

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2009年12月10日(10.12.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/148052 A1

(51) 国際特許分類:

C07C 311/18 (2006.01) A61P 17/14 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01) C07C 311/29 (2006.01)
A61K 31/197 (2006.01) C07C 311/41 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01) C07D 213/36 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01) C07D 213/55 (2006.01)
A61K 31/235 (2006.01) C07D 213/79 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01) C07D 213/83 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) C07D 333/24 (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) C07D 333/34 (2006.01)
A61P 5/20 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/060060

(22) 国際出願日: 2009年6月2日(02.06.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

61/058985 2008年6月5日(05.06.2008) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化成ファーマ株式会社 (Asahi Kasei Pharma Corporation) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小川 雅巳 (OGAWA Masami) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP). 北川 和彦 (KITAGAWA Kazuhiko) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP). 白橋 浩光 (SHIRAHASHI Hi-

romitsu) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP). 栗林 里実 (KURIBAYASHI Satomi) [JP/JP]; 〒1018101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 川口 義雄, 外 (KAWAGUCHI Yoshio et al.); 〒1020094 東京都千代田区紀尾井町7番1号 上智紀尾井坂ビル 川口国際特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

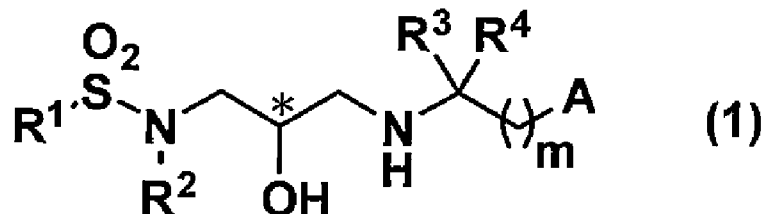
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: SULFONAMIDE COMPOUND AND APPLICATION THEREOF

(54) 発明の名称: スルホンアミド化合物及びその用途



(57) Abstract: Disclosed is a sulfonamide compound represented by general formula (1) that can be used as an effective component in a CaSR antagonist that is extremely effective in preventing and/or treating bone diseases, such as osteoporosis. Said compound has excellent PTH secretion promoting effects. Said compound is useful as a medically effective component for preventing and/or treating osteoporosis or bone fractures, hypoparathyroidism, or other bone diseases.

(57) 要約: 骨粗鬆症を始めとする骨疾患の予防及び／又は治療に極めて有効なCaSRアンタゴニストの有効成分として利用可能な、下記一般式(1)で示されるスルホンアミド化合物が提供される。該化合物は、優れたPTH分泌促進作用を有している。また、該化合物は、骨粗鬆症や骨折、副甲状腺機能低下症等の骨疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

WO 2009/148052 A1

明 細 書

発明の名称： スルホンアミド化合物及びその用途

技術分野

[0001] 本発明は新規なスルホンアミド化合物に関する。さらに詳しく述べれば、医薬の有効成分として有用なスルホンアミド化合物の用途に関する。

背景技術

[0002] 骨粗鬆症は「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大している疾患」と定義される。骨折は四肢骨の骨幹端部や脊椎に好発し、特に大腿骨頸部骨折、脊椎椎体圧迫骨折、橈骨遠位端骨折、及び上腕骨近位端骨折は骨粗鬆症における４大骨折と位置付けられる。骨粗鬆症に伴う骨折はその骨脆弱性のために一般に治療の際の整復が困難であり、骨接合術を施しても十分な固定性が得られ難いという問題がある。また、骨折に伴って全身の廃用が容易に進行し、筋力低下、関節拘縮、褥創、痴呆、尿路感染症、心肺機能低下など多様且つ重篤な合併症を起こしやすい。さらに、廃用性骨萎縮も同時に進行して骨粗鬆症が一層重症化するという悪循環に陥りやすい。

[0003] このように骨粗鬆症に伴う骨折は、患者の生命の質（ＱＯＬ）を低下させ、生命予後にも大きな影響を与えると共に、介護負担、医療費用の増大など極めて深刻な社会問題となっている。従って、骨粗鬆症に対する治療の目標は、骨形成を速やかに促進させることで骨量を増やし、骨折を予防することにある。

[0004] これまでに骨粗鬆症の予防剤及び／又は治療剤として、エストロゲン製剤、ラロキシフェンなどの選択的エストロゲン受容体調節薬（ＳＥＲＭ）、エルカトニンなどのカルシトニン製剤、アレンドロネートなどのビスホスホネート製剤などが臨床的に使用されてきた。これらの多くは骨リモデリングにおける骨吸収を抑制して骨密度を増加させるが、近年、骨形成を積極的に促進し、喪失した骨構造を修復させる副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）製剤の優れた薬効が注目されている。

[0005] すなわち既存の椎体骨折を有する閉経後骨粗鬆症患者を対象に、PTH（ $20\mu\text{g}$ ）を平均19ヶ月間連日皮下投与した結果、腰椎骨密度で9.7%（プラセボ投与群では1.1%）、大腿骨頸部で2.8%（プラセボ投与群では-0.7%）の増加が認められ、一方、新規椎体骨折発生頻度は65%抑制、非椎体骨折発生頻度も53%抑制されていた〔非特許文献1〕。ビスホスホネートやラロキシフェンなどの骨吸収抑制薬の椎体骨折抑制効果が3-4年間の投与で50%程度であることを考えると、PTHによる骨折抑制効果は、極めて強力であると考えられる。実際、閉経後骨粗鬆症患者を対象にしたPTH（ $20\mu\text{g}$ 連日皮下注）とアレンドロネート（ALN； 10mg 連日経口投与）の比較試験において、投与18ヵ月後の腰椎骨密度は、ALN投与群では5.5%の増加率であったのに対して、PTH投与群では10.3%の増加率が認められ〔非特許文献2〕、既存薬にはない強力な薬効が実証されている。しかしながらPTH製剤は、ペプチド製剤であるため毎日皮下注射する必要がある、高齢者が多い骨粗鬆症患者への投与方法としては必ずしも利便性の高いものではない。このため投与頻度を週1回にした製剤の開発〔非特許文献3〕、経鼻投与製剤の開発〔非特許文献4〕など、投薬のコンプライアンス、患者の利便性を上げるための様々な試みが行なわれている。カルシウム感知受容体アンタゴニストの探索研究もそのうちのひとつである。

