンジルオキシ)ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
40	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
41	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フェニルピリミジン-5-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	10
42	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
43	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
44	4-((2S, 5R) - 2-カルボキシ-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-1-カルボニル) - 2, 6-ジメトキシピリミジン-1-イウムギ酸塩	20
46	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
47	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (3-クロロピリジン-2-イル) ピロリジン-2-カルボン酸	
48	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
49	(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	30
50	(2S, 5R) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	
51	(S) - 5 - ([1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
53	(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	40
54	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (ピロリジン-2-イル) ピロリジン-2-カルボン酸	

- 5 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-フェニルピコリノ
イル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 5 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾ
イル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 5 9 (2 R, 5 S) - 1 - ([1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5-フ
ェニルピロリジン-2-カルボン酸
- 6 2 (2 S, 5 R) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-メトキシフェ
ニル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 6 3 (2 R, 5 S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイ
ル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 6 4 (2 R, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイ
ル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 6 5 (2 S) - 5 - (4-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピ
ロリジン-2-カルボン酸
- 6 6 (2 S) - 5 - ([1, 1' -ビフェニル] - 4-イル) - 1 - (3-メトキシ
ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 6 7 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-
2-カルボン酸 (2 S, 5 R) - メチル
- 6 9 (2 S) - 5 - シクロヘキシル-1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン
- 2-カルボン酸
- 7 1 (2 S, 5 S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジメトキシベ
ンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 7 2 (2 S, 5 R) - 5 - ([1, 1' -ビフェニル] - 2-イル) - 1 - (3-メ
トキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 7 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6-フェニルピリミジ
ン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 7 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6- (2-フルオロフ
ェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 7 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6- (2-クロロフェ
ニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 7 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6- (2-メトキシフ
ェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 7 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6- (3-フルオロフ
ェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 8 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6- (3-メトキシフ
ェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 8 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 8 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 8 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピリミジン - 5 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 8 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 - メチル - 6 - フェニルニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 8 5 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 8 6 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 8 7 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 8 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 8 9 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((4 - クロロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 9 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((4 - フルオロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 9 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((4 - メトキシフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 9 2 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((2 - クロロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 9 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((2 - メトキシフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 9 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 9 5 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((3 - クロロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40
- 9 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((p - トリルオキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 9 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((3 - メトキシベ

- ンジル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 98 (2S, 5R) -1-(4-((3-クロロベンジル) オキシ) ベンゾイル) -5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 99 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-((3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 100 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-((3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) メトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 101 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 102 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(ピリジン-4-イルメトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 103 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(ピリジン-3-イルメトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 104 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 105 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(イソオキサゾール-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 106 (2S, 5R) -1-(4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ベンゾイル) -5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 107 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(5-(p-トリル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 108 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(5-オキソ-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 109 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(5-メチル-3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 110 (2S, 5R) -1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) -5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 111 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(オキサゾール-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 112 (2S, 5R) -5-(2-クロロフェニル) -1-(4-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 1 1 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2', 5' - ジクロロ -
[1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 1 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 5
- イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 1 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (フラン - 3 - イ
ル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 1 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (6 - メトキシピ
リジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 1 1 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (3 - フルオロピ
リジン - 4 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 1 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン - 3 -
イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 1 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (6 - (ジメチル
アミノ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン - 4 -
イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 1 2 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (6 - メチルピリ
ジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - メトキシピ
リジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - メトキシ - [1,
1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - シアノ - [1,
1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 1 2 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (4 - メトキシピ
リジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 6 (2 S, 5 R) - 1 - (4' - クロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カル
ボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 7 (2 S, 5 R) - 1 - (3' - クロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カル
ボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 8 (2 S, 5 R) - 1 - (2' - クロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カル
ボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 2 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - (メチルスルホ
ンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 -
カルボン酸 40

- 130 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 131 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 132 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ナフタレン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 133 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 5' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 134 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - ヒドロキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 135 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 136 (2S, 5R) - 1 - (2' - (ベンジルオキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 137 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - フェノキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 138 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - イソプロポキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 139 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - イソブトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 140 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (シクロプロピルメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 141 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - ((4-フルオロベンジル) オキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 142 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-クロロピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 143 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 144 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-クロロピリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 1 4 5 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 4 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 4 7 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 4 8 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 1 4 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (チオフェン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 5 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - シクロヘキシルベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 5 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - (メチルスルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 5 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - (メチルスルホニル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 1 5 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 5 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - フェノキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 5 7 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - ベンジルベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 1 5 8 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - ベンゾイルベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 5 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 6 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 6 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40
- 1 6 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 1 6 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

- 164 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-モルホリノ
ピリジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 165 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - (ピペリジ
ン-1-イル) ピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボ
ン酸
- 168 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (シクロヘキサンカルボ
ニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 172 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4-メチルピペ
リジン-1-イル) - 3-ニトロベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 173 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-オキソピペ
リジン-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 174 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-4-モル
ホリノベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 175 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピペリジン-1
-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 176 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-モルホリノベンゾ
イル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 177 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノフェ
ニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 178 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4-クロロフェ
ニル) シクロヘキサンカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 179 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-フェニルシクロヘ
キサンカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 184 (2R, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1,
1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 189 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6 - (2-フルオロフェ
ニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 191 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-メトキシ-6-フェ
ニルニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 192 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシフェ
ノキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 193 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3-メトキシピリ
ジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸

10

20

30

40

- 194 (2S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' -
ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 4, 4 - ジメチルピロリジン - 2 - カルボン
酸
- 195 (2S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' -
ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸
- 196 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2 - メトキシ - [1, 1' -
ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 197 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - シアノ - [1, 1' -
ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 198 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 6' - ジメトキシ
- [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 199 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4' - ジクロロ -
[1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 200 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (トリフルオロメ
チル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボ
ン酸 20
- 201 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2, 2' - ジメトキシ -
[1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 202 (2S, 5R) - 1 - (4' - クロロ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニ
ル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボ
ン酸
- 203 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4-メトキシピリ
ミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 204 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4' - ジメトキシ
- [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 205 (2S, 5R) - 1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (ピ
リジン - 3 - イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 206 (2R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1,
1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 207 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-フェニル - 1H-ベ
ンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 208 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル]
- 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチル 40
- 211 (2S, 4S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル)
- 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリ
ジン - 2 - カルボン酸

- 2 1 7 (2 S, 4 S, 5 S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' -メトキシ-
[1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) - 4 - (フェニルスルホニル) ピ
ロリジン-2-カルボン酸
- 2 2 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4-シアノ-1 - (2' -メト
キシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン
酸
- 2 2 1 (2 S, 3 R, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 3-シアノ-1 - (2'
-メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カ
ルボン酸 10
- 2 2 4 (2 S, 5 R) - 1 - (2-クロロ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニ
ル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 2 5 (2 S, 5 R) - 1 - (2' -クロロ-2-メトキシ- [1, 1' -ビフェニル]
- 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 2 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (2-メトキシエ
トキシ) - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カル
ボン酸 20
- 2 2 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4- (2-メチルチオフ
ェン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 2 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 6' -ジクロロ-
[1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 2 9 (2 S, 5 R) - 1 - (2' -クロロ-4' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニ
ル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボ
ン酸
- 2 3 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4- (ピ
リミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 2 3 1 (2 S, 5 R) - 1 - (2' -カルバムイミドイル- [1, 1' -ビフェニル]
- 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 3 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2' -メトキシ- [1,
1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 3 3 (2 S, 5 R) - 1 - (2' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カル
ボニル) - 5 - (o-トリル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 2 3 4 (2 S, 5 R) - 1 - (2' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カル
ボニル) - 5 - (2-メトキシフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 2 3 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (メトキシメチル)
- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 236 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 237 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4 - (2-メトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 238 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メトキシピラジン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 239 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - (2-メトキシエトキシ) ピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 240 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3-メトキシピラジン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 241 (2S, 5R) - 1 - (4 - (2-クロロ-4 - (ジメチルアミノ) ピリミジン-5-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 242 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 243 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 244 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 245 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4 - (2-メトキシピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 246 (2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 247 (2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 248 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 249 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 251 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-フェニルピラジン-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 252 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-メトキシ-6 - (2-メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 253 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メトキシピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 254 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリダジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 255 (2S, 5R) - 1 - (4 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 256 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4 - (p-トリル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 257 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 258 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシフェニル) ピペラジン-1-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 259 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-メトキシピリミジン-5-イル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 260 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4-メトキシピリミジン-5-イル) ピペラジン-1-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 261 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4 - (4-メチルピペリジン-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 262 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4 - (1-メチルピペリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 263 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-シアノー [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 264 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-イソプロトキシ [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 265 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4-ジクロロピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 266 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 267 (2S, 5R) - 1 - (4 - (2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 268 (2S, 3S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 3-メチルピロリジン-2-カルボン酸 40
- 269 (2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 270 (2S, 5R) - 1 - (2' - (2-アミノ-2-オキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 271 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2 - (シクロプロピルメトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 272 (2S, 5R) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - フェニルピロリジン-2-カルボン酸 10
- 273 (2S, 5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 274 (2S, 5R) - 5 - (4-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 275 (2S, 5R) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 276 (2S, 5R) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 278 (2S, 5R) - 4-アセチル-5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 279 (2S, 4S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 280 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 281 (2S, 5R) - 5 - シクロヘキシル-1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 283 (2S, 5R) - 1 - (4 - (2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 284 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3-メトキシピリジン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 285 (2R, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 286 (2S, 5S) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 287 (2R, 5S) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 288 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2 - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 289 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4' - ジフルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 290 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 291 (2S, 5R) - 5 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 292 (2S, 5R) - 5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 293 (2S, 5R) - 5 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 294 (2S, 5R) - 5 - イソブチル - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 295 (2S, 5R) - 5 - イソプロピル - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 296 (2S, 5R) - 1 - (3-クロロ - 4 - (ピリミジン - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 297 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 298 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - フルオロ - 4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 299 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4' - フルオロ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 300 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-エトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 301 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-イソプロポキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 302 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40
- 303 (2S, 5R) - 1 - (3-クロロ - 4 - (2-メトキシピリミジン - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

- 304 (2S, 5R) - 1 - (3-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル) ベンゾイル)
- 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 305 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4-シアノ-1 - (2'-メト
キシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 3-メチルピロリジン-
2-カルボン酸
- 306 (2S, 4S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4-シアノ-1 - (2'
-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 4-メチルピロリ
ジン-2-カルボン酸 10
- 307 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 3'-ジメトキシ
-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 308 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 4'-ジメトキシ
-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 309 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 3', 4'-トリメ
トキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボ
ン酸
- 310 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 3', 6'-トリメ
トキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボ
ン酸 20
- 311 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 5'-ジメトキシ
-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 312 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 5'-ジメトキシ
-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 313 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-イソプロピル-[1,
1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 314 (2S, 5R) - 1 - (2, 2'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4
-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 315 (2S, 5R) - 1 - (2-フルオロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニ
ル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カル
ボン酸
- 316 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-2'-メ
トキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボ
ン酸 40
- 318 (2S, 5R) - 5 - シクロペンチル-1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビ
フェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 319 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-エチル-[1, 1'
-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 3 2 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6 - ジメチル
ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 2 1 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (2, 4 - ビス (ベンジルオキシ) ピリミジン - 5
- イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン
酸
- 3 2 2 (2 S, 5 R) - 1 - ([1, 1' : 4', 1'' - テルフェニル] - 4 - カルボニ
ル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 2 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - プロピル - [1,
1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 3 2 4 (2 S, 5 R) - 1 - (4' - (tert - ブチル) - [1, 1' - ビフェニル]
- 4 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 2 5 (2 S, 5 R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5
- イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン
酸
- 3 2 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (5 - (2 - メトキシフェ
ニル) ピラジン - 2 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 3 2 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (4
- メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 2 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (6
- メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 2 9 (2 S, 5 R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル)
ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 3 0 (2 S, 5 R) - 1 - (3 - クロロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)
ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 3 3 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (1 - (4 - (4 - クロロ
フェニル) チアゾール - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン -
2 - カルボン酸
- 3 3 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (5 - メトキシ - 6 - (2
- メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 3 3 (2 S, 5 R) - 1 - (1 - (ベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) ピペリジ
ン - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン
酸 40
- 3 3 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (ピ
ロリジン - 1 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 3 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (5 - メトキシ - 6 - (2
- メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

- 336 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 337 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 338 (2S, 5R) - 5 - (2-ブロモフェニル) - 1 - (2' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 339 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' -シアノ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 340 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' -シアノ-2' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 341 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' -シアノ-2', 4' -ビス (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 342 (2S, 5R) - 1 - (3' -アミノ-2' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 343 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' -メチル-3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 344 (2S, 5R) - 1 - (3' -アセトアミド-2' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 345 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5' -シアノ-2' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 346 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5' -シアノ-2' -メチル- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 347 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 348 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 349 (2S, 5S) - 5 - イソペンチル-1 - (2' -メトキシ- [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸

- 350 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - 4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 351 (2S, 5R) - 1 - (4' - アセトアミド - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 352 (2S, 5R) - 1 - (3' - カルバムイミドイル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 353 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3' - ((E) - N' - ヒドロキシカルバムイミドイル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 354 (2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - 4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 355 (2S, 5R) - 5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン - 3-イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 356 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ - 4 - (5-メトキシピリジン - 3-イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 357 (2S, 5R) - 1 - (4' - アミノ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 358 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 3, 6' - トリメトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 359 (2S, 5R) - 1 - (3' - カルバモイル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 360 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5' - シアノ - 2', 3' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 361 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - シアノ - 4', 5' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 362 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 4', 5' - トリメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40

- 3 6 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (シアノメチル) - 4', 5' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 6 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 4' - ジシアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 6 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5' - シアノ - 2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 3 6 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ - 3', 4' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 6 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン - 3-イル) - 3-フルオロベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 6 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-フルオロ - 4 - (6-メトキシピリジン - 3-イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 3 6 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 7 0 (2 S, 5 R) - 1 - (1 - (2-クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 7 1 (2 S, 5 R) - 1 - (5' - シアノ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 3 7 2 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン - 3-イル) - 3-フルオロベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 7 3 (2 S, 5 R) - 1 - (3-フルオロ - 4 - (6-メトキシピリジン - 3-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 3 7 4 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (3, 6-ジメトキシピリダジン - 4-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40
- 3 7 5 (2 S, 5 R) - 1 - (3' - カルバモイル - 4' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

- 376 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 377 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-(モルホリノスルホニル)-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 378 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロ-4-(ピペリジン-1-イルスルホニル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 379 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-(N, N-ジエチルスルファモイル)-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 380 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-メチル-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 381 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 20
- 382 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 383 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-フルオロ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 384 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 385 (2S, 5R) - 1 - (1 - (5-クロロ-2-ニトロフェニル)ピペリジン-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 386 (2S, 5R) - 5 - (2-シアノフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 387 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸
- 388 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 40
- 389 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-3'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

- 390 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-2-フル
オロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン
酸
- 391 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ-4-
(メチルスルホンアミド) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン
-2-カルボン酸
- 392 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ-4-
メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 10
- 393 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - (メチルスル
ホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボ
ニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 394 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロフェニ
ル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 395 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-シアノフェニ
ル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 396 (2S, 5R) - 5 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ 20
- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 397 (2S, 5R) - 5 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ
- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 398 (2S, 5R) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ
- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 399 (2S, 5R) - 5 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ
- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 400 (2S, 5R) - 5 - ([1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) - 1 - (2'- 30
メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カル
ボン酸
- 401 (2S, 5R) - 1 - (2'-シアノ-4'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニ
ル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カル
ボン酸
- 402 (2S, 5R) - 5 - (4-シアノフェニル) - 1 - (2'-メトキシ- [1,
1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 403 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メチル-4- 40
(フェニルスルホニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾ
イル) ピロリジン-2-カルボン酸
- 404 (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-シアノ-4'-フ
ルオロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボ

ン酸

- 405 (2S, 5R) - 1 - (2' - クロロ - 5' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 406 (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - シアノ - 4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 407 (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - メトキシ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

10

- 410 (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (5 - シアノ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - メトキシニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 411 (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) - 5 - メトキシニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 412 (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 413 (2S, 5R) - 1 - (2' - シアノ - 4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 414 (2S, 5R) - 1 - (3' - シアノ - 4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 415 (2S, 5R) - 1 - (2' - クロロ - 5' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 416 (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

20

30

40

- 4 1 9 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 0 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 1 (2 S, 5 R) - 1 - (5' - シアノ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 2 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - 4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 10
- 4 2 3 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メチル - 3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 4 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (2' - メチル - 3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 20
- 4 2 5 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 6 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 7 (2 S, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 2 8 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 30
- 4 2 9 (2 S, 5 R) - 1 - (5' - シアノ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 3 0 (2 S, 5 R) - 1 - (5' - シアノ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 40
- 4 3 1 (2 S, 5 R) - 5 - (2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸
- 4 3 2 (2 S, 5 R) - 1 - (4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) - 3 - フルオロベンゾイル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも 1 種の薬学的に許容される担体、希釈液、賦形剤および／または補助剤とを含む医薬組成物。

【請求項 22】

請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物を含む薬。

【請求項 23】

2 型糖尿病、肥満症、混合型脂質異常症、糖尿病性脂質異常症、脂質異常症、高コレステロール血症、低 HDL コレステロール、高 LDL コレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、メタボリックシンドローム、シンドローム X、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症およびその続発症、狭心症、跛行、心臓発作、脳卒中、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝疾患の治療および／または予防に使用される請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

【請求項 24】

GPR43 受容体活性のモジュレータとして使用するための請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 25】

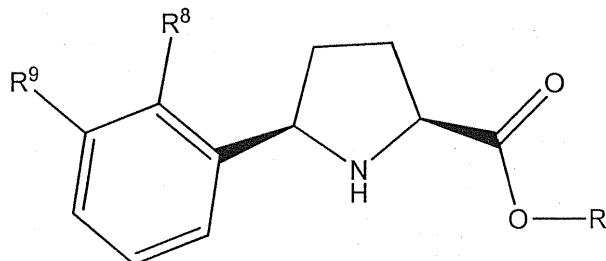
前記化合物が GPR43 受容体の活性作動薬もしくは部分作動薬である、請求項 24 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

【請求項 26】

式 E の化合物：

【化 21】



E

30

であって、式中、

R^8 は C1 または F であり、且つ R^9 は H であるか、 R^8 および R^9 はどちらも F であり、

R は、メチル、エチル、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチル、tert-ブチルジフェニルシリルであり、 R^8 が F である場合、R は tert-ブチルであり、

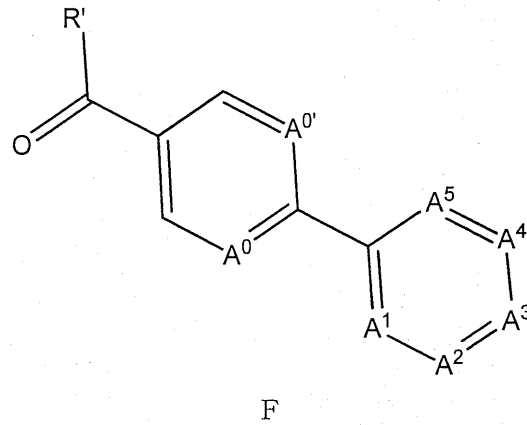
40

但し、前記化合物は、(2RS, 5SR)-5-(2-フルオロフェニル)-プロリン tert-ブチルエステルではない、化合物。

【請求項 27】

式 F の化合物：

【化 2 2】



(式中、

R' はOHまたはClであり、

A⁰、A^{0'}、A¹、A²、A³、A⁴およびA⁵は、以下の組み合わせ1～7、9、10、13～15、17～21、23および24から選択される)。

【表 3】

組み合わせ 番号	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

【請求項 2 8】

請求項 2 に記載の式 I b - 1 b' の化合物：

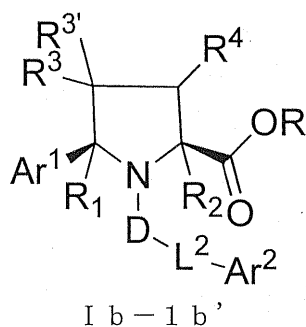
10

20

30

40

【化 2 3】



10

(式中、

Ar²は、請求項2に定義されているとおりであり、Ar¹は、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2,3-ジフルオロフェニルであり、R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴およびRは、Hであり、

DはC=Oであり、

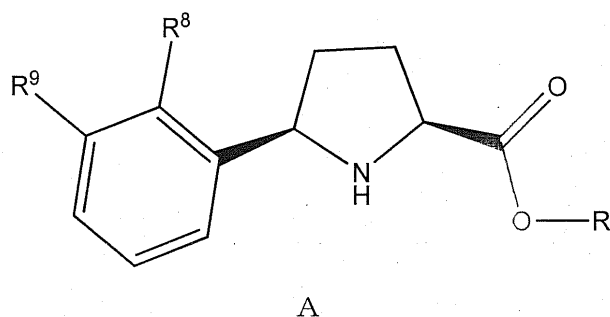
L²は単結合である)

の調製方法であって、

a) 式Aの化合物：

20

【化 2 4】



30

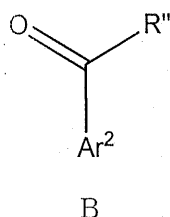
(式中、

R⁸はClまたはFであり、R⁹はHであるか、R⁸およびR⁹はどちらもFであり、

Rは、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチル、tert-ブチルジフェニルシリルである)と、

式Bの化合物：

【化 2 5】



40

(式中、

Ar²は、請求項2に定義されているとおりであり、

R''はClまたはOLであり、ここで、Lはカルボン酸活性化基である)

とをカップリングさせる工程と、その後の、

b) アルカリもしくは酸処理、水素化分解または工程a)で得られたエステル中間体の

50

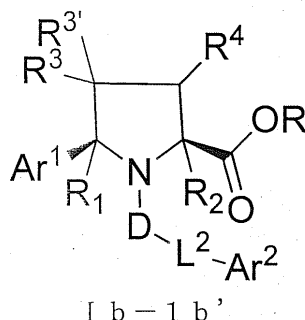
フッ化物による処理工程とからなり、

工程 b) の後に、任意で、式 I - 1 b' の化合物をその薬学的に許容される塩または溶媒和物に変換させる方法。

【請求項 29】

請求項 2 に記載の式 I b - 1 b' の化合物：

【化 26】



10

(式中、

Ar¹、R³、R^{3'}、R⁴は、請求項 2 に定義されているとおりであり、

R¹、R² および R は H であり、

D は C=O であり、

L² は単結合であり、

20

Ar² は、4' - (2 - メトキシ - 4 - メチルスルホニルアミド - 1, 1' - ビフェニル)、4' - (2 - メチル - 3 - メチルスルホニルアミノ - 1, 1' - ビフェニル)、4 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル、4 - (2, 6 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル、3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル、4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 5 - イル) フェニル、4' - (5 - シアノ - 2 - メトキシ - 1, 1' - ビフェニル)、4' - (5 - シアノ - 2 - メチル - 1, 1' - ビフェニル)、3 - フルオロ - 4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 5 - イル) フェニル、(4 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル)、(4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)、(3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)、(4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル)、(5 - メトキシ - 6 - フェニルピリジン - 3 - イル)、(4 - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル)、(2, 2' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)、(3 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル)、(4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) - 3 - メトキシフェニル)、(4' - アセトアミド - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)、(2' - シアノ - 4', 5' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル)、(6 - (2, 4 - ジメトキシフェニル) ピリジン - 3 - イル)、(4 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) フェニル)、(4 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) から選択される)

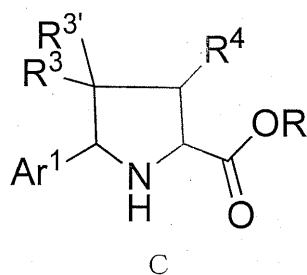
30

の調製方法であって、

a) 式 C の化合物：

40

【化 2 7】



10

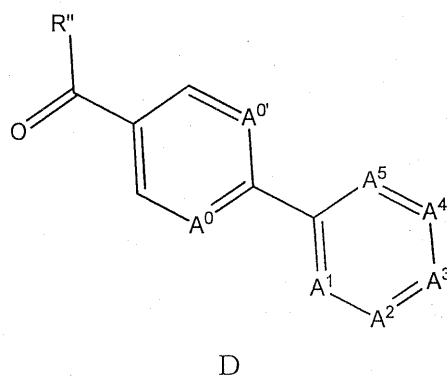
(式中、

Ar¹、R³、R^{3'}およびR⁴は、請求項2に定義されているとおりであり、

Rは、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチル、tert-ブチルジフェニルシリルである)と、

式Dの化合物：

【化 2 8】



20

(式中、

R''は、ClまたはOLであり、ここで、Lはカルボン酸活性化基であり、

A⁰、A^{0'}、A¹、A²、A³、A⁴およびA⁵は、以下の組み合わせ1～24から選択される)

30

【表 4】

組み合わせ 番号	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

とをカップリングさせる工程と、その後の

b) アルカリもしくは酸処理、水素化分解または工程 a) で得られたエステル中間体のフッ化物による処理工程と、

からなり、

工程 b) の後に、任意で、式 I - 1 b' の化合物をその薬学的に許容される塩または溶媒和物に変換させる方法。

【請求項 30】

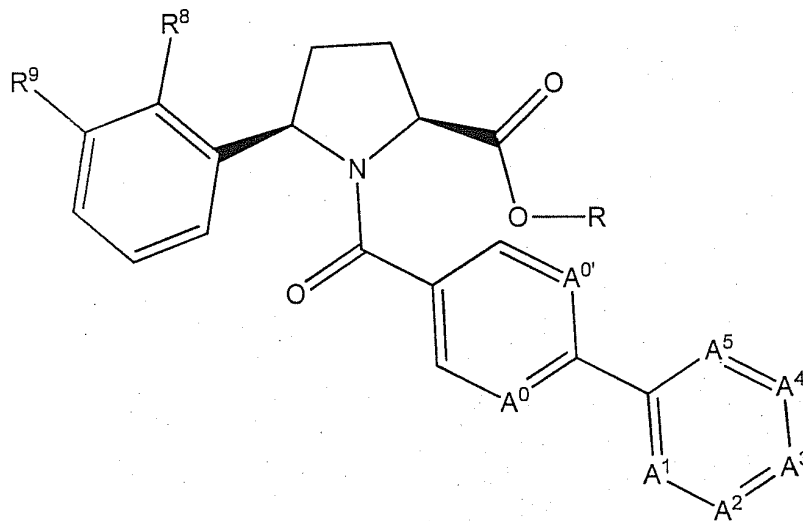
請求項 12 に記載の式 I b - 1 h " の化合物：

10

20

30

【化 2 9】



I b-1 h''

(式中、

R^8 は F または Cl であり、 R^9 は H であるか、 R^8 および R^9 はどちらも F であり、
 R は H であり、

A^0 、 $A^{0'}$ 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 は、以下の組み合わせ 1 ~ 24 から
 選択される)

【表 5】

組み合わせ 番号	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

の調製方法であって、

a) 請求項 28 に記載の式 A の化合物を請求項 29 に記載の式 D の化合物とカップリングさせる工程と、

b) アルカリもしくは酸処理、加水分解、水素化分解または工程 a) で得られたエステル中間体のフッ化物による処理工程と、

からなり、

工程 b) の後に、任意で、式 I b-1 h" の化合物をその薬学的に許容される塩または溶媒和物に変換させる方法。

【請求項 3 1】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 3】

(2 S, 5 R) - 1 - (3 - ((4-クロロベンジル) オキシ) - 5-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 4】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 5】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (シクロプロピルメトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 6】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 7】

(2 S, 5 R) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 8】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3 9】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 0】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 1】

(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-3', 4'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項 1 に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4 2】

(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) - 3-フルオロベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項43】

(2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) - 3-フルオロベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項44】

(2S, 5R) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸である請求項1に記載の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項45】

以下から選択される化合物：

【表6】

408	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸；	
409	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸；	20
417	(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸；および	
418	(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸；	

あるいはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、Gタンパク質共役受容体43（GPR43）作動薬もしくは部分作動薬であり、特に、2型糖尿病や、この疾患に伴うことが多い、脂質異常症などの脂質障害、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症およびその続発症を含む病気の治療および／または予防において治療用化合物として有用な新規な化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグに関する。

【背景技術】

【0002】

正常条件下では、遊離脂肪酸（FFA）は、様々な代謝経路でエネルギー源として利用されることによって、および／または心臓、肝臓、骨格筋、脂肪細胞および脾臓などの異なる組織でシグナル伝達分子として機能することによって、非常に多くの生理学的プロセスに参与している（Newsholme et al., Biochem. J., 80 pp 655-662, 1961; Prentki et al., Endocrine Reviews, PubMed print ahead, 2008）。FFAのうち、短鎖脂肪酸（SCFA、炭素長C2～C6）は、消化管内繊維の嫌気性細菌発酵中に生成される（Sellin et al., News. Physiol. Sci., 14, pp 58-64, 1999）。長鎖脂肪酸（LCFA、炭素長C14～C24）は、脂肪組織および肝臓からの食物取り込みの産物である（Mc

10

20

30

40

50

Arthur et al., J. Lipid. Res., 40, pp 1371-1383, 1999)。

【0003】

肥満症は、2型糖尿病(T2D)および脂質異常症などの破壊的な病態に伴って益々高まっている世界的な公衆衛生問題である(Wild et al., Diabetes Care 27, pp 1047-1053, 2004)。脂質異常症は、高レベルのトリグリセリドおよび／またはLDL(悪玉コレステロール)または低レベルのHDL(善玉コレステロール)を特徴とする。脂質異常症は、心血管疾患の主要な独立危険因子である。FFAがこれらの疾患の調節および／または発生に関与していることはかなり前から示唆されている(Fraze et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 61, pp 807-811, 1985)。食物繊維の規則的な摂取には、血漿コレステロールおよびトリグリセリドレベルの低下などのいくつかの有益な代謝効果があることが十分に確立されている(Anderson et al., J. Am. Coll. Nutr., 23, pp 5-17, 2004)。具体的には、食物繊維は、SCFAの内因性レベルを増加させ、それにより、ラットでは、コレステロール合成の抑制および耐糖能の向上が生じ(Berggren et al., Br. J. Nutr., 76, pp 287-294, 1996)、糖尿病マウスモデルでは、高血糖の低下が生じる(Sakakibara et al., Biochem. Biophys. Res. Com., 344, pp 597-604, 2006)ことが分かっている。

【0004】

T2Dおよび脂質異常症に対処するために薬物療法を利用することができる。具体的には、スタチン、フィブラートおよびニコチン酸またはそれらの組み合わせは、脂質異常症の第1の選択療法として考えられることが多いが、メトホルミン、スルホニル尿素およびチアゾリジンジオンは、広く用いられている種類の三大経口用抗糖尿病薬である(Tenbaum et al., Cardiovascular Diabetology, 5, pp 20-23, 2006)。これらの治療法は、それらの使用が普及しているにも関わらず、一般によくある副作用または長期的な使用後の有効性の欠如のために懸念されている。さらに、T2D、脂質異常症および関連する代謝疾患に罹患している患者集団が増加しているため、この治療薬市場に新しい商品が求められている。

【0005】

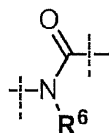
FFAの受容体として同定されているGPR40およびGPR41を含むGPR43(FFA2Rとも呼ばれている)は、Gタンパク質共役受容体(GPCR)のサブファミリーに属している(Le Poul et al., J. Biol Chem. 278, 25481-489, 2003; Covington et al., Biochemical Society transaction 34, 770-773, 2006)。この3つのファミリーメンバーは、30~40%の配列同一性を共有すると共に、異なる脂肪酸炭素鎖長に対する特異性を有し、SCFA(短鎖脂肪酸:炭素数6以下の分子)は、GPR41およびGPR43を活性化させ、中鎖および長鎖脂肪酸(MCFA、LCFA)はGPR40を活性化させる(Rayasam et al., Expert Opinion on therapeutic targets, 11 661-671, 2007)。C2酢酸およびC3プロピオン酸は、GPR43の最も強力な活性化因子である。GPR43は、主にGqタンパク質に共役しているが、それがGi/o経路にも共役可能であるといういくつかの証拠が存在する。

【0006】

GPR43は脂肪細胞で強く発現される。国際公開第2006/036688A2号に示されているように、GPR43は、前糖尿病状態において膵臓β細胞で過剰発現されることを示唆する証拠もある。最近の論文では、膵島でのGPR43の発現が確認されている(Ahren, Nature Reviews, 8 pp 396-385; 2009; Regard et al., J. Clin. Invest., 117

アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基が、それらが結合しているシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基と一緒にシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル部分を形成していても、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、
 L^1 は、単結合、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_3$ アルキニレンであり、それらのそれぞれが、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、
 R^1 は、H、直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、
 E は、N、 $C-R^5$ （式中、 R^5 はH、直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_1 \sim C_4$ アルキルである）であり、
 D はCOであるか、またはDは、

【化2】



であり、ここで、Dは、窒素またはカルボニルのいずれか一方がEに結合されており、Eが $C-R^5$ である場合、 R^6 は、H、アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アル

10

20

30

40

50

キニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルであり、

L^2 は、単結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_3$ アルキニレンであり、それらのそれぞれが、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、

Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アリールカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基が、それらが結合しているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基と一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル部分を形成していても、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、フルオロ基で任意に置換されたアラルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソ、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシ

10

20

30

40

50

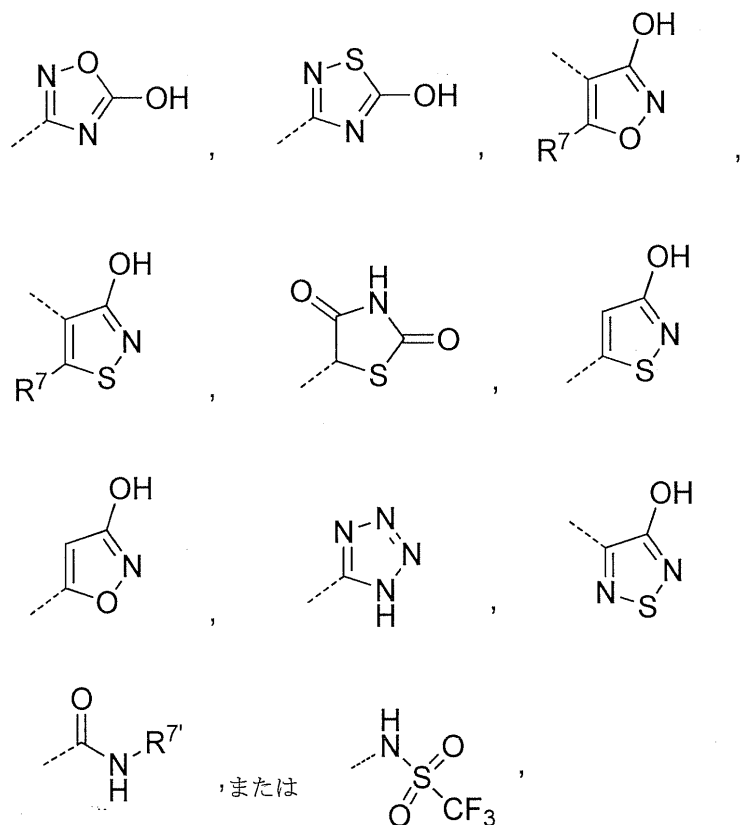
アルコキシ、アルコシアルキルおよびハロアルコシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、

R^2 はHであり、

L^3 は、単結合、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンであり、それらのそれぞれが、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、ヒドロシアルキル、アルコシアルキルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、

Zは、 $-COOR$ 、

【化3】



からなる群から選択され、

式中、RはHまたは直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル、アリール、アシルオキシアルキル、ジオキソレンであり、 R^7 は、H、メチルまたはエチルであり、 $R^{7'}$ は、ヒドロキシル、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_2$ シクロプロピルまたは $-SO_2CF_3$ であり、

点線で表されている結合は、存在していないか存在しており、

R^3 は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコシアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アセチル、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリ

ルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノであるか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、

R^3 は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、点線が存在する場合、 R^3 は存在せず、

R^4 は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノであるか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルフ

10

20

30

40

50

アモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、点線が存在しない場合、 R^4 は R^3 と一緒にあって、ハロ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシまたはハロアルコキシから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されたシクロプロパン環を形成しており、

$R^{4'}$ は、H、 $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、点線が存在する場合、 $R^{4'}$ は存在していないが、

但し、式(I)の化合物は、

- 1-ベンゾイル-5-メシチルピロリジン-2-カルボン酸(2S)-メチル、
 1-ベンゾイル-5-(2,4,6-トリエチルフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2S)-メチル、
 (2S,5S)-1-ベンゾイル-5-メシチルピロリジン-2-カルボン酸、
 1-ベンゾイル-5-プロピルピロリジン-2-カルボン酸(2S)-メチル、
 1-ベンゾイル-5-プロピルピロリジン-2-カルボン酸(2S,5S)-メチル、
 1-ベンゾイル-5-プロピルピロリジン-2-カルボン酸(2S,5R)-メチル、
 (2S,5R)-5-(tert-ブチル)-1-(4-フェニルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸、
 5-(tert-ブチル)-1-(4-フェニルブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸(2S,5R)-メチル、
 (2R,5R)-1-(4-ブロモチオフェン-2-カルボニル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸、
 (2R,5S)-1-(3-ブロモ-2,6-ジメトキシベンゾイル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸、
 2-[(2R,5S)-2-エトキシカルボニル-5-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル]インドリン-1-カルボン酸tert-ブチル、
 (2R,5S)-1-(1-tert-ブトキシカルボニルインドリン-2-カルボニル)-5-フェニル-ピロリジン-2-カルボン酸、
 1-[7-(4-tert-ブチル-フェノキシ)-1-シクロペンチルメチル-イソキノリン-3-カルボニル]-(5R)-フェニル-ピロリジン-(2S)-カルボン酸
 ではない。

【0010】

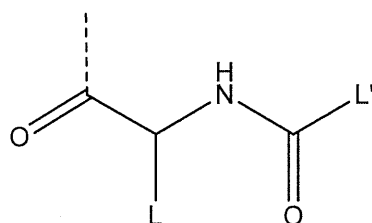
有利なことに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、式(I)に関して上に記載されているものであるが、
 但し、

Ar^2 は、フタラジン-6-イル、ピリド[2,3-d]ピリダジン-2-イル、ピリド[2,3-d]ピリダジン-3-イルまたはピラジノ[2,3-d]ピリダジン-2-イルではなく、かつ/または

R^3 および R^4 のそれぞれは、点線として表されている結合が存在しない場合、二環式ヘテロアリール基によって6位で置換されたピリミド-2-イルアミノ基ではなく、かつ/または

R^3 は、一置換されたヒドロキシメチルではなく、かつ/または
 $D-L^2-Ar^2$ 部分は、

【化4】



(式中、LはHまたはアルキルであり、L'は、フェニル、ナフチル、インドリル、キノリル、フェニルアミノから選択される)ではない。

【0011】

別の態様では、本発明は、本発明に係る少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を提供する。

【0012】

本発明は、GPR43モジュレータ、好ましくはGPR43作動薬もしくは部分作動薬としての上記化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグの使用にも関する。

【0013】

本発明は、2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの非アルコール性脂肪性肝疾患の治療および／または予防方法であって、治療の有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、それを必要としている患者に投与することを含む方法をさらに提供する。好ましくは、当該患者は、温血動物、より好ましくはヒトである。

【0014】

本発明は、薬としての式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。好ましくは、上記薬を、2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)などの非アルコール性脂肪性肝疾患の治療および／または予防のために使用する。

【0015】

好ましい実施形態では、当該疾患は、2型糖尿病、脂質異常症などの脂質障害、高血圧症、肥満症またはアテローム性動脈硬化症およびその続発症である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

上記のとおり、本発明は、式Iの化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグに関する。

【0017】

好ましい式Iの化合物およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、以下の記載が全て独立して満たされている化合物であり、

点線は存在せず、EはNであり、かつ／または

L¹は単結合、好ましくは黒塗りの楔形として描かれている単結合であり、かつ／または

L³は単結合、好ましくは黒塗りの楔形として描かれている単結合であり、かつ／または

Zは、-COORからなる群から選択され、ここで、Rは式Iに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、ZはCOOHであり、かつ／または

R³は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、5員のヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラールキル、5員のヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコ

10

20

30

40

50

キシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アセチル、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノであるか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 R^3 は、H、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノアルキル、アリールアルキルオキシ、アセチル、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイルアルキル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノであるか、1つのシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分に縮合されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルによって形成された二環式の環であり、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、点線で表されている結合が存在しない場合、 R^3 は R^4 と一緒になって、ハロ、ハロアルキルまたはハロアルコキシから選択された1つまたは複数の基で置換されたシクロプロパン環を形成しており、より好ましくは、 R^3 は、H、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、アラルキル、好ましく

10

20

30

40

50

はベンジル、破線の楔形として描かれている結合によってEを含む環に結合されたアセチル、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、さらにより好ましくは、 R^3 はHであり、かつ／または

R^4 は、H、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノであるか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、点線が存在しない場合、 R^4 は R^3 と一緒にあって、1つまたは複数のハロアルキル、ハロアルコキシで置換されたシクロプロパン環を形成しており、好ましくは、 R^4 は、H、メチルまたはシアノであり、より好ましくは、 R^4 はHであり、かつ／または

R^3 および R^4 は独立して、Hまたはメチルであり、好ましくは、 R^3 はHまたはメチルであり、 R^4 はHであり、より好ましくは、 R^3 および R^4 はどちらもHであり、かつ／または

DはCOであり、 L^2 は単結合であり、かつ／または

Ar^1 は、5～6員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6員のシクロアルキル基または直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_3 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、好ましくはフェニル、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、好まし

10

20

30

40

50

くはメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基が、それらが結合しているシクロアルキル基と一緒にシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル部分を形成しているか、アリール、ヘテロアリールもしくはシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしているか、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシル、シクロペンチル、イソプロピル、イソブチルもしくはイソペンチル基であり、前記フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル基のそれぞれが、ハロ、好ましくは

10

20

30

40

50

ブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、好ましくはメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、なおより好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、イソブチルもしくはイソペンチル基であり、前記フェニルもしくはシクロヘキシル基は、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、好ましくはメトキシ、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アルキルスルホニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、さらにより好ましくは、 Ar^1 はフェニルもしくはイソブチル基であり、前記フェニル基は、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシから

選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、かつ／または

R^1 は、Hまたはメチルであり、好ましくは、 R^1 はHであり、かつ／または

R^2 はHであり、かつ／または

Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基が、それらが結合しているシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基と一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル部分を形成していても、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、好ましくはフェニル、4-クロロフェニル、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバミイミドイル、ヒドロキシカルバミイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは（ピペリジン-1-イル）スルホニル、（モルホリン-4-イル）スルホニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、

10

20

30

40

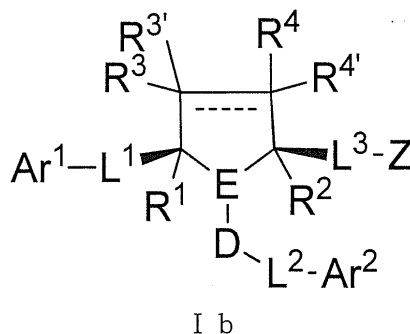
50

アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソ、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、好ましくはピリジル、ピラジニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、アリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^2 は、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキル基、好ましくはイソブチルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾオキサゾール-2-イル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシおよびイソプロピルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシおよび3, 3-ジフェニルプロパン-1-イルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジリエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジルオキシメチル、アリールカルボニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、シクロアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている。

【0018】

一実施形態では、好ましい式 I の化合物は、式 I b の化合物：

【化 5】



10

およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar¹は、式Iに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、Ar¹は、5～6員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6員のシクロアルキル基または直鎖状もしくは分岐鎖状のC₃～C₆アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、C₁～C₄アルキル、C₁～C₄ヒドロキシアルキル、C₁～C₄ハロアルキル、好ましくはCF₃もしくはCHF₂、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、好ましくはフェニル、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃もしくはOCHF₂、C₁～C₄アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、C₁～C₄アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、C₁～C₄アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、C₁～C₄アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基が、それらが結合しているシクロアルキル基と一緒にシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル部分を形成していても、アリールもしくはヘテロアリール基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、Ar¹は、5～6員のアリール、好ましくはフェニル、5～6員のヘテロアリール基、好ましくはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシル、シクロペンチル、イソプロピル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3

20

30

40

50

ーイル、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはブ
 モ、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim$
 C_4 アルコキシ、好ましくはメトキシ、アリール、好ましくはフェニルから選択された1
 つまたは複数の基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^1 は、アリール、
 好ましくはフェニル、シクロヘキシル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェ
 ニル基は、1つまたは複数のハロ基、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シア
 ノ、メチル、フェニルまたはメトキシで任意に置換されており、さらにより好ましくは、
 Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、
 2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、
 3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフル
 オロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-シアノ
 フェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 3-ジフル
 オロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、1, 1'-ビフェニル-2-イル、4-シ
 アノフェニルであり、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、シクロヘキシル、
 フェニル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、
 4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロ
 フェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニ
 ル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、なおさらにより
 好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフ
 ェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、2
 , 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、
 L^1 は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 L^1 は、単結合で
 あるかフルオロまたはメチルから選択された1つまたは複数の置換基で任意に置換された
 メチレンであり、より好ましくは、 L^1 は、黒塗りもしくは破線の楔形として描かれてい
 る単結合、さらにより好ましくは、黒塗りの楔形として描かれている単結合であり、
 R^1 は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^1 はHまたはメ
 チルであり、より好ましくは、 R^1 はHであり、
 E は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 E はNであり、
 D は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 D はCOであり、
 L^2 は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 L^2 は単結合、フ
 ルオロまたはメチルから選択された1つまたは複数の置換基で任意に置換されている C_1
 $\sim C_3$ アルキレンであり、より好ましくは、 L^2 は単結合であり、
 Ar^2 は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 Ar^2 は、アリ
 ールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキ
 ル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニ
 トロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、
 シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、
 アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリー
 ルアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好まし
 くは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテ
 ロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロ
 アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテ
 ロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、ア
 リールカルボニル、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシ
 クリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル
 、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボ
 ニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカ
 ルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘ
 テロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニル
 アミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、

10

20

30

40

50

アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、2つの置換基が、それらが結合しているシクロアルキルもしくはヘテロシクリル基と一緒になってシクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル部分を形成していても、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基に縮合して、1つまたは複数のシクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、好ましくは、フェニル、4-クロロフェニル、4-トリル、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは(ピペリジン-1-イル)スルホニル、(モルホリン-4-イル)スルホニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、好ましくはピリジル、ピラジニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは OCF_2 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、アリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロまたはアルキルもしくは

10

20

30

40

50

シクロアルキルで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^2 は、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキル基、好ましくはイソブチルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3, 3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジルエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジニルオキシメチル、アリールカルボニル、好ましくはフェニルアセチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、シクロアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^2 は、2つの6員のアリール部分、好ましくはビフェニル、より好ましくは4'位で L^2 に結合されかつ2位で一置換されたビフェニルからなるビアリールであるか、 Ar^2 は、1つの6員のアリール部分と1つの6員のヘテロアリール部分または2つの6員のヘテロアリール部分からなるヘテロビアリールであり、前記ヘテロビアリールは、アリールもしくはヘテロアリール部分のいずれか一方で L^2 に結合されており、好ましくはフェニルピリジル、ピリミジニルフェニル、ピリダジニルフェニル、ピラジニルフェニルであるか、 Ar^2 は、アリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つの基で任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールであり、前記ビアリール、ヘテロビアリール、アリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、 Ar^2 は、4位で L^2 に結合されかつフェニル、4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルもしくはベンゾオキサゾール-2-イル部分でN置換されたピペリジニル環であり、前記フェニル部分は、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは(ピペリジン-1-イル)スルホニル、(モルホリン-4-イル)スルホニル、アルキルスルファモイル、好ましくはメチルスルホニルア

10

20

30

40

50

ミノ、ジエチルアミノスルホニルから選択された1つまたは複数の置換基でさらに置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^2 は、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された、4'-（2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-メチル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-フルオロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-クロロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-クロロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-クロロ-2'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-（2-メトキシエトキシ）-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-（メトキシメチル）-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-シアノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3-クロロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-クロロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-トリフルオロメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-シクロプロピルメチルオキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-シアノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 4-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-メトキシ-4-クロロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（ナフタレン-2-イル）フェニル、5-（2-フェニル）ピリジル、4-シクロヘキシルフェニル、4-ベンジルフェニル、4-（3-チエニル）フェニル、4-（ピリジン-3-イル）フェニル、4-（2-メトキシピリジン-3-イル）フェニル、4-（2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル）フェニル、4-（2-（2-メトキシエトキシ）-ピリジン-3-イル）フェニル、4-（ピリミジン-2-イル）フェニル、4-（ピリミジン-5-イル）フェニル、4-（2-メトキシピリミジン-5-イル）-3-メトキシフェニル、4-（2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル）フェニル、4-（2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル）フェニル、（4-ベンジロキシ）フェニル、4-フェノキシフェニル、（3-フェネチルオキシ）フェニル、（4-フェネチルオキシ）フェニル、（4-フェノキシメチル）フェニルであるか、 Ar^2 は、4'-（2, 4-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3'-メチル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-フルオロ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-フルオロ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 3, 4-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 3, 6-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2'-フルオロ, 2-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-エチル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-プロピル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-メトキシ-4-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3-ヒドロキシカルバミドイル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（4-アミノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3-カルバモイル-1, 1'-ビフェニル）、4'-（5-シアノ-2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-シアノ-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3, 4, 5-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-シアノメチル-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-フルオロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2'-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（3-カルバモイル-4-シアノ-1, 1'-ビフェニル）、4'-（2-シアノ