[0006] カルシウム感知受容体（Calcium-sensing Receptor：CaSR）は副甲状腺におけるPTHの分泌調節に必須の分子として1993年にクローニングされたG蛋白共役型受容体である。細胞外カルシウム（Ca）によるCaSRの活性化はGq蛋白の賦活化を通じてPTHの分泌を抑制する〔非特許文献5〕。このため逆にCaSR機能を抑制することにより、PTH分泌を促進する薬剤が創製できると考えられ、実際、初めてのCaSRアンタゴニストがGowenらによって報告された〔非特許文献6〕。GowenらはNPS2143と呼ばれるCaSRアンタゴニストをラットに単回経口投与したところ血中PTH濃度が持続的に増加すること

を確認した。彼等はさらにNPS 2143を骨粗鬆症モデルラット（卵巣摘出ラット）に8週間連日経口投与したところ、骨形態計測学的手法で評価された骨形成は亢進していたが、骨密度には殆ど影響が見られないことを認めた。一方、NPS 2143とエストロゲンを併用させた場合には、NPS 2143単独投与で見られた骨吸収の亢進は抑制されており、エストロゲン単独投与群と比べても、著しく高い骨密度増加作用が確認された。一般にPTHの間歇投与は骨密度を増加させるのに対し、PTHの持続投与は骨密度を低下させると考えられている〔非特許文献7〕。従って、NPS 2143単独投与で骨密度増加作用が見られなかったのは、本化合物による血中PTH濃度増加作用が持続したことに拠ると考察された。以上より理想的なCaSRアンタゴニストとは、NPS 2143とは異なって一過的な血中PTH濃度増加作用を持つことが望ましい。加えて理想的なCaSRアンタゴニストは、細胞毒性、変異原性、薬物相互作用などのない、優れた安全性を持つことも必須条件であるが、現時点において医薬品として承認されたCaSRアンタゴニストは存在しない。

[0007] 本発明の化合物と同様の作用を有する化合物としては、以下の特許文献に記載された化合物が知られているが、いずれも本発明の化合物とは構造上の特徴が異なる。

先行技術文献

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Neer RM. ら、N. Engl. J. Med. 344. 1434-1441. 2001.

非特許文献2：McClung MR. ら、Arch. Intern. Med. 165. 1762-1768. 2005.

非特許文献3：Miki T. ら、J. Bone Mineral Metab. 22. 569-576. 2004.

非特許文献4：Matsumoto T. ら、Osteoporosis Int. 17. 1532-1538. 2006.

非特許文献5: Brown EM. ら、Nature. 366. 575-580. 1993.

非特許文献6: Gowen M. ら、J. Clin. Invest. 105. 1595-1604. 2000.

非特許文献7: Uzaawa T. ら、Bone 16. 477-484. 1995.

特許文献

[0009] 特許文献1: 国際公開第WO97/37967号パンフレット

特許文献2: 国際公開第WO02/14259号パンフレット

特許文献3: 国際公開第WO04/69793号パンフレット

特許文献4: 国際公開第WO04/106296号パンフレット

特許文献5: 国際公開第WO04/041775号パンフレット

特許文献6: 国際公開第WO04/017908号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の課題は、骨粗鬆症を始めとする骨疾患の予防及び／又は治療に極めて有効なCaSRアンタゴニストの有効成分として利用可能な新規化合物を提供することである。また、本発明の別の課題は、該化合物を有効成分として含有する医薬を提供することである。

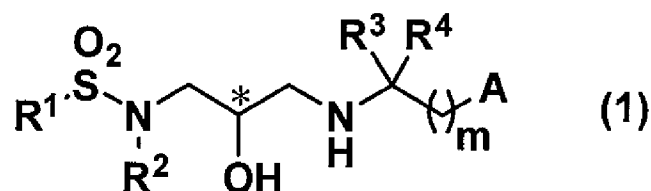
課題を解決するための手段

[0011] 前記課題を解決するために、本発明者らはCaSRの機能を抑制する物質を鋭意探索した結果、新規化合物である後記一般式(1)で示されるスルホンアミド化合物が優れたPTH分泌促進作用を有していること、及び該化合物が骨粗鬆症や骨折、副甲状腺機能低下症等の骨疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

[0012] すなわち、本発明は以下に関するものである。

< 1 > 下記一般式 (1) :

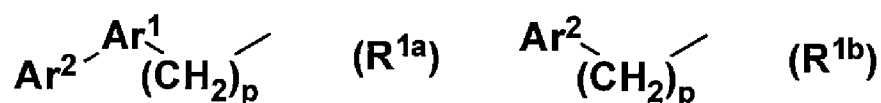
[0013] [化1]



[式中、Aは置換されてもよいアリール基を示し；

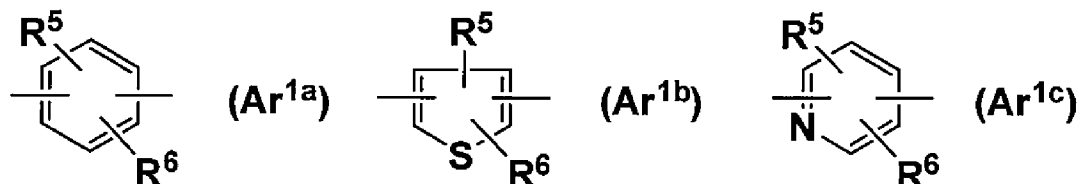
R¹は下記一般式 (R^{1a}) および (R^{1b}) :

[0014] [化2]



[一般式 (R^{1a})、および (R^{1b}) 中、Ar¹は下記一般式 (Ar^{1a})、(Ar^{1b}) または (Ar^{1c}) :

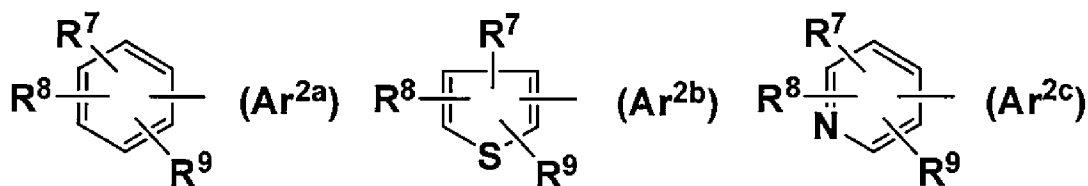
[0015] [化3]



[式中R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、またはシアノ基を示す。] を示し；

Ar²は下記一般式 (Ar^{2a})、(Ar^{2b})、または (Ar^{2c}) :

[0016] [化4]



[式中R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、

置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、 SOCH_3 基、 SO_2CH_3 基、低級アシル基、または R^7 と R^8 が一つになって $-\text{COOCH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を示し；

R^9 は水素原子または $-\text{J}-\text{COOR}^{10}$ を示し；Jは共有結合、炭素数1から5までのいずれかである置換されてもよいアルキレン、炭素数2から5までのいずれかである置換されてもよいアルケニレン、または炭素数2から5までのいずれかである置換されてもよいアルキニレンを示し、該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンは化学的に許容される任意の1つの炭素原子が酸素原子、硫黄原子、 NR^{11} 、 CONR^{11} 、または NR^{11}CO に置換されてもよく； R^{11} は水素原子、低級アルキル基を示し； R^{10} は水素原子または低級アルキル基を示す。]を示し；

pは0または1を示す。]を示し；

R^2 は水素原子または低級アルキル基を示し；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して低級アルキル基または一つになって炭素数2から6までのいずれかであるアルキレンを示し；

*は不斉炭素を示し；

mは1～3のいずれかの整数を示す。]

で表される化合物またはその塩。

<2> Aが置換されてもよいフェニル、置換されてもよいチオフェン-1-イル、ナフタレン-2-イル、または2,3-ジヒドロインデン-2-イルであり、 R^2 、 R^3 および R^4 が、メチル基であり、m=1である<1>に記載の化合物またはその塩。

<3> Aが、フェニル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよいチオフェン-1-イル、または置換されてもよいピリジン-1-イルであり、 R^2 、 R^3 および R^4 が、メチル基であり、m=3である<1>に記載の化合物またはその塩。

<4> R^7 および R^8 がそれぞれ独立して水素原子、フッ素原子、塩素原子

、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基またはトリフルオロメトキシ基である<1>～<3>のうちいずれか1に記載の化合物またはその塩。

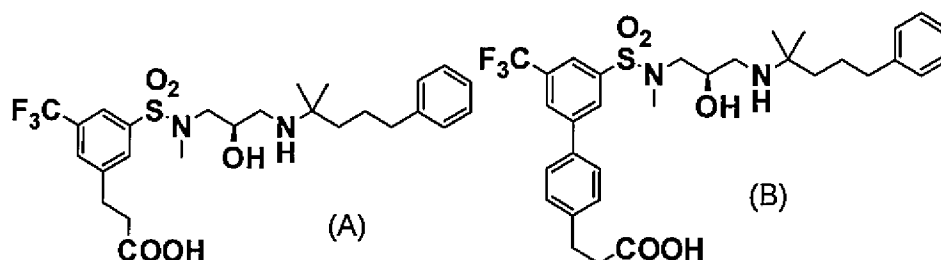
<5> R^9 が $CH_2CH_2COOR^{10}$ 、 $CH_2CH_2CH_2COOR^{10}$ または $CH=CHCOOR^{10}$ である<1>～<4>のうちいずれか1に記載の化合物またはその塩。

<6> R^1 が(R^{1a})であり、 $p=0$ であり、 Ar^1 が(Ar^{1a})または(Ar^{1b})であり、 R^5 が水素原子または塩素原子であり、 R^6 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である、<1>～<5>のうちいずれか1に記載の化合物またはその塩。

<7> R^1 が(R^{1b})であり、 $p=0$ であり、 Ar^2 が(Ar^{2a})または(Ar^{2b})であり、 R^7 が水素原子、塩素原子、またはフッ素原子であり、 R^8 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である、<1>～<5>のうちいずれか1に記載の化合物またはその塩。

<8> 下記(A)または(B)の式で表される化合物またはその塩。

[0017] [化5]



を提供する。

[0018] 本発明の別の観点からは、<9> 上記の一般式(1)で表される化合物又は薬学上許容されるその塩を有効成分として含有する医薬が提供される。上記の医薬は、PTH分泌促進剤として用いることができる。本発明の医薬は、骨疾患の予防及び／又は治療に適応可能であり、例えば、骨粗鬆症、骨軟

化症、線維性骨炎、無形成骨、透析性骨症、副甲状腺機能低下症、多発性骨髄腫などの腫瘍に起因する骨量減少症、ステロイドなどの薬剤投与に起因する骨量減少症、炎症に起因する骨量減少症及び関節炎、歯周病、癌骨転移、高カルシウム血症、骨ページェット病、硬直性脊椎炎、骨形成不全症、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損など）、骨折、再骨折、慢性関節リウマチ、並びに変形性関節症等の予防及び／又は治療剤として有用であり、さらにはその類似疾患における関節組織の破壊等の予防及び／又は治療にも有用である。

また、本発明の医薬は、外科的医療行為の際に骨再生促進剤として使用することが可能であり、例えば医療行為として例示される関節置換術、脊柱管修復術（脊椎融合術、脊柱管固定術、後方腰椎椎体間固定術（P L I F）、後側方腰椎固定術（P L F）、経椎間孔腰椎椎体間固定術（T L I F）など）、脊柱管拡大術、骨切り術、骨延長術、歯科再建術、頭蓋欠損補填術、頭蓋形成術、骨性支持による腸骨スパーサー固定術、異種間骨移植術、同種間骨移植術、自家骨移植術、又は骨移植代替療法、さらに原発性悪性腫瘍又は骨転移巣の外科摘出後の骨修復術及び／又は骨再建術等における骨再生促進剤としての適応が可能である。

さらに、本発明の医薬は、血中P T H濃度を増加させることによって改善し得る、種々の疾患に対する適応が可能であり、例えば、特発性副甲状腺機能低下症、変形性脊椎症、好中球減少症、血小板減少症、疥癬、脱毛症等の予防及び／又は治療剤として有用である。