10

20

30

40

50

-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-4-メチルスルホ
 ニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3-メチルスルホニル
 アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-2'-フルオロ-1, 1'-ビ
 フェニル)、4'- (2-クロロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-
 シアノ-4-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-
 (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-
 メチル-4- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、
 4'- (4-メチルスルホニル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-メチルスルホニル
 アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-アミノ-2-メチル-1, 1'-ビフ
 ェニル)、4'- (5-シアノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シ
 アノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-シアノ-1, 1'-ビフ
 ェニル)、4'- (2-シアノ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メ
 チル-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-
 アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4- (2-クロロ-6-メトキシピリミジ
 ン-5-イル) フェニル、4- (2-エトキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-
 イソプロポキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-6-メチルピリ
 ジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-4-イル) -3-クロロ
 フェニル、4- (2, 6-ジメチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメ
 トキシ-ピリミジン-5-イル) -3-クロロフェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン
 -3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3
 -メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-クロロフェニル
 、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (3, 6-ジメトキ
 シ-ピリダジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル
) フェニル、4- (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4-
 (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (6-メト
 キシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリ
 ダジン-5-イル) -3-フルオロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-
 5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-メトキシフェ
 ニル、4- (3-メトキシ-ピリジン-4-イル) フェニル、4- (4-メトキシ-ピリ
 ジン-3-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-3-イル) フェニル、3
 -メトキシ-2- (2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2- (5-
 シアノ-2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2- (2, 4-
 ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、2- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピリ
 ジン-5-イル、1- (2-シアノ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、
 1- (2-ニトロ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1- (2-メトキ
 シ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イルであり、

R² はHであり、

L³ は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、L³ は、単結合、
 クロロ、フルオロ、アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシまた
 はハロアルキルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されたC₁ ~ C₃ アルキ
 レンであり、好ましくは、L³ は単結合であり、より好ましくは、L³ は黒塗りの楔形と
 して描かれている単結合であり、

Z は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、Z はCOOR (式中
 、R は式 I に関して上に定義されているとおりである) であり、より好ましくは、Z はC
 OHであり、

R³ は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R³ は、H、シア
 ノ、アルキル、好ましくは、メチル、アルキル、好ましくはベンジル、ヒドロキシアル
 キル、好ましくはヒドロキシメチル、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、
 破線の楔形として描かれている結合によってEを含む環に結合されたアセチル、アリー
 スルホニル、好ましくはフェニルスルホニルであり、より好ましくは、R³ はHであり、

10

20

30

40

50

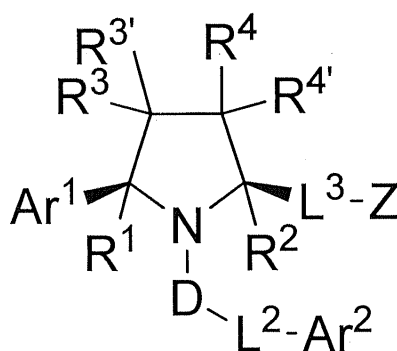
$R^{3'}$ は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 $R^{3'}$ は、H またはメチルであり、より好ましくは、 $R^{3'}$ は H であり、
 R^4 は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^4 は、H、シアノまたはメチルであり、より好ましくは、 R^4 は H であり、
 $R^{4'}$ は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 $R^{4'}$ は、H またはメチルであり、より好ましくは、 $R^{4'}$ は H であり、
 点線で表されている結合は、存在していないか存在しており、好ましくは、点線は存在していない。

【0019】

特に好ましい式 I b の化合物は、式 I b-1 a の化合物：

10

【化 6】



20

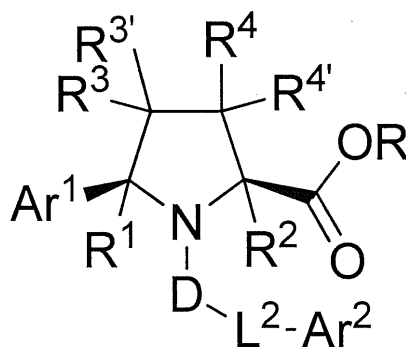
I b-1 a

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 L^2 、 L^3 、D および Z は、式 I b に関して上に定義されているとおりである。

【0020】

好ましい式 I b-1 a の化合物は、式 I b-1 b の化合物：

【化 7】



30

I b-1 b

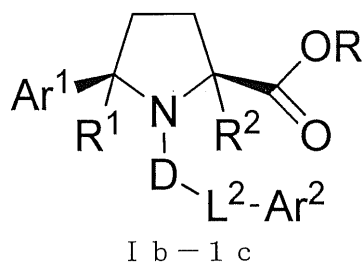
40

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 L^2 および D は、式 I b に関して上に定義されているとおりであり、R は、式 I に関して上に定義されているとおりである。

【0021】

好ましい式 I b-1 b の化合物は、式 I b-1 c の化合物：

【化 8】



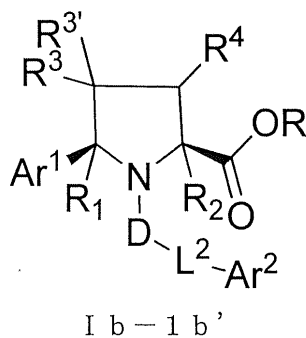
ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 L^2 および D は、式 I b に関して上に定義されているとおりであり、 R は、式 I に関して上に定義されているとおりである。

10

【0022】

他の好ましい式 I b-1 b の化合物は、式 I b-1 b' の化合物：

【化 9】



20

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

R^2 は、式 I b に関して上に定義されているとおりであり、 R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R^1 は H であり、

30

D は $C=O$ であり、

L^2 は単結合であり、

Ar^1 は、5～6 員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6 員のシクロアルキル基または直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_3 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記アリールもしくはヘテロアリール置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^1 は、5～6 員のアリール、好ましくはフェニル、5～6 員のヘテロアリール基、好ましくはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシル、シクロペンチル、イソプロピル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ アル

40

50

コキシ、好ましくはメトキシ、アリール、好ましくはフェニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^1 は、アリール、好ましくはフェニル、シクロヘキシル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル基は、1つまたは複数のハロ基、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、メチル、フェニルまたはメトキシで任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2-シアノフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、1, 1'-ビフェニル-2-イル、4-シアノフェニルであり、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、なおさらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-ブromoフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、

Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基に縮合して、1つまたは複数のアリールもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、フルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキル基で任意に置換されたアラルキルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアル

10

20

30

40

50

キルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、好ましくはピリジル、ピラジニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは OCHF_2 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、アリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキルで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^2 は、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル基、好ましくはイソブチルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3, 3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジリエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジニルオキシメチル、アリールカルボニル、好ましくはフェニルアセチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、シクロアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^2 は、2つの6員のアリール部分、好ましくはビフェニル、より好ましくは、4'位で L^2 に結合されかつ2位で一置換されたビフェニルからなるビアリールであるか、 Ar^2 は、1つの6員のア

10

20

30

40

50

リール部分と1つの6員のヘテロアリール部分または2つの6員のヘテロアリール部分からなるヘテロビアリールであり、前記ヘテロビアリールは、アリールもしくはヘテロアリール部分のいずれか一方で L^2 に結合されており、好ましくは、フェニルピリジル、ピリミジニルフェニル、ピリダジニルフェニル、ピラジニルフェニルであるか、 Ar^2 は、アリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つの基で任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールであり、前記ビアリール、ヘテロビアリール、アリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、 Ar^2 は、4位で L^2 に結合されかつフェニル、4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルもしくはベンゾオキサゾール-2-イル部分でN置換されたピペリジニル環であり、前記フェニル部分は、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは(ピペリジン-1-イル)スルホニル、(モルホリン-4-イル)スルホニル、アルキルスルファモイル、好ましくはメチルスルホニルアミノ、ジエチルアミノスルホニルから選択された1つまたは複数の置換基でさらに置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^2 は、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された、4'-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-2'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-(2-メトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-(メトキシメチル)-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-トリフルオロメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シクロプロピルメチルオキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 4-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メトキシ-4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4-(2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4-(ナフタレン-2-イル)フェニル、5-(2-フェニル)ピリジル、4-シクロヘキシルフェニル、4-ベンジルフェニル、4-(3-チエニル)フェニル、4-(ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル、4-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-(2-メトキシエトキシ)-ピリジン-3-イル)フェニル、4-(ピリミジン-2-イル)フェニル、4-(ピリミジン-5-イル)フェニル、4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル、4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル)フェニル、4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル、(4-ベンジルオキシ)フェニル、4-フェノキシフェニル、(3-フェネチルオキシ)フェニル、(4-フェネチルオキシ)フェニル、(4-フェノキシメチル)フェニルであるか、 Ar^2 は、4'-(2, 4-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3'-メチル-1, 1'-ビフェニル)、

10

20

30

40

50

4'- (3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4'-フルオロ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 3, 4-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 3, 6-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ, 2-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-エチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-プロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メトキシ-4-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-ヒドロキシカルバムイミドイル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-アミノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-カルバモイル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 4, 5-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノメチル-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-カルバモイル-4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-クロロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-4- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-メチルスルホニル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-アミノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4- (2-クロロ-6-メトキシピリミジン-5-イル) フェニル、4- (2-エトキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-イソプロポキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-6-メチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-4-イル) -3-クロロフェニル、4- (2, 6-ジメチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-クロロフェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-クロロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル) -3-フルオロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-メトキシフェニル、4- (3-メトキシ-ピリジン-4-イル) フェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-3-イル) フェニル、3-メトキシ-2- (2

10

20

30

40

50

ーメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2-(5-シアノ-2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2-(2,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、2-(2,4-ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、1-(2-シアノ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1-(2-メトキシ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イルであり、

R³ は、H、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アセチル、アリールスルホニルであり、

R^{3'} は、HまたはC₁~C₄ アルキルであり、

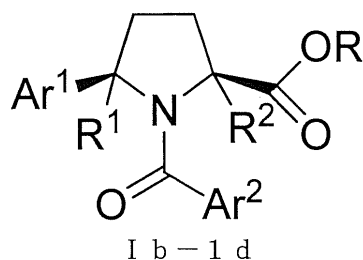
R⁴ は、H、シアノ、C₁~C₄ アルキルである。

10

【0023】

好ましい式 I b-1 c または I b-1 b' の化合物は、式 I b-1 d の化合物：

【化10】



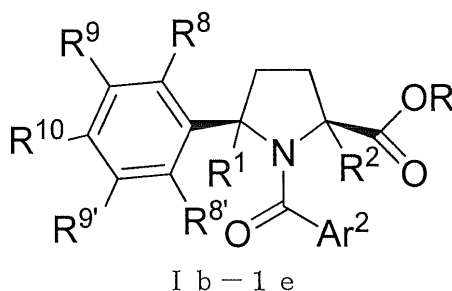
20

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、Ar¹、Ar²、R¹およびR²は、式 I b-1 c の好ましい化合物の場合、式 I b に関して上に定義されているとおりであり、式 I b-1 b' の好ましい化合物の場合、式 I b-1 b' に関して上に定義されているとおりであり、Rは式 I に関して上に定義されているとおりである。

【0024】

式 I b-1 d の好ましい化合物は、式 I b-1 e の化合物：

【化11】



30

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

40

Ar²、R¹およびR²は、式 I b または I b-1 b' に関して上に定義されているとおりであり、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、好ましくはCF₃もしくはCHF₂、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、好ましくはフェニル、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃もしくはOCHF₂、ヘテロシクリルオキシ、アルキルアミノ、アルコシカル

50

ボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリー
 ルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シク
 ロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオ
 キシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニル
 アミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシク
 リルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、
 アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキル
 カルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアル
 キル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロア
 ルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールス
 ルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリ
 ールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シク
 ロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルア
 ミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される
 か、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と R^9 または R^9 と R^8 のうちの1つまたは
 複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基または
 ハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と R^9
 または R^9 と R^8 のうちの1つまたは複数と一緒にあって、それらが結合している
 フェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテ
 ロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒ
 ドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロア
 ルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキル
 アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキ
 ルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シク
 ロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒド
 ロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミ
 ノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シク
 ロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニル
 アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキシ
 から選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、
 R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、
 クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2
 、シクロアルキル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ハ
 ロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルキルアミノ、アルコキシカル
 ボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボ
 ニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモ
 イルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニ
 ル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキ
 ルスルホニルアミノから選択されるか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と R^9 または
 R^9 と R^8 のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒に
 あってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換
 基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、
 ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており
 、より好ましくは、 R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、H、ハロ、好
 ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメ
 チル、アリール、好ましくはフェニル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、
 なおより好ましくは、 R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、H、ハロ、
 好ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、アルキル、好ましくはメチルから選択され
 、なおより好ましくは、 R^8 は、Br、ClまたはF、好ましくはClであり、 R^8 、
 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、HまたはFから選択されるか、 R^9 はClまたは

10

20

30

40

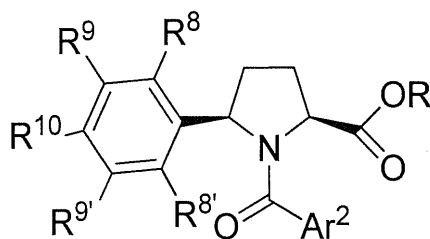
50

Fであり、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 および R^{10} はHであるか、 R^9 および $R^{9'}$ はFであり、 R^8 、 $R^{8'}$ および R^{10} はHであるか、 R^{10} はClまたはFであり、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 および $R^{9'}$ はHであり、さらにより好ましくは、 R^8 はBr、ClまたはFであり、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} はHであるか、 R^8 および R^9 はFであり、 $R^{8'}$ 、 R^9 および R^{10} はHであるか、 R^8 および R^{10} はFであり、 $R^{8'}$ 、 R^9 および $R^{9'}$ はHである。

【0025】

式Ib-1eの好ましい化合物は、式Ib-1fの化合物：

【化12】



I b-1 f

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar^2 は、式IbまたはIb-1b'に関して上に定義されているとおりであり、

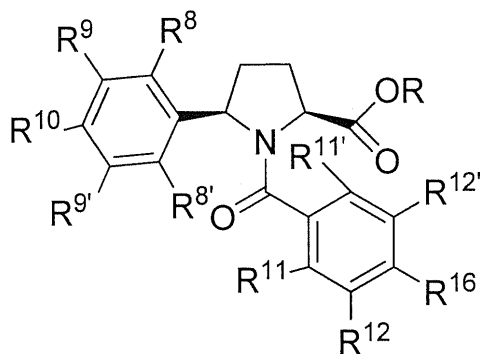
Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式Ib-1eに関して上に定義されているとおりである。

【0026】

式Ib-1fの好ましい化合物は、式Ib-1gの化合物：

【化13】



I b-1 g

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式Ib-1eに関して上に定義されているとおりであり、

R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは $-OCF_3$ もしくは $-OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、

シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ 、 $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒にあって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは $-OCF_3$ もしくは $-OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、ア

10

20

30

40

50

リールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテ
 ロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキ
 シカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリール
 カルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カル
 バモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘ
 テロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキ
 ルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アル
 キルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキ
 ルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノから
 選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒に
 10 になってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は
 一緒に
 20 になって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくは
 フルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、
 シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置
 換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アル
 コキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ
 、アルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好まし
 くはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換された
 アラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アル
 キルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、
 ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカル
 バモイル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバ
 モイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバム
 イミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル
 、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスル
 ファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキソか
 30 ら選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは
 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくは
 クロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 も
 しくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリ
 ールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしく
 は $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ
 、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アリ
 ールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択され
 るか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ の
 40 うちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒に
 になってアルキレンジ
 オキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と
 R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ の1つまたは複数は一緒に
 50 になって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリール部分を形
 成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シア
 ノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、
 シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、
 エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキ
 ルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキ
 シ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカ
 ルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つ
 または複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 R^{11} 、R

10

20

30

40

50

R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロピルもしくはイソブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アラルキル、好ましくはベンジル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3, 3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジリエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロア

10

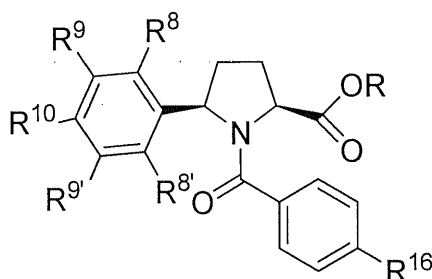
リアルオキシアルキル、好ましくはピリジルオキシメチルから選択されるか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている。

20

【0027】

式 I b-1 g の好ましい化合物は、式 I b-1 g 1 の化合物：

【化14】



30

I b-1 g 1

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中

R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式 I b-1 e に関して上に定義されているとおりであり、

40

R^{16} は、式 I b-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{16} は、ハロ、好ましくはクロロ、アルキル、好ましくはメチルもしくはイソブチル、シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、チオフェン-3-イル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アラルキル、好ましくはベンジル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、より好ましくはイソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 、 $OCHF_2$ 、より好ましくは OCF_3 、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはフェネチルオキシもしくはベンジルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジリエチルオキシ、ア

50

リールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、
 好ましくはピリジルオキシメチル、アリールカルボニル、好ましくはフェニルカルボニル
 から選択され、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、よ
 り好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソ
 プロピル、tert-ブチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、シクロアルキル、ク
 ロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、好まし
 くはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ハロアルコキシ、好ましくはトリフルオロメ
 トキシ、1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、
 シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、1つのフル
 オロで任意に置換されたアラールキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、4-フルオロ
 ベンジルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキ
 シ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくは
 アセチルアミノ、カルバモイル、カルバモイルメチルオキシ、カルバミドイル、ヒド
 ロキシカルバミドイル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルア
 ミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノ、オキソから選択された1つまたは
 複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、R¹⁶は、アルキル、
 好ましくはイソブチルから選択されるか、R¹⁶は、アルコキシ、好ましくはイソプロピ
 ルオキシであるか、R¹⁶は、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-
 メチルピペリジン-1-イルであるか、R¹⁶は、アリール、好ましくはフェニル、好ま
 しくは、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロから選択された1つの基、より好まし
 くは2位でフルオロで一置換されたフェニル、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、アル
 コキシ、好ましくはメトキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アル
 コキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシであるか、R¹⁶は、2, 4-ジフル
 オロフェニル、2-フルオロ-4-メトキシフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェ
 ニル、2, 3-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシ
 フェニル、2, 5-ジメトキシフェニル、2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノ
 フェニル、4-アセチルアミノ-2-メトキシフェニル、4-アミノ-2-メトキシフェ
 ニル、5-シアノ-2, 3-ジメトキシフェニル、2-シアノ-4, 5-ジメトキシフェ
 ニル、3, 4, 5-トリメトキシフェニル、2-シアノ-4-メトキシフェニル、3-メ
 チルスルホニルアミノフェニル、4-メチルスルホニルアミノフェニル、2-クロロ-5
 -シアノフェニル、2-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-メチル-3-(
 N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノフェニル、2-メトキシ-4-(N-メチル
 -N-メチルスルホニル)アミノフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、3-メチル
 スルホニルアミノフェニル、4-メチルスルホニルアミノフェニル、3-アミノ-2-メ
 チル、5-シアノ-2-メチルフェニル、5-シアノ-2-メトキシフェニル、2-メチ
 ル-3-メチルスルホニルアミノ、3-シアノ-2-メトキシフェニルであるか、R¹⁶
 は、アラールキル、好ましくはベンジルであるか、R¹⁶は、ヘテロアリール、好ましくは
 4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル、2-メトキシピリミジン-3-イル、2, 4-
 ジメトキシピリミジン-5-イル、2-メトキシピリジン-3-イル、2, 6-ジメト
 キシ-ピリジン-3-イル、2-(2-メトキシエトキシ)-ピリジン-3-イル、2-
 メトキシピリミジン-5-イル、2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル、好ましくは
 2-メトキシピリミジン-3-イル、(2, 4-ジメトキシ)ピリミジン-5-イル、2-
 メトキシピリミジン-5-イル、2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル、より好まし
 くは(2, 4-ジメトキシ)ピリミジン-5-イル、2, 6-ジメトキシ-ピリジン-
 3-イル、2-クロロ-6-メトキシピリミジン-5-イル、2-メトキシ-6-メチル
 ピリジン-5-イル、2, 6-ジメチルピリジン-5-イル、2, 6-ジメトキシピリミ
 ジン-5-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、2-メトキシピリジン-5-イル、
 2, 4-ジメトキシピリジン-5-イル、2, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル、2
 , 6-ジメトキシピリジン-5-イル、5-メトキシピリジン-3-イル、4, 6-ジメ
 トキシピリミジン-5-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、4-メトキシピリジン

10

20

30

40

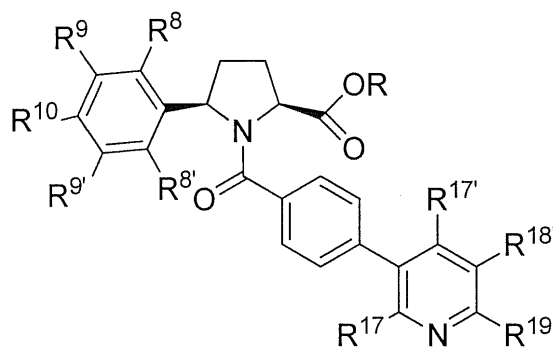
50

ー3-イルであるか、 R^{16} は、アリールアルキルオキシ、好ましくはフェネチルオキシ、ベンジルオキシ、2-フルオロベンジルオキシ、より好ましくは2-フルオロベンジルオキシであるか、 R^{16} は、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチルである。

【0028】

式I b-1 g 1の好ましい化合物は、式I b-1 g 1 a：

【化15】



I b-1 g 1 a

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式I b-1 eに関して上に定義されている
とおりであり、

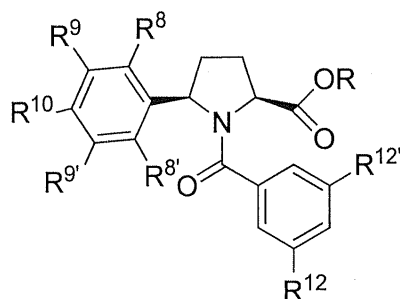
R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 $R^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ハロアルコキシアルキル、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、好ましくは、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 $R^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、より好ましくは

、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 R^{18} および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、好ましくは(2-メトキシ)エトキシ、アルキルアミノ、好ましくはジメチルアミノから選択され、より好ましくは、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はHであり、 R^{17} は、メトキシ、(2-メトキシ)エトキシであるか、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はHであり、 R^{17} はメトキシであるか、 R^{17} 、 $R^{17'}$ および R^{18} はHであり、 R^{19} は、クロロ、メチル、メトキシ、ジメチルアミノであるか、 R^{17} および R^{18} はHであり、a) R^{17} および R^{19} はどちらもメチルまたはメトキシである、またはb) R^{17} はメチルであり、 R^{19} はメトキシであるか、 R^{17} 、 $R^{17'}$ および R^{19} はHであり、 R^{18} はメトキシであり、さらにより好ましくは、 R^{17} 、 R^{18} および R^{19} はHであり、 R^{17} はメトキシであるか、 R^{17} および R^{18} はHであり、a) R^{17} および R^{19} はどちらもメチルまたはメトキシである、またはb) R^{17} はメチルであり、 R^{19} はメトキシであるか、 R^{17} 、 $R^{17'}$ および R^{19} はHであり、 R^{18} はメトキシである。

【0029】

式Ib-1gの他の好ましい化合物は、式Ib-1g2の化合物：

【化16】



Ib-1g2

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

R は、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式Ib-1eに関して上に定義されているとおりであり、

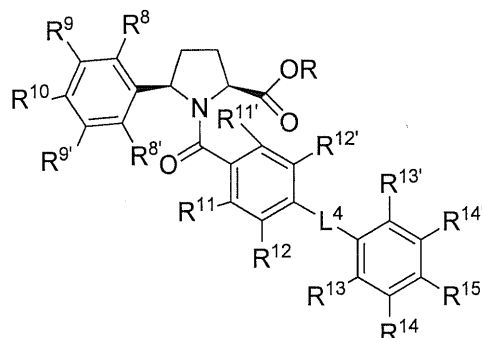
R^{12} および $R^{12'}$ は、式Ib-1gに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{12} および $R^{12'}$ は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはエチル、イソプロピル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、アリール、好ましくはフェニル、ヒドロキシル、アルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはフェネチルオキシもしくはベンジルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキルから選択され、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 R^{12} は、Hまたはアルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、より好ましくはメトキシであり、 $R^{12'}$ は、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、より好ましくはメトキシ、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロで任意に置換されたアリールアルキルオキシ、好ましくはフェネチルオキシ、ベンジルオキシもしくは3,3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、アルコキシ、アルキル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニ

ルであり、さらにより好ましくは、 R^{12} はメトキシであり、 $R^{12'}$ は、メトキシ、クロロ、ベンジルオキシ、(4-クロロベンジル)オキシ、(4-メチルスルホニルベンジル)オキシである。

【0030】

式 I b-1 g の他の好ましい化合物は、式 I b-1 h の化合物：

【化17】



10

I b-1 h

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

20

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式 I b-1 e に関して上に定義されているとおりであり、

L^4 は、単結合、 $-C(O)-$ 、 $-O-$ 、フルオロまたはメチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された $-O-C_1 \sim C_3$ アルキレンまたは $-C_1 \sim C_3$ アルキレン $-O-$ であり、好ましくは、 L^4 は、単結合、 $-O-$ 、フルオロまたはメチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された $-O-C_1 \sim C_2$ アルキレン、 $-C_1$ アルキレン $-O-$ であり、より好ましくは、 L^4 は、単結合、 $-OCH_2$ 、 $-O(CH_2)_2$ または $-CH_2O-$ であり、

R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} および $R^{12'}$ は、式 I b-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{11} および $R^{11'}$ はHであり、 R^{12} および $R^{12'}$ は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヒドロキシル、アルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシから選択され、より好ましくは、 R^{11} および $R^{11'}$ はHであり、 R^{12} は、H、フルオロ、クロロ、メチル、 $-CF_3$ 、アルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、より好ましくはメトキシであり、 $R^{12'}$ は、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシもしくはエトキシ、より好ましくはメトキシであるか、 R^{11} 、 $R^{11'}$ および $R^{12'}$ はHであり、 R^{12} は、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、メトキシであり、さらにより好ましくは、 R^{11} および $R^{11'}$ はHであり、 R^{12} はHまたはメトキシであり、 $R^{12'}$ は、メトキシ、クロロであるか、 R^{11} 、 $R^{11'}$ および $R^{12'}$ はHであり、 R^{12} は、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、メトキシであり、

30

40

R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 、 $OCHF_2$ もしくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキル

50

オキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、好ましくは、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃もしくはCHF₂、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃、OCHF₂もしくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、より好ましくは、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは-CF₃もしくはCHF₂、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃もしくはOCHF₂、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択され、なおより好ましくは、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは-CF₃もしくは-CHF₂、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃もしくはOCHF₂、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択され、さらにより好ましくは、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{15} は、H、クロロ、メチルもしくはメトキシ、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノ、好ましくはH、メチルスルホニル、メチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} は、メトキシまたはクロロ、好ましくはクロロであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{13} および R^{15} は、a) どちらもFである、またはb) R^{13} はFであり、 R^{15} はメトキシである、またはc) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はFであ

10

20

30

40

50

る、またはd) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、またはe) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、またはf) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、またはg) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、またはh) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、またはi) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノであるか、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、またはb) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、またはc) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、またはd) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 R^{13} 、 R^{13} および R^{14} はHであり、 R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、またはb) R^{14} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、またはc) R^{14} はメチルであり、 R^{14} はシアノであるか、 R^{13} 、 R^{13} および R^{15} はHであり、 R^{14} および R^{14} はどちらもメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はHであり、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} 、 R^{13} および R^{14} はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 R^{13} および R^{15} はHであり、 R^{14} はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および R^{14} はHであり、 R^{13} はシアノであるか、 R^{13} および R^{13} はHであり、 R^{14} 、 R^{14} および R^{15} はメトキシである。

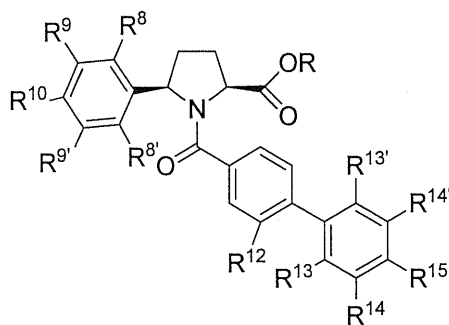
10

【0031】

20

式I b-1 hの好ましい化合物は、式I b-1 h 1の化合物：

【化18】



30

I b-1 h 1

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

R は、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式I b-1 eに関して上に定義されているとおりであり、

R^{12} は、式I b-1 hに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{12} は、H、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ニトロ、シアノ、メトキシまたはシクロプロピルメチルオキシであり、

40

R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は、式I b-1 hに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{13} 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} は、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ、 OCF_3 、シクロプロピルメチルオキシ、フェノキシ、シクロプロピルメチルオキシ、ベンジルオキシ、(4-フルオロベンジル)オキシ、メトキシメチル、2-メトキシエトキシ、カルバモイルメチルオキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{14} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{15} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 R^{13} 、 R^{14} および $R^{14'}$ は

50

Hであり、 R^{13} および R^{15} は、a) 独立して、クロロまたはメトキシから選択される、b) どちらも F である、c) R^{13} は F であり、 R^{15} はメトキシである、d) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は F である、e) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、f) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、g) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、h) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、i) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、または j) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノであるか、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{13'}$ はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および R^{15} は、H であり、 R^{14} および $R^{14'}$ はどちらもフルオロ、メトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ は H であり、a) R^{14} は、 R^{15} と一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、または b) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、または d) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノである、または c) R^{13} はメチルであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{13} および R^{14} は H であり、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} は H であり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は H であり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ は H であり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであり、より好ましくは、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} は、クロロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルメチルオキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{14} はクロロであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ は H であり、 R^{15} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ は H であり、 R^{13} および R^{15} は、a) 独立して、クロロまたはメトキシから選択される、b) どちらも F である、c) R^{13} は F であり、 R^{15} はメトキシである、d) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は F である、e) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、f) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、g) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、h) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、i) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、または j) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノであるか、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{13'}$ はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ は H であり、a) R^{14} は、 R^{15} と一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、または b) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、または d) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノである、または c) R^{13} はメチルであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{13} および R^{14} は H であり、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} は H であり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は H であり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ は H であり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシである。

10

20

30

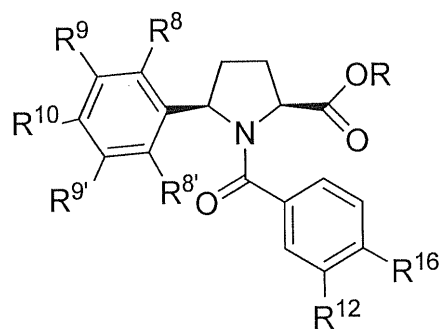
40

50

【0032】

式 I b-1 g の他の好ましい化合物は、式 I b-1 h' の化合物：

【化19】



I b-1 h'

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

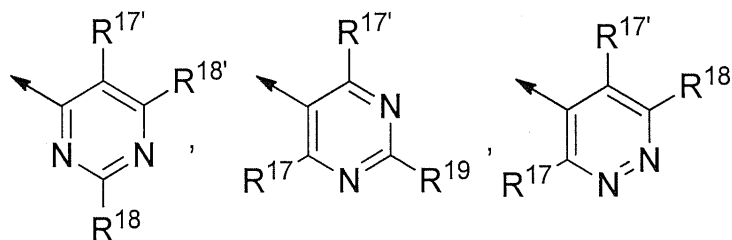
R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'} および R¹⁰ は、式 I b-1 e に関して上に定義されている
とおりであり、

R¹² は、式 I b-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R¹²
は、H、フルオロ、クロロ、メチル、CF₃ またはメトキシであり、より好ましくは、R¹²
はHまたはメトキシであり、

20

R¹⁶ は、

【化20】



30

からなるヘテロアリール部分の群から選択され、
式中

矢印は、フェニル環への結合点を示し、

R¹⁷、R^{17'}、R¹⁸、R^{18'} および R¹⁹ は独立して、H、ハロ、好ましくはク
ロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプ
ロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃ もしくはCHF₂、ヒドロ
キシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピ
ルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃、OCHF₂ もしくは1,1,1-トリ
フルオロエチルオキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアル
キル、好ましくはメトキシメチル、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプ
ロピルメチルオキシ、アラキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、ハロアルコキシアル
キル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニル
アミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、
アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイ
ミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスル
ホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキル
スルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスル
ホニル)アミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、好ましくは、R¹⁷、R

40

50

10

式 I b-1 h' の好ましい化合物は、R¹⁶ が 2-2-メトキシピリミジン-4-イル、2, 4-ジベンジルオキシピリミジン-5-イル、2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル、3, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-3-イルから選択された化合物である。

20

30

40

【表 1】

組み合わせ番号	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
1 0	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
1 1	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
1 2	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
1 3	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
1 4	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH

10

1 5	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
1 6	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
1 7	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
1 8	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
1 9	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
2 0	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
2 1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
2 2	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
2 3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
2 4	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

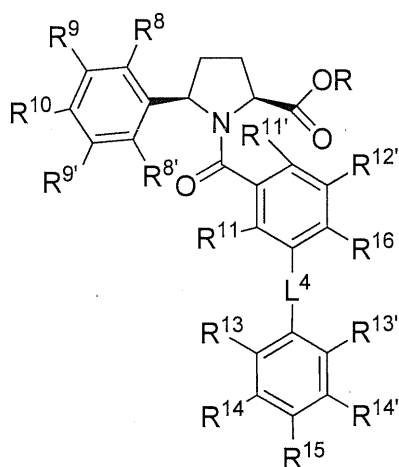
20

【0035】

式 I b-1 g のさらに他の好ましい化合物は、式 I b-1 i の化合物：

【化 2 2】

30



40

I b-1 i

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、式 I b-1 f に関して上に定義されている
とおりであり、

L⁴、R¹¹、R^{11'}、R^{12'}、R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵は

50

、式 I b-1 h に関して上に定義されているとおりであり、
 R^{16} は、式 I b-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{16} は、H、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはクロロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、アリーール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリーールオキシ、ヘテロアリーールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリーールアルキルオキシ、ヘテロアリーールアルキルオキシ、アリーールオキシアルキル、ヘテロアリーールオキシアルキルから選択されるか、 R^{16} は、 $R^{12'}$ と一緒になって、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、アルコキシ、アルキル、アルキルスルホニルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 R^{16} は、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシアルキルから選択されるか、 R^{16} は $R^{12'}$ と一緒になって、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、アルコキシ、アルキル、シクロアルキル、アルキルスルホニルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている。

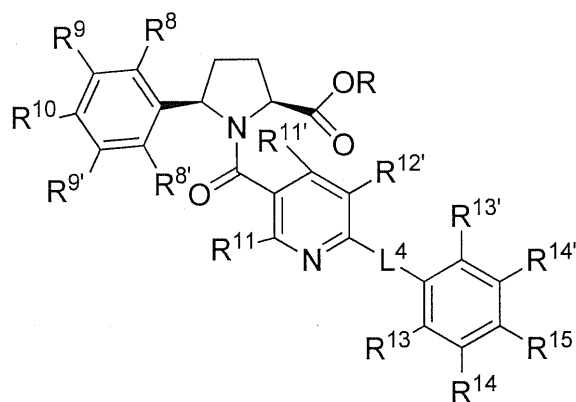
10

【0036】

20

式 I b-1 f の他の好ましい化合物は、式 I b-1 j の化合物：

【化23】



30

I b-1 j

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
 式中、

R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式 I b-1 f に関して上に定義されているとおりであり、

40

L^4 は、式 I b-1 h に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 L^4 は単結合であり、

R^{11} および $R^{11'}$ は、式 I b-1 h に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{11} および $R^{11'}$ は H であり、

$R^{12'}$ は、式 I b-1 h に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 $R^{12'}$ は H またはメトキシであり、より好ましくは、 $R^{12'}$ は H であり、

R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は、式 I b-1 h に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} は、クロロ、フルオロ、メトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{14} はメトキシであるか、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、

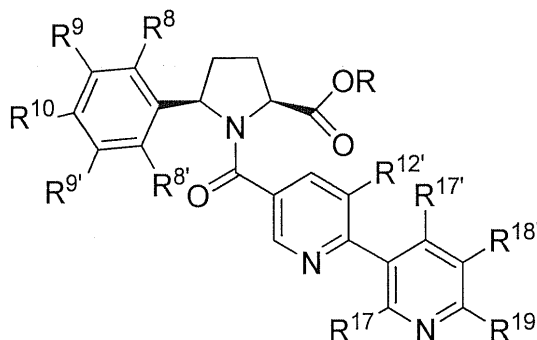
50

あり、a) R^{13} および $R^{14'}$ はどちらもクロロである、またはb) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{13} および R^{15} はどちらもメトキシであり、より好ましくは、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} はクロロであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{14'}$ はどちらもクロロである。

【0037】

式 I b-1 f の他の好ましい化合物は、式 I b-1 k の化合物：

【化24】



I b-1 k

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

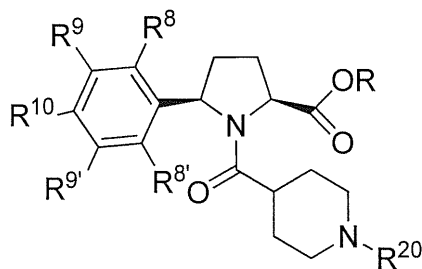
R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式 I b-1 e に関して上に定義されているとおりであり、

$R^{12'}$ は、H、フルオロ、クロロ、 CF_3 、メチルまたはメトキシであり、好ましくは、 $R^{12'}$ は、Hまたはメトキシであり、より好ましくは、 $R^{12'}$ はメトキシであり、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 $R^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは OCF_2 、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択され、好ましくは、 $R^{17'}$ および $R^{18'}$ はHであり、 R^{17} および R^{19} はどちらもメトキシである。

【0038】

式 I b-1 f の他の好ましい化合物は、式 I b-1 l の化合物：

【化25】



I b-1 l

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、

式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

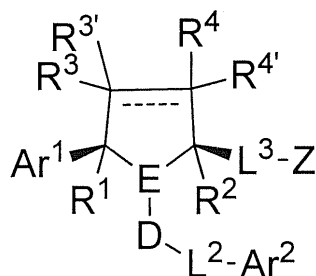
R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式 I b-1 e に関して上に定義されているとおりであり、

R^{20} は、アリールもしくはヘテロアリールであり、前記アリールもしくはヘテロアリーのそれぞれが、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、ニトロ、1つのクロロで任意に置換されたフェニル、アルコキシ、ヘテロシクリルスルホニル、アルキルスルファモイルまたはアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の置換基で任意に置換されており、好ましくは、 R^{20} は、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノ、ニトロ、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは（ピペリジン-1-イル）スルホニル、（モルホリン-4-イル）スルホニル、アルキルスルファモイル、好ましくはジエチルアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の置換基で任意に置換されたフェニルであるか、 R^{20} は、4-（4-クロロフェニル）チアゾール-2-イルであるか、 R^{20} は、ベンゾオキサゾール-2-イルであり、より好ましくは、 R^{20} は、2-メトキシフェニル、2-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-ニトロ-4-（ピペリジン-1-イル）スルホニルフェニル、4-（モルホリン-4-イル）スルホニルフェニル、2-ニトロ-4-ジエチルアミノスルホニルフェニル、2-ニトロ-4-トリル、2-シアノ-4-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-フルオロ-4-ニトロフェニル、3-メトキシ-4-ニトロフェニル、5-クロロ-2-ニトロフェニル、2-シアノ-4-メチルスルホニルアミノフェニル、2-シアノ-4-メトキシフェニル、2-メチルスルホニルアミノ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-ニトロフェニル、4-シアノフェニル、2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニルであるか、 R^{20} は、4-（4-クロロフェニル）チアゾール-2-イルであるか、 R^{20} はベンゾオキサゾール-2-イルであり、さらにより好ましくは、 R^{20} は、2-シアノ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-ニトロ-4-トリフルオロメチルフェニル、2-メトキシ-4-トリフルオロメチルフェニルである。

【0039】

式 I b の他の好ましい化合物は、式 I b-2 の化合物：

【化26】



I b-2

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、

式中、

Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 L^2 、 L^3 、D、E および Z は、式 I b に関して上に定義されているとおりであり、

点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

【0040】

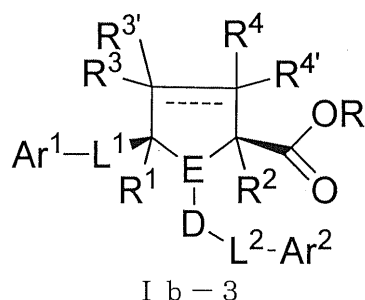
好ましい式 I b-2 の化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロ

ドラッグは、点線が存在していない化合物である。

【0041】

式 I b のさらなる好ましい化合物は、式 I b - 3 の化合物：

【化 27】



10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar¹、Ar²、R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、L¹、L²、DおよびEは、
式 I b に関して上に定義されているとおりであり、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

20

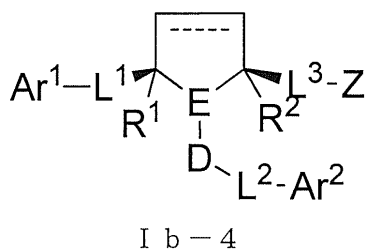
【0042】

式 I b - 3 の好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、点線が存在していない化合物である。

【0043】

式 I b のさらに他の好ましい化合物は、式 I b - 4 の化合物：

【化 28】



30

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar¹、Ar²、R¹、R²、L¹、L²、L³、D、EおよびZは、式 I b に関して上に
定義されているとおりであり、

点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

40

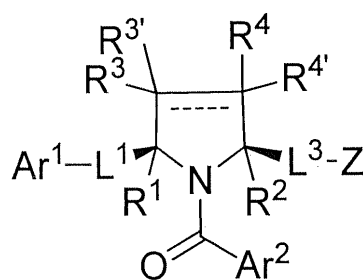
【0044】

式 I b - 4 の好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、点線が存在していない化合物である。

【0045】

式 I b のさらなる好ましい化合物は、式 I b - 5 の化合物：

【化 2 9】



I b-5

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar¹、Ar²、L¹、L³、R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'} および Z は、式
I b に関して上に定義されているとおりであり、
点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

【0046】

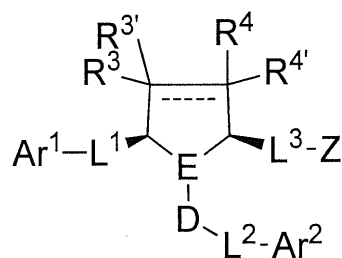
式 I b-5 の好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロ
ドラッグは、点線が存在していない化合物である。

20

【0047】

式 I b のさらなる好ましい化合物は、式 I b-6 の化合物：

【化 30】



I b-6

30

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar¹、Ar²、L¹、L²、L³、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、D、E および Z は、
式 I b に関して上に定義されているとおりであり、
点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

【0048】

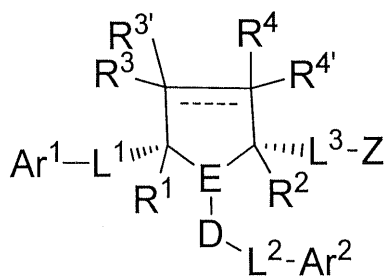
式 I b-6 の好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロ
ドラッグは、点線が存在していない化合物である。

40

【0049】

さらに別の実施形態では、式 I の好ましい化合物は、式 I c の化合物：

【化 3 1】



I c

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Ar¹、Ar²、L¹、L²、L³、R¹、R²、R³、R^{3'}、R⁴、R^{4'}、D、E
およびZは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、
点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

【0050】

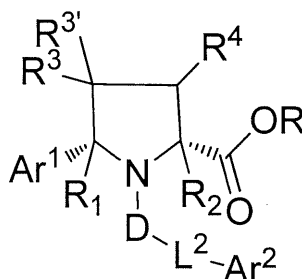
式I cの好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、点線が存在していない化合物である。

【0051】

20

式I cの他の好ましい化合物は、式I c-1 b'の化合物：

【化 3 2】



I c-1 b'

30

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

R²は、式I cに関して上に定義されているとおりであり、Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R¹はHであり、

DはC=Oであり、

L²は単結合であり、

Ar¹は、5～6員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6員のシクロアルキル基
または直鎖状もしくは分岐鎖状のC₃～C₆アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハ
ロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒ
ドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アル
コキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキ
ルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、
カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル
スルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハ
ロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されている
か、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成して
おり、前記アリールもしくはヘテロアリール置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキ

40

50

ル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^1 は、5～6員のアリール、好ましくはフェニル、5～6員のヘテロアリール基、好ましくはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシル、シクロペンチル、イソプロピル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、好ましくはメトキシ、アリール、好ましくはフェニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^1 は、アリール、好ましくはフェニル、シクロヘキシル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル基は、1つまたは複数のハロ基、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、メチル、フェニルまたはメトキシで任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2-シアノフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、1, 1'-ビフェニル-2-イル、4-シアノフェニルであり、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、なおさらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-ブromoフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、 Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基に縮合して、1つまたは複数のアリールもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコ

10

20

30

40

50

キシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、フルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキル基で任意に置換されたアラルキルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、スルフアモイル、アルキルスルフアモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、好ましくはピリジル、ピラジニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、アリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキルで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^2 は、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキル基、好ましくはイソブチルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3,3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジルエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジニルオキシメチル、アリールカルボニル、好ましくはフェニルアセチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、シクロアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換

10

20

30

40

50

されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、さらにより好ましくは、Ar²は、2つの6員のアリール部分、好ましくはビフェニル、より好ましくは、4'位でL²に結合されかつ2位で一置換されたビフェニルからなるビアリールであるか、Ar²は、1つの6員のアリール部分と1つの6員のヘテロアリール部分または2つの6員のヘテロアリール部分からなるヘテロビアリールであり、前記ヘテロビアリールは、アリールもしくはヘテロアリール部分のいずれか一方でL²に結合されており、好ましくはフェニルピリジル、ピリジニルフェニル、ピリダジニルフェニル、ピラジニルフェニルであるか、Ar²は、アリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つの基で任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールであり、前記ビアリール、ヘテロビアリール、アリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、Ar²は、4位でL²に結合されかつフェニル、4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルもしくはベンゾオキサゾール-2-イル部分でN置換されたピペリジニル環であり、前記フェニル部分は、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは(ピペリジン-1-イル)スルホニル、(モルホリン-4-イル)スルホニル、アルキルスルファモイル、好ましくはメチルスルホニルアミノ、ジエチルアミノスルホニルから選択された1つまたは複数の置換基でさらに置換されており、さらにより好ましくは、Ar²は、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された、4'-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-2'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-(2-メトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-(メトキシメチル)-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-トリフルオロメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シクロプロピルメチルオキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 4-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メトキシ-4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4-(2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4-(ナフタレン-2-イル)フェニル、5-(2-フェニル)ピリジル、4-シクロヘキシルフェニル、4-ベンジルフェニル、4-(3-チエニル)フェニル、4-(ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル、4-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-(2-メトキシエトキシ)-ピリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル) フェニル、4-(ピリミジン-2-イル) フェニル、4-(
 ピリミジン-5-イル) フェニル、4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-3-メ
 トキシフェニル、4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル) フェニル、4-(2
 , 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) フェニル、(4-ベンジルオキシ) フェニル、
 4-フェノキシフェニル、(3-フェネチルオキシ) フェニル、(4-フェネチルオキシ
) フェニル、(4-フェノキシメチル) フェニルであるか、 Ar^2 は、4'-(2, 4-
 ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3'-メチル-1, 1'-ビフェニル)
 、4'-(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-フルオロ-4-メト
 キシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-フルオロ-2-メトキシ-1, 1'-ビフ
 ェニル)、4'-(2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3, 4-ジ
 メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 3, 4-トリメトキシ-1, 1'-ビ
 フェニル)、4'-(2, 3, 6-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3
 , 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 5-ジメトキシ-1, 1'-
 ビフェニル)、4'-(2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 2'
 -ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2'-フルオロ, 2-ジメトキシ-1
 , 1'-ビフェニル)、4'-(2-エチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-プ
 ロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニ
 ル)、4'-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、
 4'-(2-メトキシ-4-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-ヒ
 ドロキシカルバムイミドイル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-アミノ-2-メト
 キシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-カルバモイル-1, 1'-ビフェニル)、
 4'-(5-シアノ-2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シア
 ノ-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3, 4, 5-トリメトキシ
 -1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シアノメチル-4, 5-ジメトキシ-1, 1'
 -ビフェニル)、4'-(2-フルオロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(
 2'-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-カルバ
 モイル-4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シアノ-4-メトキシ-1
 , 1'-ビフェニル)、4'-(2'-フルオロ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'
 -ビフェニル)、4'-(2'-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-
 ビフェニル)、4'-(2-シアノ-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(
 2-クロロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シアノ-4-トリフ
 ルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-3-(N-メチル-N-
 メチルスルホニル)アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-4-(N-
 メチル-N-メチルスルホニル)アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メチル
 スルホニル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'
 -ビフェニル)、4'-(4-アミノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(
 5-シアノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(5-シアノ-2-メトキシ
 -1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-
 シアノ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-3-メチルス
 ルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-3-アセチルアミノ
 -1, 1'-ビフェニル)、4-(2-クロロ-6-メトキシピリミジン-5-イル) フェ
 ニル、4-(2-エトキシピリジン-5-イル) フェニル、4-(2-イソプロポキシピ
 リジン-5-イル) フェニル、4-(2-メトキシ-6-メチルピリジン-5-イル) フェ
 ニル、4-(2-メトキシ-ピリミジン-4-イル)-3-クロロフェニル、4-(2
 , 6-ジメチルピリジン-5-イル) フェニル、4-(2, 6-ジメトキシ-ピリミジン
 -5-イル)-3-クロロフェニル、4-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-
 メトキシフェニル、4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メトキシフェニル
 、4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-クロロフェニル、4-(4, 6-ジ
 メトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4-(3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5
 -イル) フェニル、4-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4-(