[0019] 本発明のさらに別の観点からは、

< 1 0 > P T H分泌促進剤である< 9 >に記載の医薬。

< 1 1 > 骨疾患の予防及び／又は治療のために用いる< 9 >に記載の医薬。

< 1 2 > 骨疾患が原発性骨粗鬆症及び／又は続発性骨粗鬆症である< 1 1 >に記載の医薬。

< 1 3 > 骨疾患が骨折及び／又は再骨折である< 1 1 >に記載の医薬。

< 1 4 > 骨疾患が、骨軟化症、線維性骨炎、無形成骨、透析性骨症、副甲状腺機能低下症、多発性骨髄腫などの腫瘍に起因する骨量減少症、ステロイドなどの薬剤投与に起因する骨量減少症、炎症に起因する骨量減少症及び関節炎、歯周病、癌骨転移、高カルシウム血症、骨ページェット病、硬直性脊椎炎、骨形成不全症、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損など）、慢性関節リウマチ、変形性関節症、又は関節組織の破壊である< 1 1 >に記載の医薬。

< 1 5 > 外科的医療行為の際の、骨再生促進のために用いる< 9 >に記載の医薬。

< 1 6 > 外科的医療行為が骨修復術及び／又は骨再建術である< 1 5 >に記載の医薬。

< 1 7 > 外科的医療行為が、関節置換術、脊柱管修復術（脊椎融合術、脊柱管固定術、後方腰椎椎体間固定術（P L I F）、後側方腰椎固定術（P L F）、経椎間孔腰椎椎体間固定術（T L I F）など）、脊柱管拡大術、骨切り術、骨延長術、歯科再建術、頭蓋欠損補填術、頭蓋形成術、骨性支持による腸骨スパーサー固定術、異種間骨移植術、同種間骨移植術、自家骨移植術、骨移植代替療法、原発性悪性腫瘍、又は骨転移巣の外科摘出後の骨修復術若しくは骨再建術である< 1 5 >に記載の医薬。

< 1 8 > 血中P T H濃度を増加させることによって改善し得る疾患の予防及び／又は治療のために用いる< 1 0 >に記載の医薬。

< 1 9 > 血中P T H濃度を増加させることによって改善し得る疾患が、特発性副甲状腺機能低下症、変形性脊椎症、好中球減少症、血小板減少症、疥癬、脱毛症である< 1 8 >に記載の医薬。

< 2 0 > < 1 >から< 8 >のいずれか 1 に記載の化合物又は薬学上許容されるその塩を有効成分として含むカルシウム感知受容体アンタゴニスト。が提供される。

発明の効果

[0020] 本発明の化合物は、遊離状又はその塩の形でヒトや動物に投与した場合、

強力なPTH分泌促進作用を有しており、例えば骨粗鬆症や骨折、副甲状腺機能低下症等の骨疾患の予防及び／又は治療のための医薬や、外科的医療行為の際に骨再生を促進するための医薬等の有効成分として有用である。

発明を実施するための形態

[0021] 本発明について、以下具体的に説明する。

本明細書において、炭素原子を単に“C”で、水素原子を“H”で、酸素原子を“O”で、イオウ原子を“S”で、窒素原子を“N”、またホウ素原子を“B”で表すことがある。またカルボニル基を単に“—CO—”で、カルボキシル基を“—COO—”で、スルフィニル基を“—SO—”で、スルホニル基を“—SO₂—”で、エーテル結合を“—O—”で、チオエーテル結合を“—S—”で表すことがある（この場合の“—”は結合を表す）。

[0022] 本明細書においては特に断らない限り、ハロゲン原子として、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が例示される。ハロゲン原子として好ましくは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子が挙げられ、フッ素原子または塩素原子がより好ましい。特に好ましくはフッ素原子である。塩素原子が特に好ましい別の態様もある。

[0023] アルキル基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、またはそれらの組み合わせである飽和炭化水素基が挙げられ、低級アルキル基が好ましい。本明細書において、「低級」とは、ある官能基を構成する炭素数が例えば1から6までのいずれかであることを意味している。低級アルキル基としては、例えば炭素数1から6までのいずれかであるアルキル基が好ましく、炭素数1から3までのいずれかであるアルキル基が特に好ましい。アルキル部分を有する他の置換基（例えばアルコキシ基など）の該アルキル部分についても同様である。

炭素数1から3までのいずれかであるアルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、またはシクロプロピル基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数4から6までのいずれかであるアルキル基としては、例えばn-ブチル基、イソブチル基、s-ブチル基、

t-ブチル基、シクロブチル基、シクロプロピルメチル基、n-ペンチル基、シクロペンチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、n-ヘキシル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルエチル基、またはシクロペンチルメチル基等が好適な例として挙げられる。アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、またはイソプロピル基が特に好ましい。

[0024] アルケニル基としては、例えば1個または2個以上の二重結合を含む低級アルケニル基等が挙げられ、1個の二重結合を含む低級アルケニル基が好ましい。低級アルケニル基としては、例えば炭素数2から5までのいずれかであるアルケニル基が好ましく、炭素数2から4までのいずれかであるアルケニル基が特に好ましい。炭素数2から4までのいずれかであるアルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、プロペニル基、ブチリデン基、ブト-1-エニル基、ブト-2-エニル基、またはブト-3-エニル基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数5のアルケニル基としては、例えばペンチリデン基、ペント-1-エニル基、ペント-2-エニル基、ペント-3-エニル基、またはペント-4-エニル基等が好適な例として挙げられる。アルケニル基としては、例えばビニル基、アリル基、またはプロペニル基がより好ましく、ビニル基、またはアリル基がさらに好ましく、アリル基が特に好ましい。ビニル基が特に好ましい別の態様もある。