10

20

30

40

50

5-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-メトキシフェニル、4-(2,6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル、4-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-3-フルオロフェニル、4-(3,6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル)-3-フルオロフェニル、4-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル)フェニル、4-(2-メトキシ-ピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル、4-(3-メトキシ-ピリジン-4-イル)フェニル、4-(4-メトキシ-ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-メトキシ-ピリミジン-3-イル)フェニル、3-メトキシ-2-(2-メトキシフェニル)ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2-(2,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-5-イル、2-(2,4-ジメトキシフェニル)ピリジン-5-イル、1-(2-シアノ-4-トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル、1-(2-ニトロ-4-トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル、1-(2-メトキシ-4-トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イルであり、

R³ は、H、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アセチル、アリアルスルホニルであり、

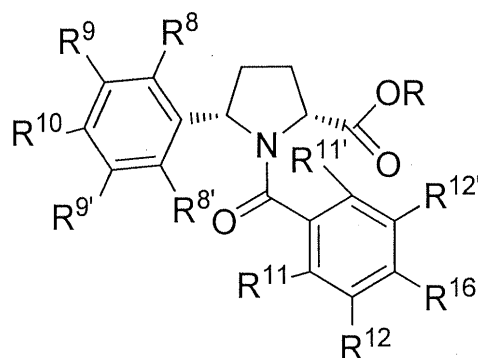
R^{3'} は、HまたはC₁~C₄アルキルであり、

R⁴ は、H、シアノ、C₁~C₄アルキルである。

【0052】

式Ic-1b'の好ましい化合物は、式Ic-1gの化合物：

【化33】



Ic-1g

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、好ましくはCF₃もしくはCHF₂、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、好ましくはフェニル、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃もしくはOCHF₂、ヘテロシクリルオキシ、アルキルアミノ、アルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアル

キル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と R^9 または R^9 と R^8 のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と R^9 または R^9 と R^8 のうちの1つまたは複数と一緒にあって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と R^9 または R^9 と R^8 のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、アリール、好ましくはフェニル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、なおより好ましくは、 R^8 、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、アルキル、好ましくはメチルから選択され、なおより好ましくは、 R^8 は、Br、ClまたはF、好ましくはClであり、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} は独立して、HまたはFから選択されるか、 R^9 はClまたはFであり、 R^8 、 R^8 、 R^9 および R^{10} はHであるか、 R^9 および R^9 はFであり、 R^8 、 R^8 および R^{10} はHであるか、 R^{10} はClまたはFであり、 R^8 、 R^8 、 R^9 および R^9 はHであり、さらにより好ましくは、 R^8 はBr、ClまたはFであり、 R^8 、 R^9 、 R^9 および R^{10} はHであるか、 R^8 および R^9 はFであり、 R^8 、 R^9 および R^{10} はHであるか、 R^8 および R^{10} はFであり、 R^8 、 R^9 および R^9 はHであり、 R^{11} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{12} および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル

10

20

30

40

50

、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは $-\text{OCF}_3$ もしくは $-\text{OCHF}_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $\text{R}^{12'}$ または $\text{R}^{12'}$ と $\text{R}^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $\text{R}^{12'}$ または $\text{R}^{12'}$ と $\text{R}^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒に、それらが結合しているフェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 R^{11} 、 $\text{R}^{11'}$ 、 R^{12} 、 $\text{R}^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、

10

20

30

40

50

ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは —OCF_3 もしくは —OCHF_2 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒にになって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは OCHF_2 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にになってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒にになって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シ

10

20

30

40

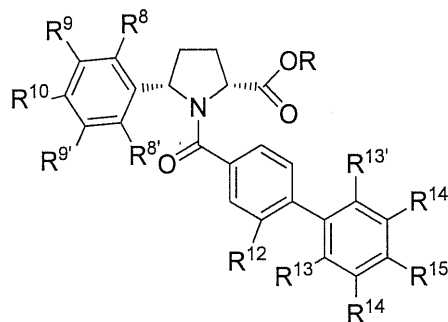
50

クロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラ
 ルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒ
 ドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択
 された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、
 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロ
 ロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロ
 ピルもしくはイソブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロア
 ルキル、好ましくはシクロヘキシル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル
 、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、
 好ましくはチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アラ
 ルキル、好ましくはベンジル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソ
 プロピルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくは
 ベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3,3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、
 ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジルエチ
 ルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル
 、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジルオキシメチルから選択され、2つ
 の置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、
 好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキ
 ル、好ましくはトリフルオロメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオ
 キシ、イソブチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシ
 アルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好まし
 くはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフル
 オロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、4-フルオロベ
 ンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキ
 ルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメ
 チルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1
 つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている。

【0053】

式 I c-1 g の好ましい化合物は、式 I c-1 h 1 の化合物：

【化34】



I c-1 h 1

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
 式中、

R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は、式 I c-1 g に関して上に定義されている
 とおりであり、

R^{12} は、式 I c-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、 R^{12}
 は、H、フルオロ、クロロ、メチル、 CF_3 、ニトロ、シアノ、メトキシまたはシクロプロ
 ピルメチルオキシであり、

R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は、式 I c-1 g に関して上に定義さ

10

20

30

40

50

れておりであり、好ましくは、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} は、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ、 OCF_3 、シクロプロピルメチルオキシ、フェノキシ、シクロプロピルメチルオキシ、ベンジルオキシ、（4-フルオロベンジル）オキシ、メトキシメチル、2-メトキシエトキシ、カルバモイルメチルオキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{14} はクロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{15} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{13} および R^{15} は、a) 独立してクロロまたはメトキシから選択される、b) どちらもFである、c) R^{13} はFであり、 R^{15} はメトキシである、d) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はFである、e) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、f) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、g) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、h) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、i) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、またはj) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は（N-メチル-N-メチルスルホニル）アミノであるか、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{13'}$ はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および R^{15} はHであり、 R^{14} および $R^{14'}$ はどちらも、フルオロ、メトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はHであり、a) R^{14} は R^{15} と一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、またはb) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、またはd) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{14'}$ はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} はHであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ はHであり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ はHであり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであり、より好ましくは、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} は、クロロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルメチルオキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{14} はクロロであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{15} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{13} および R^{15} は、a) 独立してクロロまたはメトキシから選択される、b) どちらもFである、c) R^{13} はFであり、 R^{15} はメトキシである、d) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はFである、e) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、f) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、g) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、h) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、i) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、またはj) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は（N-メチル-N-メチルスルホニル）アミノであるか、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{13'}$ はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はHであり、a) R^{14} は R^{15} と一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、またはb) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、またはd) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} はHであり、R

10

20

30

40

50

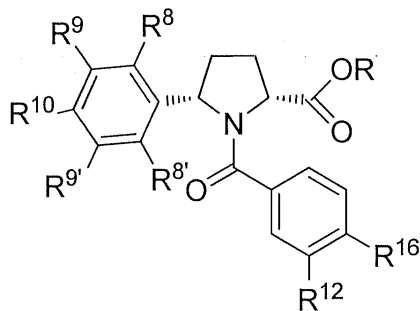
¹³ および ^{14'} は、a) どちらもメトキシである、b) ¹³ はメトキシであり、^{14'} はシアノである、c) ¹³ はメチルであり、^{14'} はシアノであるか、¹³ および ¹⁴ はHであり、^{13'}、^{14'} および ¹⁵ はメトキシであるか、¹⁴ および ¹⁵ はHであり、¹³、^{13'} および ^{14'} はメトキシであるか、¹³ および ¹⁴ はメトキシであり、^{13'} および ¹⁵ はHであり、^{14'} はシアノであるか、¹⁴ および ¹⁵ はメトキシであり、¹³ および ^{14'} はHであり、^{13'} はシアノであるか、¹³ および ^{13'} はHであり、¹⁴、^{14'} および ¹⁵ はメトキシである。

【0054】

式 I c-1 g の他の好ましい化合物は、式 I c-1 h' の化合物：

10

【化35】



I c-1 h'

20

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

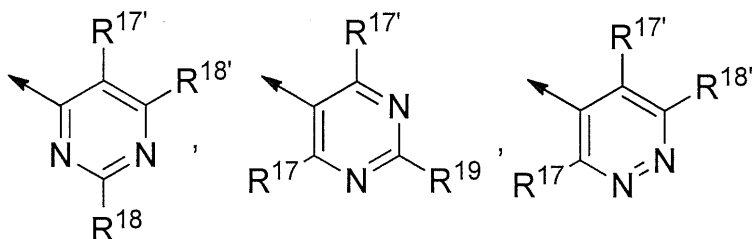
⁸、^{8'}、⁹、^{9'} および ¹⁰ は、式 I c-1 g に関して上に定義されているとおりであり、

¹² は、式 I c-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、¹² は、H、フルオロ、クロロ、メチル、CF₃ またはメトキシであり、より好ましくは、¹² はHまたはメトキシであり、

30

¹⁶ は、以下からなるヘテロアリール部分の群から選択され：

【化36】



式中、

40

矢印は、フェニル環への結合点を示し、

¹⁷、^{17'}、¹⁸、^{18'} および ¹⁹ は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃ もしくはCHF₂、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃、OCHF₂ もしくは1,1,1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アラキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニル

50

アミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、好ましくは、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 $R^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 、 $OCHF_2$ もしくは 1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択され、より好ましくは、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 $R^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、さらにより好ましくは、 R^{17} 、 $R^{17'}$ 、 $R^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択される。

10

【0055】

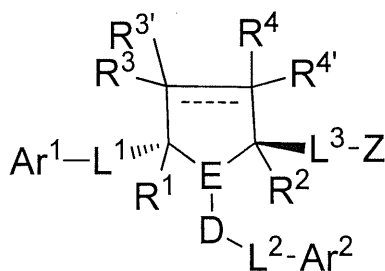
20

式 I c-1 h' の好ましい化合物は、 R^{16} が 2-2-メトキシピリミジン-4-イル、2, 4-ジベンジルオキシピリミジン-5-イル、2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル、3, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-3-イルから選択される化合物である。

【0056】

さらに別の実施形態では、式 I の好ましい化合物は、式 I d の化合物：

【化 37】



I d

30

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

40

Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、D、E および Z は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

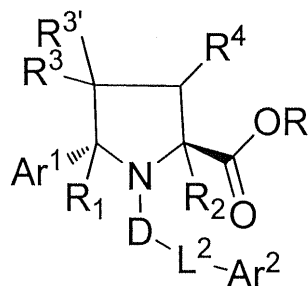
【0057】

式 I d の好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、点線が存在していない化合物である。

【0058】

式 I d の他の好ましい化合物は、式 I d-1 b' の化合物：

【化 3 8】



I d - 1 b '

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

R^2 は、式 I d に関して上に定義されているとおりであり、 R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R^1 は H であり、

D は $C=O$ であり、

L^2 は単結合であり、

Ar^1 は、5～6員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6員のシクロアルキル基
または直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_3 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハ
ロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒ
ドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アル
コキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキ
ルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、
カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル
スルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハ
ロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されている
か、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成して
おり、前記アリールもしくはヘテロアリール置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキ
ル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまた
は複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^1 は、5～6員のア
リール、好ましくはフェニル、5～6員のヘテロアリール基、好ましくはピリジン-2-
イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシル、シクロペンチル、イソプロピル、イソブチ
ルまたはイソペンチルであり、前記フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル
、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはブromo、ク
ロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ ア
ルコキシ、好ましくはメトキシ、アリール、好ましくはフェニルから選択された1つまた
は複数の基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^1 は、アリール、好まし
くはフェニル、シクロヘキシル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル基
は、1つまたは複数のハロ基、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、メ
チル、フェニルまたはメトキシで任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^1
は、フェニル、シクロヘキシル、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メ
トキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-
フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 4-ジ
フルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2-シアノフェニ
ル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフ
ェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、1, 1'-ビフェニル-2-イル、4-シアノフ
ェニルであり、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、シクロヘキシル、フェニ
ル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4

20

30

40

50

ークロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、なおさらにより好ましくは、Ar¹は、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-ブromoフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、

Ar²は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはC₂~C₆アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基に縮合して、1つまたは複数のアリールもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、フルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキル基で任意に置換されたアラルキルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、Ar²は、アリールもしくはヘテロアリール、好ましくはピリジル、ピラジニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはC₂~C₆アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくはCF₃もしくはCHF₂、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃もしくはOCHF₂、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つまた

10

20

30

40

50

は複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、アリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃、シアノメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキルで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、Ar²は、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、C₂~C₆アルキル基、好ましくはイソブチルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、アルコシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3,3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジリエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジニルオキシメチル、アリールカルボニル、好ましくはフェニルアセチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、シクロアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アルコシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、さらにより好ましくは、Ar²は、2つの6員のアリール部分、好ましくはビフェニル、より好ましくは、4'位でL²に結合されかつ2位で1置換されたビフェニルからなるビアリールであるか、Ar²は、1つの6員のアリール部分と1つの6員のヘテロアリール部分または2つの6員のヘテロアリール部分からなるヘテロビアリールであり、前記ヘテロビアリールは、アリールもしくはヘテロアリール部分のいずれか一方でL²に結合されており、好ましくは、フェニルピリジル、ピリミジニルフェニル、ピリダジニルフェニル、ピラジニルフェニルであるか、Ar²は、アリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つの基で任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールであり、前記ビアリール、ヘテロビアリール、アリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルア

10

20

30

40

50

ミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、Ar²は、4位でL²に結合されかつフェニル、4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルもしくはベンゾオキサゾール-2-イル部分でN置換されたピペリジニル環であり、前記フェニル部分は、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは(ピペリジン-1-イル)スルホニル、(モルホリン-4-イル)スルホニル、アルキルスルファモイル、好ましくはメチルスルホニルアミノ、ジエチルアミノスルホニルから選択された1つまたは複数の置換基でさらに置換されており、さらにより好ましくは、Ar²は、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された、4'-(2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-2'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-(2-メトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-(メトキシメチル)-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-トリフルオロメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シクロプロピルメチルオキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 4-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メトキシ-4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4-(2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4-(ナフタレン-2-イル)フェニル、5-(2-フェニル)ピリジル、4-シクロヘキシルフェニル、4-ベンジルフェニル、4-(3-チエニル)フェニル、4-(ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル、4-(2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)フェニル、4-(2-(2-メトキシエトキシ)-ピリジン-3-イル)フェニル、4-(ピリミジン-2-イル)フェニル、4-(ピリミジン-5-イル)フェニル、4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル、4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル)フェニル、4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル、(4-ベンジルオキシ)フェニル、4-フェノキシフェニル、(3-フェネチルオキシ)フェニル、(4-フェネチルオキシ)フェニル、(4-フェノキシメチル)フェニルであるか、Ar²は、4'-(2, 4-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3'-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-フルオロ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-フルオロ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 3, 4-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 3, 6-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2'-フルオロ, 2-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-エチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-プロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メトキシ-4-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(3-ヒドロキシカルバムイミドイル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(4-アミノ-2-メ

10

20

30

40

50

トキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-カルバモイル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 4, 5-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノメチル-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-フルオロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-カルバモイル-4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-クロロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-4- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-メチルスルホニル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-アミノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4- (2-クロロ-6-メトキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-エトキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-イソプロポキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-6-メチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリジン-4-イル) -3-クロロフェニル、4- (2, 6-ジメチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-5-イル) -3-クロロフェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-クロロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル) -3-フルオロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリジン-5-イル) -3-メトキシフェニル、4- (3-メトキシ-ピリジン-4-イル) フェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、3-メトキシ-2- (2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2- (5-シアノ-2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、2- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、1- (2-シアノ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1- (2-ニトロ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1- (2-メトキシ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イルであり、

R³ は、H、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アセチル、アリールスルホニルであり、

R^{3'} は、HまたはC₁~C₄ アルキルであり、

R⁴ は、H、シアノ、C₁~C₄ アルキルである。

【0059】

式 I d-1 b' の好ましい化合物は、式 I d-1 g の化合物：

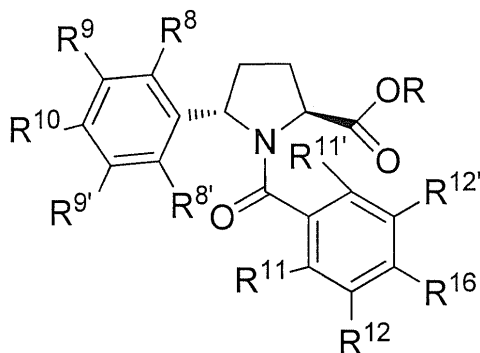
10

20

30

40

【化 3 9】



Id-1 g

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、
クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、好ましくはC
F₃もしくはCHF₂、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘ
テロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、好ましくはフェニル、アラルキル、
ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、好ましくは
OCF₃もしくはOCHF₂、ヘテロシクリルオキシ、アルキルアミノ、アルコキシカル
ボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリー
ルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シク
ロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオ
キシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニル
アミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシク
リルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、
アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキル
カルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアル
キル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロア
ルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールス
ルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリ
ールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シク
ロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルア
ミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、
R⁸とR⁹、R⁹とR¹⁰、R¹⁰とR^{9'}またはR^{9'}とR^{8'}のうちの1つまたは複
数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレンジオキシ基またはハロ
アルキレンジオキシ基を形成しているか、R⁸とR⁹、R⁹とR¹⁰、R¹⁰とR^{9'}ま
たはR^{9'}とR^{8'}のうちの1つまたは複数は一緒に、それらが結合しているフェ
ニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテロア
リール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒドロ
キシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキ
ル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキルアミ
ノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカ
ルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロア
ルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキ
シカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、
アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロア
ルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミ

10

20

30

40

50

ノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルキルアミノ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と $R^{9'}$ または $R^{9'}$ と $R^{8'}$ のうちの1つまたは複数のは、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、アリール、好ましくはフェニル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、なおより好ましくは、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、アルキル、好ましくはメチルから選択され、なおより好ましくは、 R^8 はBr、ClまたはF、好ましくはClであり、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、HまたはFから選択されるか、 R^9 はClまたはFであり、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 $R^{9'}$ および R^{10} はHであるか、 R^9 および $R^{9'}$ はFであり、 R^8 、 $R^{8'}$ および R^{10} はHであるか、 R^{10} はClまたはFであり、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 および $R^{9'}$ はHであり、さらにより好ましくは、 R^8 はBr、ClまたはFであり、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} はHであるか、 R^8 および R^9 はFであり、 $R^{8'}$ 、 $R^{9'}$ および R^{10} はHであるか、 R^8 および R^{10} はFであり、 $R^{8'}$ 、 R^9 および $R^{9'}$ はHであり、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノアルキルアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアル

10

20

30

40

50

キルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、
 ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1
 つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレンジオキシ基
 またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、
 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒に、それ
 らが結合しているフェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロア
 ルキルもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好
 ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ
 アルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、1つのクロ
 ロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアル
 キル、アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ
 シ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、1, 1
 , 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シク
 ロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオ
 キシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、
 アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シク
 ロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミ
 ノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイ
 ル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモ
 イルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アル
 キルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキ
 ルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニ
 ル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキ
 ルスルホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ
 およびオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、
 好ましくは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、
 好ましくはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、
 ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアル
 キル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラル
 キル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、
 アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは $-OCF_3$ もしくは $-OCHF_2$ 、アルコキシ
 アルコキシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロア
 リールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキ
 ルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアル
 キル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、ア
 リールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ
 、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルア
 ミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバ
 モイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミ
 ノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモ
 イル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイ
 ル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニル
 アミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つま
 たは複数と一緒に、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレンジオキシ基
 またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つま
 たは複数と一緒に、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくは
 ヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロ
 ロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、1つのクロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバマイミドイル、ヒドロキシカルバマイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好ましくは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数のは、それらが結合しているフェニル基と一緒にあってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数のは一緒にあって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバマイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロピルもしくはイソブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、好ましくはシクロヘキシル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アラルキル、好ましくはベンジル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3, 3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジリエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジルオキシメチルから選択されるか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくはトリフルオロメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメ

10

20

30

40

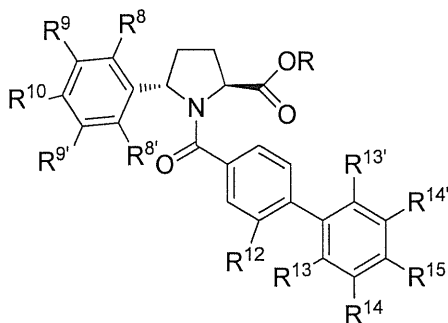
50

チル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている。

【0060】

式I d-1 gの好ましい化合物は、式I d-1 h 1の化合物：

【化40】



I d-1 h 1

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、式I d-1 gに関して上に定義されているとおりであり、

R¹²は、式I d-1 gに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R¹²は、H、フルオロ、クロロ、メチル、CF₃、ニトロ、シアノ、メトキシまたはシクロプロピルメチルオキシであり、

R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵は、式I d-1 gに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵はHであり、R¹³は、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ、OCF₃、シクロプロピルメチルオキシ、フェノキシ、シクロプロピルメチルオキシ、ベンジルオキシ、(4-フルオロベンジル)オキシ、メトキシメチル、2-メトキシエトキシ、カルバモイルメチルオキシであるか、R¹³、R^{13'}、R^{14'}およびR¹⁵はHであり、R¹⁴は、メチルスルホニルアミノであるか、R¹³、R^{13'}、R¹⁴およびR^{14'}はHであり、R¹⁵は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、R^{13'}、R¹⁴およびR^{14'}はHであり、R¹³およびR¹⁵は、a) 独立してクロロまたはメトキシから選択される、b) どちらもFである、c) R¹³はFであり、R¹⁵はメトキシである、d) R¹³はメトキシであり、R¹⁵はFである、e) R¹³はメトキシであり、R¹⁵はアセチルアミノである、f) R¹³はメトキシであり、R¹⁵はアミノである、g) R¹³はシアノであり、R¹⁵はメトキシである、h) R¹³はクロロであり、R¹⁵はシアノである、i) R¹³はシアノであり、R¹⁵はトリフルオロメチルである、またはj) R¹³はメトキシであり、R¹⁵は(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノであるか、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵はHであり、R¹³およびR^{13'}はどちらもメトキシであるか、R¹³、R^{13'}およびR¹⁵はHであり、R¹⁴およびR^{14'}はどちらもフルオロ、メトキシであるか、R¹³、R^{13'}およびR^{14'}はHであり、a) R¹⁴はR¹⁵と一緒に、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、またはb) R¹⁴およびR¹⁵はどちらもメトキシであるか、R^{13'}、R^{14'}

および R^{15} は H であり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、または d) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノである、または c) R^{13} はメチルであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{13} および R^{14} は H であり、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} は H であり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は H であり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ は H であり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであり、より好ましくは、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} は、クロロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルメチルオキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{14} はクロロであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ は H であり、 R^{15} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ は H であり、 R^{13} および R^{15} は、a) 独立してクロロまたはメトキシから選択される、b) どちらも F である、c) R^{13} は F であり、 R^{15} はメトキシである、d) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は F である、e) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、f) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、g) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、h) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、i) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、または j) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノであるか、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{13'}$ はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ は H であり、a) R^{14} は R^{15} と一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、または b) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} は H であり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、または d) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノである、または c) R^{13} はメチルであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{13} および R^{14} は H であり、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} は H であり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は H であり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ は H であり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシである。

【0061】

式 I d-1 g の他の好ましい化合物は、式 I d-1 h' の化合物：

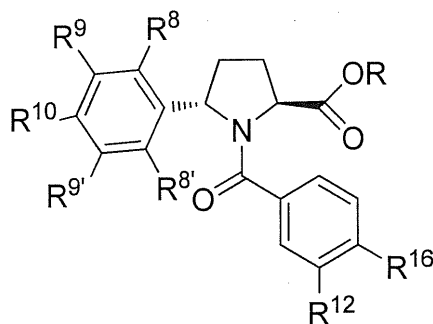
10

20

30

40

【化 4 1】



I d - 1 h'

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

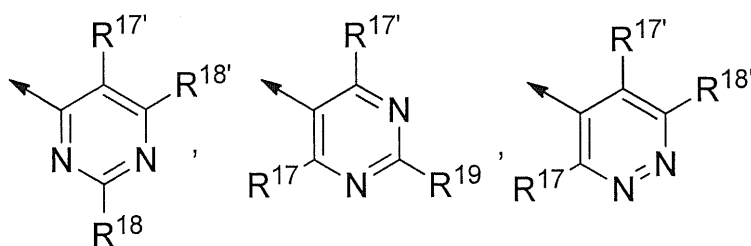
R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'} および R¹⁰ は、式 I d - 1 g に関して上に定義されている
とおりであり、

R¹² は、式 I d - 1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R¹²
は、H、フルオロ、クロロ、メチル、CF₃ またはメトキシであり、より好ましくは、R¹²
は H またはメトキシであり、

20

R¹⁶ は、以下からなるヘテロアリアル部分の群から選択され：

【化 4 2】



30

式中、

矢印は、フェニル環への結合点を示し、

R¹⁷、R^{17'}、R¹⁸、R^{18'} および R¹⁹ は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃ もしくはCHF₂、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃、OCHF₂ もしくは1,1,1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバミドイル、ヒドロキシカルバミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、好ましくは、R¹⁷、R^{17'}、R¹⁸ および R¹⁹ は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-

40

50

ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 、 OCHF_2 もしくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アラキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくは、メチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択され、より好ましくは、 R^{17} 、 $\text{R}^{17'}$ 、 $\text{R}^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、さらにより好ましくは、 R^{17} 、 $\text{R}^{17'}$ 、 $\text{R}^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択される。

10

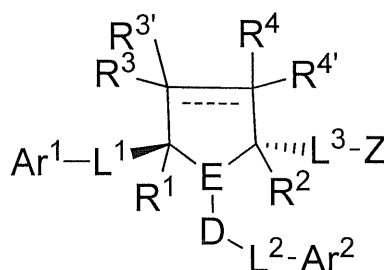
【0062】

式 I d-1 h' の好ましい化合物は、 R^{16} が 2-2-メトキシピリミジン-4-イル、2, 4-ジベンジルオキシピリミジン-5-イル、2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル、3, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-3-イルから選択された化合物である。

【0063】

さらに別の実施形態では、式 I の好ましい化合物は、式 I e の化合物：

【化43】



I e

20

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 $\text{R}^{3'}$ 、 R^4 、 $\text{R}^{4'}$ 、D、E および Z は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、点線で表されている結合は、存在していないか存在している。

【0064】

式 I e の好ましい化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグは、点線が存在していない化合物である。

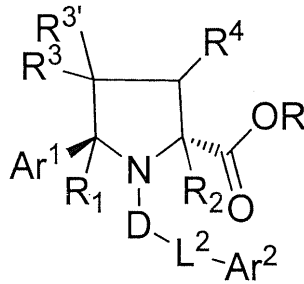
【0065】

式 I e の他の好ましい化合物は、式 I e-1 b' の化合物：

30

40

【化 4 4】



I e - 1 b'

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

R^2 は、式 I e に関して上に定義されているとおりであり、 R は、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R^1 は H であり、

D は $C=O$ であり、

L^2 は単結合であり、

Ar^1 は、5～6員のアリールもしくはヘテロアリール基、3～6員のシクロアルキル基

20

または直鎖状もしくは分岐鎖状の $C_3 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記アリールもしくはヘテロアリール置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^1 は、5～6員のアリール、好ましくはフェニル、5～6員のヘテロアリール基、好ましくはピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシル、シクロペンチル、イソプロピル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、シクロヘキシルもしくはシクロペンチル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメチル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、好ましくはメトキシ、アリール、好ましくはフェニルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^1 は、アリール、好ましくはフェニル、シクロヘキシル、イソブチルまたはイソペンチルであり、前記フェニル基

30

は、1つまたは複数のハロ基、好ましくはブromo、クロロもしくはフルオロ、シアノ、メチル、フェニルまたはメトキシで任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、フェニル、シクロヘキシル、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブromoフェニル、2-シアノフェニル、3, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、1, 1'-ビフェニル-2-イル、4-シアノフェニルであり、さらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、シクロヘキシル、フェニル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、3-クロロフェニル、4

40

50

ークロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2-ブロモフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、なおさらにより好ましくは、 Ar^1 は、イソブチル、2-クロロフェニル、2-トリル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、2, 3-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニルであり、

Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、それらのそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ベンゾオキサゾール-2-イル、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アリールカルボニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、オキソから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルもしくはヘテロシクリル基に縮合して、1つまたは複数のアリールもしくはヘテロアリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、フルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキル基で任意に置換されたアラルキルオキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノ、オキソ、アルコキシアルコキシ、アルコキシアルキルおよびハロアルコキシアルキルから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、 Ar^2 は、アリールもしくはヘテロアリール、好ましくはピリジル、ピラジニル、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキル基であり、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキル、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つまた

10

20

30

40

50

は複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基が、アルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキル基に縮合して、アリール部分をなしていてもよく、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 、シアノメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコシアルキル、アルコシアルコキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロまたはアルキルもしくはシクロアルキルで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、 Ar^2 は、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジル、ヘテロシクリル、好ましくはピペリジニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキル基、好ましくはイソブチルであり、前記アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、好ましくはピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソプロピルオキシ、アルコシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3,3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジリエチルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジニルオキシメチル、アリールカルボニル、好ましくはフェニルアセチルから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、シクロアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アルコシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N -メチル- N -メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、さらにより好ましくは、 Ar^2 は、2つの6員のアリール部分、好ましくはビフェニル、より好ましくは4'位で L^2 に結合されかつ2位で一置換されたビフェニルからなるビアリールであるか、 Ar^2 は、1つの6員のアリール部分と1つの6員のヘテロアリール部分または2つの6員のヘテロアリール部分からなるヘテロビアリールであり、前記ヘテロビアリールは、アリールもしくはヘテロアリール部分のいずれか一方で L^2 に結合されており、好ましくはフェニルピリジル、ピリミジニルフェニル、ピリダジニルフェニル、ピラジニルフェニルであるか、 Ar^2 は、アリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択された1つの基で任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリールであり、前記ビアリール、ヘテロビアリール、アリールおよびヘテロアリール基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピルオキシ、イソブチルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシもしくは4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ

10

20

30

40

50

、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数の基で任意に置換されているか、Ar²は、4位でL²に結合されかつフェニル、4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イルもしくはベンゾオキサゾール-2-イル部分でN置換されたピペリジニル環であり、前記フェニル部分は、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃、アルコキシ、好ましくはメトキシ、ヘテロシクリルスルホニル、好ましくは(ピペリジン-1-イル)スルホニル、(モルホリン-4-イル)スルホニル、アルキルスルファモイル、好ましくはメチルスルホニルアミノ、ジエチルアミノスルホニルから選択された1つまたは複数の置換基でさらに置換されており、さらにより好ましくは、Ar²は、ハロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、より好ましくはフルオロ、アルキル、好ましくはメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択された1つまたは複数の基で任意に置換された、4'- (2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-クロロ-2'-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-(2-メトキシエトキシ)-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-(メトキシメチル)-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-トリフルオロメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-イソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シクロプロピルメチルオキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 6-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 4-ジクロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メトキシ-4-クロロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4- (2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4- (ナフタレン-2-イル)フェニル、5- (2-フェニル)ピリジル、4-シクロヘキシルフェニル、4-ベンジルフェニル、4- (3-チエニル)フェニル、4- (ピリジン-3-イル)フェニル、4- (2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル)フェニル、4- (2-(2-メトキシエトキシ)-ピリジン-3-イル)フェニル、4- (ピリミジン-2-イル)フェニル、4- (ピリミジン-5-イル)フェニル、4- (2-メトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル、4- (2, 4-ジメトキシピリミジン-6-イル)フェニル、4- (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル、(4-ベンジルオキシ)フェニル、4-フェノキシフェニル、(3-フェネチルオキシ)フェニル、(4-フェネチルオキシ)フェニル、(4-フェノキシメチル)フェニルであるか、Ar²は、4'- (2, 4-ジフルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3'-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-フルオロ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-フルオロ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 3, 4-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 3, 6-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-イソプロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2, 2'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ, 2-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-エチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-プロピル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-tert-ブチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メトキシ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メトキシ-4-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-ヒドロキシカルバムイミドイル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-アミノ-2-メトキシ

10

20

30

40

50

シー1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-カルバモイル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2, 3-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3, 4, 5-トリメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノメチル-4, 5-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-フルオロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3, 4-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-カルバモイル-4-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-4-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2'-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-2'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-クロロ-5-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-4-トリフルオロメチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-4- (N-メチル-N-メチルスルホニル) アミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-メチルスルホニル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (4-アミノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、4'- (5-シアノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (3-シアノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-シアノ-3-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4'- (2-メチル-3-アセチルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4- (2-クロロ-6-メトキシピリミジン-5-イル) フェニル、4- (2-エトキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-イソプロポキシピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-6-メチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-4-イル) -3-クロロフェニル、4- (2, 6-ジメチルピリジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-クロロフェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-クロロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル) フェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (5-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-メトキシフェニル、4- (2, 6-ジメトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (6-メトキシ-ピリジン-3-イル) -3-フルオロフェニル、4- (3, 6-ジメトキシ-ピリダジン-5-イル) -3-フルオロフェニル、4- (4, 6-ジメトキシ-ピリミジン-5-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-5-イル) -3-メトキシフェニル、4- (3-メトキシ-ピリジン-4-イル) フェニル、4- (4-メトキシ-ピリジン-3-イル) フェニル、4- (2-メトキシ-ピリミジン-3-イル) フェニル、3-メトキシ-2- (2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2- (5-シアノ-2-メトキシフェニル) ピリジン-5-イル、3-メトキシ-2- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、2- (2, 4-ジメトキシフェニル) ピリジン-5-イル、1- (2-シアノ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1- (2-ニトロ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イル、1- (2-メトキシ-4-トリフルオロメチル) ピペリジン-4-イルであり、

R^3 は、H、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、アルコキシアルキル、アセチル、アリールスルホニルであり、

$R^{3'}$ は、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R^4 は、H、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0066】

式 I e-1 b' の好ましい化合物は、式 I e-1 g の化合物：

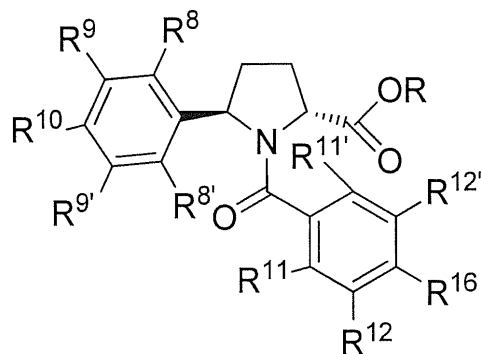
10

20

30

40

【化 4 5】



I e - 1 g

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'} および R¹⁰ は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、
クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルキル、好ましくは C
F₃ もしくは CHF₂、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロアルキル、ヘ
テロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、好ましくはフェニル、アラルキル、
ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ハロアルコキシ、好ましくは
OCF₃ もしくは OCHF₂、ヘテロシクリルオキシ、アルキルアミノ、アルコキシカル
ボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、アリー
ルオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シク
ロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオ
キシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アリールアルキルオキシ、アルキルカルボニル
アミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシク
リルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、
アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキル
カルバモイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアル
キル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロア
ルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールス
ルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリ
ールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シク
ロアルキルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルア
ミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択される
か、R⁸とR⁹、R⁹とR¹⁰、R¹⁰とR^{9'}またはR^{9'}とR^{8'}のうちの1つまたは
複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレンジオキシ基または
ハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、R⁸とR⁹、R⁹とR¹⁰、R¹⁰とR^{9'}
またはR^{9'}とR^{8'}のうちの1つまたは複数と一緒に、それらが結合している
フェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロアルキルもしくはヘテ
ロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ヒ
ドロキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロア
ルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルキル
アミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキ
ルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シク
ロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒド
ロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルアミ
ノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シク

10

20

30

40

50

ロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニル
 アミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノまたはオキシ
 から選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好ましくは、
 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、好ましくはフルオロ、
 クロロ、ブロモ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2
 、シクロアルキル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、ヒドロキシル、ハ
 ロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルキルアミノ、アルコキシカル
 ボニル、アルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボ
 ニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモ
 イルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル
 、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキ
 ルスルホニルアミノから選択されるか、 R^8 と R^9 、 R^9 と R^{10} 、 R^{10} と $R^{9'}$ また
 は $R^{9'}$ と $R^{8'}$ のうちの1つまたは複数の、それらが結合しているフェニル基と一緒に
 なってアルキレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換
 基のそれぞれが、ハロ、シアノ、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、
 ハロアルコキシから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており
 、より好ましくは、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、好
 ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、好ましくはメ
 チル、アリール、好ましくはフェニル、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、
 なおより好ましくは、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H、ハロ、
 好ましくはブロモ、フルオロもしくはクロロ、アルキル、好ましくはメチルから選択され
 、なおより好ましくは、 R^8 は、Br、Cl または F、好ましくは Cl であり、 $R^{8'}$ 、
 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は独立して、H または F から選択されるか、 R^9 は Cl または
 F であり、 R^8 、 $R^{8'}$ 、 $R^{9'}$ および R^{10} は H であるか、 R^9 および $R^{9'}$ は F であ
 り、 R^8 、 $R^{8'}$ および R^{10} は H であるか、 R^{10} は Cl または F であり、 R^8 、 $R^{8'}$
 R^9 および $R^{9'}$ は H であり、さらにより好ましくは、 R^8 は、Br、Cl または F
 であり、 $R^{8'}$ 、 R^9 、 $R^{9'}$ および R^{10} は H であるか、 R^8 および R^9 は F であり、
 $R^{8'}$ 、 R^9 および R^{10} は H であるか、 R^8 および R^{10} は F であり、 $R^{8'}$ 、 R^9
 および $R^{9'}$ は H であり、
 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはク
 ロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル
 、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテ
 ロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラールキル、ヘテロ
 アリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、
 ハロアルコキシ、好ましくは $-OCF_3$ もしくは $-OCHF_2$ 、アルコキシアルコキシ、
 シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ
 、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ、アリ
 ールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、ヘテロ
 アリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルキルオキシカルボニル、アミノアル
 キルアルコキシカルボニル、シクロアルキルオキシカルボニル、ヘテロシクリルオキシカル
 ボニル、アリールオキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカル
 ボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、ヘテロシクリルカルボニルオキシ、ア
 リールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ
 、ハロアルキルカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノ、ヘテロシクリルカル
 ボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、ヘテロアリールカルボニルアミノ、アルキ
 ルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバ
 モイル、アリールカルバモイル、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアルキル、
 カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、アルキルスルホニル、ハロアルキル
 スルホニル、シクロアルキルスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、アリールスルホニ
 ル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アリールス

10

20

30

40

50

ルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、シクロアル
 キルスルホニルアミノ、ヘテロシクリルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、
 ヘテロアリールスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1
 つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレンジオキシ基
 またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、
 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数と一緒に、それ
 らが結合しているフェニル基に縮合されたシクロアルキル、アリール、ヘテロシクロア
 ルキルもしくはヘテロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好
 ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ
 アルキル、ハロアルキル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもし
 くはメチル基で任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルアルキル、
 アラルキル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ア
 ルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくはトリフルオロメトキシ、1, 1, 1-
 トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアル
 キルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、
 アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、アミノ、アルキ
 ルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、シクロアル
 キルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、シ
 クロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒ
 ドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアルキル、カルバモイルア
 ルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カルバモイルアミノ、アルキルカ
 ルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスル
 ホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホニル、アリールスルホニル、好
 ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスル
 ホニルアミノ、シクロアルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよび
 オキソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、好まし
 くは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好まし
 くはクロロおよびフルオロ、より好ましくはクロロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロア
 ルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル
 、ヘテロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アリール、アラルキル、
 ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコ
 キシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 もしくは $OCHF_2$ 、アルコキシアルコ
 キシ、シクロアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、アリールオキシ、ヘテロアリール
 オキシ、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキルアルキルオキシ
 、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アリールオキシアルキル、
 ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、ヘテロアリールオキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ア
 リールカルボニルオキシ、ヘテロアリールカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミノ、
 カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル
 、ヘテロアリールカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、ア
 ルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、スルファモイル、
 アルキルスルファモイル、アリールスルファモイル、ヘテロアリールスルファモイル、ア
 ルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、ヘテロアリールスルホニルアミノ
 から選択されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$
 と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複数は、それらが結合しているフェニル基と一緒にアル
 キレンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、
 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ のうちの1つまたは複
 数と一緒に、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテ
 ロアリール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもし

10

20

30

40

50

くはフルオロ、シアノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ハロアル
 キル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、クロロもしくはメチル基で任意
 に置換されたアリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、
 アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオ
 キシ、アルコキシアルキル、シクロアルキルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好
 ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換さ
 れたアラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、
 アルキルカルボニルオキシ、シクロアルキルカルボニルオキシ、アルキルカルボニルアミ
 ノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキル
 カルバモイル、カルバモイルアルキルオキシ、好ましくはカルバモイルメチルオキシ、カル
 バモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバムイミドイル、ヒドロキシカル
 バムイミドイル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、シクロアルキルスルホ
 ニル、アリールスルホニル、好ましくはフェニルスルホニル、スルファモイル、アルキル
 スルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、ハロアルキルスルホニルアミノおよびオキ
 ソから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、より好まし
 くは、 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好まし
 くはクロロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、ハロアルキル、好ましくは CF_3
 もしくは CHF_2 、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロ
 アリールアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 も
 しくは CHF_2 、アルコキシアルコキシ、アリールオキシ、シクロアルキルアルキルオ
 キシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ、アルコキシアルキル、
 アリールオキシアルキル、ヘテロアリールオキシアルキル、アリールカルボニルから選択
 されるか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12} と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$
 'のうちの1つまたは複数の、それらが結合しているフェニル基と一緒にアルキレ
 ンジオキシ基またはハロアルキレンジオキシ基を形成しているか、 R^{11} と R^{12} 、 R^{12}
 と R^{16} 、 R^{16} と $R^{12'}$ または $R^{12'}$ と $R^{11'}$ 'のうちの1つまたは複数の一緒に
 になって、それらが結合しているフェニル基に縮合されたアリールもしくはヘテロアリ
 ール部分を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハロ、好ましくはクロロもしくはフル
 オロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-
 ブチル、シアノメチル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アルコキシ、好ましくは
 メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルコキシ、シ
 クロアルキルアルキルオキシ、アリールオキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラ
 ルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、ヒ
 ドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、アルキルスルホニルアミノから選
 択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されており、なおより好ましくは、
 R^{11} 、 $R^{11'}$ 、 R^{12} 、 $R^{12'}$ および R^{16} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロ
 ロおよびフルオロ、シアノ、ニトロ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、イソプロ
 ピルもしくはイソブチル、ハロアルキル、好ましくは CF_3 もしくは CHF_2 、シクロア
 ルキル、好ましくはシクロヘキシル、ヘテロシクリル、好ましくはピロリジン-1-イル、
 4-メチルピペリジン-1-イル、アリール、好ましくはフェニル、ヘテロアリール、
 好ましくはチオフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、アラ
 ルキル、好ましくはベンジル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシもしくはイソ
 プロピルオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、好ましく
 はベンジルオキシ、フェネチルオキシもしくは3, 3-ジフェニルプロパン-1-オキシ、
 ヘテロアリールアルキルオキシ、好ましくはピリジルメチルオキシもしくはピリジエチ
 ルオキシ、アリールオキシアルキル、好ましくはフェノキシメチル
 、ヘテロアリールオキシアルキル、好ましくはピリジルオキシメチルから選択されるか、
 2つの置換基がハロアルキレンジオキシ基を形成しており、前記置換基のそれぞれが、ハ
 ロ、好ましくはクロロもしくはフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、ハロア
 ルキル、好ましくはトリフルオロメチル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、イソプロピ

10

20

30

40

50

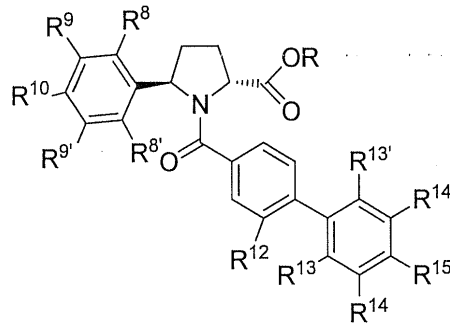
ルオキシ、イソブチルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アルコキシアルコキシ、好ましくは2-メトキシエトキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アリールオキシ、好ましくはフェノキシ、1つのフルオロで任意に置換されたアラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、4-フルオロベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、好ましくはアセチルアミノ、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択された1つまたは複数のさらなる置換基で任意に置換されている。

【0067】

式I e-1 gの好ましい化合物は、式I e-1 h 1の化合物：

10

【化46】



I e-1 h 1

20

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、式中、

Rは、式Iに関して上に定義されているとおりであり、

R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、式I e-1 gに関して上に定義されているとおりであり、

R¹²は、式I e-1 gに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R¹²は、H、フルオロ、クロロ、メチル、CF₃、ニトロ、シアノ、メトキシまたはシクロプロピルメチルオキシであり、

30

R¹³、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵は、式I e-1 gに関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R^{13'}、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵はHであり、R¹³は、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、トリフルオロメチル、シアノメチル、メトキシ、イソプロポキシ、イソブチルオキシ、OCF₃、シクロプロピルメチルオキシ、フェノキシ、シクロプロピルメチルオキシ、ベンジルオキシ、(4-フルオロベンジル)オキシ、メトキシメチル、2-メトキシエトキシ、カルバモイルメチルオキシであるか、R¹³、R^{13'}、R¹⁴およびR¹⁵はHであり、R¹⁴は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、R¹³、R^{13'}、R¹⁴およびR^{14'}はHであり、R¹⁵は、クロロ、メチルスルホニルアミノであり、R^{13'}、R¹⁴およびR^{14'}はHであり、R¹³およびR¹⁵は、a) 独立してクロロまたはメトキシから選択される、b) どちらもFである、c) R¹³はFであり、R¹⁵はメトキシである、d) R¹³はメトキシであり、R¹⁵はFである、e) R¹³はメトキシであり、R¹⁵はアセチルアミノである、f) R¹³はメトキシであり、R¹⁵はアミノである、g) R¹³はシアノであり、R¹⁵はメトキシである、h) R¹³はクロロであり、R¹⁵はシアノである、i) R¹³はシアノであり、R¹⁵はトリフルオロメチルである、またはj) R¹³はメトキシであり、R¹⁵は(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノであるか、R¹⁴、R^{14'}およびR¹⁵はHであり、R¹³およびR^{13'}はどちらもメトキシであるか、R¹³、R^{13'}およびR¹⁵はHであり、R¹⁴およびR^{14'}はどちらもフルオロ、メトキシであるか、R¹³、R^{13'}およびR¹⁴はHであり、a) R¹⁴はR¹⁵と