[0025] アルキニル基としては、例えば1個または2個以上の三重結合を含む低級アルキニル基等が挙げられ、1個の三重結合を含む低級アルキニル基が好ましい。低級アルキニル基としては、例えば炭素数2から5までのいずれかであるアルキニル基が好ましい。具体的には、エチニル基、プロプ-1-イニル基、プロプ-2-イニル基、ブト-1-イニル基、ブト-2-イニル基、ブト-3-イニル基、ペント-1-イニル基、ペント-2-イニル基、ペント-3-イニル基、またはペント-4-イニル基等が好適な例として挙げられ、エチニル基、プロプ-2-イニル基、またはブト-3-イニル基がより好ましく、エチニル基、またはプロプ-1-イニル基がさらに好ましく、エ

チニル基が特に好ましい。

[0026] アルコキシ基としては、例えば直鎖状、分枝状、環状、またはそれらの組み合わせである飽和アルキルオキシ基が挙げられ、低級アルコキシ基が好ましい。低級アルコキシ基としては、例えば炭素数 1 から 6 までのいずれかであるアルコキシ基が挙げられるが、炭素数 1 から 4 までのいずれかであるアルコキシ基が好ましい。炭素数 1 から 4 までのいずれかであるアルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、シクロプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*s*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基、シクロブトキシ基、またはシクロプロピルメトキシ基等が好適な例として挙げられ、さらに炭素数 5 または 6 のアルコキシ基としては、例えば *n*-ペンチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロプロピルエチルオキシ基、シクロブチルメチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロプロピルプロピルオキシ基、シクロブチルエチルオキシ基、またはシクロペンチルメチルオキシ基等が好適な例として挙げられる。

[0027] 置換されてもよいアルキル基における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、アルコキシ基、カルボキシ基、シアノ基、飽和ヘテロ環基、アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、等が好適な例として挙げられ、水酸基、またはハロゲン原子がより好ましく、水酸基、メトキシ基またはフッ素原子がさらに好ましく、水酸基が特に好ましい。フッ素原子が特に好ましい別の態様もある。

置換されてもよいアルキル基としては、例えば前述したアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、およびメトキシメチル基を加えた群から選ばれる 1 つの基が好ましく、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、またはメトキシメチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0028] 置換されてもよいアルケニル基における置換基、置換されてもよいアルキニル基における置換基としては、例えば上記の置換されてもよいアルキル基における置換基と同様である。

置換されてもよいアルケニル基としては、例えば前述したアルケニル基としての好適な例が好ましく、置換されてもよいアルキニル基としては、例えば前述したアルキニル基としての好適な例が好ましい。

[0029] 置換されてもよいアルコキシ基における置換基としては、例えば上記の置換されてもよいアルキル基における置換基と同様であるが、特に、1個以上のハロゲン原子が好ましい。

置換されたアルコキシ基としては、例えば1個以上のハロゲン原子で任意に置換されたアルコキシ基が好ましく、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された炭素数1から4のいずれかであるアルコキシ基が好ましい。2個以上のハロゲン原子で置換されている場合には、該ハロゲン原子は同一でも異なってもよい。

置換されてもよいアルコキシ基としては、例えば前述した炭素数1から6までのいずれかであるアルコキシ基の好適な例に、モノフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、または2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、前述した炭素数1から6までのいずれかであるアルコキシ基の好適な例にトリフルオロメトキシ基、及び2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基を加えた群から選ばれる1つの基が特に好ましい。

[0030] アリール環としては、例えば単環式芳香族環または縮合多環式芳香族環等が挙げられる。ここで定義される単環式芳香族環または縮合多環式芳香族環には、部分的に不飽和である単環または縮合二環式の炭素環および複素環なども包含される。アリール環は炭化水素環であってもよいが、炭素原子以外の環構成原子として、例えば、窒素原子、硫黄原子、及び酸素原子からなる群から選ばれる1種または2種以上のヘテロ原子を1個以上、例えば1～3個を含んでいてもよい。

[0031] 該単環式芳香族環としては、例えば単環式芳香族炭化水素あるいはヘテロ原子を1個または2個以上含む単環式芳香族複素環などが挙げられる。例えば、ベンゼン環、あるいはヘテロ原子を1個または2個以上含む5または6員環の芳香族複素環が挙げられる。5または6員環芳香族複素環としては、具体的には、チオフェン、ピリジン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピリダジン、イソチアゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、またはフラザン等が好適な例として挙げられる。

[0032] 該縮合多環式芳香族環としては、例えば縮合多環式芳香族炭化水素あるいはヘテロ原子を1個または2個以上含む縮合多環式芳香族複素環などが挙げられる。縮合多環式芳香族炭化水素としては、例えば炭素数9～14個のいずれかである縮合多環式、すなわち、2または3環式芳香族炭化水素が挙げられ、具体例としては、例えばナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、アズレン、インデン、インダン、2, 3-ジヒドロインデン、フルオレン、フェナントレン、9, 10-ジヒドロフェナントレン、またはアントラセン等が好適な例として挙げられる。縮合多環式芳香族複素環としては、例えばヘテロ原子を1個以上、例えば1～4個を含む9～14員、好ましくは9または10員の縮合多環式芳香族複素環などが挙げられ、具体例としては、例えばベンゾフラン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、ベンゾチオフェン、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト〔2, 3-b〕チオフェン、キノリン、イソキノリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、3, 4-ジヒドロイソキノリン、1, 2-ジヒドロキノリン、3, 4-ジヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、インドール、インドリン、イソインドリン、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノ

リン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミド、またはチオキサンテン等が好適な例として挙げられる。

[0033] アリール基としては、例えば単環式芳香族基または縮合多環式芳香族基等が挙げられ、上記に説明したアリール環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基を例示することができる。

該単環式芳香族基としては、例えば単環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。単環式芳香族基の具体例としては、フェニル基、チエニル基（2-または3-チエニル基）、ピリジル基（2-, 3-または4-ピリジル基）、フリル基（2-または3-フリル基）、チアゾリル基（2-, 4-または5-チアゾリル基）、オキサゾリル基（2-, 4-または5-オキサゾリル基）、ピラゾリル基（1-, 3-または4-ピラゾリル基）、2-ピラジニル基、ピリミジニル基（2-, 4-または5-ピリミジニル基）、ピロリル基（1-, 2-または3-ピロリル基）、イミダゾリル基（1-, 2-または4-イミダゾリル基）、ピリダジニル基（3-または4-ピリダジニル基）、3-イソチアゾリル基、3-イソオキサゾリル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル基、または1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適な例として挙げられる。