40

50

一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、またはb) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、またはd) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノである、またはc) R^{13} はメチルであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{13} および R^{14} はHであり、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} はHであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ はHであり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ はHであり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであり、より好ましくは、 $R^{13'}$ 、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} は、クロロ、シアノ、トリフルオロメチル、メトキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルメチルオキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{14} はクロロであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{15} は、クロロ、メチルスルホニルアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および $R^{14'}$ はHであり、 R^{13} および R^{15} は、a) 独立してクロロまたはメトキシから選択される、b) どちらもFである、c) R^{13} はFであり、 R^{15} はメトキシである、d) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はFである、e) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアセチルアミノである、f) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} はアミノである、g) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はメトキシである、h) R^{13} はクロロであり、 R^{15} はシアノである、i) R^{13} はシアノであり、 R^{15} はトリフルオロメチルである、またはj) R^{13} はメトキシであり、 R^{15} は(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノであるか、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{13'}$ はどちらもメトキシであるか、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はHであり、a) R^{14} は R^{15} と一緒になって、それらが結合しているフェニル環に縮合されたフェニル部分を形成している、またはb) R^{14} および R^{15} はどちらもメトキシであるか、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はHであり、 R^{13} および R^{14} は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はメチルスルホニルアミノである、c) R^{13} はメトキシであり、 R^{14} はシアノである、またはd) R^{13} はメチルであり、 R^{14} はアミノであるか、 $R^{13'}$ 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} および $R^{14'}$ は、a) どちらもメトキシである、b) R^{13} はメトキシであり、 $R^{14'}$ はシアノである、またはc) R^{13} はメチルであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{13} および R^{14} はHであり、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシであるか、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} 、 $R^{13'}$ および $R^{14'}$ はメトキシであるか、 R^{13} および R^{14} はメトキシであり、 $R^{13'}$ および R^{15} はHであり、 $R^{14'}$ はシアノであるか、 R^{14} および R^{15} はメトキシであり、 R^{13} および $R^{14'}$ はHであり、 $R^{13'}$ はシアノであるか、 R^{13} および $R^{13'}$ はHであり、 R^{14} 、 $R^{14'}$ および R^{15} はメトキシである。

【0068】

式 I e-1 g の他の好ましい化合物は、式 I e-1 h' の化合物：

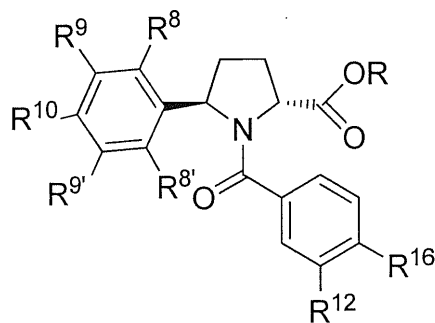
10

20

30

40

【化 4 7】



I e-1 h'

10

ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグであり、
式中、

Rは、式 I に関して上に定義されているとおりであり、

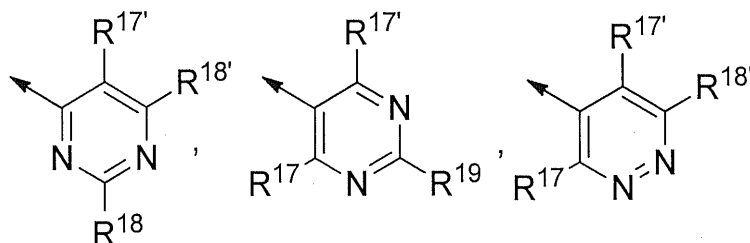
R⁸、R^{8'}、R⁹、R^{9'}およびR¹⁰は、式 I e-1 g に関して上に定義されている
とおりであり、

R¹²は、式 I e-1 g に関して上に定義されているとおりであり、好ましくは、R¹²
は、H、フルオロ、クロロ、メチル、CF₃またはメトキシであり、より好ましくは、R¹²
はHまたはメトキシであり、

20

R¹⁶は、以下からなるヘテロアリール部分の群から選択され：

【化 4 8】



30

式中、

矢印は、フェニル環への結合点を示し、

R¹⁷、R^{17'}、R¹⁸、R^{18'}およびR¹⁹は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃もしくはCHF₂、ヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくはOCF₃、OCHF₂もしくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコキシアルコキシ、シクロアルキルオキシ、アルコキシアルキル、好ましくはメトキシメチル、シクロアルキルアルキルオキシ、好ましくはシクロプロピルメチルオキシ、アラルキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、ハロアルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルカルボニルアミノ、ハロアルキルカルボニルアミノ、アルキルカルボニルアミノアルキル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アルキルカルバモイル、カルバモイルアミノ、アルキルカルバモイルアミノ、カルバミイミドイル、ヒドロキシカルバミイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、ハロアルキルスルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノ、ハロアルキルスルホニルアミノから選択され、好ましくは、R¹⁷、R^{17'}、R¹⁸およびR¹⁹は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロおよびフルオロ、シアノ、アルキル、好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、ハロアルキル、好ましくはCF₃、アルコキシ、好ましくはメトキシ、エトキシ

40

50

、イソプロピルオキシ、ハロアルコキシ、好ましくは OCF_3 、 OCHF_2 もしくは1, 1, 1-トリフルオロエチルオキシ、アルコシアルキル、好ましくはメトキシメチル、アラキルオキシ、好ましくはベンジルオキシ、アミノ、アルキルカルボニルアミノ、カルバモイル、カルバムイミドイル、ヒドロキシカルバムイミドイル、アルキルスルホニル、好ましくはメチルスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、好ましくはメチルスルホニルアミノ、(N-メチル-N-メチルスルホニル)アミノから選択され、より好ましくは、 R^{17} 、 $\text{R}^{17'}$ 、 $\text{R}^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択され、さらにより好ましくは、 R^{17} 、 $\text{R}^{17'}$ 、 $\text{R}^{18'}$ および R^{19} は独立して、H、ハロ、好ましくはクロロ、アルコキシ、好ましくはメトキシから選択される。

10

【0069】

式I e-1 h'の好ましい化合物は、 R^{16} が2-2-メトキシピリミジン-4-イル、2, 4-ジベンジルオキシピリミジン-5-イル、2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル、3, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-5-イル、2-メトキシピリミジン-3-イルから選択された化合物である。

【0070】

本発明の特に好ましい化合物は、以下の表1に記載されている化合物である：

【表 2】

表 1 :

化合物番号	化合物名	(M+H) ⁺
1	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'- -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
2	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'- -メチル [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピ ロリジン-2-カルボン酸	420.9
3	(2S, 5R) - 1 - (3 - (4-クロロベンジル) オキ シ) - 5 - メトキシベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニ ル) ピロリジン-2-カルボン酸	501.4
4	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'- -フルオロ [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	424.9
5	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'- -メチル [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピ ロリジン-2-カルボン酸	420.9
6	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3- メトキシ-5-フェネトキシベンゾイル) ピロリジン-2- カルボン酸	481.0
8	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1' -ビフェニル] - 4-カ ルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2- カルボン酸	406.9
9	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3- (3, 3-ジフェニルプロポキシ) - 5-メトキシベンゾイ ル) ピロリジン-2-カルボン酸	571.1
10	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'- -フルオロ [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	424.9
11	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'- -メチル [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピ ロリジン-2-カルボン酸	420.9
12	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3- メトキシ-5 - (4 - (メチルスルホニル) ベンジル) オ キシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	545.0
13	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'- -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
14	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	390.8
15	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4- (フェノキシメチル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボ ン酸	436.9
16	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4- (2-フルオロベンジル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジ ン-2-カルボン酸	454.9
17	(2S, 5R) - 1 - (3-クロロ-5-メトキシベンゾイ ル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボ ン酸	395.2
18	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'- -フルオロ [1, 1' -ビフェニル] - 4-カルボニル)	424.9

10

20

30

40

	ピロリジン-2-カルボン酸		
19	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-フェネトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	450.9	
20	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(クロマン-3-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	386.8	
21	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3,5-ジエトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	418.9	
23	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-フェネトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	450.9	
24	(2S)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-4-ベンジル-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	462.6	10
25	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	384.9	
26	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-イソブチルベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	386.9	
27	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-6-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	410.8	
28	(2S, 5R)-1-([1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	372.4	20
29	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	378.8	
30	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(6-フェニルニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸	407.9	
31	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	434.9	
32	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	436.9	30
33	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	428.8	
34	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(4-メトキシフェニル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	503.0	
35	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-イソプロポキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	388.9	
36	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)-5-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	485.9	40
37	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	370.8	
38	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	428.8	
39	(2S, 5R)-1-(3-(ベンジルオキシ)ベンゾイ	436.9	

	ル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
40	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	360.8
41	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フェニルピリミジン-5-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	408.9
42	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	414.8
43	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.9
44	4 - ((2S, 5R) - 2-カルボキシ-5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-1-カルボニル) - 2, 6-ジメトキシピリミジン-1-イウムギ酸塩	438.8
45	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-フェニルブタノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	372.9
46	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-5 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	412.8
47	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (3-クロロピリジン-2-イル) ピロリジン-2-カルボン酸	407.9
48	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-5 - (トリフルオロメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	414.8
49	(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	360.8
50	(2S, 5R) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	356.4
51	(S) - 5 - ([1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	402.5
52	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-フェニルプロパノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	358.8
53	(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
54	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (ピリジン-2-イル) ピロリジン-2-カルボン酸	373.4
55	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-フェニルピコリノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	407.9
57	(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	344.3
58	(2S, 5R) - 1 - (2 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-イル)アセチル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	420.9
59	(2R, 5S) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	372.4
60	(2S, 5R) - 5-フェニル-1 - (2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-カルボン酸	310.4

10

20

30

40

6 1	(2 R, 5 S) - 5 - フェニル - 1 - (2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 1 0. 4	10
6 2	(2 S, 5 R) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) - 5 - (2 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 5 6. 4	
6 3	(2 R, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 6 0. 8	
6 4	(2 R, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 6 0. 8	
6 5	(2 S) - 5 - (4 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 6 0. 8	
6 6	(2 S) - 5 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 0 2. 5	
6 7	5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2 S, 5 R) - メチル	3 7 4. 8	
6 8	(2 S) - 5 - (2 - クロロベンジル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 7 4. 8	
6 9	(2 S) - 5 - シクロヘキシル - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 3 2. 4	
7 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 - (3 - メトキシフェニル) アセチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 7 4. 8	20
7 1	(2 S, 5 S) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3, 5 - ジメトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 9 0. 8	
7 2	(2 S, 5 R) - 5 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 0 2. 5	
7 4	2 - ((2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - イル) 酢酸	3 7 4. 8	30
7 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - フェニルピリミジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 0 8. 9	
7 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (2 - フルオロフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 2 5. 9	
7 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (2 - クロロフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 2. 3	
7 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (2 - メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 3 7. 9	
7 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (3 - フルオロフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 2 5. 9	40
8 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (3 - メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 3 7. 9	
8 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (4 - メトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 3 7. 9	
8 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (6 - (4 - フルオロフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 -	4 2 5. 9	

10

20

30

40

50

	カルボン酸	
8 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 5 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 3. 3
8 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2 - メチル - 6 - フェニルニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 2 1. 9
8 5	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 4. 3
8 6	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 4. 3
8 7	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリミジン - 5 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 4. 3
8 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 0 7. 9
8 9	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((4 - クロロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 7 1. 3
9 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((4 - フルオロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 5 4. 9
9 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((4 - メトキシフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 6 6. 9
9 2	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((2 - クロロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 7 1. 3
9 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((2 - メトキシフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 6 6. 9
9 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((3 - メトキシフェノキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 6 6. 9
9 5	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((3 - クロロフェノキシ) メチル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 7 1. 3
9 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((p - トリルオキシ) メチル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 5 0. 9
9 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((3 - メトキシベンジル) オキシ) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 6 6. 9
9 8	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - ((3 - クロロベンジル) オキシ) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 7 1. 3
9 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 5 5. 9

10

20

30

40

100	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) メトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	454.9	10
101	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン-2-イルメトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9	
102	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン-4-イルメトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9	
103	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン-3-イルメトキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9	
104	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	410.9	
105	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (イソオキサゾール-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	397.8	20
106	(2S, 5R) - 1 - (4 - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	397.8	
107	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (p-トリル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	488.0	
108	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-オキソ-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	488.9	30
109	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	478.9	
110	(2S, 5R) - 1 - (4 - (1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	396.8	
111	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (オキサゾール-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	397.8	
112	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	424.9	
113	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 5' -ジクロロ [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	475.8	40
114	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	408.9	
115	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (フラン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	396.8	
116	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9	

1 1 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 2 5. 9	10
1 1 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(ピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 0 7. 9	
1 1 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(6-(ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 5 0. 9	
1 2 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(ピリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 0 7. 9	
1 2 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(6-メチルピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 2 1. 9	
1 2 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 3 7. 9	
1 2 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 3 6. 9	20
1 2 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 3 1. 9	
1 2 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 3 7. 9	30
1 2 6	(2 S, 5 R) - 1 - (4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 4 1. 3	
1 2 7	(2 S, 5 R) - 1 - (3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 4 1. 3	
1 2 8	(2 S, 5 R) - 1 - (2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 4 1. 3	
1 2 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	5 0 0. 0	
1 3 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	5 0 0. 0	40
1 3 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	5 0 0. 0	
1 3 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(ナフタレン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 5 6. 9	
1 3 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 5'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	4 4 2. 9	
1 3 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'	4 2 2. 9	

10

20

30

40

50

	ーヒドロキシー [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸		
1 3 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - (トリフルオロメトキシ) - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 9 0. 9	
1 3 6	(2 S, 5 R) - 1 - (2' - (ベンジルオキシ) - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	5 1 3. 0	
1 3 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - フェノキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 9 9. 0	10
1 3 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - イソプロポキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 6 5. 0	
1 3 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - イソブトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 7 9. 0	
1 4 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - (シクロプロピルメトキシ) - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 7 7. 0	
1 4 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - (4 - フルオロベンジル) オキシ) - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	5 3 1. 0	20
1 4 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 2. 3	
1 4 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 2 5. 9	
1 4 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 2. 3	30
1 4 5	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - (2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 6 0. 3	
1 4 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - クロロピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 4 2. 3	
1 4 7	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - (6 - (ベンジルオキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	5 1 4. 0	
1 4 8	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	3 9 6. 8	40
1 4 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (チオフェン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 1 2. 9	
1 5 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - シクロヘキシルベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 1 2. 9	
1 5 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - (メチルスルホニル) - [1, 1' -ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	4 8 5. 0	

152	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	432.9	10
153	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-(メチルスルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	485.0	
154	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	414.9	
155	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (9-メチル-9H-カルバゾール-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	433.9	
156	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-フェノキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	422.9	
157	(2S, 5R) - 1 - (4-ベンジルベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	420.9	
158	(2S, 5R) - 1 - (4-ベンゾイルベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	434.9	
159	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(ピリミジン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	408.9	
160	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	468.9	
161	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	468.9	
162	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-メトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.9	30
163	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	451.9	
164	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-モルホリノピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	494.0	
165	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	492.0	
168	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (シクロヘキサンカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	336.8	
169	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-メチルペンタノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	324.8	40
172	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4-メチルピペリジン-1-イル) - 3-ニトロベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	472.9	
173	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-オキソピペリジン-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	427.9	
174	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-4-モルホリノベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	429.9	

10

20

30

40

50

175	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(ピペリジン-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	413.9
176	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-モルホリノベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	415.9
177	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-(2-シアノフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.9
178	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4-クロロフェニル) シクロヘキサンカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	447.4
179	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-フェニルシクロヘキサンカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	412.9
183	((2R, 5S) - 2 - (2-クロロフェニル) - 5 - (1H-テトラゾール-5-イル) ピロリジン-1-イル) (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) メタノン	460.9
184	(2R, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
189	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6-(2-フルオロフェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	425.9
191	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-メトキシ-6-フェニルニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9
192	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-メトキシフェノキシ) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	452.9
193	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3-メトキシピリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9
194	(2S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 4, 4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸	465.0
195	(2S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 4-メチルピロリジン-2-カルボン酸	450.9
196	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
197	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	431.9
198	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	466.9
199	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	475.8

10

20

30

40

200	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	474.9
201	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2, 2' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	466.9
202	(2S, 5R) - 1 - (4' - クロロ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	471.3
203	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4-メトキシピリミジン - 5-イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	438.9
204	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	466.9
205	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (ピリジン - 3-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	373.4
206	(2R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	436.9
207	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-フェニル - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール - 5-カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	446.9

10

20

208	5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチル	450.9
211	(2S, 4S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	466.9
217	(2S, 4S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 4 - (フェニルスルホニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	577.1
220	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4 - シアノ - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	461.9
221	(2S, 3R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 3 - シアノ - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	461.9
224	(2S, 5R) - 1 - (2-クロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	441.3
225	(2S, 5R) - 1 - (2' - クロロ - 2 - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	471.3
226	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (2-メトキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	481.0
227	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-メチルチオフェン - 3-イル) ベンゾイル) ピロリジ	426.9

30

40

50

	ン-2-カルボン酸		
228	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2', 6'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	475.8	
229	(2S, 5R)-1-(2'-クロロ-4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	471.3	
230	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	438.9	10
231	(2S, 5R)-1-(2'-カルバムイミドイル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	448.9	
232	(2S, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	420.4	
233	(2S, 5R)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(o-トリル)ピロリジン-2-カルボン酸	416.5	
234	(2S, 5R)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	432.5	20
235	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-(メトキシメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	450.9	
236	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	467.9	
237	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	468.9	30
238	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(5-メトキシピラジン-2-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	438.9	
239	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	481.9	
240	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(3-メトキシピラジン-2-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	438.9	
241	(2S, 5R)-1-(4-(2-クロロ-4-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	486.4	40
242	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2, 6-ジメトキシピリミジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	468.9	
243	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-(ジメチルアミノ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	449.9	
244	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリ	438.9	50

	ジン-2-カルボン酸	
245	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	468.9
246	(2S, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-(4-(2-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	421.4
247	(2S, 5R)-1-(4-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	452.4
248	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	420.9
249	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
250	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-(2-オキソピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	490.0
251	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(5-フェニルピラジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	408.9
252	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸	467.9
253	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(5-メトキシピリミジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	438.9

254	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(ピリダジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	408.9
255	(2S, 5R)-1-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	397.8
256	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(4-(p-トリル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	488.0
257	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	443.9
258	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	444.9
259	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(4-メトキシピリミジン-5-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	445.9
260	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(4-メトキシピリミジン-5-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	446.9
261	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)ベンゾ	458.0

10

20

30

40

50

	イル) ピロリジン-2-カルボン酸	
262	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	458.0
263	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-シアノー[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	431.9
264	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-イソブトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	479.0
265	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2, 4-ジクロロピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	477.7
266	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	498.9
267	(2S, 5R)-1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	473.3
268	(2S, 3S, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸	450.9
269	(2S, 5R)-1-(4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	451.5

270	(2S, 5R)-1-(2'-(2-アミノ-2-オキソエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	479.9
271	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-(シクロプロピルメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	477.0
272	(2S, 5R)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸	402.5
273	(2S, 5R)-5-(3-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
274	(2S, 5R)-5-(4-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	436.9
275	(2S, 5R)-5-(3-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	420.4
276	(2S, 5R)-5-(4-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	420.4
278	(2S, 5R)-4-アセチル-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	478.9
279	(2S, 4S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボ	481.0

10

20

30

40

50

	ニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-2-カルボン酸	
280	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-メトキシピリミジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.9
281	(2S, 5R) - 5 - シクロヘキシル-1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	408.5
283	(2S, 5R) - 1 - (4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	473.3
284	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3-メトキシピリジン-2-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	437.9
285	(2R, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	420.4
286	(2S, 5S) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	420.4
287	(2R, 5S) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	420.4
288	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-(トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	474.9

10

20

289	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4' -ジフルオロ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	442.9
290	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-メチル [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	420.9
291	(2S, 5R) - 5 - (2, 6-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.4
292	(2S, 5R) - 5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.4
293	(2S, 5R) - 5 - (2, 4-ジクロロフェニル) - 1 - (2' -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	471.3
294	(2S, 5R) - 5 - イソブチル-1 - (2' -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	382.5
295	(2S, 5R) - 5 - イソプロピル-1 - (2' -メトキシ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	368.4
296	(2S, 5R) - 1 - (3-クロロ-4- (ピリミジン-4-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	443.3
297	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピ	424.9

10

20

	ロリジン-2-カルボン酸		
298	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	454.9	
299	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4'-フルオロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	454.9	
300	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(6-エトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	451.9	10
301	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	465.9	
302	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	451.9	
303	(2S, 5R)-1-(3-クロロ-4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	473.3	
304	(2S, 5R)-1-(3-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	443.3	20
305	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-シアノ-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸	475.9	
306	(2S, 4S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-4-シアノ-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸	475.9	
307	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2', 3'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	466.9	30
308	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3', 4'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	466.9	
309	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2', 3', 4'-トリメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	497.0	
310	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2', 3', 6'-トリメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	497.0	
311	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	466.9	40
312	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	466.9	
313	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-イソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	449.0	

314	(2S, 5R) - 1 - (2, 2' -ジメトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) - 5 - (2 -フルオロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	450.5	10
315	(2S, 5R) - 1 - (2 -フルオロ - 2' -メトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) - 5 - (2 -フルオロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	438.4	
316	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (2 -フルオロ - 2' -メトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	454.9	
318	(2S, 5R) - 5 - シクロペンチル - 1 - (2' -メトキシ - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	394.5	
319	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (2' -エチル - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	434.9	
320	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6 -ジメチルピリジン - 3 -イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	435.9	20
321	(2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 4 -ビス (ベンジルオキシ) ピリミジン - 5 -イル) ベンゾイル) - 5 - (2 -クロロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	621.1	
322	(2S, 5R) - 1 - ([1, 1' : 4', 1'' -テルフェニル] - 4 -カルボニル) - 5 - (2 -クロロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	483.0	
323	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (4' -プロピル - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	449.0	
324	(2S, 5R) - 1 - (4' - (tert -ブチル) - [1, 1' -ビフェニル] - 4 -カルボニル) - 5 - (2 -クロロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	463.0	
325	(2S, 5R) - 1 - (3 -クロロ - 4 - (2, 4 -ジメトキシピリミジン - 5 -イル) ベンゾイル) - 5 - (2 -クロロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	503.3	30
326	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (5 - (2 -メトキシフェニル) ピラジン - 2 -カルボニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	438.9	40
327	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (3 -メトキシ - 4 - (4 -メトキシピリジン - 3 -イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	467.9	
328	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (3 -メトキシ - 4 - (6 -メトキシピリジン - 3 -イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	467.9	
329	(2S, 5R) - 1 - (3 -クロロ - 4 - (2 -メトキシピリミジン - 5 -イル) ベンゾイル) - 5 - (2 -クロロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	473.3	
330	(2S, 5R) - 1 - (3 -クロロ - 4 - (6 -メトキシピリジン - 3 -イル) ベンゾイル) - 5 - (2 -クロロフェニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	472.3	
331	(2S, 5R) - 5 - (2 -クロロフェニル) - 1 - (1 - (4 - (4 -クロロフェニル) チアゾール - 2 -イル) ピペリジン - 4 -カルボニル) ピロリジン - 2 -カルボン酸	531.5	

3 3 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 5 1. 5	
3 3 3	(2 S, 5 R) - 1 - (1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 5 4. 9	
3 3 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 2 9. 9	
3 3 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 6 7. 9	10
3 3 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 4 3. 9	
3 3 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 9 8. 9	
3 3 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2-ブロモフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 8 1. 4	20
3 3 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 3 1. 9	
3 4 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-シアノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 6 1. 9	
3 4 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-シアノ-2', 4'-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	6 2 7. 9	
3 4 2	(2 S, 5 R) - 1 - (3'-アミノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 3 5. 9	30
3 4 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	5 1 4. 0	
3 4 4	(2 S, 5 R) - 1 - (3'-アセトアミド-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 7 8. 0	
3 4 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 6 1. 9	40
3 4 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 4 5. 9	
3 4 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	4 6 7. 9	
3 4 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)ベンゾイル)	4 6 8. 9	

	ピロリジン-2-カルボン酸		
349	(2S, 5S)-5-イソペンチル-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	396.5	
350	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	530.0	
351	(2S, 5R)-1-(4'-アセトアミド-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	494.0	10
352	(2S, 5R)-1-(3'-カルバムイミドイル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	448.9	
353	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3'-(E)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	464.9	
354	(2S, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ-4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	513.6	20
355	(2S, 5R)-5-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	469.4	
356	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	467.9	
357	(2S, 5R)-1-(4'-アミノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	451.9	30
358	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2', 3, 6'-トリメトキシ-[2, 3'-ビピリジン]-5-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	498.9	
359	(2S, 5R)-1-(3'-カルバモイル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	449.9	
360	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(5'-シアノ-2', 3'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	491.9	
361	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-シアノ-4', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	491.9	40
362	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3', 4', 5'-トリメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	497.0	
363	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-(シアノメチル)-4', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸	506.0	

364	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 4' - ジシアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	456.9
365	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5' - シアノ - 2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	449.9
366	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2 - フルオロ - 3', 4' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	484.9
367	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	485.9
368	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	455.9
369	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - シアノ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	506.9
370	(2S, 5R) - 1 - (1 - (2-クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	516.4
371	(2S, 5R) - 1 - (5' - シアノ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	445.5
372	(2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾイル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	469.4
373	(2S, 5R) - 1 - (3 - フルオロ - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	439.4
374	(2S, 5R) - 1 - (4 - (3, 6 - ジメトキシピリダジン - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	452.4
375	(2S, 5R) - 1 - (3' - カルバモイル - 4' - シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	474.9
376	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	526.9
377	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4 - (ホルホルノスルホニル) - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	608.1
378	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - ニトロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	606.1
379	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4 - (N, N - ジエチルスルファモイル) - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	594.1
380	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カル	472.9

10

20

30

40

50

	ボニル) ピロリジン-2-カルボン酸		
381	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(2-シアノ-4-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	483.9	
382	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(4-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	458.9	
383	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	476.9	10
384	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	488.9	
385	(2S, 5R)-1-(1-(5-クロロ-2-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	493.4	
386	(2S, 5R)-5-(2-シアノフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	427.5	
387	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-シアノ-4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	461.9	20
388	(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-フルオロ-4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	518.0	

389	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	518.0	10
390	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-2-フルオロ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	449.9	
391	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2'-シアノ-4 - (メチルスルホンアミド) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	532.0	
392	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2'-シアノ-4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	468.9	
393	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	575.0	20
394	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	458.9	
395	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-シアノフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.9	
396	(2S, 5R) - 5 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カル	438.4	

	ボニル) ピロリジン-2-カルボン酸		30
397	(2S, 5R) - 5 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.4	
398	(2S, 5R) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.4	
399	(2S, 5R) - 5 - (2, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	438.4	
400	(2S, 5R) - 5 - ([1, 1' - ビフェニル] - 2-イル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	478.6	40
401	(2S, 5R) - 1 - (2' - シアノ-4' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	445.5	
402	(2S, 5R) - 5 - (4-シアノフェニル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	427.5	
403	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メチル-4 - (フェニルスルホニル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	552.0	

404	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-シアノ-4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	449.9
405	(2S, 5R) - 1 - (2'-クロロ-5'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	466.3
406	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	499.9
407	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-(2-メトキシ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	511.9
408	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	528.0
409	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	544.0
410	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6-(5-シアノ-2-メトキシフェニル) - 5-メトキシニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	492.9
411	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6-(2, 4-ジメトキシフェニル) - 5-メトキシニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	497.9
412	(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6-(2, 4-ジメトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン	467.9

10

20

	－2－カルボン酸		
4 1 3	(2 S, 5 R)－1－(2'－シアノ－4'－(トリフルオロメチル)－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル)－5－(2－フルオロフェニル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 8 3. 4	
4 1 4	(2 S, 5 R)－1－(3'－シアノ－4'－フルオロ－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル)－5－(2－フルオロフェニル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 3 3. 4	
4 1 5	(2 S, 5 R)－1－(2'－クロロ－5'－シアノ－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル)－5－(2－フルオロフェニル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 4 9. 9	10
4 1 6	(2 S, 5 R)－5－(2－クロロフェニル)－1－(4－(3, 6－ジメトキシピリダジン－4－イル)－3－フルオロベンゾイル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 8 6. 9	
4 1 7	(2 S, 5 R)－5－(2－フルオロフェニル)－1－(2'－メチル－3'－(N－メチルメチルスルホンアミド)－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル) ピロリジン－2－カルボン酸	5 1 1. 6	
4 1 8	(2 S, 5 R)－5－(2－フルオロフェニル)－1－(2'－メトキシ－4'－(N－メチルメチルスルホンアミド)－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル) ピロリジン－2－カルボン酸	5 2 7. 6	20
4 1 9	(2 S, 5 R)－5－(2－クロロフェニル)－1－(4－(4, 6－ジメトキシピリミジン－5－イル)ベンゾイル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 6 8. 9	
4 2 0	(2 S, 5 R)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(4－(2, 4－ジメトキシピリミジン－5－イル)ベンゾイル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 7 0. 4	
4 2 1	(2 S, 5 R)－1－(5'－シアノ－2'－メチル－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 4 7. 4	30
4 2 2	(2 S, 5 R)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(2'－メトキシ－4'－(メチルスルホンアミド)－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル) ピロリジン－2－カルボン酸	5 3 1. 5	
4 2 3	(2 S, 5 R)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(2'－メチル－3'－(メチルスルホンアミド)－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル) ピロリジン－2－カルボン酸	5 1 5. 5	
4 2 4	(2 S, 5 R)－5－(2－フルオロフェニル)－1－(2'－メチル－3'－(メチルスルホンアミド)－[1, 1'－ビフェニル]－4－カルボニル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 9 7. 6	40
4 2 5	(2 S, 5 R)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(4－(2－メトキシピリジン－3－イル)ベンゾイル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 3 9. 4	
4 2 6	(2 S, 5 R)－5－(2, 3－ジフルオロフェニル)－1－(3－メトキシ－4－(2－メトキシピリミジン－5－イル)ベンゾイル) ピロリジン－2－カルボン酸	4 7 0. 4	
4 2 7	(2 S, 5 R)－5－(2－フルオロフェニル)－1－(3－メトキシ－4－(2－メトキシピリミジン－5－イル)ベ	4 5 2. 4	

10

20

30

40

50

	ンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
428	(2S, 5R)-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-(4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	470.4
429	(2S, 5R)-1-(5'-シアノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	463.4
430	(2S, 5R)-1-(5'-シアノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	429.5
431	(2S, 5R)-5-(2, 3-ジフルオロフェニル)-1-(4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)-3-フルオロベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸	488.4
432	(2S, 5R)-1-(4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)-3-フルオロベンゾイル)-5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸	470.4

10

【0071】

20

表1の化合物は、CambridgeSoft社（米国マサチューセッツ州ケンブリッジ）から購入したChemDraw Ultra 12を用いて命名した。

【0072】

式Iの化合物は、当業者に知られている反応を用いて異なる方法で調製することができる。実施例の箇所に記載されている反応スキームは、例として異なる可能な手法を例示している。

【0073】

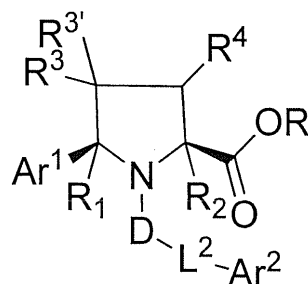
本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の調製方法をさらに提供する。

【0074】

30

一実施形態では、本発明は、式Ib-1b'の化合物：

【化49】



I b-1 b'

40

(式中、

Ar²は、式Ib-1b'に関して上に定義されているとおりであり、

Ar¹は、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2, 3-ジフルオロフェニルであり、

R¹、R²、R³、R³'、R⁴およびRはHであり、

DはC=Oであり、

L²は単結合である)

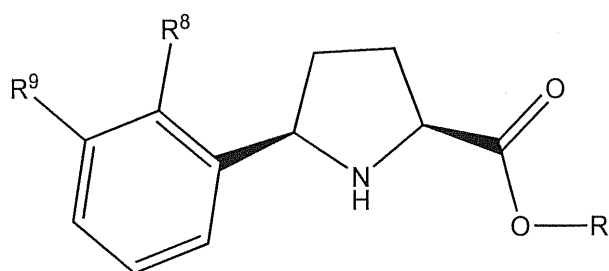
の調製方法をさらに提供し、

本方法は、

50

a) 式 A の化合物：

【化 5 0】



A

10

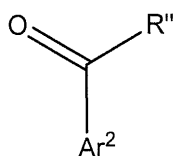
(式中、

R^8 は Cl または F であり、 R^9 は H であるか、 R^8 および R^9 はどちらも F であり、 R は、メチル、エチル、tert-ブチル、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチル、tert-ブチルジフェニルシリル、好ましくは、 R は、メチル、エチルまたは tert-ブチルである)

と、

式 B の化合物：

【化 5 1】



B

20

(式中、

Ar^2 は、式 I b-1 b' に関して上に定義されているとおりであり、 R'' は Cl または OL であり、ここで、L はカルボン酸活性化基である)

とをカップリングさせる工程と、その後の、

b) アルカリもしくは酸処理、水素化分解または工程 a) で得られたエステル中間体のフッ化物による処理工程と、

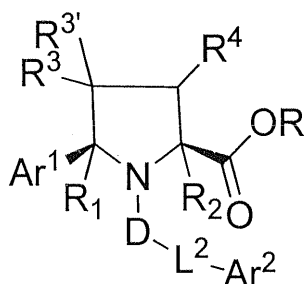
からなり、

工程 b) の後に任意で、式 I b-1 b' の化合物をその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に変換させる。

【0075】

別の実施形態では、本発明は、式 I b-1 b' の化合物：

【化 5 2】



I b-1 b'

40

(式中、

Ar^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 は、式 I b-1 b' に関して上に定義されているとおりであ

50

り、

R^1 、 R^2 、および R は H であり、

D は $C=O$ であり、

L^2 は単結合であり、

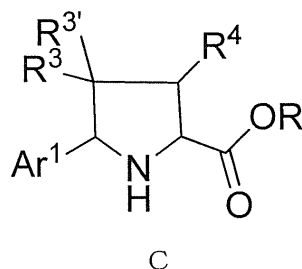
Ar^2 は、4'-(2-メトキシ-4-メチルスルホニル-1, 1'-ビフェニル)、4'-(2-メチル-3-メチルスルホニルアミノ-1, 1'-ビフェニル)、4-(2-メトキシピリジン-3-イル)フェニル、4-(2, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル、3-メトキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル、4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル)フェニル、4'-(5-シアノ-2-メトキシ-1, 1'-ビフェニル)、4'-(5-シアノ-2-メチル-1, 1'-ビフェニル)、3-フルオロ-4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-5-イル)フェニル、(4-(4-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)、(4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)、(3'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)、(4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル)、(5-メトキシ-6-フェニルピリジン-3-イル)、(4-(4-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)、(2, 2'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)、(3-メトキシ-4-(4-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)、(4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシフェニル)、(4'-アセトアミド-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)、(2'-シアノ-4', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)、(2'-メトキシ-4'-(N -メチルメチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)、(6-(2, 4-ジメトキシフェニル)ピリジン-3-イル)、(4-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル)フェニル)、(4-(3-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)から選択される)

の調製方法をさらに提供し、

本方法は、

a) 式 C の化合物：

【化 5 3】



(式中、

Ar^1 、 R^3 、 $R^{3'}$ および R^4 は、式 $Ib-1b'$ に関して上に定義されているとおりであり、

R は、メチル、エチル、 $tert$ -ブチル、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチル、 $tert$ -ブチルジフェニルシリルであり、好ましくは、 R は、メチル、エチルまたは $tert$ -ブチルである)

を、

式 D の化合物：

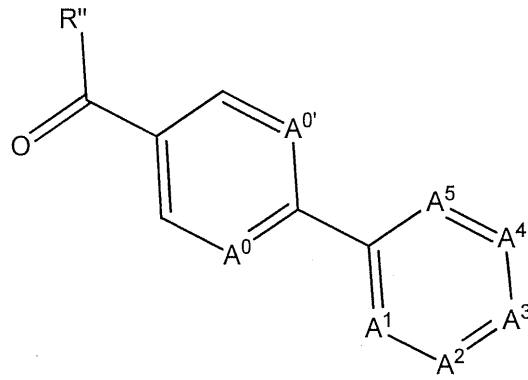
10

20

30

40

【化 5 4】



D

(式中、

R'' は C l または O l であり、ここで、L はカルボン酸活性化基であり、
A⁰、A^{0'}、A¹、A²、A³、A⁴ および A⁵ は、組み合わせ 1 ~ 24 から選択される)

とカップリングさせる工程と、

【表 3】

【表 3】

組み合わせ番号	A ⁰	A ^{0'}	A ¹	A ²	A ³	A ⁴	A ⁵
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH

23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

その後の、

b) アルカリもしくは酸処理、水素化分解または工程 a) で得られたエステル中間体のフッ化物による処理工程と、

からなり、

工程 b) の後に任意で、式 I b - 1 b' の化合物をその薬学的に許容される塩もしくは溶

10

20

30

40

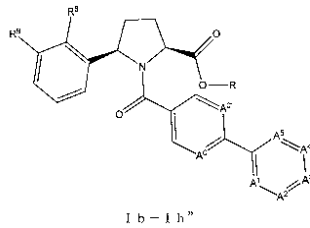
50

媒和物に変換させる。

【0076】

さらに別の実施形態では、本発明は、式 I b - 1 h ” の化合物：

【化55】



10

(式中、

R^8 は F または Cl であり、 R^9 は H であるか、 R^8 および R^9 はどちらも F であり、

R は H であり、

A^0 、 $A^{0'}$ 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 は、組み合わせ 1 ~ 24 から選択される)

の調製方法をさらに提供し、

【表4】

組み合わせ 番号	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
8	CH	CH	C-CH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
11	CH	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
12	CH	CH	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
16	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH

20

30

17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
22	N	CH	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

40

本方法は、

a) 上に定義されている式 A の化合物を、上に定義したような式 B の化合物とカップリングさせる工程と、その後の、

b) アルカリもしくは酸処理、水素化分解または工程 a) で得られたエステル中間体のフッ化物による処理工程と、

50

からなり、

工程 b) の後に任意で、式 I - 1 h ” の化合物を、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に変換させる。

【0077】

上述したような式 I b - 1 h ” の化合物の調製方法の一変形形態では、式 I b - 1 h ” の化合物は以下から選択される。

【表 5】

1 2 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	10
1 2 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
1 2 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
1 3 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
1 6 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	20
1 9 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (5 - メトキシ - 6 - フェニルニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
1 9 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
2 0 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (4 - (4 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
2 3 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	30
2 4 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2 - フルオロフェニル) - 1 - (4 - (2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
2 4 7	(2 S, 5 R) - 1 - (4 - (2, 4 - ジメトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	
3 1 4	(2 S, 5 R) - 1 - (2, 2' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸	

3 2 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4-(4-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 3 7	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) - 3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 4 3	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 4 5	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	10
3 4 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 4 8	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 5 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 5 1	(2 S, 5 R) - 1 - (4'-アセトアミド-2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	20
3 5 4	(2 S, 5 R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 6 1	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-4', 5'-ジメトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
3 7 1	(2 S, 5 R) - 1 - (5'-シアノ-2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	30
3 7 4	(2 S, 5 R) - 1 - (4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
4 0 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4'-(N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸	
4 1 2	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6-(2, 4-ジメトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
4 1 6	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) - 3-フルオロベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	40
4 1 9	(2 S, 5 R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
4 2 0	(2 S, 5 R) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 1 - (4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸	
4 2 1	(2 S, 5 R) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸	

【0078】

上記方法での使用に適したカルボン酸活性化基Lは、ベンゾトリアゾール-1-イル、

7-アザベンゾトリアゾール-1-イル、イミダゾール-1-イル、好ましくは7-アザベンゾトリアゾール-1-イルである。

【0079】

上記方法の全てに適用可能な典型的な手順では、式BもしくはD（ここで、R¹はOLである）の化合物のカップリング反応を、室温から使用される溶媒の沸点までの範囲の好適な温度、好ましくは室温で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、好ましくはジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、MeCN、DMF、DCM、好ましくはMeCNなどの好適な溶媒中で行う。式BおよびDの中間体は、HOBt、HOBt水和物、HATU、CDI、ペンタフルオロフェノール、好ましくはHATUと反応させるそれらの対応するカルボン酸前駆体からその場生成される。好ましくは、活性化されたカルボン酸とのカップリングを、HATUおよびDIEAのMeCN溶液を用いて室温で行う。

【0080】

上記方法の全てに適用可能な典型的な手順では、式BもしくはD（ここで、RはClである）の化合物のカップリング反応は、室温から使用される溶媒の沸点までの範囲の好適な温度、好ましくは室温で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、好ましくはトリエチルアミンなどの塩基の存在下で、MeCN、DMF、DCM、好ましくはDCMなどの好適な溶媒中で行う。好ましくは、塩化アシルとのカップリングを、トリエチルアミンのDCM溶液を用いて室温で行う。

【0081】

上記方法の全てに適用可能な典型的な手順では、カップリング工程a)後に得られるRがメチルまたはエチルである中間体のアルカリ処理を、室温〜使用される溶媒の沸点の範囲の好適な温度、好ましくは室温で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化トリメチルスズ、好ましくは水酸化リチウムなどの塩基の存在下で、水とTHF、DCEとの1/1 (v/v) 混合物などの好適な溶媒中で行う。

【0082】

上記方法の全てに適用可能な典型的な手順では、カップリング工程a)後に得られるRがtert-ブチルである中間体の酸処理を、室温で、HClまたはTFAなどの好適な酸の存在下で、DCM、ジオキサンなどの好適な溶媒中または前記溶媒の混和性混合物中で行う。

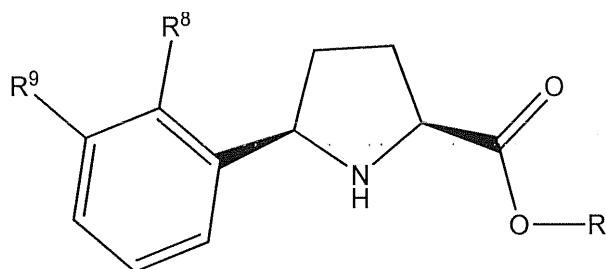
【0083】

当業者であれば、工程b)のための上記方法の全てに適用可能な典型的な手順（Rは、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチルまたはtert-ブチルジフェニルシリルである）をよく知っており、実際に、Koscienski P. J., Protecting Groups 3rd edition, Thieme, 2005, 394-450に報告されていることを知っている。

【0084】

特定の実施形態では、本発明の化合物の調製に有用な中間体は、式Eの化合物：

【化56】



E

であり、

式中、

R^8 はC1またはFであり、 R^9 はHであるか、 R^8 および R^9 はどちらもFであり、 R は、メチル、エチル、ベンジル、アリル、フェナシル、メトキシメチル、メチルチオメチル、2-メトキシエトキシメチル、2-トリメチルシリルエチル、tert-ブチルジフェニルシリルであり、 R^8 がFである場合、 R はtert-ブチルである。

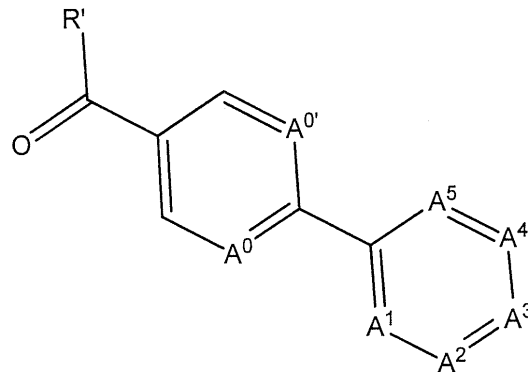
【0085】

式Eの好ましい化合物は、 R がメチル、エチルであり、 R^8 がFである場合、 R がtert-ブチルである化合物である。

【0086】

特定の実施形態では、本発明の化合物の調製に有用な中間体は、式Fの化合物：

【化57】



F

(式中、

R' はOHまたはC1であり、 A^0 、 $A^{0'}$ 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および A^5 は、組み合わせ1～7、9、10、13～15、17～21、23および24から選択される)である。

【表6】

組み合わせ番号	A^0	$A^{0'}$	A^1	A^2	A^3	A^4	A^5
1	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH
2	CH	CH	C-CH ₃	C-NHSO ₂ CH ₃	CH	CH	CH
3	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	CH	CH
4	CH	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
5	C-OCH ₃	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	CH
6	CH	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
7	CH	CH	C-OCH ₃	CH	CH	C-CN	CH
9	C-F	CH	C-OCH ₃	N	N	C-OCH ₃	CH
10	CH	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃

13	CH	CH	CH	N	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃
14	N	C-OCH ₃	CH	CH	CH	CH	CH
15	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	CH
17	C-OCH ₃	CH	CH	N	CH	CH	C-OCH ₃
18	C-OCH ₃	CH	C-OCH ₃	N	C-OCH ₃	N	CH
19	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-NHCOCH ₃	CH	CH
20	CH	CH	C-CN	CH	C-OCH ₃	C-OCH ₃	CH
21	CH	CH	C-OCH ₃	CH	C-N(CH ₃)SO ₂ CH ₃	CH	CH
23	CH	CH	C-OCH ₃	N	CH	N	C-OCH ₃
24	CH	CH	C-OCH ₃	CH	N	CH	CH

【0087】

本発明は、Gタンパク質共役受容体43 (GPR43) 作動薬もしくは部分作動薬とし

ての、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用をさらに提供する。

【0088】

従って、特に好ましい実施形態では、本発明は、GPR43作動薬もしくは部分作動薬としての、式Iおよび下位式の化合物、特に上記表1の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグの使用に関する。

【0089】

(適用)

従って、本発明の化合物は、2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白質血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)などの非アルコール性脂肪性肝疾患の予防および/または治療に有用である。

10

【0090】

好ましい疾患は、2型糖尿病、脂質異常症などの脂質障害、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症およびその続発症である。

【0091】

20

特定の好ましい実施形態では、当該疾患は、2型糖尿病や脂質異常症などの脂質障害である。

【0092】

本発明は、患者における2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白質血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)などの非アルコール性脂肪性肝疾患の発症を遅らせるための方法であって、薬学的に有効な量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要としている患者に投与することを含む方法も提供する。

30

【0093】

好ましくは、当該患者は、温血動物、より好ましくはヒトである。

【0094】

本発明は、患者を治療し、かつ/または患者が2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白質血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎(NAFLD)などの非アルコール性脂肪性肝疾患からなる群から選択される疾患を発症しないように予防するのに使用される薬の製造のための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用をさらに提供する。

40

【0095】

好ましくは、当該患者は温血動物、より好ましくはヒトである。

【0096】

本発明のさらなる特徴によれば、そのような治療を必要としている患者、好ましくは温

50

血動物、さらにより好ましくはヒトにおいてGPR43受容体活性を調節する方法であって、前記動物に有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む方法が提供される。

【0097】

一実施形態によれば、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを、併用療法の一部として投与してもよい。従って、有効成分としての本発明の化合物、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に加えて、さらなる治療薬および／または有効成分の同時投与ならびにそれらを含む組成物および薬を含む実施形態は本発明の範囲に含まれている。多くの場合、併用療法と呼ばれるそのような多剤療法を、GPR43受容体調節によって媒介されるかそれに関連する疾患または病気のいずれか、特に、2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎（NAFH）などの非アルコール性脂肪性肝疾患の治療および／または予防に使用してもよい。そのような治療薬の併用は、治療を必要としている患者またはそのような患者になるリスクのある患者における上記列挙した疾患の治療に特に適している。

【0098】

式IのGPR43作動薬もしくは部分作動薬化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグに加えて活性薬剤の使用を必要とし得る治療効果の必要性に加えて、有効成分を含む薬物の併用（補助療法を意味する）、すなわち本発明のGPR43受容体作動薬もしくは部分作動薬化合物によって行われる機能の補完および補足を強制するか高く推奨するさらなる論理的根拠が存在する場合がある。補助療法のために使用される好適な追加治療薬としては、GPR43受容体調節によって媒介されるかそれに関連する疾患または病気を直接に治療または予防する代わりに、GPR43受容体によって調節される基礎もしくは原疾患（病気）が直接的に起因するかそれらに間接的に付随する疾患または病気を治療する薬物が挙げられる。

【0099】

従って、本発明の治療方法および医薬組成物では、単剤療法の形態で式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを用いてもよいが、1種または複数の式Iの化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグを本明細書にさらに詳細に記載されているような1種または複数の他の治療薬と併用投与する多剤療法の形態で前記方法および組成物を使用してもよい。

【0100】

式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と併用投与し得、かつ別々にあるいは同じ医薬組成物で投与し得る他の有効成分の例としては、以下のものが挙げられる：

- (a) グリタゾンおよび非グリタゾン（例えば、トログリタゾン、ピオグリタゾン、エングリタゾン、MCC-555、ロシグリタゾン、バラグリタゾン、ネトグリタゾン、T-131、LY-300512およびLY-818の両方を含むPPAR γ 作動薬および部分作動薬、
- (b) メトホルミンおよびフェンホルミンなどのビグアニド、
- (c) チロシンホスファターゼ-1B（PTP-1B）阻害剤、
- (d) MK-0431およびLAF-237などのジペプチジルペプチダーゼIV（DPP-IV）阻害剤、
- (e) インスリンまたはインスリン模倣体、
- (f) トルブタミドおよびグリピジドまたは関連物質などのスルホニル尿素、