[0034] 該縮合多環式芳香族基としては、例えば2~4個、好ましくは2または3個の環からなる縮合多環式芳香族環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の残基が挙げられる。

縮合多環式芳香族基の具体例としては、例えば1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレン-1-イル基、アズレン-5-イル基、テトラヒドロナフチル基（置換位置は1, 2, 5, または6位）、1-インデニル基、2-インデニル基、2, 3-ジヒドロインデン-1-イル基、2, 3-ジヒドロインデン-2-イル基、2, 3-ジヒドロインデン-5-イル基、2-アンスリル基、キノリル基（2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-キノリル基）、イソキノリル基（1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル基）、1, 2-ジヒドロイソキノリル基または1, 2, 3,

4-テトラヒドロイソキノリル基（置換位置はイソキノリル基と同様である。）、インドリル基（1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル基）、イソインドリル基（1-, 2-, 4-または5-イソインドリル基）、フタラジニル基（1-, 5-または6-フタラジニル基）、キノキサリニル基（2-, 3-または5-キノキサリニル基）、ベンゾフラニル基（2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル基）、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-1-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-1-イル基、2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、ベンゾチアゾリル基（2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル基）、ベンズイミダゾリル基（1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリル基）、フルオレニル基（1-, 2-, 3-または4-フルオレニル基）、またはチオキサントニル基等が好適な例として挙げられる。

[0035] 置換されてもよいアリール基における置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シアノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、等が好適な例として挙げられ、水酸基、ハロゲン原子、アルキル基またはアルコキシ基がより好ましく、水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはメトキシ基がさらに好ましく、フッ素原子、塩素原子、またはメチル基が特に好ましい。置換基が2以上存在する場合、その置換基は同一であっても異なってもよい。置換されてもよいアリール基における置換基の数は1～3個が例示され、1個または2個が好ましい。

[0036] アルキレンとしては、例えば、直鎖状、分岐状、環状、またはそれらの組み合わせである、炭素数1から6までのいずれかである飽和炭化水素からなる二価の基である。炭素数1から3までのいずれかであるアルキレンが好ましく、炭素数4から6までのいずれかであるアルキレンが好ましい別の態様もある。直鎖状のアルキレンまたは分岐状のアルキレンが好ましく、直鎖状のアルキレンが特に好ましい。具体的には、メチレン、エチレン、プロパン

ー1, 3-ジイル、n-ブタン-1, 4-ジイル、n-ブタン-2, 4-ジイル、n-ペンタン-1, 5-ジイル、n-ペンタン-2, 5-ジイル、n-ヘキサン-1, 6-ジイル等が挙げられ、メチレン、エチレン、またはプロパン-1, 3-ジイルが好ましい例として挙げられ、メチレンまたはエチレンが特に好ましい例として挙げられる。

[0037] 置換されてもよいアルキレンにおける置換基としては、例えば前述したアルキル基としての好適な例にトリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、及び2-ヒドロキシエチル基を加えた群から選ばれる1つの基が好ましく、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、または2-ヒドロキシエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。

[0038] アルケニレンとは、前記アルキレンにおいて、例えば1個または2個以上の二重結合を含む二価の基であり、1個の二重結合を含む低級アルケニレンが好ましい。低級アルケニレンとしては例えば、炭素数2から5までのいずれかであるアルケニレンが好ましく、炭素数2から4までのいずれかであるアルケニレンが特に好ましい。炭素数2から4までのいずれかであるアルケニレンとしては例えば、エチレン-ジイル、プロペン-ジイル、ブテン-ジイル、1, 3-ブタジエン-ジイル等が好適な例として挙げられる。具体的には、エチレン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 2-ジイル、プロペン-1, 3-ジイル、1-ブテン-1, 2-ジイル、1-ブテン-1, 3-ジイル、1-ブテン-1, 4-ジイル、2-ブテン-2, 4-ジイル、1, 3-ブタジエン-1, 4-ジイル、1-ペンテン-1, 2-ジイル、1-ペンテン-1, 3-ジイル、1-ペンテン-1, 4-ジイル、1-ペンテン-1, 5-ジイル、2-ペンテン-2, 5-ジイル等が挙げられ、二重結合における立体化学としては、シス、トランスいずれであってもよい。好ましい立体化学としてはトランスが挙げられる。

[0039] 置換されてもよいアルケニレンにおける置換基としては、例えば上記の置

換されてもよいアルキレンにおける置換基と同様であるが、メチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、メチル基が特に好ましい。トリフルオロメチル基が好ましい別の態様もある。

[0040] アルキニレンとは、前記アルキレンにおいて、例えば三重結合を1個または2個以上の三重結合を含む二価の基であり、1個の三重結合を含む低級アルキニレンが好ましい。低級アルキニレンとしては例えば、炭素数2から5までのいずれかであるアルキニレンが好ましく、炭素数2のアルキニレンが特に好ましい。具体的にはアセチレンージイル、プロピンージイル、1-ブチン-1, 4-ジイル、2-ブチン-1, 4-ジイル、1-ペンチン-1, 5-ジイル、2-ペンチン-1, 5-ジイル、3-ペンチン-1, 5-ジイル等が挙げられる。

[0041] 置換されてもよいアルキニレンにおける置換基としては、例えば、アルキル等が挙げられ、独立して1または2個置換することができる。

[0042] アシル基とは、例えばアルキルカルボニル基を示すが、アルキルカルボニル基のアルキル部分については前記のアルキル基と同様である。低級アシル基とは炭素数2から6までのいずれかであるアシル基を示し、炭素数2から4までのいずれかが好ましい。アルキルカルボニル基としては、例えばアセチル基、プロパノイル基、1-メチルプロパノイル基、シクロプロパンカルボニル基、ブタノイル基、1-メチルプロパノイル基、2-メチルプロパノイル基、1, 1-ジメチルプロパノイル基、シクロブタンカルボニル基、ペンタノイル基等が挙げられる。アセチル基、プロパノイル基が好適な例として挙げられる。

[0043] 置換されてもよいアミノ基における置換基としては、例えば、水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アシル基、アルキルスルホニル基、またはアリールスルホニル基が例示される。置換されてもよいアミノ基としてアミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、アセチルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、またはp-トルエンスルホニルアミノ基等が挙げられ

、アミノ基、メチルアミノ基、またはジメチルアミノ基が好ましく、アミノ基が特に好ましい。

[0044] Aは置換されてもよいアリール基として定義されるが、アリール基として、前記のアリール基が挙げられ、フェニル、置換されてもよいフェニル、ナフタレン-2-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル、5-フルオロチオフェン-2-イル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル、2, 3-ジヒドロイソインドール-2-イル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、2-フルオロピリジン-4-イル、3-フルオロピリジン-4-イルが好ましく、置換されてもよいフェニルが特に好ましい。フェニル基が特に好ましい、ナフタレン-2-イルが特に好ましい、2-フルオロフェニルが特に好ましい、チオフェン-2-イルが特に好ましい、チオフェン-3-イルが特に好ましい、あるいは2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルが特に好ましい別の態様もある。置換されてもよいフェニル基の置換基は前記の置換されてもよいアリール基の場合と同様であるが、メチル基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メトキシ基が好ましく、メチル基、フッ素原子、塩素原子が特に好ましい。フッ素原子が特に好ましい、塩素原子が特に好ましい、あるいはメチル基が特に好ましい別の態様もある。置換基の数は特に限定されないが1～3個が好ましく、1または2個が特に好ましい。置換基が2以上の場合、置換基は同一であっても異なってもよい。置換基の位置は特に限定されないが、 $-(CH_2)_m-$ との接続部位よりメタまたはパラ位が好ましく、その両方が置換されていることが特に好ましい。メタ位が特に好ましい、またはパラ位が特に好ましい別の態様もある。オルト位が特に好ましい別の態様もある。置換されてもよいフェニル基として3-フルオロ-4-メチルフェニル、4-クロロ-3-フルオロフェニル、2-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、4-イソプロピルフェニル、4-イソプロピル-3-フルオロフェニルが

好ましい。3-フルオロ-4-メチルフェニルが特に好ましい、4-クロロ-3-フルオロフェニルが特に好ましい、2-クロロフェニルが特に好ましい、2-フルオロフェニルが特に好ましい、3-フルオロフェニルが特に好ましい、4-フルオロフェニルが特に好ましい、4-イソプロピルフェニルが特に好ましい、あるいは4-イソプロピル-3-フルオロフェニルが特に好ましい別の態様もある。

[0045] R^1 は前記一般式 (R^{1a}) または (R^{1b}) として定義されるが、一般式 (R^{1a}) が特に好ましい。一般式 (R^{1b}) が特に好ましい別の態様もある。

[0046] 一般式 (R^{1a}) における Ar^1 は前記の一般式 (Ar^{1a})、(Ar^{1b}) または (Ar^{1c}) として定義されるが、一般式 (Ar^{1a}) が特に好ましい。また、一般式 (Ar^{1b}) が特に好ましい、あるいは一般式 (Ar^{1c}) が特に好ましい別の態様もある。(Ar^{1a}) の $(CH_2)_p$ および Ar^2 との接続位置は特に限定されないが、 $(CH_2)_p$ との接続に対してメタ、またはパラ位に Ar^2 が接続するのが好ましく、特にメタ位に接続するのが好ましい。パラ位が好ましい別の態様あるいはオルト位が好ましい別の態様もある。(Ar^{1b}) の $(CH_2)_p$ および Ar^2 との接続位置は特に限定されないが、(Ar^{1b}) と $(CH_2)_p$ との接続が2位で Ar^2 が5位に接続するのが好ましい。(Ar^{1b}) と $(CH_2)_p$ との接続が2位で Ar^2 が4位に接続するのが好ましい別の態様もある。(Ar^{1c}) の $(CH_2)_p$ および Ar^2 との接続位置は特に限定されないが、(Ar^{1c}) のN原子に対して $(CH_2)_p$ との接続が3位で Ar^2 との接続が5位に接続するのが好ましい。

[0047] 一般式 (R^{1a}) または一般式 (R^{1b}) における Ar^2 は前記の一般式 (Ar^{2a})、一般式 (Ar^{2b}) または一般式 (Ar^{2c}) として定義されるが、一般式 (Ar^{2a}) が特に好ましい。また、一般式 (Ar^{2b})、あるいは一般式 (Ar^{2c}) が特に好ましい別の態様もある。(Ar^{2b}) の $(CH_2)_p$ または Ar_1 との接続位置は特に限定されないが、2位が好ましい。(Ar^{2c}) の $(CH_2)_p$ または Ar_1 との接続位置は特に限定されないが、2位または3位が好ましく、特に2位が好ましい。一般式 (R^{1a}) または一般式 (R^{1b}) にお

ける p は 0 または 1 として定義されるが、0 が好ましい。

[0048] 一般式 (R^{1a}) として 3-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-2'-イル、3-カルボキシビフェニル-2'-イル、3-カルボキシ-5-ニトロビフェニル-2'-イル、2-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-カルボキシビフェニル-3'-イル、4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-カルボキシ-4-メチルビフェニル-3'-イル、3-メチル-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-フルオロ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-アミノ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-クロロ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、2-フルオロ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-(2, 3-ジヒドロ-7-カルボキシベンゾフラン-5-イル) フェニル、4-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-3'-イル、4-カルボキシエチルビフェニル-3'-イル、3-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-3'-イル、5-アミノ-3-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-カルボキシ-5-ニトロビフェニル-3'-イル、2-アミノ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、4-カルボキシ-2-ニトロビフェニル-3'-イル、3-(N-(3-カルボキシプロピオニル) アニリン-4-イル) フェニル、3-メトキシメチル-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-カルボキシ-6-フルオロビフェニル-3'-イル、3-ヒドロキシ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3, 5-ジフルオロ-4-カルボキシビフェニル-3'-イル、3-(2-カルボキシチオフエン-5-イル) フェニル、3-(N-(2-カルボキシエチル) 安息香酸アミド-4-イル) フェニル、3-(N-カルボキシメチルアニリン-4-イル) フェニル、2-カルボキシビフェニル-4'-イル、3-カルボキシビフェニル-4'-イル、4-カルボキシビフェニル-4'-イル、3-カルボキシ-4-メチルビフェニル-4'-イル、3-メチル-4-カルボキシビフェニル-4'-イル、3-アミノ-4-カルボキシビフェニル-4'-イル、4-カルボキシ-2-フルオロビフェニル-4'-イル、4-(2, 3-ジヒドロ-7-カルボキシベンゾフ