(g) α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボースなど）、
(h) (i) HMG-CoA還元酵素阻害剤（ロバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、フラバスタチン、アトルバスタチン、リバスタチン、イタバスタチン、ZD-4522および他のスタチン）、(ii) 胆汁酸金属イオン封鎖剤（コレスチラミン、コレスチポールおよび架橋されたデキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体）、(iii) ニコチンアルコール、ニコチン酸またはそれらの塩、(iv) フェノフィブリン酸誘導体（ゲムフィブロジル、クロフィブラート、フェノフィブラートおよびベザフィブラート）などのPPAR α 作動薬、(v) 例えばエゼチミブなどのコレステロール吸収阻害剤、(vi) アシルCoA：アバシミベなどのコレステロールアシルトランスフェラーゼ（ACAT）阻害剤、(vii) トルセトラピブなどのCETP阻害剤および(viii) プロブコールなどのフェノール抗酸化剤などの患者の脂質状態を改善する薬剤、
(i) ムラグリタザル、テサグリタザル、ファルグリタザルおよびJT-501などのPPAR α/γ 二重作動薬、
(j) 国際公開第97/28149号の開示されているようなPPAR δ 作動薬、
(k) フェンフルラミン、デクスフェンフルラミン、フェンチラミン（phentiramine）、スビトラミン（subitramine）、オルリスタット、神経ペプチドY5阻害剤、MC4R作動薬、カンナビノイド受容体1拮抗薬／逆作動薬および β 3アドレナリン受容体作動薬などの抗肥満化合物、
(l) 回腸胆汁酸輸送体阻害剤、
(m) アスピリン、非ステロイド性抗炎症薬、グルココルチコイド、アザルフィジンおよびシクロオキシゲナーゼ2選択的阻害剤などの炎症性疾患への使用を目的とした薬剤、
(n) グルカゴン受容体拮抗薬、
(o) GLP-1、
(p) GIP-1、
(q) エキセンジン（例えば、エクセナチド）などのGLP-1類似体、および
(r) ヒドロキシステロールデヒドロゲナーゼ1（HSD-1）阻害剤。

【0101】

上記組み合わせとしては、本発明の化合物または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、1種だけでなく2種以上の他の活性化合物との組み合わせが挙げられる。非限定的な例としては、式Iを有する化合物と、ビッグアニド、スルホニル尿素、HMG-CoA還元酵素阻害剤、他のPPAR作動薬、PTP-1B阻害剤、DPIV阻害剤および抗肥満化合物から選択された2種以上の活性化合物との組み合わせが挙げられる。

【0102】

本発明の上記組み合わせ実施形態では、式Iの化合物、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と他の治療用活性薬剤を、剤形の点では別々または互いに同時に、それらの投与時間の点では順次または同時に投与してもよい。従って、1種の成分薬剤の投与は、1種または複数の他の成分薬剤の投与の前、その投与と同時にまたはその投与後であってもよい。

【0103】

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、希釈液、賦形剤および／または補助剤を含む医薬組成物も提供する。上記のとおり、本発明は、有効成分としての本発明の化合物、その薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に加えて、さらなる治療薬および／または有効成分を含有する医薬組成物も包含する。

【0104】

本発明の他の目的は、有効成分として少なくとも1種の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬である。

【0105】

本発明は、薬の製造のための式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶

10

20

30

40

50

媒和物の使用も提供する。好ましくは、上記薬を、2型糖尿病、肥満症、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症、高トリグリセリド血症、低血糖症、高血糖症、耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症、高血圧症、高リポ蛋白血症、メタボリックシンドローム、シンドロームX、血栓疾患、心血管疾患、アテローム性動脈硬化症と狭心症、跛行、心臓発作および脳卒中などのその続発症、腎臓病、ケトアシドーシス、腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症、脂肪症もしくは非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）などの非アルコール性脂肪性肝疾患の治療および／または予防のために使用する。

【0106】

10

好ましい疾患は、2型糖尿病、脂質異常症などの脂質障害、高血圧症、肥満症、アテローム性動脈硬化症とその続発症である。

【0107】

特定の好ましい実施形態では、当該疾患は、2型糖尿病や脂質異常症などの脂質障害である。

【0108】

本発明のさらなる特徴によれば、そのような治療を必要としている患者におけるGPR43受容体活性を調節するための薬の製造のための式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用であって、前記患者に有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を投与することを含む使用が提供される。

20

【0109】

好ましくは、当該患者は、温血動物、より好ましくはヒトである。

【0110】

上に説明したように、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、溶媒和物およびプロドラッグを、単剤療法または併用療法に使用してもよい。従って、一実施形態によれば、本発明は、上記目的のうちの少なくとも1つのための薬の製造のために本発明の化合物の使用を提供し、ここでは、それを必要としている患者、好ましくは温血動物、さらにより好ましくはヒトに、少なくとも1種のさらなる治療薬および／または有効成分と共に前記薬が投与される。そのような多剤療法、可能な投与計画ならびに好適なさらなる治療薬および／または有効成分の利益および利点は上に記載されているものである。

30

【0111】

一般に、医薬用途では、本発明の化合物を、少なくとも1種の本発明の化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、希釈液、賦形剤および／または補助剤、任意で1種または複数のさらなる薬学的に活性な化合物とを含む医薬品として製剤化してもよい。

【0112】

非限定的な例を挙げると、そのような製剤は、経口投与、非経口投与（例えば、静脈内、筋肉内もしくは皮下注射または静脈内注入）、局所投与（眼投与など）、吸入投与、皮膚パッチ、インプラント、坐薬などに適した形態であってもよい。そのような好適な投与形態（投与方法に応じて固体、半固体または液体であってもよい）ならびにそれらの調製で使用される方法および担体、希釈剤および賦形剤は当業者には明らかであり、Remington's Pharmaceutical Sciencesの最新版を参照されたい。

40

【0113】

そのような医薬品のいくつかの好ましいが非限定的な例としては、錠剤、丸剤、粉末、トローチ剤、小袋、カシェ剤、エリキシル、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル、軟膏、クリーム、ローション、軟および硬ゼラチンカプセル、坐薬、ボーラス投与および／または連続投与のための点滴剤、無菌注射溶液および無菌包装粉末（通常は使用前に再構成される）が挙げられ、それらは、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、澱粉、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、

50

ポリエチレングリコール、セルロース、（無菌）水、メチルセルロース、メチルヒドロキシベンゾアートおよびプロピルヒドロキシベンゾアート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、食用油、植物油および鉱油またはそれらの好適な混合物などの製剤に本質的に適した担体、賦形剤および希釈剤と共に製剤化してもよい。当該製剤は、滑沢剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、崩壊剤、増量剤、充填剤、保存料、甘味料、着香料、流量調整剤（flow regulator）、離型剤などの、医薬製剤で一般に使用される他の物質を任意で含有することができる。また、その中に含有されている1種または複数の活性化化合物の急速、持続もしくは遅延放出を提供するように、本組成物を製剤化してもよい。

【0114】

10

本発明の医薬品は、好ましくは単位剤形であり、製品情報および／または使用説明書を任意に含む1つまたは複数の小冊子と共に、例えば、箱、ブリスター、バイアル、瓶、小袋、アンプルまたは任意の他の好適な単回用量もしくは複数回用量ホルダーもしくは容器（適切にラベル付けされ得る）に包装されていることが好ましい。一般に、そのような単位剤形は、単位剤形あたり0.05～1000mg、通常は1～500mg、例えば、約10、25、50、100、200、300または400mgの少なくとも1種の本発明の化合物を含有する。

【0115】

通常は予防または治療される疾患および投与経路に応じて、本発明の活性化化合物を、通常は患者の体重1kgあたり1日0.01～100mg、より多くの場合、0.1～50mg（1～25mgなど）、例えば、約0.5、1、5、10、15、20または25mgを投与し、単回1日用量として、1回または複数回の1日用量に分割して、あるいは例えば点滴を用いて本質的に連続的に投与してもよい。

20

【0116】

（定義）

以下の定義および説明は、本明細書および特許請求の範囲の両方を含む本出願全体を通して使用されている用語に関するものである。

【0117】

本発明の化合物について説明する場合、特に明記しない限り、使用されている用語は、以下の定義に従って解釈されるものとする。

30

【0118】

基が置換されていてもよい場合、そのような基は、1つまたは複数の置換基で、好ましくは1つ、2つまたは3つの置換基で置換されていてもよい。置換基は、限定されるものではないが、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、シアノ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノ、ハロアルコキシおよびハロアルキルを含む基から選択してもよい。

【0119】

本明細書に使用されている「アルキル、アリアルまたはシクロアルキルであり、それぞれが…で任意に置換されている」あるいは「…で任意に置換されたアルキル、アリアルまたはシクロアルキル」という用語は、「…で任意に置換されたアルキル」、「…で任意に置換されたアリアル」および「…で任意に置換されたシクロアルキル」を包含する。

40

【0120】

「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。好ましいハロ基は、フルオロおよびクロロである。

【0121】

単独または別の置換基の一部としての「アルキル」という用語は、式 C_nH_{2n+1} （式中、nは1以上の数である）のヒドロカルビルラジカルを指す。一般に、本発明のアルキル基は、1～6個の炭素原子、好ましくは1～4個の炭素原子、より好ましくは1～3個の炭素原子、なおより好ましくは1～2個の炭素原子を含む。アルキル基は、直鎖状もしくは分岐鎖状であってもよく、本明細書に示されているように置換されていてもよい。

50

$C_x \sim y$ アルキルおよび $C_x \sim C_y$ アルキルは、 $x \sim y$ 個の炭素原子を含むアルキル基を指す。

【0122】

好適なアルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチルおよび $tert$ -ブチル、ペンチルおよびその異性体（例えば、 n -ペンチル、イソペンチル）およびヘキシルおよびその異性体（例えば、 n -ヘキシル、イソヘキシル）が挙げられる。好ましいアルキル基としては、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチルおよび $tert$ -ブチルが挙げられる。

【0123】

アルキル基と共に接尾辞「エン」（「アルキレン」）が使用されている場合、これは、他の基への結合点として2つの単結合を有する本明細書に定義されているアルキル基を意味するものである。「アルキレン」という用語は、メチレン、エチレン、メチルメチレン、プロピレン、エチルエチレンおよび1, 2-ジメチルエチレンを含む。

【0124】

本明細書に使用されている「アルケニル」という用語は、1つまたは複数の炭素-炭素二重結合を含む直鎖状もしくは分岐鎖状であってもよい不飽和のヒドロカルビル基を指す。好適なアルケニル基は、2~6個の炭素原子、好ましくは2~4個の炭素原子、なおより好ましくは2~3個の炭素原子を含む。アルケニル基の例は、エテニル、2-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-ペンテニルおよびその異性体、2-ヘキセニルおよびその異性体および2, 4-ペンタジエニルなどである。

【0125】

本明細書に使用されている「アルキニル」という用語は、不飽和が1つまたは複数の炭素-炭素三重結合の存在によって生じている一価の不飽和ヒドロカルビル基類を指す。アルキニル基は典型的にかつ好ましくは、アルケニル基に関して上述したように同数の炭素原子を有する。アルキニル基の非限定的な例は、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニルおよびその異性体、2-ヘキシニルおよびその異性体などである。「アルケニレン」および「アルキニレン」という用語はそれぞれ、他の基との結合点として2つの単結合を有する上に定義されているアルケニル基またはアルキニル基を意味する。

【0126】

「ハロアルキル」という用語は、単独または組み合わせで、1つまたは複数の水素が上に定義されているハロゲンで置換されている上に定義されている意味を有するアルキルラジカルを指す。そのようなハロアルキルラジカルの非限定的な例としては、クロロメチル、1-プロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび1, 1, 1-トリフルオロエチルなどが挙げられる。

【0127】

本明細書に使用されている「シクロアルキル」という用語は、環式のアルキル基、すなわち、単環式もしくは二環式構造を有する一価の飽和もしくは不飽和ヒドロカルビル基である。シクロアルキルとしては、単環式もしくは二環式のヒドロカルビル基が挙げられる。シクロアルキル基は、環の中に3個以上の炭素原子を含んでいてもよく、一般に、本発明によれば、3~10個、より好ましくは3~8個の炭素原子、なおより好ましくは3~6個の炭素原子を含む。シクロアルキル基の例としては、限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられ、シクロプロピルが特に好ましい。

【0128】

環式の基と共に接尾辞「エン」が使用されている場合、これは、他の基への結合点として2つの単結合を有する本明細書に定義されている環式の基を意味するものである。

【0129】

従って、本明細書において「シクロアルキレン」とは、式 $C_n H_{2n-2}$ の単素環式の

10

20

30

40

50

飽和ヒドロカルビルビラジカルを指す。好適なシクロアルキレン基は、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキレン基、好ましくは $C_3 \sim 5$ シクロアルキレン（すなわち、1, 2-シクロプロピレン、1, 1-シクロプロピレン、1, 1-シクロブチレン、1, 2-シクロブチレン、1, 3-シクロブチレン、1, 3-シクロペンチレンまたは1, 1-シクロペンチレン）、より好ましくは、 $C_3 \sim 4$ シクロアルキレン（すなわち、1, 3-シクロプロピレン、1, 1-シクロプロピレン、1, 1-シクロブチレン、1, 2-シクロブチレン）である。

【0130】

シクロアルキル基中の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置換されている場合、得られた環を本明細書では「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」と呼ぶ。

【0131】

単独または別の基の一部として本明細書に使用されている「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロ」という用語は、少なくとも1個の炭素原子を含む環の中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する非芳香族、完全飽和または部分不飽和の環式（例えば、全部で3～10個の環原子を含む3～7員の単環式、7～11員の二環式）の基を指す。ヘテロ原子を含む複素環基の各環は、窒素、酸素および／または硫黄原子から選択された1、2、3または4個のヘテロ原子を有していてもよく、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。複素環基の炭素原子のいずれかは、オキシで置換されていてもよい（例えば、ピペリドン、ピロリジノン）。複素環基は、原子価数が許容する所で、環または環系の任意のヘテロ原子または炭素原子の位置で結合されていてもよい。多重環式の複素環の環は、縮合されていても架橋されていてもよく、かつ／または1個または複数のスピロ原子を介して結合されていてもよい。非限定的な例示的な複素環基としては、オキセタニル、ピペリジニル、アゼチジニル、2-イミダゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピペリジニル、3H-インドリル、インドリニル、イソインドリニル、2-オキソピペラジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、2-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラニル、3-ジオキサラニル、1, 4-ジオキサニル、2, 5-ジオクソイミダゾリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル（oxopyrrolodiny l）、インドリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフ
ラニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリン-1-イル、テトラヒドロイソキノリン-2-イル、テトラヒドロイソキノリン-3-イル、テトラヒドロイソキノリン-4-イル、チオモルホリン-4-イル、チオモルホリン-4-イルスルホキシド、チオモルホリン-4-イルスルホン、1, 3-ジオキサラニル、1, 4-オキサチアニル、1H-ピロリジニル、テトラヒドロ-1, 1-ジオクソチオフェニル、N-ホルミルピペラジニルおよびモルホリン-4-イルが挙げられる。

【0132】

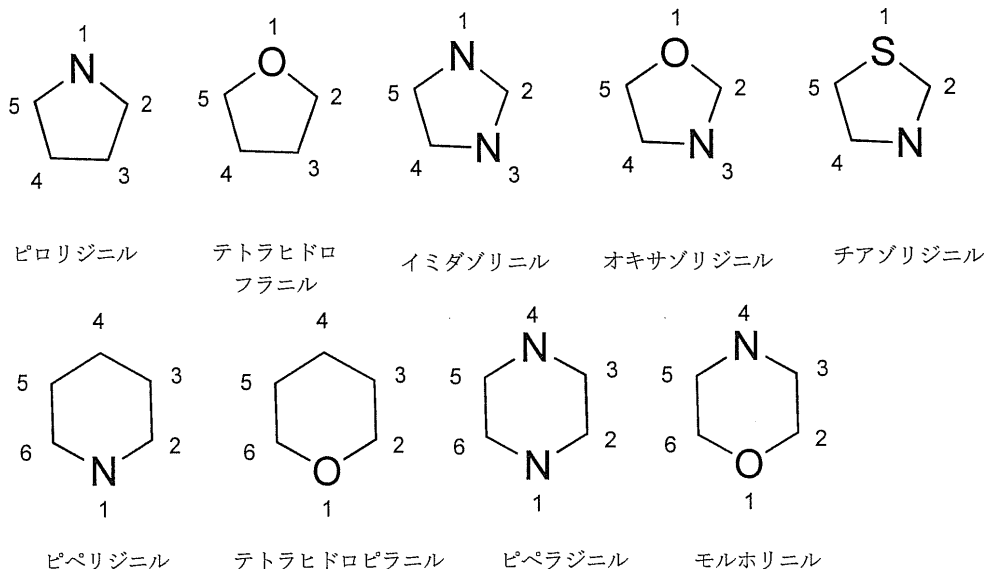
ヘテロシクリルおよびヘテロシクリレン部分の環原子は、以下のスキームに基づいて番号が付されている。

10

20

30

【化 5 8】



10

【0 1 3 3】

本明細書に使用されている「アリール」という用語は、典型的に5～12個の原子、好ましくは6～10個の原子を含む単一の環（すなわちフェニル）または互いに縮合した（例えば、ナフチル）または共有結合した複数の芳香族環を有する多価不飽和の芳香族ヒドロカルビル基（ここでは、少なくとも1つの環は芳香族である）を指す。芳香族環は、そこに縮合した1～2個のさらなる環（シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリーのうちのいずれか）を任意に含んでもよい。また、アリールは、本明細書に列挙されている炭素環系の部分的に水素化された誘導体も含むものである。アリールの非限定的な例は、フェニル、ビフェニリル、ビフェニレニル、5-もしくは6-テトラリニル、ナフタレン-1-イルもしくはナフタレン-2-イル、4-、5-、6-もしくは7-インデニル、1-、2-、3-、4-もしくは5-アセナフチレニル、3-、4-もしくは5-アセナフテニル、1-もしくは2-ペンタレニル、4-もしくは5-インダニル、5-、6-、7-もしくは8-テトラヒドロナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、1, 4-ジヒドロナフチル、1-、2-、3-、4-もしくは5-ピレニルを含む。

20

30

【0 1 3 4】

本明細書に使用されている「アリーレン」という用語は、フェニレン、ビフェニリレン、ナフチレン、インデニレン、ペンタレニレンおよびアズレニレンなどの二価の炭素環式芳香族環系を含むものである。また、アリーレンは、上に列挙されている炭素環系の部分的に水素化された誘導体を含むものである。そのような部分的に水素化された誘導体の非限定的な例は、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチレンおよび1, 4-ジヒドロナフチレンなどである。

【0 1 3 5】

「アリーラルキル」または「アラルキル」という用語は、1個の炭素がアリーレン環に結合されている直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基を指す。アラルキルの非限定的な例は、ベンジル、フェネチル、（ナフタレン-1-イル）または（ナフタレン-2-イル）メチルを含む。アラルキル基が置換されている場合、1つまたは複数の置換基は、アルキル基またはアリーレン環のいずれか一方に結合されている。「x員のアラルキル」とは、1個の炭素がx員のアリーレン環に結合されている直鎖状もしくは分岐鎖状のアルキル基を指す。アリーレン基中の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置換されている場合、得られた環を本明細書ではヘテロアリーレン環と呼ぶ。

40

【0 1 3 6】

単独または別の基の一部として本明細書に使用されている「ヘテロアリーレン」という用語は、限定されるものではないが、5～12個の炭素原子を含む芳香族環または典型的に

50

は5～6個の原子を含む互いに縮合または共有結合した1～2環を含む環系であり、その環のうちの少なくとも1つは芳香族であり、1つまたは複数のこれらの環の中の1つまたは複数の炭素原子は、酸素、窒素および／または硫黄原子で置換されており、ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化されていてもよく、窒素ヘテロ原子は任意に四級化されていてもよい。そのような環は、アリール、シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環に縮合されていてもよい。そのようなヘテロアリーの非限定的な例としては、フラニル、チオフェニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、テトラゾリル、オキサトリアゾリル、チアトリアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、オキサジニル、ジオキシニル、チアジニル、トリアジニル、イミダゾ[2, 1-b][1, 3]チアゾリル、チエノ[3, 2-b]フラニル、チエノ[3, 2-b]チオフェニル、チエノ[2, 3-d][1, 3]チアゾリル、チエノ[2, 3-d]イミダゾリル、テトラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、1, 3-ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、2, 1-ベンゾイソオキサゾリル、1, 3-ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、2, 1-ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、1, 2, 3-ベンゾオキサジアゾリル、2, 1, 3-ベンゾオキサジアゾリル、1, 2, 3-ベンゾチアジアゾリル、2, 1, 3-ベンゾチアジアゾリル、チエノピリジニル、プリニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、6-オキソ-ピリダジニ-1(6H)-イル、2-オキソピリジニ-1(2H)-イル、6-オキソ-ピリダジニ-1(6H)-イル、2-オキソピリジニ-1(2H)-イル、1, 3-ベンゾジオキサソリル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニルが挙げられる。

【0137】

本明細書に使用されている「ヘテロアリーレン」という用語は、ピリジニレンなどを含む二価の炭素環式芳香族環系を意味する。

【0138】

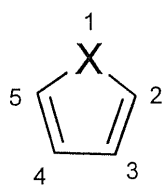
ヘテロアリールもしくはヘテロアリーレン部分の環原子は、以下のスキームに基づいて番号が付されている。

10

20

30

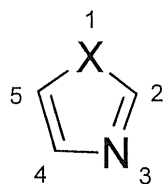
【化 5 9】



Xは、N、OまたはS
から選択される

例：

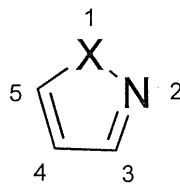
ピロリル
フラニル
チオフェニル



Xは、N、OまたはS
から選択される

例：

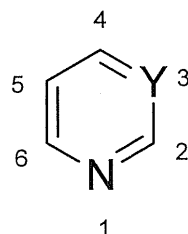
イミダゾリル
オキサゾリル
チアゾリル



Xは、N、OまたはS
から選択される

例：

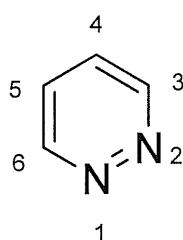
ピラゾリル
イソオキサゾリル
イソチアゾリル



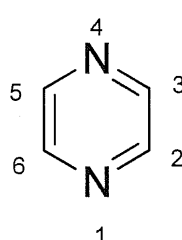
Yは、C、Nから選択
される

例：

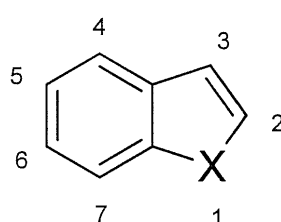
ピリジル
ピリミジニル



ピリダジニル



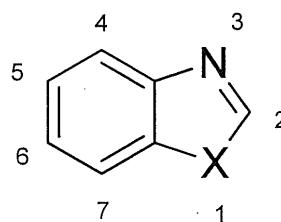
ピラジニル



Xは、N、OまたはS
から選択される

例：

インドリル
ベンゾフラニル
ベンゾチオフェニル



Xは、N、OまたはS
から選択される

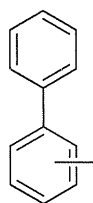
例：

ベンゾイミダゾリル
ベンゾオキサゾリル
ベンゾチアゾリル

【0 1 3 9】

本明細書に使用されている「ビアリアル」という用語は、単結合で結合している本明細書に定義されている2つのアリール部分を指す。そのようなビアリアル部分の非限定的な例としてはビフェニルが挙げられる。

【化 6 0】



ビフェニル

【0 1 4 0】

本明細書に使用されている「ヘテロビアリアル」という用語は、単結合で結合している本明細書に定義されている2つのヘテロアリール部分または本明細書に定義されているヘテロアリール部分およびアリール部分を指す。そのようなヘテロビアリアル部分の非限定的な例としては、(2-ピリジニル)フェニル、(3-ピリジニル)フェニルおよび(4-ピリジニル)フェニルを含むものであるピリジニルフェニル、ビピリジニルが挙げられる。

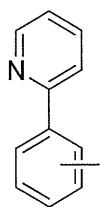
10

20

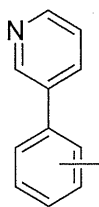
30

40

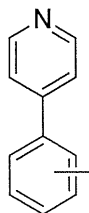
【化 6 1】



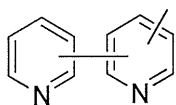
(2-ピリジニル) フェニル



(3-ピリジニル) フェニル



(4-ピリジニル) フェニル



ビピリジニル

10

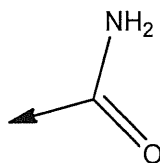
【0 1 4 1】

本明細書に使用されている「アルキルアミノ」という用語は、1つまたは2つのアルキル基で置換されたアミノ基を意味する。これは、モノアルキルアミノおよびジアルキルアミノ基を含む。

【0 1 4 2】

本明細書に使用されている「カルバモイル」という用語は、以下の式の基：

【化 6 2】

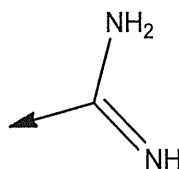


を意味しており、式中、矢印は結合点を示している。

【0 1 4 3】

本明細書に使用されている「カルバムイミドイル」という用語は、以下の式の基：

【化 6 3】

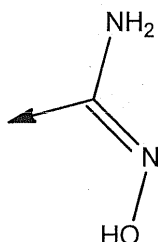


を意味しており、式中、矢印は結合点を示している。

【0 1 4 4】

本明細書に使用されている「ヒドロシカルバムイミドイル」という用語は、以下の式の基：

【化 6 4】



を意味しており、式中、矢印は結合点を示している。

20

30

40

50

【0145】

式 I およびその下位式の化合物は、少なくとも 1 つの不斉中心を含み、よって、異なる立体異性形態として存在していてもよい。従って、本発明は、全ての可能な立体異性体を含み、ラセミ化合物だけでなく個々の鏡像異性体およびそれらの非ラセミ混合物も含む。化合物が単一の鏡像異性体として所望されている場合、そのような異性体は、それぞれが当該技術分野で知られているように、立体特異的合成法によって、最終生成物または任意の好都合な中間体の分割によって、あるいはキラルクロマトグラフ法によって得てもよい。最終生成物、中間体または出発物質の分割は、当該技術分野で知られている任意の好適な方法によって達成してもよい。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen および L. N. Mander 著「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley-Interscience, 1994) を参照されたく、この内容は、立体化学について参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0146】

本発明の化合物中の不斉炭素からの結合は、
実線

【化 6 5】

(—)、
ジグザグ線

【化 6 6】

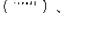
()、
黒塗りの楔形

20

【化 6 7】

()、
または破線の楔形

【化 6 8】

()、
黒塗りの棒線

【化 6 9】

()、
または破線の棒線

30

【化 7 0】

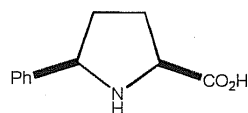
()
を用いて本明細書に示されている場合がある。不斉炭素原子からの結合を示す実線の使用は、特定の立体異性体が意図されていることが文脈から明らかでない限り、全ての可能な立体異性体が含まれるものであることを示すものである。不斉炭素原子からの結合を示すための黒塗りの楔形または破線の楔形の使用は、図示されている立体異性体のみが含まれるものであることを示すものである。

【0147】

また、本発明の化合物は、2 つ以上の不斉炭素原子を含んでいてもよい。そのような化合物では、不斉炭素原子からの結合を示すための実線の使用は、特定の立体異性体が意図されていることが文脈から明らかでない限り、全ての可能な立体異性体が含まれるものであることを示すものである。そのような化合物では、黒塗りの棒線または破線の棒線の使用は、相対立体化学を示すものである。一例として、

40

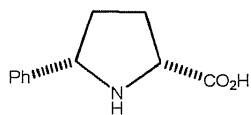
【化 7 1】



または

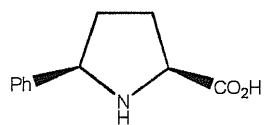
50

【化 7 2】



は、

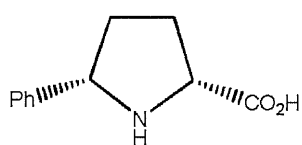
【化 7 3】



シス

と

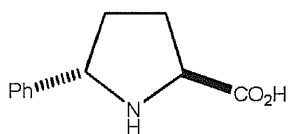
【化 7 4】



シス

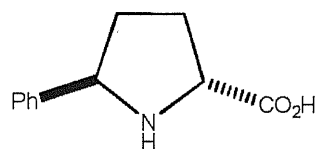
のラセミ混合物を意味し、同様に、

【化 7 5】



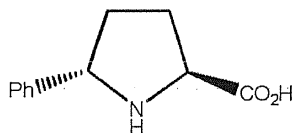
または

【化 7 6】



は、

【化 7 7】



トランス

と

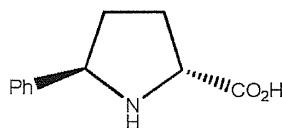
10

20

30

40

【化 7 8】



トランス

のラセミ混合物を意味する。

【0148】

本発明の化合物は、薬学的に許容される塩の形態であってもよい。式 I の化合物の薬学的に許容される塩としては、その酸付加塩および塩基性塩が挙げられる。好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成されている。例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、シクラミン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩 (naphthylate)、2-ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素／リン酸二水素塩、ピログルタミン酸塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロ酢酸塩およびキシノホ酸塩が挙げられる。好適な塩基性塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成されている。例としては、アルミニウム塩、アルギニン塩、ベンザチン塩、カルシウム塩、コリン塩、ジエチルアミン塩、ジオラミン塩、グリシン塩、リジン塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、オラミン塩、カリウム塩、ナトリウム塩、トロメタミン塩、2-(ジエチルアミノ)エタノール塩、エタノールアミン塩、モルホリン塩、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン塩および亜鉛塩が挙げられる。酸と塩基のヘミ塩 (hemisalt) (例えば、ヘミ硫酸塩とヘミカルシウム塩) が形成されていてもよい。好ましい薬学的に許容される塩としては、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、重硫酸塩／硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩および酢酸塩が

【0149】

本発明の化合物が酸性基も塩基性基も含む場合、本発明の化合物は分子内塩を形成していてもよく、そのような化合物は本発明の範囲内である。本発明の化合物が水素供与性ヘテロ原子 (例えば、NH) を含む場合、本発明は、前記水素原子を分子内の塩基性基もしくは原子に移動させることによって形成された塩および／または異性体も包含する。

【0150】

式 I の化合物の薬学的に許容される塩を、1つまたは複数の以下の方法によって調製してもよい：

- (i) 式 I の化合物を所望の酸と反応させる、
- (ii) 式 I の化合物を所望の塩基と反応させる、
- (iii) 酸もしくは塩基に不安定な保護基を式 I の化合物の好適な前駆体から除去するか、所望の酸を用いて好適な環式前駆体、例えばラクトンまたはラクタムを開環する、あるいは
- (iv) 適当な酸と反応させるか、好適なイオン交換カラムを用いることにより、式 I の化合物のある塩を別の塩に変換させる。

【0151】

これらの全ての反応は、典型的に溶液で行う。塩は、溶液から沈殿させても、濾過によって回収しても、あるいは溶媒の蒸発によって回収してもよい。塩の電離度は、完全にイオン化されたものと、ほとんどイオン化されていないものとの間で異なってもよい

。

【0152】

「溶媒和物」という用語は、本明細書では、本発明の化合物と1種または複数の薬学的に許容される溶媒分子（例えば、エタノール）とを含む分子複合体を表すために使用されている。「水和物」という用語は、前記溶媒が水である場合に用いられる。

【0153】

式Iの化合物についての言及は全て、その塩、溶媒和物、多成分複合体および液晶についての言及を含む。

【0154】

本発明の化合物は、上に定義されている式Iの化合物、その全ての多形および晶癖、そのプロドラッグおよび異性体（光学異性体、幾何異性体および互変異性体を含む）および同位体で標識された式Iの化合物を含む。

10

【0155】

さらに、本発明の化合物の塩に関しては、一般に薬学的に許容される塩が好ましいが、本発明は、最も広い意味では、例えば、本発明の化合物の単離および／または精製で使用され得る薬学的に許容されない塩も含むことに留意されたい。例えば、光学活性な酸もしくは塩基と共に形成された塩を使用して、上記式Iの化合物の光学活性異性体の分離を容易にすることができるジアステレオ異性体塩を形成してもよい。

【0156】

本発明は一般に、式Iの化合物の全ての薬学的に許容されるプロドラッグおよびプロドラッグも包含する。

20

【0157】

本明細書に使用されている「プロドラッグ」という用語は、その生体内での生体内変換産物が活性薬物であるエステルなどの式Iの化合物の薬理学的に許容される誘導体を意味する。プロドラッグは、生物学的利用能の向上を特徴とし、生体内で容易に代謝されて活性化合物になる。本発明の目的に適したプロドラッグとしては、カルボン酸エステル、特に、アルキルエステル、アリールエステル、アシルオキシアルキルエステルおよびジオキソレンカルボン酸エステル、アスコルビン酸エステルならびにZが以下の表2から選択された置換基である式Iの化合物が挙げられる。

【表7】

30

表2

Z	Q
-C(O)SQ	アルキルまたはアリール
-C(O)NQ ¹ Q ²	H、アルキル、アリール、OHまたはNH ₂ から独立して選択されたQ ¹ およびQ ²
-C(O)OCHQ ¹ O(O)CQ ²	Q ¹ =Hまたはフェニル Q ² =アルキルまたはアリール
-C(O)OCHQC1	Hまたはアリール
-C(OQ) ₃	アルキル
-C(O)OC(O)OQ	アルキルまたはアリール
-C(O)CH ₂ Q	SMe、SOMe、SO ₂ Me

40

【0158】

本明細書に使用されている「プロドラッグ」という用語は、薬物種を形成するように修飾された任意の化合物を意味し、ここでは、プロドラッグが薬物の投与が必要とされる体内領域に到達する前または後に、体内または体外のいずれか一方で修飾が生じるものであってもよい。

【0159】

「患者」という用語は、医療を待っているか受けている、あるいは医療処置の対象であるかいつか対象となる温血動物（より好ましくはヒト）を指す。

【0160】

50

「ヒト」という用語は、任意の発達段階（すなわち、新生児、乳幼児、少児、青年、成人）の男女の対象を指す。

【0161】

本明細書に使用されている「治療する」「治療すること」および「治療」という用語は、病気または疾患および／またはその付随する症状を緩和または抑制することを含むものである。

【0162】

本明細書に使用されている「予防する」「予防すること」および「予防」という用語は、病気または疾患および／またはその付随する症状の発症を遅延または防止する方法、患者が病気または疾患に罹患するのを妨げる方法、または患者が病気または疾患に罹患するリスクを減少させる方法を指す。

10

【0163】

本明細書に使用されている「治療的有效量」（または、より簡単に「有効量」という用語は、それが投与される個体において所望の治療もしくは予防効果を達成するのに十分な活性薬剤または有効成分（例えば、GPR43作動薬もしくは部分作動薬）の量を意味する。

【0164】

「投与」またはその変形（例えば、「投与すること」）という用語は、病気、症状または疾患が治療または予防される予定の患者に、活性薬剤または有効成分（例えば、GPR43作動薬もしくは部分作動薬）を単独または薬学的に許容される組成物の一部として提供することを意味する。

20

【0165】

「薬学的に許容される」とは、医薬組成物の成分が互いに適合し、その患者に有害でないことを意味する。

【0166】

本明細書に使用されている「作動薬」という用語は、それが受容体に結合すると細胞内応答を活性化するリガンドを意味する。本発明に係る作動薬によって、受容体の細胞表面濃度が低下または消失するように、細胞表面受容体の内在化を促進してもよい。

【0167】

本明細書に使用されている「部分作動薬」という用語は、受容体に適用される化合物の量に関係なく、受容体の最大の活性化を引き起こすことができない作動薬を意味する。

30

【0168】

本明細書に使用されている「賦形剤」という用語は、薬学的に活性な物質を入れて製剤化および／または投与される、溶媒または希釈剤として用いられる担体または不活性媒体を意味する。賦形剤の非限定的な例としては、クリーム、ゲル、ローション、溶液およびリポソームが挙げられる。

【0169】

本明細書に使用されている「脂質障害」という用語は、限定されるものではないが、混合型もしくは糖尿病性脂質異常症などの脂質異常症、高コレステロール血症、低HDLコレステロール、高LDLコレステロール、高脂血症および高トリグリセリド血症などの任意の血漿脂質障害を意味する。

40

【実施例】

【0170】

以下の実施例を参照すれば、本発明をより深く理解するであろう。これらの実施例は、本発明の特定の実施形態の例示であって、本発明の範囲を限定するものではない。

【0171】

（化学的实施例）

特に明記しない限り、全ての温度を℃で表し、全ての反応を室温で行った。

【0172】

分析用薄層クロマトグラフィ（TLC）を使用して、反応を監視し、フラッシュクロマ

50

トグラフィ条件を確立し、中間体または最終生成物の純度を確認した。使用したTLCプレートは、メルク社製TLCアルミニウムシートシリカゲル60F₂₅₄であった。TLCプレートは、室温で紫外線照射（波長＝254nm）を用いて、あるいは160℃で加熱してプロモクレゾールグリーンSプレー試薬（プロパン-2-オール中0.1%）またはKMnO₄可視化剤（KMnO₄、Na₂CO₃、NaOH、H₂O）を用いて可視化した。

【0173】

HPLC-MSスペクトルは、Agilent社製LCMSを用いて、エレクトロスプレーイオン化法（ESI）によって得た。Agilent社製装置は、オートサンプラ（Autosampler）1200、バイナリポンプ1100、5つの波長検出器1100および6100シングル四重極（Single Quad）を備える。使用したカラムは、XBridge C18であった。

10

【0174】

溶出液は、溶液A（0.1%TFA水溶液）と溶液B（0.1%TFAのACN溶液）の混合物であった。使用した勾配は、以下の通りである：勾配A（中間体の特性評価）：5%溶液Bの最初の条件を1分間維持し、4分かけて95%溶液Bに線形に増加させ、95%で1分間維持し、0.5分かけて最初の条件に戻し、1分間維持した；勾配B（実施例の特性評価）：5%溶液Bの最初の条件を1分間維持し、10分かけて60%まで線形に増加させ、0.5分かけて95%まで線形に増加させ、95%で3分間維持し、0.5分かけて最初の条件に戻し、1分間維持した。

20

【0175】

鏡像体過剰率の測定は、手動または自動注入（オートサンプラ1100）によって、Agilent社製1100（バイナリポンプと5つの波長検出器）で行った。使用したカラムは、定組成モードのCHIRALPAK IA、CHIRALPAK IBまたはCHIRALPAK ICであった。鏡像異性体またはジアステレオ異性体の得られる分離に応じて、溶出液の混合物を選択した。

通常の混合物は、以下の通りだった：

- － ヘキサンとエタノール（0.1%TFA）
- － ヘキサンとプロパノール（0.1%TFA）
- － ヘキサンと酢酸エチル（0.1%TFA）
- － ヘキサンとジクロロメタン（0.1%TFA）
- － ヘキサンとtert-ブチルジメチルエーテル（0.1%TFA）

30

【0176】

分取HPLC精製は、Waters社製Fractionlynx装置で行った。この装置は、フラクションコレクター（Fraction Collector）、2767サンプルマネージャ（Sample Manager）、ポンプコントロールモジュールII、515HPLCポンプ、2525二成分勾配モジュール（Binary Gradient Module）、切り替え弁（Switching Valve）、2996フォトダイオードアレイ検出器（Photodiode Array Detector）およびマイクロマスZQ（Micromass ZQ）で構成されている。使用したカラムは、Waters Sunfire C18であった。溶出液は、溶液A（0.1%TFA水溶液）と溶液B（0.1%TFAのACN溶液）の混合物であった。不純物と目的化合物との十分な分離を可能にするように、試料中に存在する不純物に応じて勾配を調整した。

40

【0177】

キラル分取HPLC精製は、定組成モードのCHIRALPAK IAまたはCHIRALPAK IBカラムを用い、手動注入によって、Agilent 1100装置（バイナリポンプおよび5つの波長検出器）で行った。分析法によって得られる鏡像異性体またはジアステレオ異性体の分離に応じて、溶出液の混合物を選択した。通常の混合物は、鏡像体過剰率の測定に使用したものと同じであった。

50

【0178】

Br u k e r A R X 3 0 0 M H z を用いて、 ^1H および ^{13}C のNMRスペクトルを測定した。化学シフトは、100万分の1 (ppm、単位： δ) で表す。結合定数は、単位H e r t z (Hz) で表す。分裂パターンは、明らかな多重度を表し、s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (五重線)、m (多重線) またはb r (幅広い) のように記載する。

【0179】

溶媒、試薬および出発物質は周知の化学供給業者 (例えば、S i g m a A l d r i c h 社、A c r o s O r g a n i c s 社、V W R I n t . 社、S o p a c h e m 社またはP o l y m e r l a b s 社) から購入し、以下の略語を使用する：

10

A C N またはM e C N : アセトニトリル、

D C M : ジクロロメタン、

D C E : 1, 2 - ジクロロエタン、

E t O A c またはA c O E t : 酢酸エチル、

E t O H : エタノール、

M e O H : メタノール、

I P A : イソプロピルアルコール、

P E : 石油エーテル、

N M P : N - メチルピロリジノン、

R T : 室温、

20

D I E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン、

H A T U : O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、

H O B t : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールまたは1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物、

D M A P : N , N - ジメチルアミノピリジン

Y : 収率、

g : グラム、

m g : ミリグラム、

L : リットル、

30

m L : ミリリットル、

μ L : マイクロリットル、

m o l : モル、

m m o l : ミリモル、

h : 時間、

m i n またはm n : 分、

T L C : 薄層クロマトグラフィ、

M W : 分子量、

e q : 当量、

T H F : テトラヒドロフラン、

40

T F A : トリフルオロ酢酸、

A c : アセチル、

e e : 鏡像体過剰率、

t B u : t e r t - ブチル

P : H P L C - M S によって測定された254nmでのUV純度

r t : 保持時間、

B u L i : ブチルリチウム、

C D I : カルボニルジイミダゾール、

T B D P S : t e r t - ブチル - ジフェニルシリル、

B o c ₂ O : 二炭酸ジ - t e r t - ブチル、

50

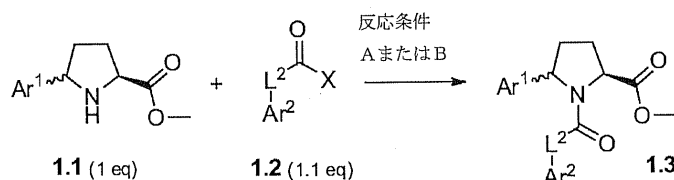
T B A F : フッ化テトラブチルアンモニウム、
 S - P h o s : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシビフェニル、
 R M : 反応混合物、
 N u : 求核試薬、
 D M F : N, N-ジメチルホルムアミド、
 T M S : トリメチルシリル。

【0180】

(一般的な合成スキーム)

本発明の大部分の化合物の合成のための一般的な方法を、スキーム1に概説する。

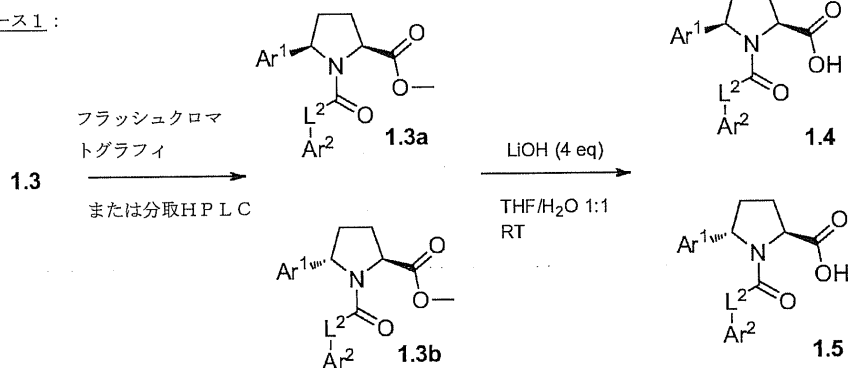
【化79】



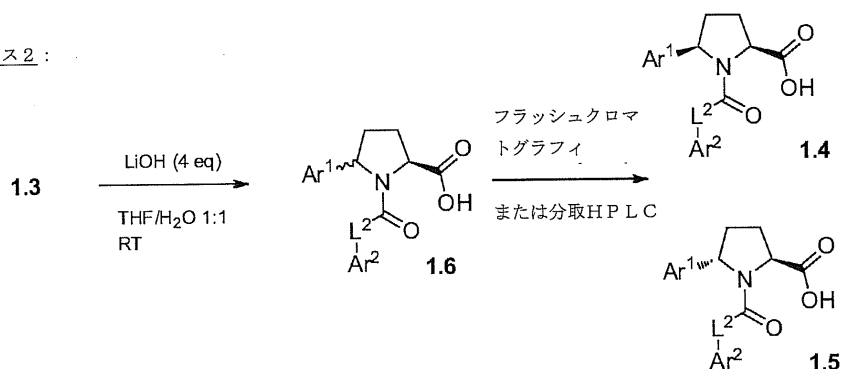
反応条件A: X=Cl
 DIEA (1.1eq), DCM, RT

反応条件B: X=OH
 HATU (1.2eq), DIEA (1.2eq),
 ACN, RT ~ 60°C

ケース1:



ケース2:



スキーム1: 本発明の大部分の化合物の合成のための一般的な方法

【0181】

標準的なアミドカップリング手順を用いて、ピロリジン酢酸メチル中間体1.1を塩化アシルもしくはカルボン酸中間体1.2でアシル化して、エピマー混合物化合物1.3を得た。

【0182】

10

20

30

40

50

場合によっては、エピマー 1. 3 a および 1. 3 b をクロマトグラフィ（フラッシュクロマトグラフィまたは分取 H P L C）で分離した後、中間体 1. 3 a および 1. 3 b を水酸化リチウムで鹼化して、所望のカルボン酸生成物 1. 4 および 1. 5 をそれぞれ得た。

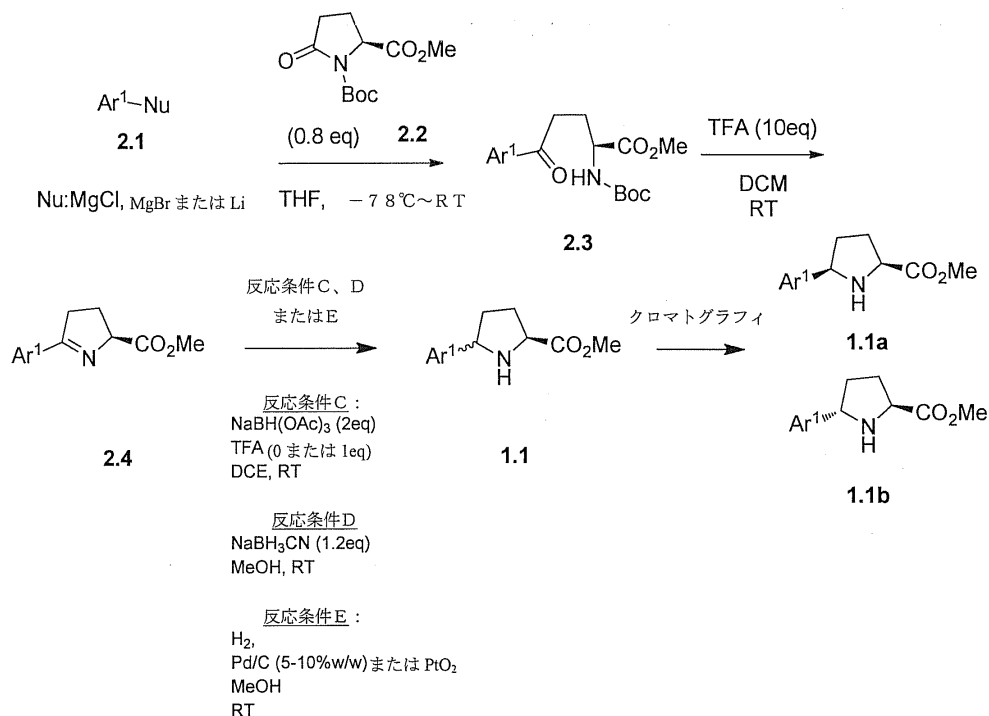
【0183】

それ以外の場合は、中間体 1. 3 を水酸化リチウムで鹼化して、エピマー混合物 1. 6 を得、これをクロマトグラフィ（フラッシュクロマトグラフィまたは分取 H P L C）で精製して、所望のカルボン酸生成物 1. 4 および 1. 5 を得た。

【0184】

スキーム 2 に示すように、ピロリジンエステル中間体 1. 1 を、アリールもしくはアルキルグリニャール試薬またはアリールリチウム試薬から合成した。

【化 80】



スキーム 2：ピロリジンエステル中間体 1. 1 の調製のための合成スキーム

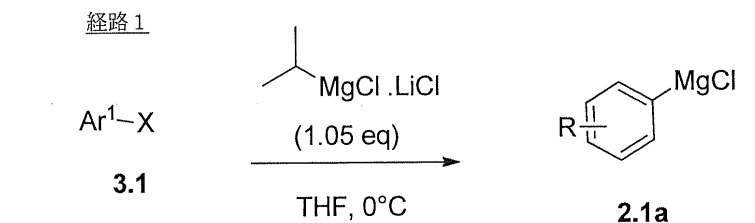
【0185】

Colandrea et al. in Bioorg. & Med. Chem. Lett. 2006, 16, 2905-2908 および Ying-zhi Xu et al. in J. Org. Chem. 1999, 64, 4069-4078 に記載されているように、アリールもしくはアルキルグリニャールまたはアリールリチウム 2. 1 を N-Boc-L-ピログルタミン酸メチルエステル 2. 2 に添加して、中間体 2. 3 を得た。酸性条件下でのワンポットでの Boc 脱保護および環状イミン形成によって、環状イミン中間体 2. 4 を得、水素化によって、あるいは水素化ホウ素試薬によってこれを還元して、ピロリジンエステル中間体 1. 1 を得ることができた。場合によっては、エピマー 1. 1 a および 1. 1 b をフラッシュクロマトグラフィで分離した。

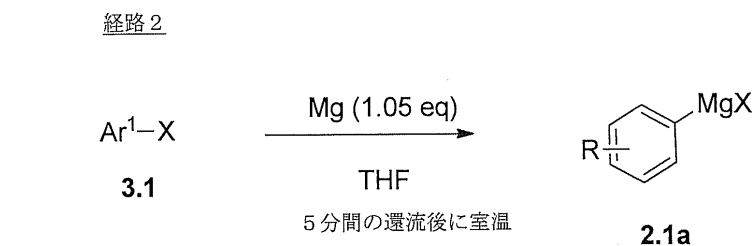
【0186】

スキーム 3 に示されている手法を用いて、アリールもしくはアルキルグリニャール試薬およびアリールリチウム試薬 2. 1 を調製した。

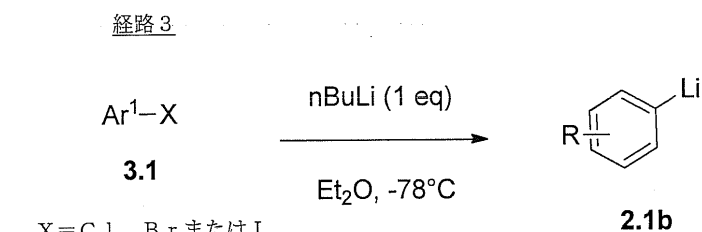
【化 8 1】



X = Cl、Br または I



X = Cl、Br または I



X = Cl、Br または I

スキーム 3 : アリールもしくはアルキルマグネシウム試薬および
アリールリチウム試薬の調製のための合成スキーム

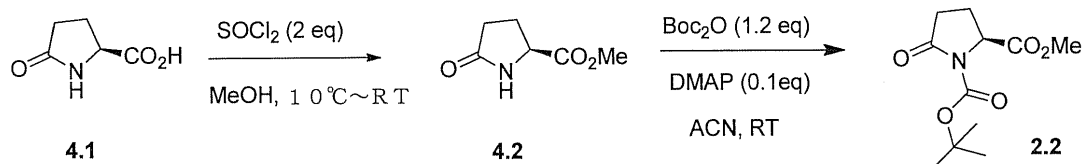
【0187】

方法 1 (イソプロピル塩化マグネシウム／塩化リチウム) または方法 2 (マグネシウム) のどちらか一方によって、アリールもしくはアルキルグリニャール試薬 2. 1 a をハロゲン化アリールから調製し、方法 3 (n-ブチルリチウム) によって、アリールリチウム試薬 2. 1 b を合成した。

【0188】

N-Boc-L-ピログルタミン酸メチルエステル 2. 2 を、スキーム 4 に示されている手法を用いて合成した。

【化 8 2】



スキーム 4 : N-Boc-L-ピログルタミン酸メチルエステル 2. 2 の
調製のための合成スキーム

【0189】

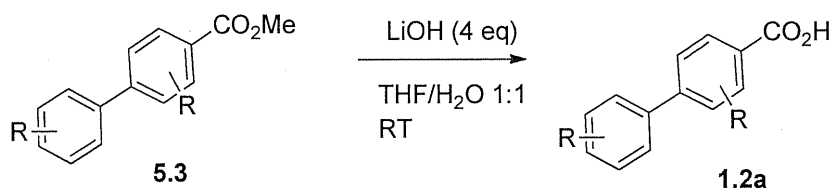
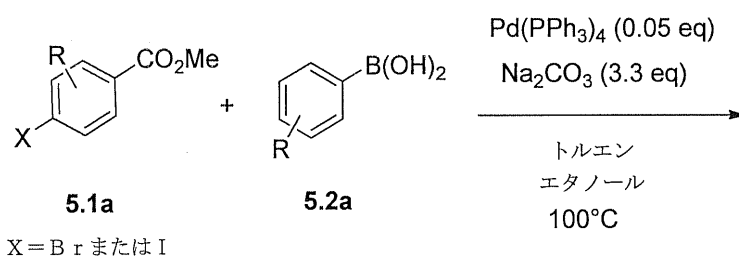
L-ピログルタミン酸 4. 1 をメチルエステル 4. 2 に変換し、これを二炭酸ジ-tert-ブチルで保護して、中間体 2. 2 を得た。

【0190】

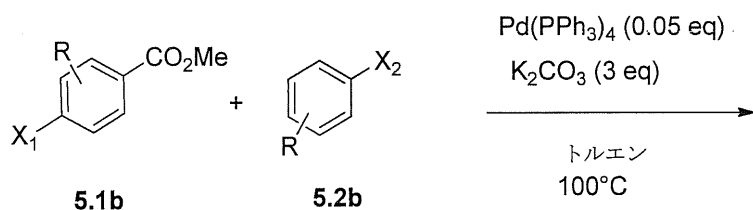
スキーム 5 に示す 3 つの経路 (a、b または c) のうちの 1 つを用いて、ビアリールおよびヘテロビアリールカルボン酸中間体 1. 2 a を合成した。

【化 8 3】

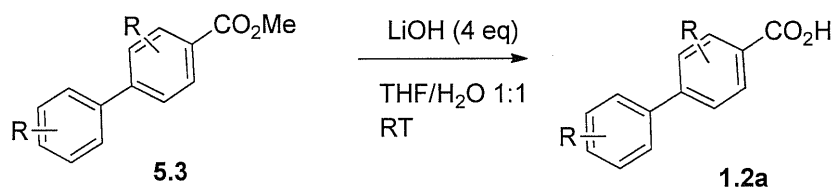
経路 a :



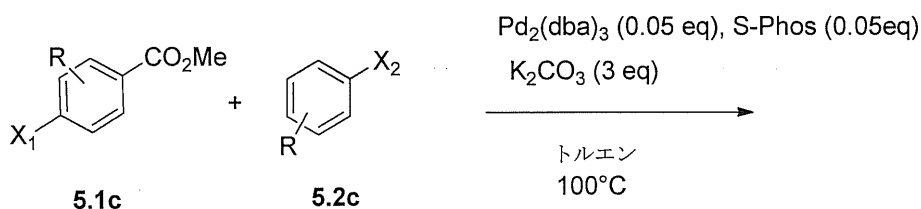
経路 b :



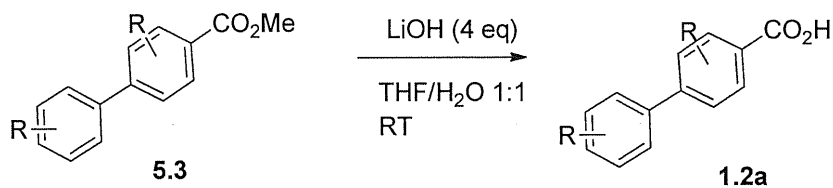
$X_1 = \text{Br}$ または I の場合、 $X_2 = \text{B(OH)}_2$
 $X_1 = \text{B(OH)}_2$ の場合、 $X_2 = \text{Br}$ または I



経路 c :



$X_1 = \text{Br}$ または I の場合、 $X_2 = \text{B(OH)}_2$
 $X_1 = \text{B(OH)}_2$ の場合、 $X_2 = \text{Br}$ または I



スキーム 5 : ビアリールカルボン酸中間体 1. 2 a の調製のための合成スキーム

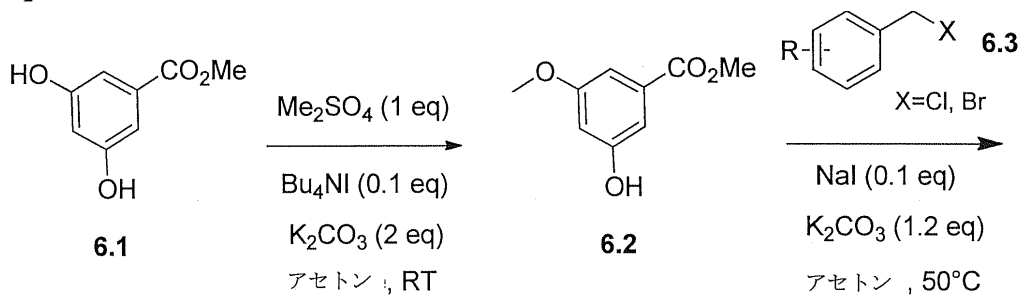
【0191】

5. 1 と 5. 2 との鈴木カップリングにより、ビアリールエステル中間体 5. 3 を得、次いで、水酸化リチウムで鹸化して、ビアリールカルボン酸中間体 1. 2 a を得た。

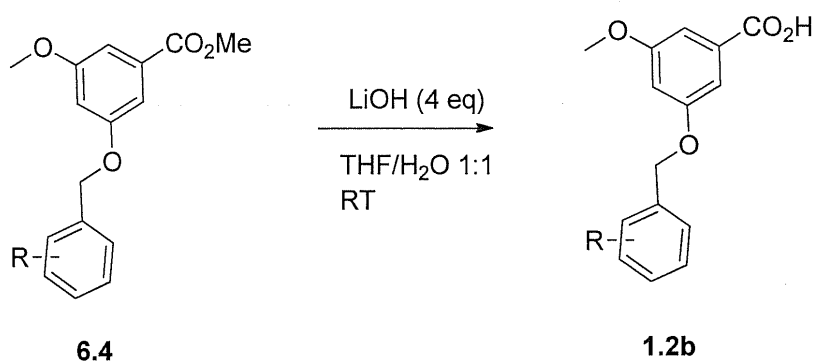
【0192】

ベンジルオキシ安息香酸中間体 1. 2b のためのスキーム 6 に示されている手法を用いて、アラルキルオキシアリアルカルボン酸中間体 1. 2 を合成した。

【化 8 4】



10



20

スキーム 6 : ベンジルオキシ安息香酸中間体 1. 2b の調製のための合成スキーム

【0193】

3, 5-ジヒドロキシ安息香酸メチル 6. 1 を硫酸ジメチルでメチル化して、中間体 6. 2 を得た。ハロゲン化ベンジル試薬 6. 3 でベンジル化して、エステル中間体 6. 4 を得の後、これを水酸化リチウムで鹸化して、ベンジルオキシ安息香酸中間体 1. 2b を得た。

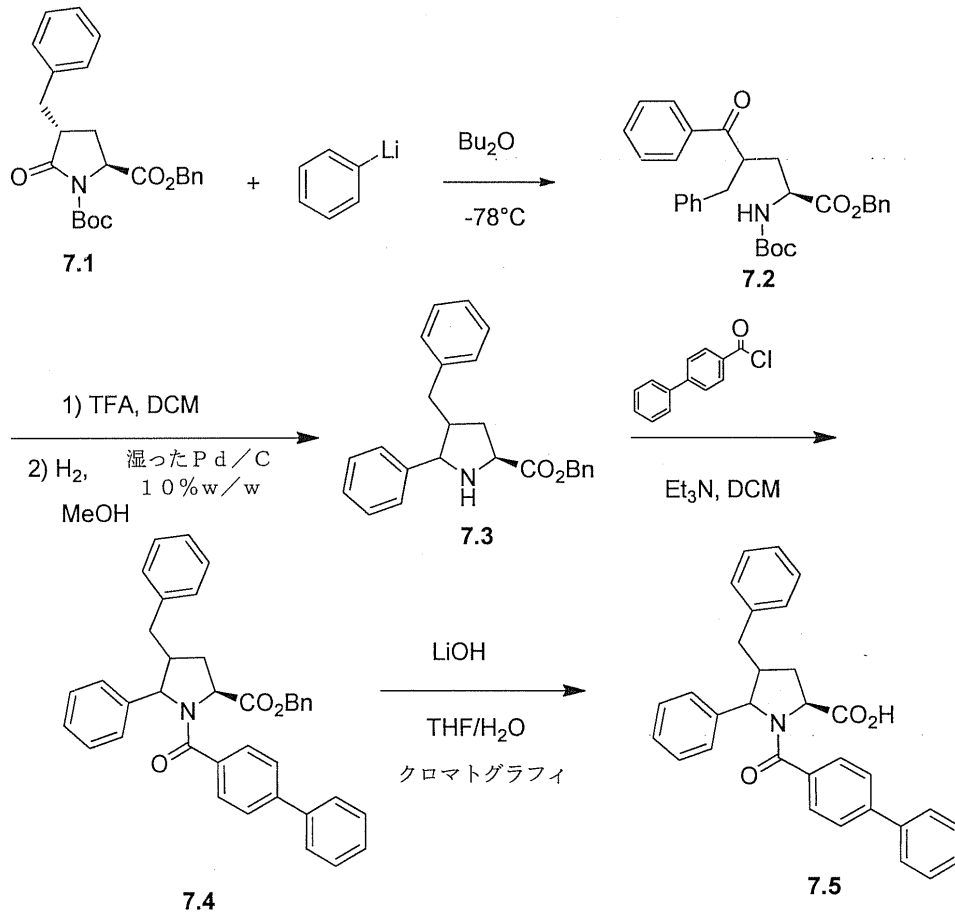
30

【0194】

(さらなる合成スキーム)

化合物番号 2 4 の合成をスキーム 7 に示す。

【化 8 5】



10

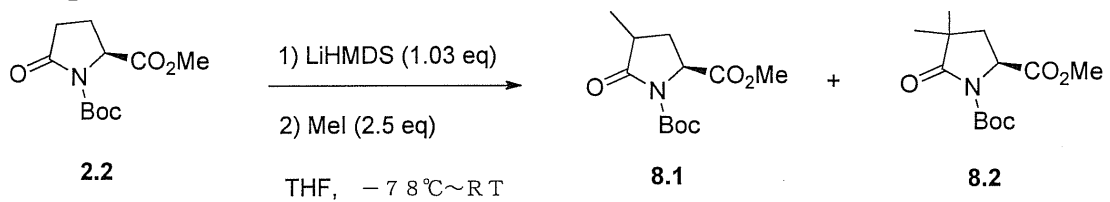
20

スキーム 7：化合物番号 24 の合成

【0195】

メチルで置換したピロリジノン中間体 2. 2 の合成をスキーム 8 に示す。

【化 8 6】



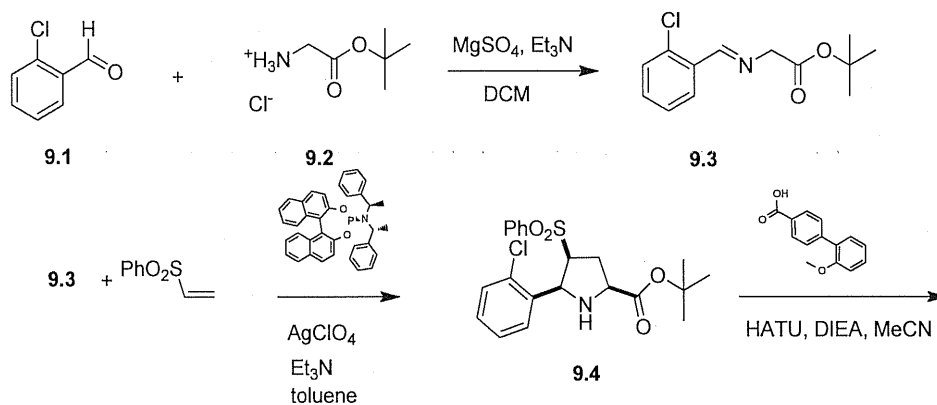
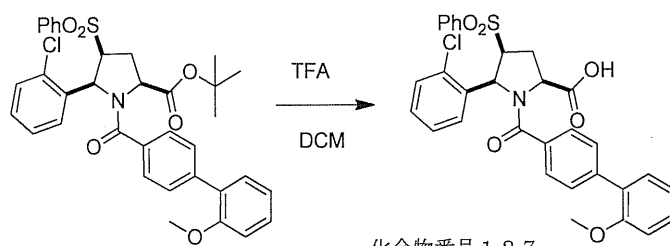
30

スキーム 8：メチルで置換したピロリジノン中間体の合成

【0196】

化合物番号 217 の合成を用いて双極性環状付加法を例示し、スキーム 9 に示す。

【化 8 7】

Najera et al., *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 5622

スキーム 9：双極性環状付加法

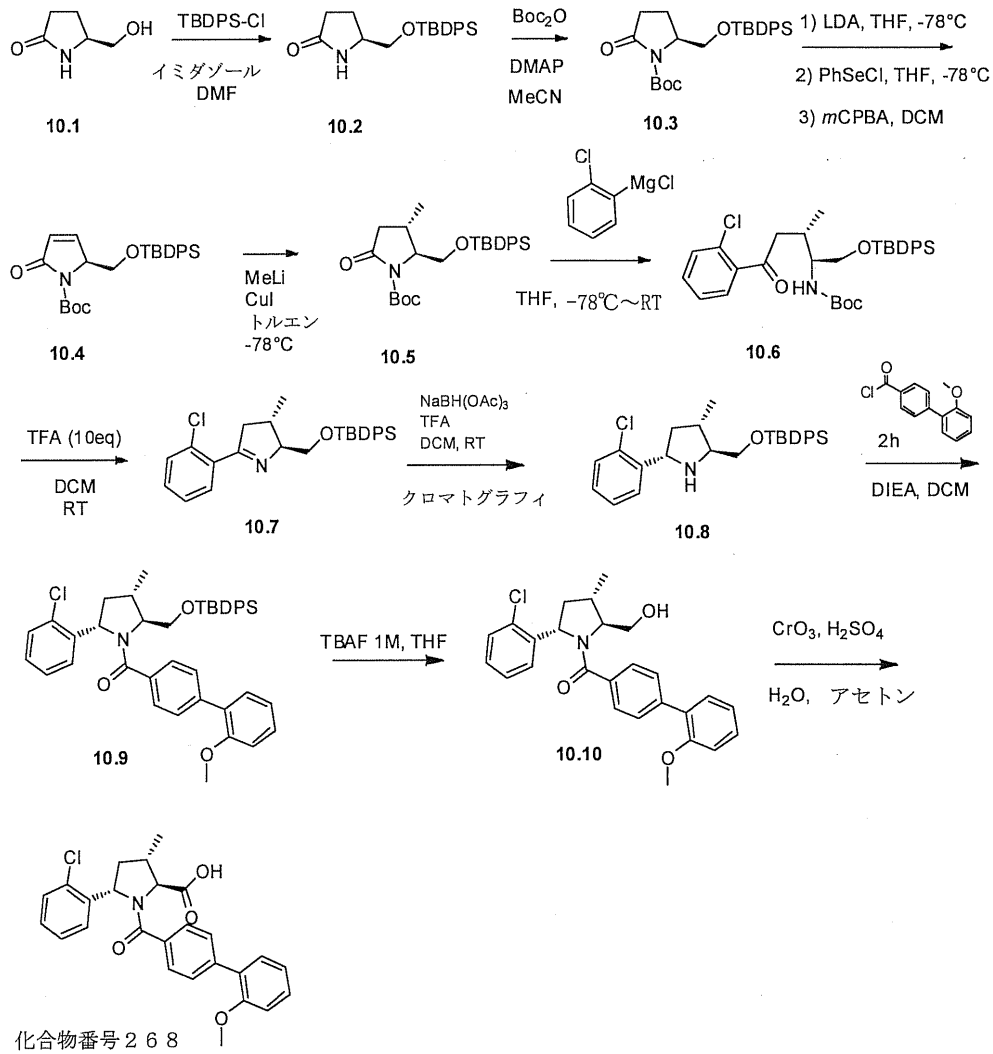
【0197】

化合物番号 2 6 8 の合成をスキーム 1 0 に示す。

10

20

【化 8 8】



10

20

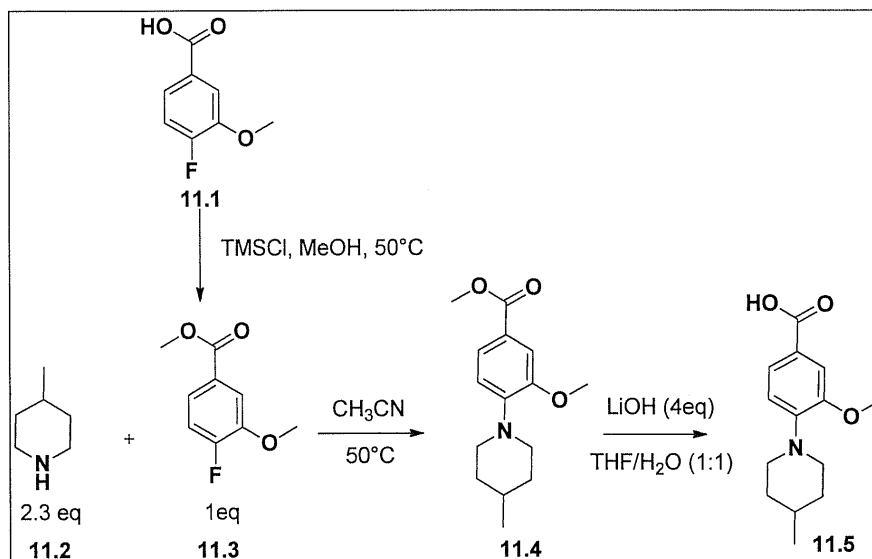
30

スキーム 10 : 化合物番号 268 の合成

【0198】

化合物番号 261 の調製に使用した中間体：3-メトキシ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)安息香酸の合成を、スキーム 11 に示す。

【化 8 9】



10

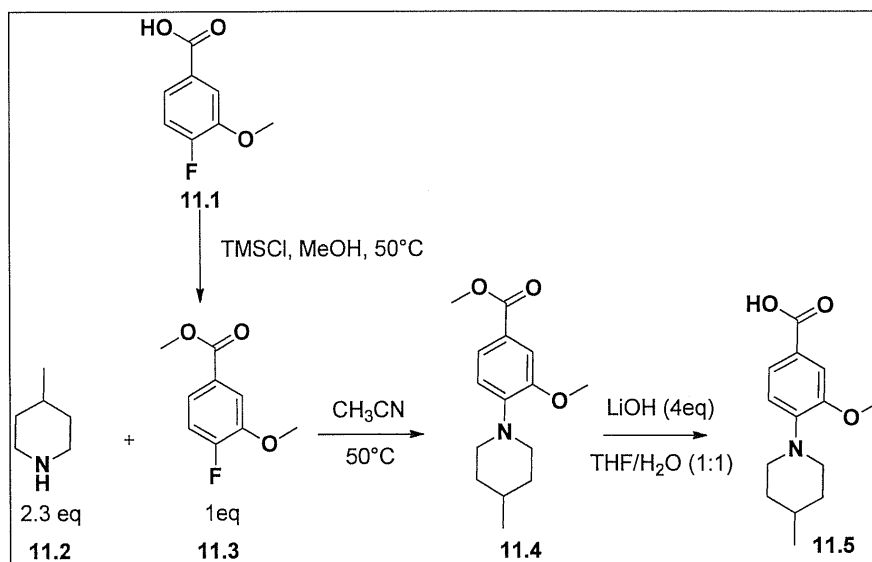
スキーム 11：中間体 3：メトキシ-4-（4-メチルピペリジン-1-イル）安息香酸の合成

【0199】

化合物番号 393 の合成をスキーム 12 に示す。

【化 90】

20



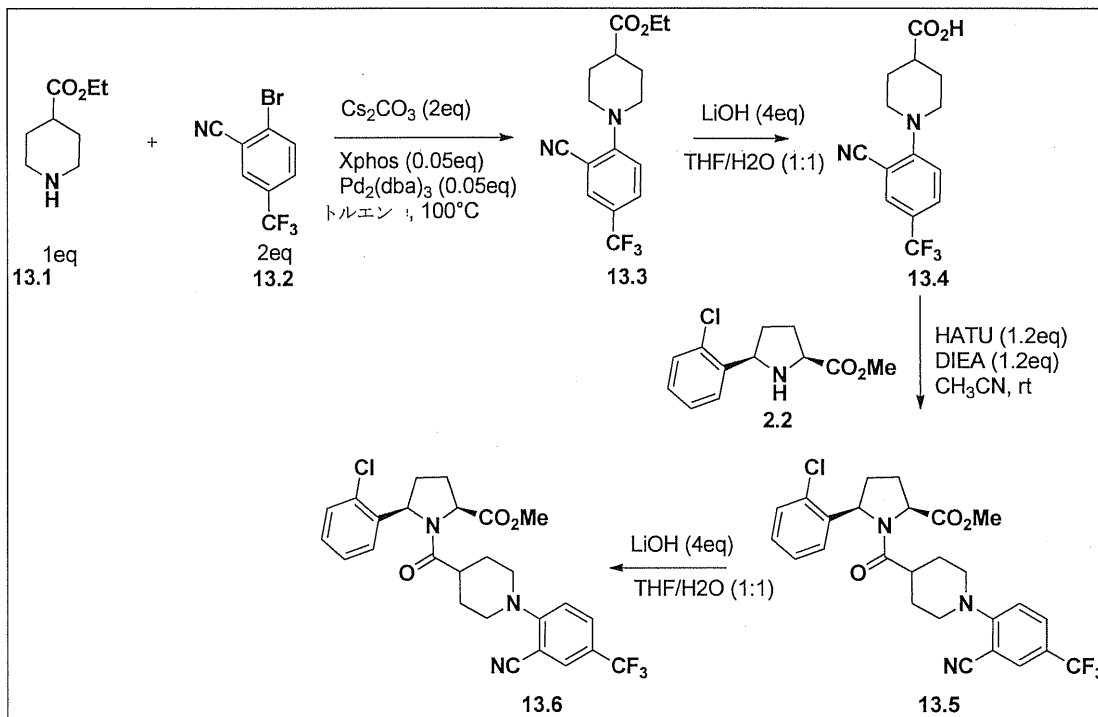
30

スキーム 11：中間体 3：メトキシ-4-（4-メチルピペリジン-1-イル）安息香酸の合成

【0200】

化合物番号 369 の合成をスキーム 13 に示す。

【化 9 1】

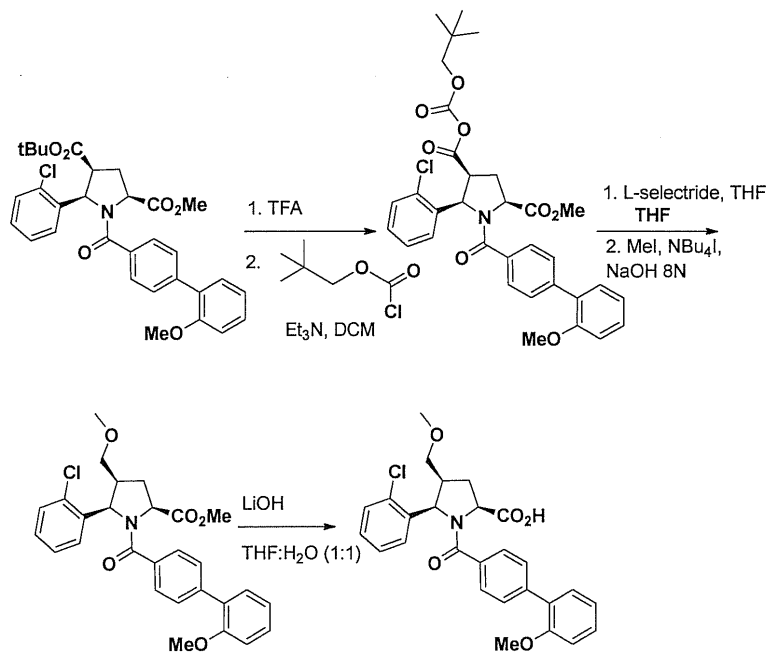


スキーム 13 : 化合物番号 369 の合成

【0201】

化合物番号 279 の合成をスキーム 14 に示す。

【化 9 2】



スキーム 14 : 化合物番号 279 の合成

【0202】

(一般的な方法)

一般的な方法 A : ピロリジンエステル中間体 1. 1 の合成

2-ブロモピリジンからの中間体 1 a : 5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチル、中間体 1 b : 5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5S)-メチルおよび中間体 1 f : 5-(ピリジン-2-イ

10

20

30

40

50

ル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチルの合成を用いて、一般的な方法Aを例示する (経路3、条件E)。

【0203】

工程1: (2-クロロフェニル) マグネシウムクロリドの合成: 経路1

2Mのイソプロピルマグネシウムクロリドの無水THF (5.76mmol) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で、シュレンク管に入れた塩化リチウム (5.76mmol) の蒸留THF溶液を添加した。反応混合物を-15℃まで冷却し、1-ブロモ-2-クロロベンゼン (5.35mmol) を添加し、反応混合物を-15℃でさらに3時間攪拌した。この粗製の (2-クロロフェニル) マグネシウムクロリド溶液を-40℃まで冷却し、工程2でそのまま使用した。

10

【0204】

工程2: 2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-(2-クロロフェニル)-5-オキソペンタン酸 (S)-メチルの合成

工程1で得られた (2-クロロフェニル) マグネシウムクロリドの粗製溶液に、アルゴン下、-40℃で、5-オキソピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 (S)-1-tert-ブチル-2-メチル (4.11mmol) の蒸留THF (4mL) 溶液を添加した。反応混合物を-40℃で2時間攪拌した後、10mLの塩化アンモニウムの飽和水溶液で失活させた。混合物をAcOEtで3回抽出し、一緒にした有機相を無水MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (溶出液: シクロヘキサン/AcOEt) で精製して、表題化合物を得た。収率: 425mg (29%)、純度: >95%、保持時間=4.24分、(M+H)⁺=256。

20

【0205】

工程3: 5-(2-クロロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸 (S)-メチルの合成

TFA (2mL) を、2-((tert-ブトキシカルボニル) アミノ)-5-(2-クロロフェニル)-5-オキソペンタン酸 (S)-メチル (1.08mmol) のDCM (2mL) 溶液に添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を蒸発乾固させて、表題化合物を得た。収率: 574mg (56%)、純度: >95%、保持時間=2.85分、(M+H)⁺=238。

【0206】

30

工程4:

反応条件C: 中間体1a: 5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチルおよび中間体1b: 5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5S)-メチルの合成

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.091mol) を、窒素雰囲気下、室温で、5-(2-クロロフェニル)-3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸 (S)-メチル (0.076mol) の1, 2-ジクロロエタン (200mL) 攪拌溶液に数回に分けて添加した。TFA (0.76mol) を添加し、反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。LCMSが、出発物質がまだ残っていることを示したため、さらなるTFA (約10mL) を添加し (pHを3~4にするため)、さらに1.5時間攪拌し続けた。出発物質を全て使い切り、水 (30mL) を添加した後、pHが中性になるまでNaHCO₃ 飽和水溶液 (約400mL) を添加した。分離した水層をDCMで抽出し (2×300mL)、一緒にした有機層を無水MgSO₄で乾燥し、真空蒸発させて、黄色の油 (17.5g) を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (溶出液: PE/EtOAc) で精製して、中間体1a (収率: 12g (66%)、純度: >95%、保持時間=2.73分、(M+H)⁺=240) および中間体1b (収率: 3g (16%)、純度: >95%、(M+H)⁺=240) を無色の油として得た。

40

【0207】

反応条件D: 中間体5-(2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチルの合成

50

シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.9 mmol) を、5-(2-クロロフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸 (S)-メチル (2.42 mmol) の無水 MeOH (20 mL) 溶液に添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で失活させ、DCMで抽出した。一緒にした有機層を無水 MgSO₄ で乾燥し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た。収率: 338 mg (59%)、純度: >95%、保持時間 = 2.73 分、(M+H)⁺ = 240。

【0208】

反応条件 E: 2-ブロモピリジンからの中間体 1f: 5-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチルの合成 (経路 3)

10 mL の丸底フラスコ中で、5-(ピリジン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸 (S)-メチル (0.208 mmol) を IPA (550 μL) に溶解して、褐色の溶液を得た。パラジウム炭素 (3.95 μmol) (10% w/w) を添加し、反応物を水素雰囲気下で攪拌した。

【0209】

反応混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をセライトで濾過し、減圧下で濃縮して、定量的収率で中間体 1f を得た。収率: 12 g (66%)、純度: >95%、保持時間 = 2.34 分、(M+H)⁺ = 207。

【0210】

一般的な方法 A を用いて、以下の中間体をそれぞれに応じた試薬から合成した:

中間体 1c: 2-ブロモ-3-クロロピリジンから 5-(3-クロロピリジン-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチル (経路 3、条件 C)、

中間体 1e: ビフェニル-3-イルマグネシウムブロミドから 5-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (条件 C)、

中間体 1g: 1-ブロモ-2-フルオロベンゼンから 5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (経路 1、条件 C)、保持時間 = 2.5 分 (勾配 A)、

中間体 1i: 1-ブロモ-2-メトキシベンゼンから 5-(2-メトキシフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (経路 1、条件 D)、

中間体 1j: 1-ブロモ-2-クロロベンゼンから 5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2R)-メチル (経路 1、条件 D)、

中間体 1k: 4-クロロフェニルマグネシウムブロミドから 5-(4-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (条件 C)、

中間体 1l: [1,1'-ビフェニル]-4-イルマグネシウムブロミドから 5-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (条件 C)、

中間体 1m: 2-クロロベンジルマグネシウムクロリドから 5-(2-クロロベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (条件 C)、

中間体 1n: シクロヘキシルマグネシウムクロリドから 5-シクロヘキシルピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (条件 C)、

中間体 1o: [1,1'-ビフェニル]-2-イルマグネシウムブロミドから 5-([1,1'-ビフェニル]-2-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S)-メチル (条件 C)、

中間体 1p: スキーム 8 に記載されている合成経路を用いて得られた 4,4-ジメチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸 (S)-1-tert-ブチル-2-メチルから開始した 5-(2-クロロフェニル)-4,4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチル (条件 C)、

中間体 1q: 4-ジメチル-5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸 (S)-1-tert-ブチル-2-メチルから開始した 5-(2-クロロフェニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-メチル (条件 C)、

中間体 1r: 5-(ピリジン-3-イル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R)-

10

20

30

40

50

メチル、

中間体 1 s : 5-(*o*-トリル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-メチル、
中間体 1 t : 5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-メチル(条件 E)

)、
中間体 1 u : 5-(3-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-
メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 v : 5-(4-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-
メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 w : (2*S*, 5*R*)-5-(3-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン
酸(経路 1、条件 E)、

中間体 1 x : 5-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-
メチル(経路 1、条件 E)、

中間体 1 y : 5-シクロヘキシルピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-メチルを
PtO₂のMeOH溶液を用いた中間体 1 t の水素化によって合成した、

中間体 1 z : 5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*R*, 5*R*)-
メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 a 1 : 5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*S*)-
メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 b 1 : 5-(2-フルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*R*, 5*S*)-
メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 c 1 : 5-(2, 6-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 E)、

中間体 1 d 1 : 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 E)、

中間体 1 e 1 : 5-(2, 4-ジクロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 f 1 : 5-イソブチルピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-メチル(経
路 2、条件 E)、

中間体 1 g 1 : 5-イソプロピルピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-メチル(
経路 1、条件 E)、

中間体 1 h 1 : 5-シクロペンチルピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-メチル
(条件 E)、

中間体 1 i 1 : 5-(2-ブロモフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-
メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 j 1 : 5-イソペンチルピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*S*)-メチル(
経路 2、条件 E)、

中間体 1 k 1 : 5-(2, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 E)、

中間体 1 l 1 : 5-(3, 5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 m 1 : 5-(3, 4-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 n 1 : 5-(2, 3-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 C)、保持時間=2. 6 分(勾配 A)、

中間体 1 o 1 : (5-(2, 5-ジフルオロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*,
5*R*)-メチル(経路 1、条件 C)、

中間体 1 p 1 : 5-(4-シアノフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2*S*, 5*R*)-
メチル(経路 1、条件 C)。

【0211】

一般的な方法 B : アリールオキシアリールカルボン酸中間体 1. 2 b の合成

10

20

30

40

50

中間体 2 a : 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ安息香酸の合成を用いて、一般的な方法 B を例示する。

【0212】

工程 1 : 3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ安息香酸メチルの合成

3, 5 - ジヒドロキシ安息香酸メチル (29.76 mmol) の無水アセトン (40 mL) 溶液に、硫酸ジメチル (29.69 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (2.97 mmol) および炭酸カリウム (59.42 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、AcOEt で抽出した。一緒にした有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (溶出液: PE/AcOEt) で精製して、表題化合物を得た。収率: 1.7 g (31%)、純度: >95%、保持時間 = 3.75 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 183$ 。

10

【0213】

工程 2 : 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ安息香酸メチルの合成

3 - ヒドロキシ - 5 - メトキシ安息香酸メチル (0.55 mmol) の無水アセトン (2 mL) 溶液に、臭化ベンジル (0.55 mmol)、炭酸カリウム (0.66 mmol) およびヨウ化ナトリウム (0.055 mmol) を添加した。反応混合物を 55 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を AcOEt と 1 M の水酸化ナトリウム水溶液で希釈した。有機層を分離し、無水 MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (溶出液: PE/AcOEt) で精製して、表題化合物を得た。収率: 104 mg (69%)、純度: >95%、保持時間 = 4.53 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 273$ 。

20

【0214】

工程 3 : 中間体 2 a : 3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ安息香酸の合成

3 - (ベンジルオキシ) - 5 - メトキシ安息香酸メチル (0.38 mmol) の THF (1 mL) 溶液に、水酸化リチウム (1.53 mmol) の水 (1 mL) 溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を 1 M の HCl 水溶液で失活させ、DCM で 3 回抽出した。一緒にした有機層を無水 MgSO_4 で乾燥し、真空中で濃縮して、表題化合物を得た。収率: 92 mg (94%)、純度: >95%、保持時間 = 3.95 分、 $(\text{M} + \text{H})^+ = 259$ 。

【0215】

一般的な方法 B を用いて、以下の中間体を特別な試薬から合成した:

30

中間体 2 b : 3 - ((4 - クロロベンジル) オキシ) - 5 - メトキシ安息香酸、

中間体 2 c : 3 - メトキシ - 5 - フェネトキシ安息香酸、

中間体 2 d : 3 - (3, 3 - ジフェニルプロポキシ) - 5 - メトキシ安息香酸、

中間体 2 e : 3 - メトキシ - 5 - ((4 - (メチルスルホニル) ベンジル) オキシ) 安息香酸、

中間体 2 f : 3 - メトキシ - 5 - (2 - メトキシエトキシ) 安息香酸、

中間体 2 g : 3 - ((3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) メトキシ) - 5 - メトキシ安息香酸。

【0216】

一般的な方法 C : 本発明の大部分の化合物の合成

40

実施例 1 : 化合物番号 1 : (2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の合成を用いて、一般的な方法 C を例示する。

【0217】

工程 1 : 5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチルの合成

条件 A : 100 mL の丸底フラスコ中、アルゴン下で、2' - メトキシビフェニル - 4 - カルボン酸 (15.714 g, 68.8 mmol) を DCM (138 mL) に溶解した。白色の懸濁液を得、そこに塩化チオニル (7.49 mL, 103 mmol) および DMF (0.107 mL, 1.377 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を 3 時間加

50

熱還流した（40℃）。この溶液を自然に室温になるまで放置した（黄橙色の溶液）。反応混合物を減圧下で濃縮した。DCMとの2回の同時蒸発サイクルによって、過剰な塩化チオニルを除去した。得られた褐色の残留物を真空乾燥して、17gの褐色の固体を得た。粗生成物をさらに精製せずに次の工程で利用した。

【0218】

アルゴン下で、500mLの丸底フラスコの中に、(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル（15g、62.6mmol）、DCM（62.4mL）およびEt₃N（9.59mL、68.8mmol）を入れた。0℃まで冷却したこの溶液に、2'-メトキシビフェニル-4-カルボニルクロリド（16.98g、68.8mmol）のDCM（83mL）溶液を（滴下漏斗によって）滴下した（暗褐色の溶液）。反応混合物を0℃から室温で一晩攪拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、75mLの水で希釈した25mLのHCl（6M）で洗浄した。有機層を、0.3gのNorit ASの存在下でMgSO₄と共に攪拌しながら乾燥し、濾過および濃縮して、34gの淡褐色の発泡性油性残留物を得た。カラムクロマトグラフィ（溶出液：EtOAc/PE：1/2）で精製して、所望の生成物をベージュ色の固体として得た。収率：25.4g（90%）、P>95%。

10

【0219】

条件B：中間体2b：2'-メトキシビフェニル-4-カルボン酸（1.1mmol）の無水ACN（2mL）溶液に、HATU（1.1mmol）を添加した。5分後、中間体1a：5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸（2S, 5R）-メチル（1mmol）およびDIEA（1.2mmol）を添加した。反応混合物を室温で4日間攪拌した。反応混合物をAcOEtで希釈し、NaHCO₃飽和水溶液および水で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、蒸発させた。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ（溶出液：シクロヘキサン/AcOEt）で精製して、表題化合物を得た。収率：300mg（67%）、P>95%、保持時間=4.85分、(M+H)⁺=451。

20

【0220】

工程2：実施例1：化合物番号1：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸の合成

5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸（2S, 5R）-メチル（0.67mmol）のTHF（5mL）溶液に、水酸化リチウム（2.67mmol）の水（5mL）溶液を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を1MのHCl水溶液で失活させ、AcOEtで2回抽出した。一緒にした有機層を無水MgSO₄で乾燥し、真空中で濃縮して、表題化合物を無色の固体として得た。収率：250mg（86%）、純度：>95%、保持時間=6.05分、(M+H)⁺=436。

30

【0221】

一般的な方法D：ビアリアルカルボン酸中間体1.2aの合成

ビアリアルもしくはヘテロビアリアル中間体の調製では、3つの経路（a、bおよびc）を使用した。

40

【0222】

中間体2h：2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸の合成を用いて、経路aを例示する。

【0223】

工程1：2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルの合成

4-ヨード安息香酸メチル（86.2g、0.33mol）および2'-メトキシフェニルボロン酸（50.0g、0.33mol）のトルエン（975mL）およびEtOH（525mL）混合物を、30分間通気させながら窒素で脱気した。Pd(PPh₃)₄（19.0g、16.5mmol）および4MのNa₂CO₃水溶液（271.5mL、1.09mol）を添加し、混合物を窒素雰囲気下100℃で一晩攪拌した。室温まで冷却

50

した後、EtOAc (1.5 L) および水 (1.5 L) を添加し、分離した有機層を乾燥し (Na₂SO₄)、真空蒸発させて、褐色の油性固体 (107 g) を得た。残留物を、5～50% EtOAc / ガソリンの上昇勾配を用いたカラムクロマトグラフィで精製して、表題生成物を黄色の固体として得た。収率：51 g (64%)、純度：>80%。

【0224】

工程2：中間体2h：2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸の合成

LiOH・H₂O (89 g、2.1 mol) を、2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチル (51 g、0.21 mol) のTHF (500 mL) およびH₂O (1 L) 混合攪拌懸濁液に添加した。さらなる量のTHF (約500 mL) およびH₂O (約1 L) を添加して、固体の大部分を溶解した。室温で一晩攪拌した後、多くの固体が沈殿し、出発物質がまだ残っていた。混合物を50℃まで4時間加熱した後、全ての固体が溶解し、出発物質は全てなくなった。室温まで冷却した後、pHが6～7になるまでクエン酸飽和水溶液を添加すると、白色の沈殿物が生成した。THFを真空蒸発によって除去し、得られた懸濁液を濾過した。固体を水で数回洗浄し、50℃で一晩乾燥して、中間体2hを黄色がかった白色の固体として得た。収率：43 g (90%)、純度：>90%。

【0225】

中間体2s2：4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸の合成を用いて、経路bを例示する。

【0226】

工程1：4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸メチルの合成

アルゴン下で、乾燥器で乾燥したガラス管の中に、4-メトキシカルボニルフェニルボロン酸 (381 mg、2.116 mmol) および4-ブロモ-2-メトキシピリミジン (200 mg、1.058 mmol) を入れた。3回の真空/アルゴンサイクルを行い、トルエン (5 mL) を添加した後、2 MのK₂CO₃水溶液 (0.106 mmol) を添加した。得られた混合物を (この溶液にアルゴンを5～10分間通気させながら) 脱気した。

【0227】

次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.1 mmol) を添加し、混合物を95℃まで一晩加熱した。混合物を室温まで冷却した後、EtOAcで希釈し、塩水で洗浄した。水層をEtOAcでさらに抽出し、一緒にした有機層を乾燥および濃縮した。残留物をシリカゲル (シクロヘキサン/EtOAc) で精製し、243 mgの所望の生成物を淡黄色の固体として得た (収率：94%)。

【0228】

工程2：中間体2s2：4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸の合成
経路aの工程2と同じ条件を使用した。

【0229】

一般的な方法Dの経路bを用いて、以下の中間体を特別な試薬から合成した：

中間体2i：2',5'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体2j：4-(ピリミジン-5-イル)安息香酸、

中間体2k：4-(フラン-3-イル)安息香酸、

中間体2l：4-(6-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体2m：4-(3-フルオロピリジン-4-イル)安息香酸、

中間体2n：4-(ピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体2o：4-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体2p：4-(ピリジン-4-イル)安息香酸、

中間体2q：4-(6-メチルピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体2r：4-(2-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、保持時間=3.4分 (勾配A)、

中間体 2 s : 4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 t : 4'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 u : 4-(4-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 v : 4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 w : 3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 x : 2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 y : 4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 z : 3'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 a 1 : 2'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 b 1 : 4-(ナフタレン-2-イル)安息香酸、
 中間体 2 c 1 : 3', 5'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 d 1 : 2'-ヒドロキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 e 1 : 2'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 f 1 : 4-(3-フルオロピリジン-4-イル)安息香酸、
 中間体 2 g 1 : 4-(6-クロロピリジン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 h 1 : 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 i 1 : 5-メトキシ-6-フェニルニコチン酸、
 中間体 2 j 1 : 4-(3-メトキシピリジン-4-イル)安息香酸、
 中間体 2 k 1 : 2-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 l 1 : 4-(6-クロロピリジン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 m 1 : 4-(6-フルオロピリジン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 n 1 : 4-(チオフェン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 o 1 : 4-シクロヘキシル安息香酸、
 中間体 2 p 1 : 2'-(メチルスルホニル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 q 1 : 4-(ピリミジン-2-イル)安息香酸、
 中間体 2 r 1 : 4-(4, 6-ジメトキシピリミジン-2-イル)安息香酸、
 中間体 2 s 1 : 4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)安息香酸、保持時間=3.4分(勾配A)、
 中間体 2 t 1 : 4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)安息香酸、
 中間体 2 u 1 : 4-(ピリジン-2-イル)安息香酸、
 中間体 2 v 1 : 2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 w 1 : 2', 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 x 1 : 2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 y 1 : 2'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 z 1 : 2, 2'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 a 2 : 4'-クロロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 b 2 : 4-(4-メトキシピリミジン-5-イル)安息香酸、
 中間体 2 c 2 : 4-(3-フルオロピリジン-4-イル)安息香酸、
 中間体 2 d 2 : 2-クロロビフェニル-4-カルボン酸、
 中間体 2 e 2 : 2'-クロロ-2-メトキシビフェニル-4-カルボン酸、
 中間体 2 f 2 : 3-メトキシ-4-(ピリミジン-5-イル)安息香酸、
 中間体 2 g 2 : 2'-(メトキシメチル)ビフェニル-4-カルボン酸、
 中間体 2 h 2 : 4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)安息香酸、

10

20

30

40

50

中間体 2 i 2 : 3-メトキシ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)安息香酸、保持時間 = 3.2 分 (勾配 A)、

中間体 2 j 2 : 4-(5-メトキシピラジン-2-イル)安息香酸、

中間体 2 k 2 : 4-(3-メトキシピラジン-2-イル)安息香酸、

中間体 2 l 2 : 4-(2-クロロ-4-(ジメチルアミノ)ピリミジン-5-イル)安息香酸、

中間体 2 m 2 : 4-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)安息香酸、

中間体 2 n 2 : 4-(2-メチルチオフェン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 o 2 : 2',6'-ジクロロビフェニル-4-カルボン酸メチル、

中間体 2 p 2 : 2'-クロロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 q 2 : 2'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 r 2 : 3-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 t 2 : 4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)安息香酸、

中間体 2 u 2 : 4-(3-メトキシピリジン-2-イル)安息香酸、

中間体 2 v 2 : 2-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 w 2 : 2',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 x 2 : 2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 y 2 : 3-クロロ-4-(ピリミジン-4-イル)安息香酸、

中間体 2 z 2 : 2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 a 3 : 2'-フルオロ-4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 b 3 : 4'-フルオロ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 c 3 : 4-(6-エトキシピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 d 3 : 4-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 e 3 : 4-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 f 3 : 3-クロロ-4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)安息香酸、

中間体 2 g 3 : 3-クロロ-4-(ピリミジン-5-イル)安息香酸、

中間体 2 h 3 : 2',3'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 i 3 : 3',4'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 j 3 : 2',3',4'-トリメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 k 3 : 2',3',6'-トリメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 l 3 : 3',5'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 m 3 : 2',5'-ジメトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 n 3 : 2'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 o 3 : 2'-エチル-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 p 3 : 4-(2,6-ジメチルピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 q 3 : 4-(2,4-ビス(ベンジルオキシ)ピリミジン-5-イル)安息香酸、

中間体 2 r 3 : 3-クロロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 s 3 : 5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチン酸、

中間体 2 t 3 : 5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチン酸、

中間体 2 u 3 : 3'-シアノ-2'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 v 3 : 3'-シアノ-2',4'-ビス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)

10

20

30

40

50

ー [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、
中間体 2 w 3 : 3' - アミノ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 x 3 : 2' - メチル - 3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸を、3' - アミノ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸メチルのスルホニル化 (一般的な方法 D の経路 b を用いて合成した) およびその後の鹼化によって得た。スルホニル化手順 (J. Org. Chem. 2003, 68, 5300 - 5309 に記載されている方法) : 3' - アミノ - 2' - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (0.83 mmol) を乾燥 Et₂O (5 mL) に溶解し、0℃まで冷却した。次いで、ピリジン (5.00 mmol) を添加した後、塩化メタンスルホニル (5.00 mmol) を滴下した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、Et₂O で洗浄した。有機層を 1 M の HCl 水溶液、塩水で洗浄し、乾燥および濃縮して、265 mg の所望の生成物を定量的収率で褐色の油として得た、

中間体 2 y 3 : 3' - アセトアミド - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸を、3' - アミノ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸メチルのアセチル化 (一般的な方法 D の経路 b を用いて合成した) およびその後の鹼化によって得た。アセチル化手順 : 3' - アミノ - 2' - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル (0.83 mmol) の乾燥 DCM (5 mL) 溶液に、窒素中で、塩化アセチル (0.95 mmol)、次いで Et₃N (0.91 mmol) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮し、粗生成物をシリカゲル (シクロヘキサン/EtOAc) で精製して、205 mg の所望の生成物を黄色の油として得た (収率 : 87%)、

中間体 2 z 3 : 5' - シアノ - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、保持時間 = 3.7 分 (勾配 A)、

中間体 2 a 4 : 5' - シアノ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、保持時間 = 3.9 分 (勾配 A)、

中間体 2 b 4 : 4 - (4, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) 安息香酸、

中間体 2 c 4 : 4' - アセトアミド - 2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸を、2' - メトキシ - 4' - ニトロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸メチルのニトロ基の還元 (一般的な方法 D の経路 b を用いて合成した)、次いで塩化アセチルによるアセチル化 (中間体 2 y 3 の合成に記載されている手順) および鹼化によって得た、

中間体 2 d 4 : 3 - メトキシ - 4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) 安息香酸、

中間体 2 e 4 : 2', 3, 6' - トリメトキシ - [2, 3' - ビピリジン] - 5 - カルボン酸、

中間体 2 f 4 : 5' - シアノ - 2', 3' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 g 4 : 2' - シアノ - 4', 5' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 h 4 : 3', 4', 5' - トリメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 i 4 : 2' - (シアノメチル) - 4', 5' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 j 4 : 3', 4' - ジシアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 k 4 : 5' - シアノ - 2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 l 4 : 2 - フルオロ - 3', 4' - ジメトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボン酸、

中間体 2 m 4 : 4 - (2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 3 - フルオロ安息香酸、

10

20

30

40

50

中間体 2 n 4 : 3-フルオロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、
 中間体 2 r 4 : 4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)安息香酸、保持時間 = 3. 2 分 (勾配 A)、
 中間体 2 s 4 : 2'-シアノ-4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 u 4 : 3'-シアノ-4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 v 4 : 2'-クロロ-5'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 w 4 : 2'-シアノ-4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 x 4 : 2'-メチル-3'-(N-メチルメチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を、3'-アミノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルのスルホニル化、次いで、ヨードメタンによるスルホンアミドのN-メチル化およびその後の鹼化によって得た。3'-アミノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルを一般的な方法 D (経路 b) を用いて合成した。スルホンアミドのN-メチル化手順：ガラス管の中に、アルゴン雰囲気下で、室温の 2'-メチル-3'-(メチルスルホンアミド)ビフェニル-4-カルボン酸メチル (0. 438 mmol) および水素化ナトリウム (0. 570 mmol) の乾燥 DMF (2 mL) 溶液を入れた。室温で 30 分後、ヨードメタン (1. 315 mmol) を添加し、混合物を室温で 1. 5 時間攪拌した。次いで、塩水を添加し、水層を EtOAc で抽出した。有機層を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製の所望の生成物を定量的収率で淡黄色の油として得た、保持時間 = 3. 4 分 (勾配 A)、
 中間体 2 y 4 : 6-(5-シアノ-2-メトキシフェニル)-5-メトキシニコチン酸、
 中間体 2 z 4 : 6-(2, 4-ジメトキシフェニル)-5-メトキシニコチン酸、
 中間体 2 a 5 : 6-(2, 4-ジメトキシフェニル)ニコチン酸、
 中間体 2 f 5 : 4-(4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル)安息香酸。

【0230】

中間体 2 g 5 : 3-クロロ-4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)安息香酸の合成を用いて、経路 c を例示する。

【0231】

工程 1 : 3-クロロ-4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)安息香酸メチルの合成

アルゴン下で、乾燥器で乾燥したガラス管の中に、2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)フェニルボロン酸 (2. 0 mmol) および 5-ヨード-2, 4-ジメトキシピリミジン (1. 0 mmol) を入れた。この管を 3 回の真空/アルゴンサイクルに供し、トルエン (5 mL) を添加した後、2 M の K₂CO₃ 水溶液 (3. 0 mmol) を添加した。得られた混合物を (この溶液にアルゴンを 5~10 分間通気しながら) 脱気した。次いで、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (5%) および S-Phos (10%) を添加し、混合物を 95℃ まで一晩加熱した。混合物を室温まで冷却した後、EtOAc で希釈し、塩水で洗浄した。水層を EtOAc でさらに抽出し、一緒にした有機層を乾燥および濃縮した。残留物をシリカゲル (シクロヘキサン/EtOAc) で精製して、143 mg の所望の生成物を淡黄色の固体として得た (収率 : 93%)。

【0232】

工程 2 : 2 h と同じ合成手順を用いた鹼化

一般的な方法 D の経路 c を用いて、以下の中間体を特別な試薬から合成した：

中間体 2 h 5 : 2-フルオロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、
 中間体 2 j 5 : 5-(2-メトキシフェニル)ピラジン-2-カルボン酸、
 中間体 2 k 5 : 3-メトキシ-4-(4-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 l 5 : 3-メトキシ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)安息香酸、
中間体 2 m 5 : 3-クロロ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)安息香酸(上に
例示されている)、

中間体 2 n 5 : 4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシ安息香酸、

中間体 2 r 4 : 4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)安息香酸、

中間体 2 p 5 : 2'-メトキシ-4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を、2'-メトキシ-4'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルのニトロ基の還元(一般的な方法 D の経路 c を用いて合成した)、
次いで塩化メタンスルホニルによるスルホニル化(中間体 2 x の 3 合成に記載されている手順)および鹼化によって得た。ニトロの還元手順: 2'-メトキシ-4'-ニトロビフェニル-4-カルボン酸メチル (1. 184 mmol) の無水 EtOH (35 mL) 溶液に、ラネーニッケルのスラリー水 (0. 4 mL) 溶液を添加した。混合物を 50 °C で一晩攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、固体を MeOH で洗浄した。濾液を蒸発させて、所望の生成物を得、これをさらに精製せずに使用した、

中間体 2 q 5 : 4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル)安息香酸、

中間体 2 s 5 : 2-フルオロ-4'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を、4'-アミノ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルのスルホニル化およびその後の鹼化によって得、一般的な方法 D の経路 c を用いて、4'-アミノ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルを合成した、

中間体 2 t 5 : 2-フルオロ-3'-(メチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を、3'-アミノ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルのスルホニル化およびその後の鹼化によって得、一般的な方法 D の経路 c を用いて、3'-アミノ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルを合成した、

中間体 2 u 5 : 2'-シアノ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸、

中間体 2 v 5 : 2'-メトキシ-4'-(N-メチルメチルスルホンアミド)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸を、2'-メトキシ-4'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸のニトロ基の還元、次いで、塩化メタンスルホニルによるスルホニル化、次いで、ヨードメタンによるスルホンアミド N-メチル化およびその後の鹼化によって得た。保持時間 = 3. 7 分 (勾配 A)。一般的な方法 D (経路 c) を用いて、2'-メトキシ-4'-ニトロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸メチルを合成した。

【0233】

文献 (J. Org. Chem., 2008, 73, 2176-2181) に記載されている鈴木カップリング手順を用いて、4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチルおよび (3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) ボロン酸から、中間体 2 w 5 : 4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル)-3-フルオロ安息香酸を得た。保持時間 = 3. 5 分 (勾配 A)。

【0234】

特に明記しない限り、実施例 2 ~ 44 の化合物を、一般的な方法 C を用いて中間体 1 a および市販のカルボン酸または塩化アシルから合成した。

【0235】

実施例 2 : 化合物番号 2 : (2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0236】

実施例 3 : 化合物番号 3 : (2S, 5R)-1-(3-((4-クロロベンジル)オキシ)-5-メトキシベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸。

【0237】

実施例4：化合物番号4：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2bから合成した。

【0238】

実施例5：化合物番号5：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0239】

実施例6：化合物番号6：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-5-フェネトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2cから合成した。

10

【0240】

実施例8：化合物番号8：(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0241】

実施例9：化合物番号9：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-(3, 3-ジフェニルプロポキシ) - 5-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2dから合成した。

【0242】

20

実施例10：化合物番号10：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0243】

実施例11：化合物番号11：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0244】

実施例12：化合物番号12：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-5-(4-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2eから合成した。

30

【0245】

実施例13：化合物番号13：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0246】

実施例14：化合物番号14：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0247】

40

実施例15：化合物番号15：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(フェノキシメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0248】

実施例16：化合物番号16：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2-フルオロベンジル)オキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0249】

実施例17：化合物番号17：(2S, 5R) - 1 - (3-クロロ-5-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0250】

実施例18：化合物番号18：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (

50

4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0251】

実施例19：化合物番号19：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-フェネトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0252】

実施例20：化合物番号20：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(クロマン-3-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0253】

実施例21：化合物番号21：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3, 5-ジエトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。 10

【0254】

実施例23：化合物番号23：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-フェネトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0255】

実施例24：化合物番号24：(2S)-1-([1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-4-ベンジル-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸を、スキーム24に記載されているように合成した。

【0256】

実施例25：化合物番号25：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸。 20

【0257】

実施例26：化合物番号26：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-イソブチルベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0258】

実施例27：化合物番号27：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2, 2-ジフルオロベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-6-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0259】

実施例28：化合物番号28：(2S, 5R)-1-([1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-フェニルピロリジン-2-カルボン酸。 30

【0260】

実施例29：化合物番号29：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-フルオロ-5-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0261】

実施例30：化合物番号30：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(6-フェニルニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0262】

実施例31：化合物番号31：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-5-(2-メトキシエトキシ)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2fから合成した。 40

【0263】

実施例32：化合物番号32：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0264】

実施例33：化合物番号33：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0265】

実施例 34：化合物番号 34：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-メトキシフェニル) - 5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0266】

実施例 35：化合物番号 35：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-イソプロポキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0267】

実施例 36：化合物番号 36：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3 - ((3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ) - 5-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1a および 2g から合成した。

10

【0268】

実施例 37：化合物番号 37：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0269】

実施例 38：化合物番号 38：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0270】

実施例 39：化合物番号 39：(2S, 5R) - 1 - (3-(ベンジルオキシ)ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

20

【0271】

実施例 40：化合物番号 40：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0272】

実施例 41：化合物番号 41：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フェニルピリミジン-5-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0273】

実施例 42：化合物番号 42：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0274】

30

実施例 43：化合物番号 43：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(5-シクロプロピル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0275】

実施例 44：化合物番号 44：4 - ((2S, 5R) - 2-カルボキシ-5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-1-カルボニル) - 2, 6-ジメトキシピリミジン-1-イウムギ酸塩。

【0276】

実施例 45：化合物番号 45：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-フェニルブタノイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

40

【0277】

実施例 46：化合物番号 46：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0278】

実施例 47：化合物番号 47：(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (3-クロロピリジン-2-イル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1c から合成した。

【0279】

実施例 48：化合物番号 48：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-ヒドロキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸

50

。

【0280】

実施例49：化合物番号49：(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1bから合成した。

【0281】

実施例50：化合物番号50：(2S, 5R) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) - 5-フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を、中間体1d：5-フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸(2S, 5R) - メチルから合成した。中間体1dを、スキーム4に記載されている合成工程を用いて、市販の(2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5-フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸から合成した。

10

【0282】

実施例51：化合物番号51：(S) - 5 - ([1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1eから合成した。

【0283】

実施例52：化合物番号52：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-フェニルプロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸。

【0284】

実施例53：化合物番号53：(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1bから合成した。

20

【0285】

実施例54：化合物番号54：(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (ピロリジン - 2-イル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1fから合成した。

【0286】

実施例55：化合物番号55：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5-フェニルピコリノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸。

【0287】

実施例57：化合物番号57：(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1gから合成した。

30

【0288】

実施例58：化合物番号58：(2S, 5R) - 1 - (2 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) アセチル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸。

【0289】

実施例59：化合物番号59：(2R, 5S) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5-フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1hから合成した。中間体1hを、スキーム4に記載されている合成工程を用いて、市販の(2R, 5S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5-フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸から合成した。

40

【0290】

実施例60：化合物番号60：(2S, 5R) - 5-フェニル - 1 - (2-フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1dから合成した。

【0291】

実施例61：化合物番号61：(2R, 5S) - 5-フェニル - 1 - (2-フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1hから合成した。

50

【0292】

実施例62：化合物番号62：(2S, 5R) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) - 5 - (2-メトキシフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1iから合成した。

【0293】

実施例63：化合物番号63：(2R, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1jから合成した。

【0294】

実施例64：化合物番号64：(2R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1jから合成した。

10

【0295】

実施例65：化合物番号65：(2S) - 5 - (4-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1kから合成した。

【0296】

実施例66：化合物番号66：(2S) - 5 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-イル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1lから合成した。

20

【0297】

実施例67：化合物番号67：5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸(2S, 5R) - メチルを、最後の鹼化工程を含まない一般的な方法Cを用いて合成した。

【0298】

実施例68：化合物番号68：(2S) - 5 - (2-クロロベンジル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1mから合成した。

【0299】

実施例69：化合物番号69：(2S) - 5 - シクロヘキシル - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1nから合成した。

30

【0300】

実施例70：化合物番号70：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2 - (3-メトキシフェニル) アセチル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0301】

実施例71：化合物番号71：(2S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3, 5-ジメトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1bから合成した。

【0302】

実施例72：化合物番号72：(2S, 5R) - 5 - ([1, 1'-ビフェニル] - 2-イル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1oから合成した。

40

【0303】

実施例74：化合物番号74：2 - ((2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシベンゾイル) ピロリジン-2-イル) 酢酸。化合物番号40を、トリエチルアミン(1.03当量)の存在下でクロロギ酸エチル(1.03当量)のTHF溶液と反応させた後、ジアゾメタンのジエチルエーテル(2当量)溶液を添加し、混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応混合物を10%クエン酸水溶液で失活させ、ジエチルエーテルで希釈した。有機層を、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液および塩水で洗浄した後、

50

真空中で濃縮した。残留物をMeOHに溶解し、安息香酸銀（1当量）およびトリエチルアミン（2当量）を添加した。反応混合物を室温で45分間攪拌し、AcOEtで希釈し、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液、塩水および1MのHCl水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、蒸発乾固させて、表題化合物を得た。

【0304】

実施例75：化合物番号75：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-フェニルピリミジン-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0305】

実施例76：化合物番号77：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-（2-クロロフェニル）ニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

10

【0306】

実施例77：化合物番号78：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-（2-メトキシフェニル）ニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0307】

実施例78：化合物番号79：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-（3-フルオロフェニル）ニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0308】

実施例79：化合物番号80：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-（3-メトキシフェニル）ニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0309】

20

実施例80：化合物番号81：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-（4-メトキシフェニル）ニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0310】

実施例81：化合物番号82：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（6-（4-フルオロフェニル）ニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0311】

実施例82：化合物番号83：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2-（2-クロロフェニル）ピリミジン-5-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸。

。

【0312】

30

実施例83：化合物番号84：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2-メチル-6-フェニルニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0313】

実施例84：化合物番号88：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（4-（ピリジン-2-イル）ベンゾイル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2u1から合成した。

【0314】

実施例85：化合物番号89：（2S, 5R）-1-（4-（（4-クロロフェノキシ）メチル）ベンゾイル）-5-（2-クロロフェニル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0315】

40

実施例86：化合物番号91：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（4-（（4-メトキシフェノキシ）メチル）ベンゾイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0316】

実施例87：化合物番号92：（2S, 5R）-1-（4-（（2-クロロフェノキシ）メチル）ベンゾイル）-5-（2-クロロフェニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1bから合成した。

【0317】

実施例88：化合物番号95：（2S, 5R）-1-（4-（（3-クロロフェノキシ）メチル）ベンゾイル）-5-（2-クロロフェニル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0318】

50

実施例 89：化合物番号 96：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - ((p-トリルオキシ)メチル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0319】

実施例 90：化合物番号 99：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - ((3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メトキシ)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0320】

実施例 91：化合物番号 102：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン-4-イルメトキシ)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0321】

実施例 92：化合物番号 104：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0322】

実施例 93：化合物番号 105：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (イソオキサゾール-5-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0323】

実施例 94：化合物番号 106：(2S, 5R) - 1 - (4 - (4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0324】

実施例 95：化合物番号 107：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - (p-トリル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0325】

実施例 96：化合物番号 108：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-オキソ-3-フェニル-4, 5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0326】

実施例 97：化合物番号 109：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5-メチル-3 - (トリフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0327】

実施例 98：化合物番号 110：(2S, 5R) - 1 - (4 - (1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0328】

実施例 99：化合物番号 111：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (オキサゾール-5-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0329】

実施例 100：化合物番号 112：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0330】

実施例 101：化合物番号 113：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 5'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1a および 2i から合成した。

【0331】

実施例 102：化合物番号 114：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリミジン-5-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1a および 2j から合成した。

【0332】

実施例103：化合物番号115：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (フラン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2kから合成した。

【0333】

実施例104：化合物番号116：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2lから合成した。

【0334】

実施例105：化合物番号117：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3-フルオロピリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2mから合成した。

【0335】

実施例106：化合物番号118：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2nから合成した。

【0336】

実施例107：化合物番号119：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2oから合成した。

【0337】

実施例108：化合物番号120：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (ピリジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2pから合成した。

【0338】

実施例109：化合物番号121：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-メチルピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2qから合成した。

【0339】

実施例110：化合物番号122：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2rから合成した。

【0340】

実施例111：化合物番号123：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2sから合成した。

【0341】

実施例112：化合物番号124：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2tから合成した。

【0342】

実施例113：化合物番号125：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2uから合成した。

【0343】

実施例114：化合物番号126：(2S, 5R) - 1 - (4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2vから合成した。

【0344】

実施例115：化合物番号127：(2S, 5R) - 1 - (3'-クロロ-[1, 1'-

10

20

30

40

50

ービフェニル]ー4ーカルボニル)ー5ー(2ークロロフェニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2wから合成した。

【0345】

実施例116：化合物番号128：(2S, 5R)ー1ー(2'ークロロー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ー5ー(2ークロロフェニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2xから合成した。

【0346】

実施例117：化合物番号129：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(4'ー(メチルスルホンアミド)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2yから合成した。

10

【0347】

実施例118：化合物番号130：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(3'ー(メチルスルホンアミド)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2zから合成した。

【0348】

実施例119：化合物番号131：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(2'ー(メチルスルホンアミド)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2a1から合成した。

20

【0349】

実施例120：化合物番号132：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(4ー(ナフタレンー2ーイル)ベンゾイル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2b1から合成した。

【0350】

実施例121：化合物番号133：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(3', 5'ージフルオロー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2c1から合成した。

【0351】

30

実施例122：化合物番号134：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(2'ーヒドロキシー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2d1から合成した。

【0352】

実施例123：化合物番号135：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(2'ー(トリフルオロメトキシ)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2e1から合成した。

【0353】

実施例124：化合物番号136：(2S, 5R)ー1ー(2'ー(ベンジルオキシ)ー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ー5ー(2ークロロフェニル)ピロリジンー2ーカルボン酸。

40

【0354】

実施例125：化合物番号137：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(2'ーフェノキシー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸。

【0355】

実施例126：化合物番号138：(2S, 5R)ー5ー(2ークロロフェニル)ー1ー(2'ーイソプロポキシー[1, 1'ービフェニル]ー4ーカルボニル)ピロリジンー2ーカルボン酸。

50

【0356】

実施例127：化合物番号139：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-イソブトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0357】

実施例128：化合物番号140：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (シクロプロピルメトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0358】

実施例129：化合物番号141：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - ((4-フルオロベンジル) オキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。 10

【0359】

実施例130：化合物番号142：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-クロロピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび211から合成した。

【0360】

実施例131：化合物番号143：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (6-フルオロピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2m1から合成した。 20

【0361】

実施例132：化合物番号149：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (チオフェン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2n1から合成した。

【0362】

実施例133：化合物番号150：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-シクロヘキシルベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2o1から合成した。

【0363】

実施例134：化合物番号152：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (9-オキソ-9H-フルオレン-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。 30

【0364】

実施例135：化合物番号153：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (メチルスルホニル) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2p1から合成した。

【0365】

実施例136：化合物番号155：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (9-メチル-9H-カルバゾール-2-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0366】

実施例137：化合物番号156：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-フェノキシベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸。 40

【0367】

実施例138：化合物番号157：(2S, 5R) - 1 - (4-ベンジルベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0368】

実施例139：化合物番号158：(2S, 5R) - 1 - (4-ベンゾイルベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0369】

実施例140：化合物番号159：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 50

ー（４－（ピリミジン－２－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 q 1から合成した。

【0370】

実施例141：化合物番号160：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（４，６－ジメトキシピリミジン－２－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 r 1から合成した。

【0371】

実施例142：化合物番号161：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（２，４－ジメトキシピリミジン－５－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 s 1から合成した。

10

【0372】

実施例143：化合物番号162：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（２－メトキシピリミジン－５－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 t 1から合成した。

【0373】

実施例144：化合物番号168：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（シクロヘキサンカルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0374】

実施例145：化合物番号169：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－メチルペンタノイル）ピロリジン－２－カルボン酸。

20

【0375】

実施例146：化合物番号172：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（４－メチルピペリジン－１－イル）－３－ニトロベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0376】

実施例147：化合物番号173：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（２－オキソピペリジン－１－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0377】

実施例148：化合物番号174：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（３－メチル－４－モルホリノベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸。

30

【0378】

実施例149：化合物番号175：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（ピペリジン－１－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0379】

実施例150：化合物番号176：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－モルホリノベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0380】

実施例151：化合物番号177：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（１－（２－シアノフェニル）ピペリジン－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸。

40

【0381】

実施例152：化合物番号178：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（４－クロロフェニル）シクロヘキサンカルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0382】

実施例153：化合物番号179：（2S, 5R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－フェニルシクロヘキサンカルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸。

【0383】

実施例154：化合物番号183：（（2R, 5S）－２－（２－クロロフェニル）－

50

5-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メタノン:

【0384】

工程1: (2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミドの合成

化合物番号1 (0.2 g, 0.459 mmol) のTHF (5 mL) 溶液を含むガラス管の中に、CDI (0.167 g, 0.11 mmol) を添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、NH₃を反応混合物の中に1分間通気させた。反応混合物を1MのHClで希釈し、EtOAcで抽出した。有機層をMgSO₄で一晩乾燥した。反応混合物を真空中で濃縮し、残留物 (164 mg) をMeCNで希釈し、新しいPEAX (2 g) カートリッジに通した。濾液を濃縮して、表題中間体を得た。収率: 0.14 g (70%)、P>80%、保持時間=4.08分 (勾配A)。

10

【0385】

工程2: (2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリルの合成

(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド (0.14 g, 0.322 mmol) を含む50 mLの丸底フラスコの中に、DMF (3.22 mL) を添加した。反応混合物を脱気し、アルゴン下に置いた。塩化シアヌル (0.059 g, 0.322 mmol) を添加し、反応混合物を室温で90分間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃ (飽和水溶液) で希釈し、AcOEtで抽出した。有機相を塩水で洗浄し (2×)、MgSO₄で乾燥し、濾過および濃縮して、126 mgの表題生成物を得た。収率: 0.126 g (94%)、P>80%、保持時間=4.53分 (勾配A)、(M+H)⁺=417/419。

20

【0386】

工程3: 化合物番号183の合成

アルゴン下で、乾燥器で乾燥したガラス管の中に、アジ化ナトリウム (0.086 g, 1.330 mmol) およびTHF (5 mL) を添加した。塩化アルミニウム (0.101 g, 0.756 mmol) と、1 mLのTHFに希釈した(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボニトリル (0.126 g, 0.302 mmol) を連続的に添加した。反応混合物を60℃で一晩加熱した。アジ化ナトリウム (0.086 g, 1.33 mmol) および塩化アルミニウム (0.101 g, 0.756 mmol) を添加し、反応混合物を60℃でさらに7時間攪拌した。反応混合物を室温になるまで放置し、HCl (6N) で失活させ、AcOEtで抽出した (2×)。有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過および濃縮して、160 mgの粗生成物を黄色の油として得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィ (DCM/MeOH: 95/5) と、PEAXカートリッジおよびACN、次いでACN+HClによる溶出を用いたSPEで精製した。PEAX画分からの粗生成物のMeCN溶液を真空中で濃縮した。残留物をACN/水 (2 mL/1 mL) で凍結乾燥した。収率: 13 mg (9%)、P=100%、保持時間=5.19分 (勾配B)、(M+H)⁺=460。

30

40

【0387】

実施例155: 化合物番号184: (2R, 5S)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1jおよび2hから合成した。

【0388】

実施例160: 化合物番号189: (2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(6-(2-フルオロフェニル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸。

【0389】

実施例162: 化合物番号191: (2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1

50

ー（5-メトキシ-6-フェニルニコチノイル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2i1から合成した。

【0390】

実施例163：化合物番号192：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（4-（2-メトキシフェノキシ）ベンゾイル）ピロリジン-2-カルボン酸。

【0391】

実施例164：化合物番号193：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（4-（3-メトキシピリジン-4-イル）ベンゾイル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2j1から合成した。

【0392】

実施例165：化合物番号194：（2S）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）-4, 4-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1pおよび2hから合成した。

【0393】

実施例166：化合物番号195：（2S）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1qおよび2hから合成した。

【0394】

実施例167：化合物番号196：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2k1から合成した。

【0395】

実施例168：化合物番号197：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2v1から合成した。

【0396】

実施例169：化合物番号198：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2', 6'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2w1から合成した。

【0397】

実施例170：化合物番号199：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2', 4'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2x1から合成した。

【0398】

実施例171：化合物番号200：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2'-（トリフルオロメチル）-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2y1から合成した。

【0399】

実施例172：化合物番号201：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（2, 2'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2z1から合成した。

【0400】

実施例173：化合物番号202：（2S, 5R）-1-（4'-クロロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル）-5-（2-クロロフェニル）ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2a2から合成した。

【0401】

実施例174：化合物番号203：（2S, 5R）-5-（2-クロロフェニル）-1-（4-（4-メトキシピリミジン-5-イル）ベンゾイル）ピロリジン-2-カルボン

10

20

30

40

50

酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 b 2から合成した。

【0402】

実施例175：化合物番号204：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 4'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 c 2から合成した。

【0403】

実施例176：化合物番号205：(2S, 5R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (ピリジン-3-イル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 rから合成した。

【0404】

実施例177：化合物番号206：(2R, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 jから合成した。

【0405】

実施例178：化合物番号207：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-フェニル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸。

【0406】

実施例179：化合物番号208：5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを、一般的な方法Cの工程1で得た。

【0407】

実施例180：化合物番号217：(2S, 4S, 5S) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 4 - (フェニルスルホニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、スキーム9に記載されている手法を用いて合成した。

【0408】

実施例181：化合物番号220：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 4 - シアノ - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、スキーム9に記載されている手法を用いて合成した。

【0409】

実施例182：化合物番号224：(2S, 5R) - 1 - (2-クロロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 d 2から合成した。

【0410】

実施例183：化合物番号225：(2S, 5R) - 1 - (2'-クロロ-2-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 aおよび2 e 2から合成した。

【0411】

実施例184：化合物番号226：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (2-メトキシエトキシ) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、中間体1 aと、2' - (2-メトキシエトキシ) ビフェニル - 4-カルボン酸メチルの鹼化によって得た2' - (2-メトキシエトキシ) ビフェニル - 4-カルボン酸から合成した。後者の中間体を、光延反応を用いて調製した：

【0412】

2'-ヒドロキシビフェニル-4-カルボン酸メチル (300mg、1.31mmol)、トリフェニルホスフィン (517mg、1.97mmol) および2-メトキシエタノール (130μL、1.64mmol) のTHF (12.5mL) 溶液に、0℃のアジカルボン酸ジイソプロピル (388μL、1.97mmol) をゆっくりと添加した。

10

20

30

40

50

混合物を室温で一晩攪拌し、反応物をメタノールで失活させた。反応混合物を水で希釈し、DCM (25 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥し、真空中で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (シクロヘキサン/EtOAc = 1/1) で精製して、2'-(2-メトキシエトキシ) ビフェニル-4-カルボン酸エステルを黄色の油として得た。収率: 450 mg (78%)、純度: 65%、保持時間 = 2.5 分 (勾配 A)、Rf 値 (シクロヘキサン/EtOAc = 95/5) = 0.75。

【0413】

実施例 185: 化合物番号 230: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4-(ピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1a および 2f から合成した。

10

【0414】

実施例 186: 化合物番号 231: (2S, 5R) - 1 - (2'-カルバムイミドイル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸。

【0415】

工程 1: 化合物番号 197 の前駆体: 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチル (100 mg, 0.225 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (32 mg, 0.45 mmol) の EtOH (1 mL) 溶液に、トリエチルアミン (64 μL, 0.45 mmol) を室温で滴下した。混合物を 2 日間還流下で攪拌した。混合物を室温まで冷却し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (DCM/MeOH = 98/2) で精製して、5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-(E)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル) ビフェニルカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを無色の固体として得た。収率: 113 mg (63%)、純度: >80%、保持時間 = 3.6 分 (勾配 A)、Rf 値 (DCM/MeOH = 9/1) = 0.3。

20

【0416】

工程 2: (5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-(E)-N'-ヒドロキシカルバムイミドイル) ビフェニルカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 2S, 5R) - メチルの (EtOH/THF/AcOH = 1/1/0.025) (2 mL) 溶液を、ラネーニッケル触媒のスラリー水溶液を用いて、大気圧の水素中、室温で 45 分間水素化した (2 回の真空/窒素サイクル、次いで、2 回の真空/水素サイクル)。触媒をセライトで濾別し、濾液を真空中で濃縮して、1 - (2'-カルバムイミドイルビフェニルカルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを、緑色がかった固体として得た。収率: 64 mg (99%)、純度: 70%、保持時間 = 3.5 分 (勾配 A)。

30

【0417】

工程 3: 1 - (2'-カルバムイミドイルビフェニルカルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを、一般的な方法 C に例示されているように鹼化して、化合物番号 231 を得た。

【0418】

実施例 187: 化合物番号 232: (2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1g から合成した。

40

【0419】

実施例 188: 化合物番号 233: (2S, 5R) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (o-トリル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C を用いて中間体 1s から合成した。

【0420】

実施例 189: 化合物番号 234: (2S, 5R) - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル) - 5 - (2-メトキシフェニル) ピロリジン-2-

50

カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 i から合成した。

【0421】

実施例190：化合物番号235：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (メトキシメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 g 2 から合成した。

【0422】

実施例191：化合物番号236：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 h 2 から合成した。

【0423】

実施例192：化合物番号237：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 i 2 から合成した。

【0424】

実施例193：化合物番号238：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 j 2 から合成した。

【0425】

実施例194：化合物番号239：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、中間体1 a と、4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) 安息香酸メチルの鹼化によって得た4 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) 安息香酸から合成した。後者の中間体を、化合物番号226の合成について記載されているように、光延反応を用いて調製した。

【0426】

実施例195：化合物番号240：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3 - メトキシピラジン - 2 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 k 2 から合成した。

【0427】

実施例196：化合物番号241：(2S, 5R) - 1 - (4 - (2-クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 l 2 から合成した。

【0428】

実施例197：化合物番号242：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6 - ジメトキシピリミジン - 4 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 m 2 から合成した。

【0429】

実施例198：化合物番号227：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (2 - メチルチオフェン - 3 - イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 n 2 から合成し、分取HPLCでさらに精製した。

【0430】

実施例199：化合物番号228：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 6' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 o 2 から合成した。

【0431】

実施例200：化合物番号229：(2S, 5R) - 1 - (2' - クロロ - 4' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1 a および2 p 2 から合成し

10

20

30

40

50

た。

【0432】

実施例201：化合物番号243：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - (ジメチルアミノ) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2q2から合成した。

【0433】

実施例202：化合物番号246：(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (4 - (2-メトキシピリジン - 3-イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1gおよび2rから合成した。

【0434】

実施例203：化合物番号247：(2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 4-ジメトキシピリミジン - 5-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1gおよび2s1から合成した。

【0435】

実施例204：化合物番号249：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1aおよび2r2から合成した。

【0436】

実施例205：化合物番号269：(2S, 5R) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン - 3-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法Cを用いて中間体1gおよび2h2から合成した。

【0437】

実施例206：化合物番号261：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ - 4 - (4-メチルピペリジン - 1-イル) ベンゾイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B)を用いて、中間体1aおよび3-メトキシ - 4 - (4-メチルピペリジン - 1-イル) 安息香酸から合成した。3-メトキシ - 4 - (4-メチルピペリジン - 1-イル) 安息香酸の合成は、スキーム11に示されている。

【0438】

実施例207：化合物番号272：(2S, 5R) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - フェニルピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件A)を用いて、中間体1tおよび2hから合成した。

【0439】

実施例208：化合物番号273：(2S, 5R) - 5 - (3-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件A)を用いて中間体1uおよび2hから合成した。

【0440】

実施例209：化合物番号274：(2S, 5R) - 5 - (4-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件A)を用いて中間体1vおよび2hから合成した。

【0441】

実施例210：化合物番号275：(2S, 5R) - 5 - (3-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件A)を用いて中間体1wおよび2hから合成した。

【0442】

実施例211：化合物番号276：(2S, 5R) - 5 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件A)を用いて中間体1xおよび2hから合成した。

【0443】

実施例212：化合物番号278：(2S, 5R) - 4 - アセチル - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロ

10

20

30

40

50

リジン-2-カルボン酸を、最後の工程で(TFA、DCM)の代わりに(Me₃SnOH (10当量)、DCE、90℃)を用いたこと以外は、スキーム9に示すように同じ双極性環状付加法を用いて、4-アセチル-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2S, 4S, 5R)-メチルから合成した。

【0444】

実施例213：化合物番号279：(2S, 4S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸を、スキーム9に示すように双極性環状付加法を用いて得た5-(2-クロロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2, 4-ジカルボン酸(2S, 4S, 5R)-4-tert-ブチル-2-メチルから合成した。化合物番号279の合成を行うための最後の工程はスキーム14に示されている。

10

【0445】

実施例214：化合物番号280：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2-メトキシピリミジン-4-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2s2から合成した。

【0446】

実施例215：化合物番号281：(2S, 5R)-5-シクロヘキシル-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1yおよび2hから合成した。

20

【0447】

実施例216：化合物番号283：(2S, 5R)-1-(4-(2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2t2から合成した。

【0448】

実施例217：化合物番号284：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(3-メトキシピリジン-2-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2u2から合成した。

【0449】

30

実施例218：化合物番号285：(2R, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件A)を用いて中間体1zおよび2hから合成した。

【0450】

実施例219：化合物番号286：(2S, 5S)-5-(2-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件A)を用いて中間体1a1および2hから合成した。

【0451】

実施例220：化合物番号287：(2R, 5S)-5-(2-フルオロフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件A)を用いて中間体1b1および2hから合成した。

40

【0452】

実施例221：化合物番号288：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2v2から合成した。

【0453】

実施例222：化合物番号289：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1

50

－（２’，４’－ジフルオロ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ａおよび２ｗ２から合成した。

【０４５４】

実施例２２３：化合物番号２９０：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２－クロロフェニル）－１－（２－メチル－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ａおよび２ｘ２から合成した。

【０４５５】

実施例２２４：化合物番号２９１：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２，６－ジフルオロフェニル）－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ａ）を用いて中間体１ｃ１および２ｈから合成した。

10

【０４５６】

実施例２２５：化合物番号２９２：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジフルオロフェニル）－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ａ）を用いて中間体１ｄ１および２ｈから合成した。

【０４５７】

実施例２２６：化合物番号２９３：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２，４－ジクロロフェニル）－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ａ）を用いて中間体１ｅ１および２ｈから合成した。

20

【０４５８】

実施例２２７：化合物番号２９４：（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソブチル－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ａ）を用いて中間体１ｆ１および２ｈから合成した。

【０４５９】

実施例２２８：化合物番号２９５：（２Ｓ，５Ｒ）－５－イソプロピル－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ａ）を用いて中間体１ｇ１および２ｈから合成した。

30

【０４６０】

実施例２２９：化合物番号２９６：（２Ｓ，５Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（ピリジン－４－イル）ベンゾイル）－５－（２－クロロフェニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ａおよび２ｙ２から合成した。

【０４６１】

実施例２３０：化合物番号２９７：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２－クロロフェニル）－１－（２－フルオロ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ａおよび２ｚ２から合成した。

【０４６２】

実施例２３１：化合物番号２９８：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２－クロロフェニル）－１－（２’－フルオロ－４’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ａおよび２ａ３から合成した。

40

【０４６３】

実施例２３２：化合物番号２９９：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４’－フルオロ－２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ａおよび２ｂ３から合成した。

【０４６４】

実施例２３３：化合物番号３００：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（２－クロロフェニル）－１

50

ー（４－（６－エトキシピリジン－３－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 c 3 から合成した。

【０４６５】

実施例 2 3 4 a：化合物番号 3 0 1：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（６－イソプロポキシピリジン－３－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 d 3 から合成した。

【０４６６】

実施例 2 3 4 b：化合物番号 3 0 2：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（４－（６－メトキシ－２－メチルピリジン－３－イル）ベンゾイル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 e 3 から合成した。

10

【０４６７】

実施例 2 3 5：化合物番号 3 0 3：（２ S，５ R）－１－（３－クロロ－４－（２－メトキシピリミジン－４－イル）ベンゾイル）－５－（２－クロロフェニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 f 3 から合成した。

【０４６８】

実施例 2 3 6：化合物番号 3 0 4：（２ S，５ R）－１－（３－クロロ－４－（ピリミジン－５－イル）ベンゾイル）－５－（２－クロロフェニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 g 3 から合成した。

20

【０４６９】

実施例 2 3 7：化合物番号 3 0 5：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－４－シアノ－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）－３－メチルピロリジン－２－カルボン酸を、スキーム 9 に示されている 1，３－双極性環状付加を用いて合成した。

【０４７０】

実施例 2 3 8：化合物番号 3 0 6：（２ S，４ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－４－シアノ－１－（２’－メトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）－４－メチルピロリジン－２－カルボン酸を、スキーム 9 に示されている 1，３－双極性環状付加を用いて合成した。

30

【０４７１】

実施例 2 3 9：化合物番号 3 0 7：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（２’，３’－ジメトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 h 3 から合成した。

【０４７２】

実施例 2 4 0：化合物番号 3 0 8：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（３’，４’－ジメトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 i 3 から合成した。

40

【０４７３】

実施例 2 4 1：化合物番号 3 0 9：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（２’，３’，４’－トリメトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 j 3 から合成した。

【０４７４】

実施例 2 4 2：化合物番号 3 1 0：（２ S，５ R）－５－（２－クロロフェニル）－１－（２’，３’，６’－トリメトキシ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－カルボニル）ピロリジン－２－カルボン酸を、一般的な方法Ｃ（条件Ｂ）を用いて中間体１ a および 2 k 3 から合成した。

50

【0475】

実施例243：化合物番号311：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび213から合成した。

【0476】

実施例244：化合物番号312：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 5'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2m3から合成した。

10

【0477】

実施例245：化合物番号313：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-イソプロピル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2n3から合成した。

【0478】

実施例246：化合物番号314：(2S, 5R) - 1 - (2, 2'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1gおよび2z1から合成した。

20

【0479】

実施例247：化合物番号315：(2S, 5R) - 1 - (2-フルオロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1gおよび2h5から合成した。

【0480】

実施例248：化合物番号316：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2h5から合成した。

30

【0481】

実施例249：化合物番号318：(2S, 5R) - 5 - シクロペンチル - 1 - (2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件A) を用いて中間体1h1および2hから合成した。

【0482】

実施例250：化合物番号319：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-エチル-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2o3から合成した。

【0483】

実施例251：化合物番号320：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2, 6-ジメチルピリジン-3-イル)ベンゾイル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2p3から合成した。

40

【0484】

実施例252：化合物番号321：(2S, 5R) - 1 - (4-(2, 4-ビス(ベンジルオキシ)ピリミジン-5-イル)ベンゾイル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2q3から合成した。

【0485】

実施例253：化合物番号322：(2S, 5R) - 1 - ([1, 1':4', 1"-テルフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2-カル

50

ボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて、中間体1 aおよび市販の1, 1' : 4', 1''-テルフェニル]-4-カルボン酸から合成した。

【0486】

実施例254：化合物番号323：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4'-プロピル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて、中間体1 aおよび市販の4'-プロピル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸から合成した。

【0487】

実施例255：化合物番号324：(2S, 5R)-1-(4'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて、中間体1 aおよび市販の4'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸から合成した。

10

【0488】

実施例256：化合物番号325：(2S, 5R)-1-(3-クロロ-4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび2 g 5から合成した。

【0489】

実施例257：化合物番号326：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(5-(2-メトキシフェニル)ピラジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび2 j 5から合成した。

20

【0490】

実施例258：化合物番号327：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(4-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび2 k 5から合成した。

【0491】

実施例259：化合物番号328：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび2 l 5から合成した。

30

【0492】

実施例260：化合物番号329：(2S, 5R)-1-(3-クロロ-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび2 m 5から合成した。

【0493】

実施例261：化合物番号330：(2S, 5R)-1-(3-クロロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル)ベンゾイル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび2 r 3から合成した。

40

【0494】

実施例262：化合物番号331：(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて、中間体1 aおよび市販の1-(4-(4-クロロフェニル)チアゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から合成した。

【0495】

実施例263：化合物番号332：(2S, 5R)-5-(2-フルオロフェニル)-

50

1-(5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1gおよび2s3から合成した。

【0496】

実施例264:化合物番号333:(2S, 5R)-1-(1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて、中間体1aおよび市販の1-(ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸から合成した。

【0497】

実施例265:化合物番号334:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3-メトキシ-4-(ピロリジン-1-イル)ベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、4-メチルピペリジンをピロリジンで置き換えたスキーム11に示されている同じ手法を用いて合成した。

10

【0498】

実施例266:化合物番号335:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(5-メトキシ-6-(2-メトキシフェニル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2t3から合成した。

【0499】

実施例267:化合物番号336:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(1-(2-メトキシフェニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、2-シアノ-4-トリフルオロメチル-プロモベンゼンを2-メトキシ-プロモベンゼンで置き換えたスキーム13に示されている同じ手法を用いて合成した。

20

【0500】

実施例268:化合物番号337:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(4-(2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-3-メトキシベンゾイル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2n5から合成した。

【0501】

実施例269:化合物番号338:(2S, 5R)-5-(2-ブロモフェニル)-1-(2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件A)を用いて中間体1i1および2hから合成した。

30

【0502】

実施例270:化合物番号339:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび市販の3'-シアノ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボン酸から合成した。

【0503】

実施例271:化合物番号340:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3'-シアノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件A)を用いて中間体1aおよび2u3から合成した。

40

【0504】

実施例272:化合物番号341:(2S, 5R)-5-(2-クロロフェニル)-1-(3'-シアノ-2', 4'-ビス(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2v3から合成した。

【0505】

実施例273:化合物番号342:(2S, 5R)-1-(3'-アミノ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-5-(2-クロロフェニル)ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C(条件B)を用いて中間体1aおよび2w3から合成した。

50

ら合成した。

【0506】

実施例274：化合物番号343：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2x3から合成した。

【0507】

実施例275：化合物番号344：(2S, 5R) - 1 - (3'-アセトアミド-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2y3から合成した。

10

【0508】

実施例276：化合物番号345：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2z3から合成した。

【0509】

実施例277：化合物番号346：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2a4から合成した。

20

【0510】

実施例278：化合物番号347：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(4, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2b4から合成した。

【0511】

実施例279：化合物番号348：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2r4から合成した。

【0512】

30

実施例280：化合物番号349：(2S, 5S) - 5-イソペンチル-1-(2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件A) を用いて中間体1j1および2hから合成した。

【0513】

実施例281：化合物番号350：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4'-(メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2p5から合成した。

【0514】

実施例282：化合物番号351：(2S, 5R) - 1 - (4'-アセトアミド-2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2c4から合成した。

40

【0515】

実施例283：化合物番号352：(2S, 5R) - 1 - (3'-カルバムイミドイル- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて、中間体1aおよび市販の3'-シアノビフェニル-4-カルボン酸から得た5-(2-クロロフェニル) - 1 - (3'-シアノビフェニルカルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸(2S, 5R) - メチルから合成した。

50

【0516】

工程1：5－（2－クロロフェニル）－1－（3’－シアノビフェニルカルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチル（1.0mmol）およびヒドロキシカルバミドイミドイル）ビフェニルカルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチルを白色の固体として得た（収率：60％）。

【0517】

工程2：5－（2－クロロフェニル）－1－（3’－（（E）－N’－ヒドロキシカルバミドイミドイル）ビフェニルカルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチル（0.42mmol）のEtOH／THF／AcOH（3mL／3mL／0.1mL）溶液を、ラネーニッケル触媒のスラリー水（0.5mL）溶液を用いて、大気圧下、室温で5時間水素化した。触媒をセライトで濾別し、濾液を濃縮して、160mgの白色の固体を得た（収率：83％）。

【0518】

工程3：一般的な方法Cに記載されている標準的な手法を用いた鹼化。

【0519】

実施例284：化合物番号353：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（3’－（（E）－N’－ヒドロキシカルバミドイミドイル）－[1，1’－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法Cに記載されている標準的な鹼化法を用いて、5－（2－クロロフェニル）－1－（3’－（（E）－N’－ヒドロキシカルバミドイミドイル）ビフェニルカルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチル（化合物番号352の合成の工程1）から得た：（2S，5R）－1－（3’－カルバモイル－[1，1’－ビフェニル]－4－カルボニル）－5－（2－クロロフェニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1aおよび市販の3’－シアノビフェニル－4－カルボン酸から得た5－（2－クロロフェニル）－1－（3’－シアノビフェニルカルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチルの加水分解およびLiOHを用いた鹼化によって得た。

【0520】

実施例285：化合物番号360：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（5’－シアノ－2’，3’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1aおよび2f4から合成した。

【0521】

実施例286：化合物番号361：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（2’－シアノ－4’，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1aおよび2g4から合成した。

【0522】

実施例287：化合物番号362：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（3’，4’，5’－トリメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1aおよび2h4から合成した。

【0523】

実施例288：化合物番号363：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（2’－（シアノメチル）－4’，5’－ジメトキシ－[1，1’－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1aおよび2i4から合成した。

【0524】

実施例289：化合物番号364：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3', 4'-ジシアノ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2j4から合成した。

【0525】

実施例290：化合物番号365：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (5'-シアノ-2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2k4から合成した。

10

【0526】

実施例291：化合物番号366：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-3', 4'-ジメトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2l4から合成した。

【0527】

実施例292：化合物番号367：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) - 3-フルオロベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2m4から合成した。

20

【0528】

実施例293：化合物番号368：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-フルオロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2n4から合成した。

【0529】

実施例294：化合物番号369：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1-(2-シアノ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、スキーム13に示されている手法を用いて合成した。

30

【0530】

実施例295：化合物番号370：(2S, 5R) - 1 - (1-(2-クロロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、2-シアノ-4-トリフルオロメチル-プロモベンゼンを2-クロロ-4-トリフルオロメチル-プロモベンゼンで置き換えたスキーム13に示されている手法を用いて合成した。

【0531】

実施例296：化合物番号371：(2S, 5R) - 1 - (5'-シアノ-2'-メトキシ-[1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1gおよび2z3から合成した。

40

【0532】

実施例297：化合物番号372：(2S, 5R) - 1 - (4-(2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) - 3-フルオロベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1gおよび2m4から合成した。

【0533】

実施例298：化合物番号373：(2S, 5R) - 1 - (3-フルオロ-4-(6-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1gおよび2n4から合

50

成した。

【0534】

実施例299：化合物番号374：(2S, 5R) - 1 - (4 - (3, 6 - ジメトキシ
ピリダジン - 4 - イル) ベンゾイル) - 5 - (2 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 -
カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび中間体2r4から得
た。

【0535】

実施例300：化合物番号375：(2S, 5R) - 1 - (3' - カルバモイル - 4' -
シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2 - クロロフェニル)
ピロリジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3', 4' - ジシ
アノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S
, 5R) - メチルのニトリル部分の加水分解およびその後のLiOHを用いた鹼化によっ
て得た。5 - (2 - クロロフェニル) - 1 - (3', 4' - ジシアノ - [1, 1' - ビフ
ェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを、一
般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび中間体2j4から得た。

10

【0536】

実施例302：化合物番号376：(2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1
- (1 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボ
ニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aお
よび市販の1 - (2 - ニトロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 -
カルボン酸から合成した。

20

【0537】

実施例303：化合物番号377：(2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1
- (1 - (4 - (モルホリノスルホニル) - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カル
ボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1a
および市販の1 - (2 - ニトロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピ
ペリジン - 4 - カルボン酸から合成した。

【0538】

実施例304：化合物番号378：(2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1
- (1 - (2 - ニトロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イルスルホニル) フェニル) ピペリジン
- 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて
中間体1aおよび市販の1 - (4 - (N, N - ジエチルスルファモイル) - 2 - ニトロフ
ェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸から合成した。

30

【0539】

実施例305：化合物番号379：(2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1
- (1 - (4 - (N, N - ジエチルスルファモイル) - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン
- 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて
中間体1aおよび市販の1 - (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カル
ボン酸から合成した。

【0540】

実施例306：化合物番号380：(2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1
- (1 - (4 - メチル - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン
- 2 - カルボン酸を、2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチル - フルオロベンゼンを2 - ニ
トロ - 4 - メチル - フルオロベンゼンで置き換えたスキーム12に示されている同じ手法
を用いて合成した。

40

【0541】

実施例307：化合物番号381：(2S, 5R) - 5 - (2 - クロロフェニル) - 1
- (1 - (2 - シアノ - 4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン
- 2 - カルボン酸を、2 - ニトロ - 4 - トリフルオロメチル - フルオロベンゼンを2 - シ
アノ - 4 - メチル - フルオロベンゼンで置き換えたスキーム12に示されている同じ手法

50

を用いて合成した。

【0542】

実施例308：化合物番号382：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび市販の1 - (4-ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸から合成した。

【0543】

実施例309：化合物番号383：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-フルオロ - 4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、2-シアノ - 4-トリフルオロメチル - ブロモベンゼンを2-フル
10
フルオロ - 4 - ニトロ - ブロモベンゼンで置き換えたスキーム13に示されている同じ手法を用いて合成した。

【0544】

実施例310：化合物番号384：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (3-メトキシ - 4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび市販の1 - (3-メトキシ - 4 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸から合成した。

【0545】

実施例311：化合物番号385：(2S, 5R) - 1 - (1 - (5-クロロ - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび市販の1 - (5-クロロ - 2 - ニトロフェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸から合成した。
20

【0546】

実施例312：化合物番号386：(2S, 5R) - 5 - (2-シアノフェニル) - 1 - (2'-メトキシ - [1, 1'-ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、5 - (2-ブロモフェニル) - 1 - (2'-メトキシ - [1, 1'-ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチルのシアノ化およびその後の鹼化によって得た。5 - (2-ブロモフェニル) - 1 - (2'-メトキシ - [1, 1'-ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを、一般的な方法C (条件A) を用いて中間体1i1および2hから得た
30
。シアノ化方法：回転管 (c a r r o u s e l t u b e) の中に、NMP (0.2 mL)、i-PrOH (9.7 μL)、炭酸ナトリウム (0.021 g、0.202 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.908 mg、4.05 μmol) および5 - (2-ブロモフェニル) - 1 - (2'-メトキシ - [1, 1'-ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (2S, 5R) - メチル (0.1 g、0.202 mmol) を入れた。反応混合物を140℃で加熱し、フェロシアン化カリウム三水和物 (0.026 g、0.061 mmol) を添加した。加熱を止め、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAcで3回抽出した。水層を酸性化し (褐色から青色への変化が観察された)、ジエチルエーテルで2回抽出した。一緒にした有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過および濃縮して、褐色の残留物を得た。粗生成物をフラッシュクロマト
40
グラフィ (EtOAc / PE : 1 / 2) で精製して、化合物番号386を得た。収率 = 10%、純度 : > 90%。

【0547】

実施例313：化合物番号387：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ - 4'-メトキシ - [1, 1'-ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび中間体2s4から得た。

【0548】

実施例314：化合物番号388：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ - 4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4 -
50

カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 s 5 から得た。

【0549】

実施例 315: 化合物番号 389: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-3' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 t 5 から得た。

【0550】

実施例 316: 化合物番号 390: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2' - シアノ-2-フルオロ- [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 u 5 から得た。

10

【0551】

実施例 317: 化合物番号 391: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ-4 - (メチルスルホンアミド) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体 1 a および市販の 1 - (2-シアノ-4-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸から得た 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ-4-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルのニトロの還元、スルホニル化および鹼化によって得た。

20

【0552】

実施例 318: 化合物番号 392: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-シアノ-4-メトキシフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、2-シアノ-4-トリフルオロメチル-プロモベンゼンを 2-シアノ-4-メトキシ-プロモベンゼンで置き換えたスキーム 13 に示されている同じ手法を用いて得た。

【0553】

実施例 319: 化合物番号 393: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2 - (メチルスルホンアミド) - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルのニトロ基の還元、次いで、塩化メタンスルホニルによるスルホニル化およびその後の鹼化によって得た。5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸 (2S, 5R) - メチルを、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体 1 a および市販の 1 - (2-ニトロ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン-4-カルボン酸から得た。

30

【0554】

実施例 320: 化合物番号 394: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて、中間体 1 a および市販の 1 - (2-ニトロフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸から合成した。

40

【0555】

実施例 321: 化合物番号 395: (2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (4-シアノフェニル) ピペリジン-4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体 1 a および市販の 1 - (4-シアノフェニル) ピペリジン-4-カルボン酸から合成した。

【0556】

実施例 322: 化合物番号 396: (2S, 5R) - 5 - (3, 5-ジフルオロフェニル) - 1 - (2' - メトキシ- [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン

50

－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件A）を用いて中間体1 l 1および中間体2 hから得た。

【0557】

実施例323：化合物番号397：（2S，5R）－5－（3，4－ジフルオロフェニル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件A）を用いて中間体1 m 1および中間体2 hから得た。

【0558】

実施例324：化合物番号398：（2S，5R）－5－（2，3－ジフルオロフェニル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件A）を用いて中間体1 n 1および中間体2 hから得た。

10

【0559】

実施例325：化合物番号399：（2S，5R）－5－（2，5－ジフルオロフェニル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件A）を用いて中間体1 o 1および中間体2 hから得た。

【0560】

実施例326：化合物番号400：（2S，5R）－5－（[1，1'－ビフェニル]－2－イル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、5－（2－ブロモフェニル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチルとフェニルボロン酸との鈴木カップリングおよびその後の鹼化によって得た。5－（2－ブロモフェニル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸（2S，5R）－メチルを、一般的な方法C（条件A）を用いて中間体1 i 1および2 hから得た。

20

【0561】

実施例327：化合物番号401：（2S，5R）－1－（2'－シアノ－4'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）－5－（2－フルオロフェニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 gおよび2 s 4から得た。

30

【0562】

実施例328：化合物番号402：（2S，5R）－5－（4－シアノフェニル）－1－（2'－メトキシ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件A）を用いて中間体1 p 1および2 hから得た。

【0563】

実施例329：化合物番号403：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（4－（5－メチル－4－（フェニルスルホニル）－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル）ベンゾイル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび市販の4－（5－メチル－4－（フェニルスルホニル）－1H－1，2，3－トリアゾール－1－イル）安息香酸から合成した。

40

【0564】

実施例330：化合物番号404：（2S，5R）－5－（2－クロロフェニル）－1－（3'－シアノ－4'－フルオロ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび中間体2 u 4から得た。

【0565】

実施例331：化合物番号405：（2S，5R）－1－（2'－クロロ－5'－シアノ－[1，1'－ビフェニル]－4－カルボニル）－5－（2－クロロフェニル）ピロリジン－2－カルボン酸を、一般的な方法C（条件B）を用いて中間体1 aおよび中間体2

50

v 4 から得た。

【0566】

実施例 332：化合物番号 406：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-シアノ-4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 w 4 から得た。

【0567】

実施例 333：化合物番号 407：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (1 - (2-メトキシ-4 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、2-ニトロ-4-トリフルオロメチル-フルオロベンゼンを 2-メトキシ-4-トリフルオロメチル-フルオロベンゼンで置き換えたスキーム 12 に示されている同じ手法を用いて得た。

10

【0568】

実施例 334：化合物番号 408：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 x 4 から得た。

【0569】

実施例 335：化合物番号 409：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 v 5 から得た。

20

【0570】

実施例 336：化合物番号 410：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6 - (5-シアノ-2-メトキシフェニル) - 5-メトキシニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 y 4 から得た。

【0571】

実施例 337：化合物番号 411：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6 - (2, 4-ジメトキシフェニル) - 5-メトキシニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 z 4 から得た。

30

【0572】

実施例 338：化合物番号 412：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (6 - (2, 4-ジメトキシフェニル) ニコチノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および中間体 2 a 5 から得た。

【0573】

実施例 339：化合物番号 413：(2S, 5R) - 1 - (2'-シアノ-4' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 g および中間体 2 w 4 から得た。

40

【0574】

実施例 340：化合物番号 414：(2S, 5R) - 1 - (3'-シアノ-4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 g および中間体 2 u 4 から得た。

【0575】

実施例 341：化合物番号 415：(2S, 5R) - 1 - (2'-クロロ-5'-シアノ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニル) - 5 - (2-フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 g および中間体

50

2 v 4 から得た。

【0576】

実施例 342：化合物番号 416：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (3, 6-ジメトキシピリダジン-4-イル) - 3-フルオロベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて 1 a および 2 w 5 から合成した。

【0577】

実施例 343：化合物番号 417：(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メチル-3' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 g および 2 x 4 から合成した。

10

【0578】

実施例 344：化合物番号 418：(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4' - (N-メチルメチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 g および 2 v 5 から合成した。

【0579】

実施例 345：化合物番号 419：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (4 - (4, 6-ジメトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および 2 f 5 から合成した。

20

【0580】

実施例 346：化合物番号 420：(2S, 5R) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (2, 4-ジメトキシピリミジン-5-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 n 1 および 2 s 1 から合成した。

【0581】

実施例 347：化合物番号 421：(2S, 5R) - 1 - (5'-シアノ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2, 3-ジフルオロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 n 1 および 2 a 4 から合成した。

30

【0582】

実施例 348：化合物番号 354：(2S, 5R) - 5 - (2-フルオロフェニル) - 1 - (2'-メトキシ-4' - (メチルスルホンアミド) - [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 g および 2 p 5 から合成した。

【0583】

実施例 349：化合物番号 355：(2S, 5R) - 5 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (4 - (2, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 k 1 および 2 q 5 から合成した。

40

【0584】

実施例 350：化合物番号 356：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (3-メトキシ-4 - (5-メトキシピリジン-3-イル) ベンゾイル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法 C (条件 B) を用いて中間体 1 a および 2 d 4 から合成した。

【0585】

実施例 351：化合物番号 357：(2S, 5R) - 1 - (4'-アミノ-2'-メトキシ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボニル) - 5 - (2-クロロフェニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、中間体 1 a と、中間体 2 p 5 の合成で得られた 2'-メトキシ-4'-アミノ- [1, 1'-ビフェニル] - 4-カルボン酸メチルから合成した。

50

【0586】

実施例352：化合物番号358：(2S, 5R) - 5 - (2-クロロフェニル) - 1 - (2', 3, 6'-トリメトキシ-[2, 3'-ビピリジン] - 5-カルボニル) ピロリジン-2-カルボン酸を、一般的な方法C (条件B) を用いて中間体1aおよび2e4から合成した。

【図面の簡単な説明】

【0587】

【図1】正常なラットから単離された脂肪細胞中のイソプレナリンによって誘発された脂肪分解に対する化合物1、2、4、5、8、10、11および13の効果を示す。30 μ Mの最終濃度で化合物を試験した。

【図2】図2Aおよび図2Bは、28日間の化合物1の2日に1回の注射 (50 mg/kg) 後のOGTTアッセイにおける血中グルコース濃度の阻害を示す。

【0588】

(生物学的実施例)

膜結合アッセイ：GTP γ S結合アッセイ

GPR43活性化の測定のために以下のアッセイを使用することができる。GPCRが、リガンド結合または構成的活性化のいずれか一方によりその活性状態にある場合、この受容体はGタンパク質に結合し、GDPの放出とその後のGタンパク質に対するGTPの結合を刺激する。Gタンパク質-受容体複合体の α サブユニットはGTPアーゼとして作用し、GDPをGTPにゆっくりと加水分解し、その時点で、受容体は通常不活性化される。活性化された受容体は、GDPをGTPに交換し続ける。非加水分解性GTP類似体 ([^{35} S] GTP γ S) を使用して、受容体を発現している膜に対する [^{35} S] GTP γ Sの結合の強化を実証した。このアッセイは、関連する受容体を発現している膜に結合している [^{35} S] GTP γ Sを刺激するGPCRの能力を使用する。従って、このアッセイを直接的な同定方法で使用して、候補化合物を内因性GPCRまたは非内因性GPCRにスクリーニングすることができる。

【0589】

膜抽出物の調製：

以下のように、ヒトのGPR43受容体 (hGPR43) を発現している細胞から膜抽出物を調製した：培地を吸引し、Ca $^{++}$ およびMg $^{++}$ 非含有リン酸緩衝食塩水 (PBS) で、プレートから細胞を剥離した。次いで、細胞を1500 gで3分間遠心分離し、ペレットを緩衝液A (15 mMのTris-HCl (pH 7.5)、2 mMのMgCl $_2$ 、0.3 mMのEDTA、1 mMのEGTA) に再懸濁し、ガラス製のホモジナイザで均質化した。40,000 $\times$ gで25分間の2回の連続的な遠心分離工程によって粗膜画分を回収し、緩衝液Aでの洗浄工程によって分離した。最終ペレットを、500 μ lの緩衝液B (75 mMのTris-HCl (pH 7.5)、12.5 mMのMgCl $_2$ 、0.3 mMのEDTA、1 mMのEGTA、250 mMのスクロース) に再懸濁し、液体窒素中で急速冷凍した。タンパク量をフォールン法で定量した。

【0590】

GTP γ Sアッセイ (SPA法)：

このアッセイを使用して本発明の化合物の活性を測定した。 [^{35} S] GTP γ Sアッセイを、100 μ lの最終体積で、20 mMのHEPES (pH 7.4)、100 mMのNaCl、10 μ g/mlのサポニン、30 mMのMgCl $_2$ 、10 μ MのGDP、5 μ gの膜発現hGPR43、250 μ gのコムギ胚芽凝集素ビーズ (Amersham社、参照番号：RPNQ001)、ある濃度範囲の本発明の化合物 (30 μ M~1 nM) の中で、室温で30分間インキュベートした。陽性対照としてSCFAプロピオン酸を1 mMの最終濃度で使用した。次いで、プレートを2000 rpmで10分間遠心分離し、室温で2時間インキュベートし、シンチレーションカウンタ (TopCount社、PerkinElmer) で1分間計数した。試験化合物の結果は、これらの化合物によって誘発される活性化の最大レベルの50% (EC $_{50}$) に到達するのに必要とされる化合物の濃

10

20

30

40

50

度として報告する。

【0591】

例示としての上記アッセイで試験した場合、表3の化合物はGPR43受容体を活性化させる。得られたEC₅₀値は、以下のように表す：「+++」は、EC₅₀が200 nM未満であることを意味し、「++」は、EC₅₀が200 nM以上であって1 μM以下であることを意味し、「+」は、EC₅₀が1 μM超であることを意味する。

【表8】

表3：GTPγ³⁵Sアッセイにおける化合物のEC₅₀値

化合物番号	EC ₅₀ (nM)
1	+++
2	+++
3	+++
4	+++
5	+++
6	+++
8	++
9	++
10	++
11	++
12	++
13	++
14	++
15	++
16	++
17	++
18	++
19	++
20	++
21	++
23	+
24	+
26	+
27	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+

10

20

30

40

3 6	+
3 8	+
3 9	+
4 0	+
4 1	+
4 2	+
4 3	+
4 4	+
4 5	+
4 7	+
4 8	+
4 9	+
5 2	+
5 3	+
5 8	+
5 9	+
7 7	+++
7 8	++
8 3	+
8 8	+
8 9	++
9 1	++
9 6	++
9 9	++
1 0 2	+

10

20

30

1 0 5	+
1 0 7	+
1 0 8	+
1 0 9	+
1 1 3	+++
1 1 4	+
1 1 6	++
1 1 7	++
1 2 0	+
1 2 1	++
1 2 2	+++
1 2 3	+++
1 2 5	++
1 2 6	+++
1 2 7	+++
1 2 8	+++
1 2 9	+++
1 3 0	+++
1 3 1	+
1 3 2	+++
1 3 3	++
1 3 4	++
1 3 5	+++
1 3 6	++
1 3 7	++
1 3 8	+++
1 4 0	+++
1 4 1	++
1 4 3	+
1 4 9	++
1 5 0	++
1 5 1	++
1 5 3	+
1 5 5	+
1 5 6	++
1 5 7	+++
1 6 0	++
1 6 1	+++
1 6 2	+
1 6 9	+
1 7 4	+
1 7 6	+
1 7 7	+
1 7 8	++

10

20

30

40

1 7 9	+
1 8 3	+
1 8 4	++
1 8 9	++
1 9 1	++
1 9 2	++
1 9 3	+++
1 9 4	++
1 9 5	++
1 9 6	+++
1 9 7	+++
1 9 8	+++
1 9 9	+++
2 0 0	+++
2 0 1	+++
2 0 2	+++
2 0 3	++
2 0 4	+++
2 0 6	+
2 0 7	+
2 2 4	+++
2 2 5	+++
2 2 6	++

10

20

2 2 7	+++
2 2 8	+++
2 2 9	+++
2 3 0	+
2 3 1	+
2 3 2	+++
2 3 3	++
2 3 4	+
2 3 5	+++
2 3 6	+++
2 3 7	++
2 3 9	++
2 4 0	++
2 4 2	++
2 4 6	+++
2 4 7	+++
2 6 1	++
2 6 8	+++
2 6 9	+++
2 7 2	++
2 7 3	++

10

20

2 7 4	++
2 7 5	+++
2 7 6	++
2 7 8	++
2 7 9	+
2 8 0	+
2 8 1	++
2 8 3	+++
2 8 4	++
2 8 5	+
2 8 6	+
2 8 7	++
2 8 8	++
2 8 9	+++
2 9 0	+++
2 9 1	++
2 9 2	+++
2 9 3	++
2 9 4	++
2 9 5	+
2 9 6	+
2 9 7	+++

30

40

2 9 8	+++
2 9 9	+++
3 0 0	++
3 0 1	++
3 0 2	+++
3 0 3	++
3 0 4	+
3 0 5	+
3 0 6	+
3 0 7	+++
3 0 8	+++
3 0 9	++
3 1 0	++
3 1 1	+++
3 1 2	+++
3 1 3	++
3 1 4	+++
3 1 5	+++
3 1 6	+++
3 1 8	+
3 1 9	++
3 2 0	+++

10

20

3 2 1	++
3 2 2	++
3 2 3	++
3 2 4	++
3 2 5	+++
3 2 6	+
3 2 7	++
3 2 8	+++
3 2 9	++
3 3 0	++
3 3 1	++
3 3 2	+
3 3 3	+
3 3 4	++
3 3 5	+
3 3 6	+
3 3 7	+++
3 3 8	+++
3 3 9	++
3 4 0	+++
3 4 1	+
3 4 2	+++
3 4 3	+++

10

20

3 4 4	++
3 4 5	+++
3 4 6	+++
3 4 7	+++
3 4 8	+++
3 4 9	+++
3 5 0	+++
3 5 1	+++
3 5 2	+
3 5 3	++
3 5 4	+++
3 5 5	+++
3 5 6	+++
3 5 7	+++
3 5 8	++
3 5 9	++
3 6 0	+++
3 6 1	+++
3 6 2	+++
3 6 3	++
3 6 4	+

10

20

3 6 5	++
3 6 6	+++
3 6 7	+++
3 6 8	+++
3 6 9	++
3 7 0	+
3 7 1	+++
3 7 2	+++
3 7 3	++
3 7 4	++
3 7 5	++
3 8 6	++
3 8 7	+++
3 8 8	+++
3 8 9	+++
3 9 0	+++
3 9 1	+
3 9 2	+
3 9 3	+
3 9 5	++
3 9 6	++
3 9 7	++
3 9 8	+++
3 9 9	+++
4 0 0	++

10

20

4 0 1	+++
4 0 2	+
4 0 3	+
4 0 4	++
4 0 5	+++
4 0 6	+++
4 0 7	++
4 0 8	+++
4 0 9	+++
4 1 0	++
4 1 1	++
4 1 2	++
4 1 3	+++
4 1 4	+
4 1 5	+++
4 1 6	+++
4 1 7	+++
4 1 8	++
4 1 9	+++

10

4 2 0	+++
4 2 1	+++

20

【0592】

ヒトのGPR43組換え型細胞株からの細胞膜抽出物を用いた放射リガンド結合アッセイ (RLB)

96ウェルプレート (Master Block社、Greiner、786201) のウェル中に、漸増濃度の50 μ lの本発明の化合物 (アッセイ緩衝液: 50mMのTris (pH7.4) で希釈されている)、アッセイ緩衝液で希釈した25 μ lの放射性標識した拮抗薬 (すなわち、欧州特許第10305100.9号に記載されている化合物番号227)、および25 μ lの細胞膜抽出物 (10 μ gのタンパク質/ウェル) を連続的に添加することによって、ヒトのGPR43放射リガンド結合アッセイを行う。このアッセイにおける放射性標識した拮抗薬の最終濃度は、10nMである。プレートを水浴しながら25℃で60分間インキュベートし、濾過ユニット (Perkin Elmer社) を用いて、GF/Bフィルタ (Perkin Elmer社、6005177、0.05%のBrijに室温で2時間予浸させた) で濾過する。0.5mlの氷冷洗浄緩衝液 (50mMのTris、pH7.4) でフィルタを3回洗浄する。50 μ lのMicroscint 20 (Packard社) を添加し、プレートをオービタルシェーカー上で15分インキュベートした後、1分/ウェルで、TopCount (商標) を用いて計数する。

30

40

【0593】

表4には、本発明の化合物について上記RLBアッセイを用いて得られた生物学的結果を、表の形式で記載している。この表に、本発明の化合物を用いて行われた放射リガンドの結合阻害定数 (K_i) を示す。得られた K_i 値 (nM) は、以下のように表す: 「+++」は、 K_i が1 μ M未満であることを意味し、「++」は、 K_i が1 μ M以上であって2 μ M以下であることを意味し、「+」は、 K_i が2 μ M超であることを意味する。

【表 9】

表 4：RLB アッセイにおける化合物の K_i 値

化合物番号	K_i (nM)
376	+++
377	+
378	++
379	+
380	++
381	++
382	+
383	+
384	+
385	+++
394	+

10

【0594】

細胞系アッセイ：カルシウム流量／エクオリン系アッセイ

GPR43 活性化の測定のために以下のアッセイを使用することができる。エクオリンアッセイは、GPCR の活性化によって誘発される細胞内カルシウム放出に対するミトコンドリアアポエクオリンの応答を使用する (Stables et al., 1997, Anal. Biochem. 252:115-126; Detheux et al., 2000, J. Exp. Med., 192:1501-1508)。簡潔に言うと、ミトコンドリアアポエクオリンおよび $G\alpha 16$ を同時発現するように GPCR を発現しているクローンをトランスフェクトする。GPR43 受容体を発現している細胞を、 $5\text{ }\mu\text{M}$ のセレンテラジン H (Molecular Probes 社) と共に室温で 4 時間インキュベートし、DMEM-F12 培地で洗浄し、 0.5×10^6 細胞/ml の濃度 (この量は最適化のために変更することができる) で再懸濁する。次いで、細胞を試験化合物と混合し、エクオリンによる発光を照度計で 30 秒間測定する。結果は、相対発光量 (RLU) として表す。候補化合物の生じ得る非特異的影響を除外するために、対照としては、GPR43 を発現していない細胞 (偽トランスフェクト細胞) を用いたアッセイが挙げられる。

20

30

【0595】

光強度が、GPR43 を発現しているが本発明の化合物で処理されていない細胞試料に対して、または GPR43 を発現していない (偽トランスフェクト細胞) が本発明の化合物で処理されている細胞試料に対して、GPR43 を発現しかつ本発明の化合物で処理されている細胞試料中で 10% 以上で増減する場合、エクオリン活性または細胞内カルシウム濃度は「変化」している。

【0596】

細胞系アッセイ：細胞内イノシトールリン酸蓄積アッセイ (G_q 関連受容体)

GPR43 活性化の測定のために以下のアッセイを使用することができる。1 日目に、対数期中期に GPR43 を発現している細胞を PBS-EDTA で剥離し、 $2000 \times g$ で 2 分間遠心分離し、抗生物質を含んでいない培地に再懸濁する。計数後、抗生物質を含んでいない培地に 4×10^5 細胞/ml (この量は最適化のために変更することができる) で細胞を再懸濁し、96 ウェルプレート ($100\text{ }\mu\text{l}$ /ウェル) 内に分散させ、プレートを、5% の CO_2 と共に 37°C で一晩インキュベートする。2 日目に、培地を除去し、本発明の化合物を漸増濃度で添加し ($24\text{ }\mu\text{l}$ /ウェル)、5% CO_2 + 95% 空気の加湿雰囲気下 37°C で 30 分間プレートをインキュベートする。次いで、製造業者の推奨に従い、IP1-HTRF アッセイキット (Cisbio international 社、フランス) を用いて、IP1 濃度を推定する。

40

50

【0597】

細胞系アッセイ：cAMP蓄積アッセイ（G_i / 関連受容体）

GPR43活性化の測定のために以下のアッセイを使用することができる。対数期中期にGPR43を発現しかつ抗生物質を含んでいない培地で増殖された細胞をPBS-EDTAで剥離し、遠心分離し、抗生物質を含んでいない培地に再懸濁する。細胞を計数し、 4.2×10^5 細胞/mlでアッセイ緩衝液に再懸濁する。96ウェルプレートを、12 μ lの細胞（ 5×10^3 細胞/ウェル）、漸増濃度の6 μ lの本発明の化合物および6 μ lのフォルスコリン（10 μ Mの最終濃度）で満たす。次いで、プレートを室温で30分間インキュベートする。溶菌緩衝液の添加後、Cis-Bio International社製HTRFキットを用い、製造業者の仕様書に従って、cAMP濃度を推定する。

10

【0598】

3T3-L1細胞株における化合物活性を評価するための生体外アッセイ

3T3-L1脂肪細胞株は、脂肪分解の阻害およびグルコース取り込みの活性化などのインスリン媒介作用を模倣している化合物を評価するための細胞モデルであるといわれている。

【0599】

脂肪分解

3T3-L1細胞（ATCC）を、24ウェルプレート中の10%（v/v）のウシ血清を含むダルベッコ変法イーグル培地（DMEM）（新しい標準的な培地）で培養する。0日目（3T3-L1前脂肪細胞が集密に達してから2日後）に、インスリン（10 μ g/ml）、IBMX（0.5 mM）およびデキサメタゾン（1 μ M）によって分化するように細胞を誘発した。3日目、およびその後3日ごとに、14日目まで新しい標準的な培地で置き換える。

20

【0600】

14日目に培地を除去し、細胞を1 mlの洗浄緩衝液（ハanks液）で2回洗浄する。洗浄溶液を除去し、SCFAもしくは試験化合物または両方の組み合わせを、2%のBSA-FAFが添加されたハanks緩衝液に所望の濃度で添加し、37℃で10分間インキュベートする。次いで、イソプロテレノール（100 nM）を添加して脂肪分解を誘発し、37℃で30分間インキュベートする。上澄みを、グリセリン非含有容器に回収する。25 μ l（この量は最適化のために変更することができる）の無細胞上澄みを、96ウェルマイクロタイタープレートに分注し、25 μ lのグリセリン非含有アッセイ試薬（Chemicon社、この量は最適化のために変更することができる）を各ウェルに添加し、アッセイプレートを室温で15分間インキュベートする。吸光度は、分光光度計を用いて540もしくは560 nmで測定する。上澄みを用い、製造業者の推奨に従って、NEFAアッセイキット（Wako社）を用いて遊離脂肪酸の量を評価することができる。

30

【0601】

グルコース取り込み

分化の14日間に、30 μ Mの試験化合物（この濃度は最適化のために変更することができる）の存在または非存在下で、先に記載されているように3T3-L1細胞を分化させる。実験の当日、細胞を、2 mMのピルビン酸ナトリウムが添加されたクレブス-リンゲル重炭酸緩衝液（pH 7.3）で2回洗浄し、5%のCO₂および95%のO₂を含む雰囲気下37℃で同じ緩衝液中で30分間飢餓状態にした。次いで、10 nMのインスリン（この量は最適化のために変更することができる）の存在下または非存在下で、5%のCO₂および95%のO₂を含む雰囲気下37℃で、様々な量のSCFA、試験化合物または両方の組み合わせを30分間添加する。次いで、D-（³H）-2デオキシグルコース（0.2 μ Ci/ウェル）およびD-2-デオキシグルコース（0.1 mM）を30分間添加する。反応を停止させるために、細胞を氷冷した生理食塩水緩衝液に浸漬し、30分間洗浄した後、55℃で60分間NaOH（1 M）に溶解する。NaOHをHCl（1 M）で中和する。一定分量の抽出物の³Hで標識した放射能を、シンチレーション緩衝液の存在下で計数する。

40

50

【0602】

N C I - H 7 1 6 細胞株における化合物活性を評価するための生体外アッセイ

ヒトの腸の細胞株 N C I - H 7 1 6 は、グルカゴン様ペプチド-1 (G L P - 1) 分泌などの栄養分媒介作用を模倣している化合物を評価するための細胞モデルであるといわれている。

【0603】

G L P - 1 の放出

N C I - H 7 1 6 細胞 (A T C C 社、マナッサス) を、7 5 m l のフラスコに入れた 1 0 % (v / v) のウシ血清、2 m M の L - グルタミン、1 0 0 I U / m l のペニシリンおよび 1 0 0 μ g / m l のストレプトマイシンを含むダルベッコ変法イーグル培地 (D M E M) で培養する。1 0 % (v / v) のウシ血清、2 m M の L - グルタミン、1 0 0 I U / m l のペニシリンおよび 1 0 0 μ g / m l のストレプトマイシンを含有する高グルコース D M E M においてマトリゲルでコーティングされた 9 6 ウェルプレート内で細胞を 2 日間増殖させることによって、細胞接着および内分泌の分化を開始させる。

【0604】

2 日目に、培地を除去し、予め温めた洗浄緩衝液 (リン酸緩衝食塩水) で細胞を 1 回洗浄する。洗浄溶液を除去し、S C F A もしくは試験化合物または両方の組み合わせを、0 . 1 % (v / v) のウシ血清を含む高グルコース D M E M に所望の濃度で添加し、3 7 ° C で 2 時間インキュベートする。上澄みを容器に回収する。無細胞上澄みを用いて、製造業者の推奨に従って (A L P C O N 社)、G L P - 1 特異的 E L I S A アッセイキットで G L P - 1 量を評価する。

【0605】

正常なラットまたはマウスおよび高脂肪食を与えたマウスからの脂肪細胞における化合物活性を評価するための生体外アッセイ

実験段階の全体にわたって、雄のマウス C 5 6 B l a c k 6 を M a k r o l o n 社製 I V 型群飼ケージ (5 6 × 3 5 × 2 0 c m ³) に収容する。動物ケージの敷わらを 1 週間に 1 回変える。動物は、1 2 / 1 2 時間の明暗周期 (午後 8 時 3 0 に照明をおとす)、2 2 + / - 2 ° C の温度および 5 0 + / - 5 % の相対湿度で、1 0 匹の動物群として収容する。動物を 1 週間順化させた。全段階において、標準的な食事または脂肪からの高エネルギー食 (R e s e a r c h D i e t s 社、ニュージャージー州ニューブランズウィック) と水道水を無制限に与える。調査時に動物は 1 6 週齢である。

【0606】

高脂肪食に応答したマウスのみを維持するために、生体外調査を行う前に、これらのマウスの空腹時血糖を測定する。

【0607】

単離した脂肪細胞におけるグルコース取り込みアッセイ

頸椎脱臼によって動物を屠殺し、精巢上体の脂肪体を除去し、3 7 ° C / 1 2 0 r p m で約 5 0 分間コラゲナーゼ緩衝液で消化させた。消化物をガーゼで濾過して脂肪細胞を回収し、これを洗浄し、1 % B S A、2 0 0 n M のアデノシンおよび 2 m M のグルコースを含むクレブスーリングル H E P E S (K R H) 緩衝液に再懸濁する。

【0608】

単離した脂肪細胞を、グルコース非含有 K R H 緩衝液で洗浄し、3 0 % になるまで再懸濁する。次いで、脂肪細胞を、インスリン (1 0 n M) の存在下もしくは非存在下で、いずれかの試験化合物 (3 0 μ M、1 0 μ M および 1 μ M) と共に 3 7 ° C / 8 0 r p m で 3 0 分間インキュベートする。2 - デオキシグルコースおよび 2 - デオキシ-D - [1 - ³ H] - グルコース (³ H - 2 - D O G) を添加し、インキュベーションを 1 0 分間続ける。次いで、サイトカラシン b を添加して反応を停止させた後、フタル酸ジノニルによって遠心分離して、脂肪細胞を回収する。シンチレーションによって、³ H - 2 - D O G 取り込みを測定した。2 つの独立した実験では、各データ点を三つ組で調査する。

【0609】

単離した脂肪細胞における脂肪分解アッセイ

単離した脂肪細胞を、K R H緩衝液に5%になるまで希釈し、試験化合物（30 μ M、10 μ Mおよび1 μ M）を37℃/120 rpmで30分間前処理する。前処理後、イソプレナリン（1 μ M）を脂肪細胞に添加した後、37℃/150 rpmで30分間インキュベートする。反応物を氷の上に置き、グリセリンキナーゼおよびグリセロール-3-リン酸脱水素酵素および/または非エステル型脂肪酸（NEFA）によって触媒された反応物中のグリセリン分解によるNADH⁺の生成について、緩衝液を分光測光法でアッセイする。2つの独立した実験では、各データ点を三つ組で調査する。

【0610】

例示としての上記方法によれば、化合物番号1、2、4、5、8、10、11および13は、正常なラットからの脂肪細胞においてイソプレナリンで誘発された脂肪分解を阻害する（図1）。

【0611】

齧歯類糖尿病モデルにおける化合物活性を評価するための生体内アッセイ

遺伝的齧歯類モデル：

肥満症およびインスリン抵抗性を伴うT2D齧歯類モデルを開発した。疾患の病態生理学を理解するため、および候補治療用化合物を試験するために、マウスではdb/dbおよびob/obならびにブッカーラットではfa/faなどの遺伝的モデルを開発した。Jackson Laboratory社によって開発されたホモ接合体動物C57ブラック/6-db/dbマウスは、肥満、高血糖、高インシュリン性およびインスリン抵抗性であり（J Clin Invest, 1990, 85:962-967）、ヘテロ接合体は、痩せていて正常血糖である。db/dbモデルでは、マウスは、年齢と共に徐々にインスリン減少症を発症し、これは、糖濃度の制御が不十分な場合にヒトT2Dの後期段階に一般に観察される特徴である。このモデルはヒトT2Dに類似しているため、本化合物を、限定されるものではないが、血漿グルコースおよびトリグリセリドの低下など活性について試験する。ブッカー（fa/fa）ラットは、深刻な肥満、高インシュリン性およびインスリン抵抗性であり、fa/fa突然変異は、マウスdb突然変異に相当するラットであってもよい。

【0612】

遺伝子操作された肥満の糖尿病マウス（db/db）（雄、7~9週齢）を、22℃で50%の相対湿度の標準的な実験室条件下に収容し、ピュリーナ（Purina）齧歯類用固形飼料の食餌と水を無制限に与え続ける。治療前に、各動物の尾静脈から血液を回収し、ワンタッチ式ベーシックグルコース監視システム（one touch basic glucose monitor system）（Lifescan社）を用いて血中グルコース濃度を測定する。250~500 mg/dlの血漿グルコース濃度を有するマウスを使用する。各治療群は、調査の開始時に各群のグルコース濃度の平均が等しくなるように分散させた数匹のマウスで構成する。本発明の化合物、食塩水または無関係な化合物をマウスに静脈内（i.v）投与するために、イソフルラン麻酔を用いて挿入された微小浸透圧ポンプによってdb/dbマウスに投与する。その後、間隔をおいて尾静脈から血液を採取し、血中グルコース濃度を分析する。群間の有意差（本発明の化合物を食塩水で処理したものと比較する）を、スチューデントt検定を用いて評価する。

【0613】

ob/obまたは肥満マウスは、食べ過ぎで著しく肥満な高インシュリン性および高血糖のレプチン欠乏性マウスである。このマウスは、2型糖尿病の動物モデルである。そのようなモデルは、経口グルコース負荷試験（OGTT）のために使用することができる。全部で16匹の雄のob/obマウス（6週齢）をHarlan社から入手した。動物単位に達したら、標準的な固形飼料を含む供給装置が取り付けられた齧歯類用ケージ1つにつき4匹のマウスを収容した。マウスは、制御された温度条件（22~24℃）下に、12/12時間の明暗周期（06:00~18:00時に光）の中に置いた。2日目の午前8時00分~午前9時00分の間に食後血中グルコースおよび体重を測定した。食後血糖

値（2日目）に従って、動物を2つの群に無作為化した。血中グルコースおよび体重が平均に最も近い16匹のマウスを、以下の群：1群：ビヒクル、経口、2日に1回（ $n = 8$ ）および2群：本発明の化合物、経口、2日に1回（ $n = 8$ ）に割り当てた。

【0614】

1日目は、投与の初日である。動物に、午前7時00分と午後4時00分に、本発明の化合物を28日間投与した。27日目の夕方に、食物を取り出し、マウスをクリーンなケージに移した。OGTTが行れるまで、その後の17時間マウスを絶食させた。－15分時点で、（グルコース分析装置を用いて）血糖を測定し、本発明の化合物またはビヒクルを動物に投与した。0分時点で、血糖を再度測定し、グルコースを強制経口投与した（ 1 g/k g のグルコース）。次いで、15、30、45、60および120分時点で血中グルコースを測定した。次いで、－15分～120分時点の血糖曲線下面積（AUC）を計算した（Graph Padソフトウェア）。本発明の化合物によって誘発されたAUC阻害率を以下のように計算した：AUC阻害率： $[1 - (\text{AUC化合物} / \text{AUCビヒクル})] * 100$ 。

10

【0615】

上記アッセイで試験した場合、化合物1は、40%のAUC阻害率を示し、これにより、化合物1が糖尿病動物モデルの血中グルコース濃度を有意に減少させることができることが分かった（図2Aおよび図2B）。

【0616】

高脂肪食飼育マウス：

20

このモデルは、最初に1988年にSurvitらによって紹介された。静脈内グルコース負荷試験によって決定されたように、このモデルはインスリン抵抗性を伴い、かつインスリン抵抗性に対する膵島の補償が不十分であることが分かっている。従って、このモデルは、新規な治療の開発のために、耐糖能異常（IGT）および2型糖尿病の病態生理学の調査で使用されている。

【0617】

C57BL/6Jマウスを、12/12時間の明暗周期で、温度制御された部屋（22℃）の中に維持する。到着から1週間後に、マウスを2つの群に分け、高脂肪食を最大12ヶ月間与えるか、普通食を連続的に与えた。カロリーに基づいて、高脂肪食は、ラードからの58%の脂肪、25.6%の炭水化物および16.4%のタンパク質（合計23.4 kJ/g）からなり、普通食は、11.4%の脂肪、62.8%の炭水化物および25.8%のタンパク質（合計12.6 kJ/g）を含む。食物摂取および体重を1週間に1回測定し、指示された時点で、麻酔した非絶食マウスからの眼窩内球後血管網から血液試料を採取する。

30

【0618】

静脈内グルコース負荷試験（IVGTT）のために、4時間絶食させたマウスを7.2 mg/kgのフルアニソン/フェンタニルおよび15.3 mg/kgのミダゾラムで麻酔する。その後、球後（眼窩内）毛管網から血液試料を採取した後、d-グルコース（ 1 g/k g ）を尾静脈内に静脈内注射する（容積負荷 10 l/g ）。注射から1、5、10、20、50および75分後にさらなる血液試料を採取する。すぐに4℃で遠心分離した後、血漿を分離し、分析まで－20℃で保存する。経口グルコース負荷試験（OGTT）のために、16時間絶食させた麻酔したマウスに、胃に挿入した胃管（外径1.2 mm）を通して150 mgのグルコースを強制投与する。グルコースの投与から0、15、30、60、90および120分後に血液試料を採取し、上記のように処理する。

40

【0619】

化合物の投与：5週齢のマウスに、高脂肪食または通常食を8週間与える。4週間後、マウスに、飲料水に入れた本発明の化合物（ 0.3 mg/ml 、この量は最適化のために変更することができる）をさらに与える。対照群には、化合物を含んでいない水道水を与える。さらに4週間後、上記のように、マウスにOGTTを行う。

【0620】

50

インスリンおよびグルコースの測定：E L I S A アッセイキットを用いて、インスリンを酵素で測定する（L i n c o R e s e a r c h 社、ミズーリ州セントチャールズ）。グルコースオキシダーゼ法によって血漿グルコースを測定する。

【0621】

齧歯類モデルにおける化合物の抗肥満症活性を評価するための生体内アッセイ

マウスの食物摂取および体重の急性変化：

雄の C 5 7 B L / 6 N 野生型マウスの体重を測定し、光周期の暗期開始の約 3 0 分前に、ビヒクルまたは試験化合物を雄のマウスに強制経口投与する。投与後、暗期に無制限でマウスに食餌を与える。光周期の暗期の開始の 5 分前に、予め計量した一定分量の非常に美味な中高脂肪食を、ケージのフードホッパーに供給し、光周期の暗期の開始から 2 時間

10

【0622】

食餌性肥満症（D I O）ラットにおける急性調査：

急性実験のために、C h a r l e s R i v e r L a b o r a t o r i e s 社からの雄の D I O の S D ラットを、適度に高脂肪（3 2 % k c a l）で高スクロース（2 5 % k c a l）の食餌で 4 週齢から育てる。1 2 週齢で動物を使用し、1 2 / 1 2 時間の明暗周期で維持する。試験化合物およびビヒクル投与のために、ラットを群（n = 6 / 群）に無作為化する。投与から 1 7 時間後にラットの体重を測定して、一晩の体重増加に対する効果を決定する。暗期の開始の 1 時間前に、試験化合物を所望の量で経口もしくは皮下投与する。粉末状の食物をフードカップ内に供給し、1 8 時間にわたって 5 分間隔で連続的に

20

【0623】

食餌性肥満症ラットにおける慢性調査：

1 4 日間の慢性実験のために、雄の D I O の S D ラットを上記のように入手する。1 5 週齢で動物を使用し、1 2 / 1 2 時間の明暗周期で維持する。ビヒクルの強制経口投与または皮下投与経路を用いて、ベースライン測定の 4 日前にラットを投与に慣らせる。その後、強制経口投与または皮下投与によって、ビヒクルまたは化合物を動物に毎日投与する。暗期の 1 時間前に試験化合物またはビヒクルを 1 4 日間投与する。調査の 5 日前および 1 4 日間の調査終了時に、二重エネルギー X 線濃度測定（D E X A s c a n）によって身体組成を測定する。毎日の終点としては、体重および食物摂取が挙げられる。

30

【0624】

齧歯類モデルにおける化合物の抗脂肪分解作用を評価するための生体内アッセイ

雄の C 5 7 B L / 6 N 野生型を、食餌および水に自由にアクセスできる状態で、恒温（2 2 ~ 2 5 °C）下、1 2 / 1 2 時間の明暗周期で維持した部屋の中に 1 ケージにつき 1 匹で収容する。試験化合物の抗脂肪分解作用を覚醒マウスで調査する。実験での使用前に動物を一晩絶食させた。実験の当日、動物を代謝ケージに入れ、そのまま放置して、1 ~ 2 時間おいて環境に順応させた。眼窩内球後血管網からの血液試料を指示された時点で採取する。1 % クエン酸ナトリウム食塩水を用いて線を洗い流す。治療前の血液試料を各動物から得て、遊離脂肪酸（F F A）およびトリグリセリド（T G）のベースライン値を決定する。各異なる一連の実験のために、強制経口投与、皮下注射、静脈注射または腹腔内注射によって試験化合物を投与する。血液試料は、トリグリセリドおよびグリセリンの測定のために、ヘパリンでプレコートし予め冷却した管（2 0 0 μ l の血液、L i - ヘパリン、S a r s t e d t 社）の中に、血漿遊離脂肪酸の測定のために、三カリウム E D T A を添加したフッ化ナトリウム（2 0 0 μ l の血液、K₃ - E D T A、1 . 6 m g / m l + 1 % N a F、S a r s t e d t 社）の中に回収する。この管を湿った氷の上に置き、処理を中断させる。血液試料を、4 °C で 1 5 分間 4 0 0 0 × g で遠心分離し、得られた血漿をコーティングしていない管に移し、分析まで - 8 0 °C で保存する。F F A および T G の測定のために、市販のキット（W a k o C h e m i c a l s 社）を用いて血漿を 4 °C で解凍

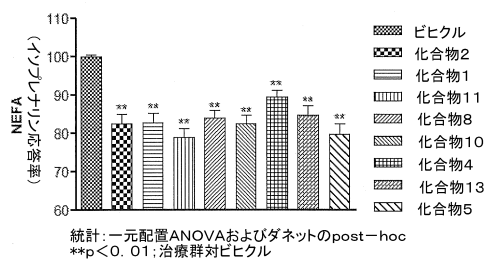
40

【0625】

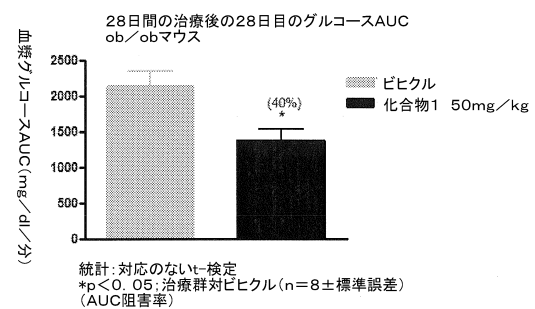
50

本発明の実施形態を例示および説明してきたが、これらの実施形態によって本発明の全ての可能な形態を例示および説明するものではない。むしろ、本明細書に使用されている言葉は、限定的なものではなく説明のための言葉であり、本発明の趣旨および範囲から逸脱せずに様々な変形が可能であることが理解される。

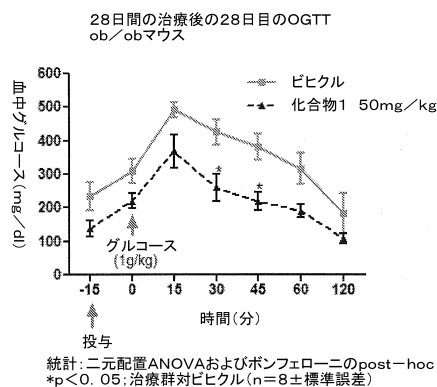
【図 1】



【図 2 B】



【図 2 A】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/10	(2006.01)	C 0 7 D 409/10	
C 0 7 D 403/10	(2006.01)	C 0 7 D 403/10	
C 0 7 D 417/10	(2006.01)	C 0 7 D 417/10	
C 0 7 D 403/12	(2006.01)	C 0 7 D 403/12	
C 0 7 D 401/12	(2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 213/64	(2006.01)	C 0 7 D 213/64	
C 0 7 D 239/34	(2006.01)	C 0 7 D 239/34	
C 0 7 D 239/52	(2006.01)	C 0 7 D 239/52	
C 0 7 D 237/16	(2006.01)	C 0 7 D 237/16	
C 0 7 C 311/08	(2006.01)	C 0 7 C 311/08	
C 0 7 C 255/57	(2006.01)	C 0 7 C 255/57	
A 6 1 K 31/401	(2006.01)	A 6 1 K 31/401	
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4155	(2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4196	(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454	(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/4192	(2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 P 3/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/06	(2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A 6 1 P 3/08	(2006.01)	A 6 1 P 3/08	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(31)優先権主張番号 61/376,013

(32)優先日 平成22年8月23日(2010.8.23)

(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

(72)発明者 パルク, ジュリエン

フランス国, エフー５９３００ ヴァレンシエンヌ, ７７ ルー ジャン バール

審査官 小川 由美

- (56)参考文献 国際公開第2004/062553 (WO, A1)
国際公開第2009/003009 (WO, A1)
特表2005-506954 (JP, A)
国際公開第93/020099 (WO, A1)
米国特許出願公開第2009/0123480 (US, A1)
特表平06-509331 (JP, A)
Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003年, 11, 3611-3619
TETRAHEDRON, 2008年, 64(32), 7498-7503
STN Registry file [online], RN 1026448-79-2, 1025913-05-6
Journal of Organic Chemistry, 2002年, 67(12), 4261-4274
Journal of the American Chemical Society, 2002年, 124(11), 2474-2484
Journal of Organic Chemistry, 1999年, 64(9), 3312-3321
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997年, 7(17), 2205-2210
Journal of Physical Chemistry B, 2009年, 113(35), 12148-12153
Biopolymers, 2000年, 53, 249-256

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07C, C07D, A61K
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)