ラン-5-イル) フェニル、4-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-4'-イル、4-(2-カルボキシエチル) ビフェニル-4'-イル、3-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-4'-イル、3-カルボキシ-5-ニトロビフェニル-4'-イル、2-アミノ-4-カルボキシビフェニル-4'-イル、2-ニトロ-4-カルボキシビフェニル-4'-イル、4-(N-(3-カルボキシプロピオニル) アニリン-4-イル) フェニル、2-(2-カルボキシルビニル) ビフェニル-4'-イル、3-フルオロ-4-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-4'-イル、3-ヒドロキシ-4-カルボキシビフェニル-4'-イル、4-カルボキシメチルチオビフェニル-4'-イル、3, 5-ジフルオロ-4-カルボキシビフェニル-4'-イル、4-カルボキシメチルビフェニル-3'-イル、3-カルボキシメチルビフェニル-3'-イル、((4-カルボキシ-3-メチル) ビフェニル-2'-イル) メチル、(4-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-2'-イル) メチル、(4-(2-カルボキシエチル) ビフェニル-2'-イル) メチル、(3-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-2'-イル) メチル、(3-フルオロ-5-カルボキシビフェニル-2'-イル) メチル、(4-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-3'-イル) メチル、(4-(2-カルボキシエチル) ビフェニル-3'-イル) メチル、(3-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-3'-イル) メチル、(4-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-4'-イル) メチル、(4-(2-カルボキシエチル) ビフェニル-4'-イル) メチル、(3-(2-カルボキシビニル) ビフェニル-4'-イル) メチル、2-エトキシカルボニルビフェニル-3'-イル、3-メチル-4-メトキシカルボニルビフェニル-3'-イル、3-エトキシカルボニル-5-フルオロビフェニル-3'-イル、4-(N-(3-エトキシカルボニルプロピオニル) 安息香酸アミド-4-イル) フェニル、3-(N-エトキシカルボニルメチルアニリン-4-イル) フェニル、3-エトキシカルボニルビフェニル-3'-イル、4-(2-エトキシカルボニルエチル) ビフェニル-3'-イル、4-エトキシカルボニルメチルビフェ

ニル-3'-イル、3-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-トリフルオロメチル-3'-イル、4-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-トリフルオロメチル-3'-イル、3-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-フルオロ-3'-イル、4-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-フルオロ-3'-イル、3-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-クロロ-3'-イル、4-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-クロロ-3'-イル、3-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-エチル-3'-イル、4-(2-カルボキシエチル)ビフェニル-5-エチル-3'-イルが例示される。

- [0049] 一般式 (R^{1b}) として2-カルボキシフェニル、3-カルボキシフェニル、4-カルボキシフェニル、2-(2-カルボキシエチル)フェニル、3-(2-カルボキシエチル)フェニル、4-(2-カルボキシエチル)フェニル、2-(2-カルボキシビニル)フェニル、3-(2-カルボキシビニル)フェニル、4-(2-カルボキシビニル)フェニル、3-カルボキシ-5-トリフルオロフェニル、3-カルボキシメチル-5-トリフルオロメチルフェニル、3-(2-カルボキシエチル)-5-トリフルオロメチルフェニル、3-(2-カルボキシビニル)-5-トリフルオロメチルフェニル、3-(2-カルボキシエチル)-5-クロロフェニル、3-(2-カルボキシビニル)-5-クロロフェニル、3-(2-カルボキシエチル)-5-フルオロフェニル、3-(2-カルボキシビニル)-5-フルオロフェニル、3-(2-カルボキシエチル)-5-メチルフェニル、3-(2-カルボキシビニル)-5-メチルフェニル、3-(2-カルボキシエチル)-5-エチルフェニル、3-(2-カルボキシビニル)-5-エチルフェニル、3-(2-カルボキシエチル)-5-トリフルオロメトキシフェニル、3-(2-カルボキシビニル)-5-トリフルオロメトキシフェニル、4-(2-カルボキシエチル)-3-トリフルオロメチルフェニル、4-(2-カルボキシビニル)-3-トリフルオロメチルフェニル、4-(2-カルボキシエチル)-3-フルオロフェニル、4-(2-カルボキシビニル)-3-フルオロ

フェニル、4-（2-カルボキシエチル）-3-クロロフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-3-クロロフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-3-メチルフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-3-メチルフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2-トリフルオロメチルフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-2-トリフルオロメチルフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2-フルオロフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-2-フルオロフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2-クロロフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-2-クロロフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2-メチルフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-2-メチルフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2-エチルフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-2-エチルフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2-トリフルオロメトキシフェニル、4-（2-カルボキシビニル）-2-トリフルオロメトキシフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2, 6-ジクロロフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-2, 5-ジフルオロフェニル、2-（2-カルボキシエチル）-4-トリフルオロフェニル、2-（2-カルボキシエチル）-5-トリフルオロフェニル、5-（2-カルボキシエチル）-2-メトキシフェニル、5-（2-カルボキシビニル）-2-メトキシフェニル、4-（2-カルボキシエチル）-5-クロロチオフェン-2-イル、4-（3-カルボキシプロピル）-5-クロロチオフェン-2-イル、3-カルボキシメチルチオ-5-トリフルオロフェニル、3-（2-カルボキシエチル）チオ-5-トリフルオロフェニル、3-（2-カルボキシ-1-メチルエチル）-5-トリフルオロメチルフェニル、3-（2-カルボキシ-1-メチルビニル）-5-トリフルオロメチルフェニル、3-（3-カルボキシ-1-メチルプロピル）-5-トリフルオロメチルフェニル、3-〔（2-カルボキシエチル）エチニル〕-5-トリフルオロメチルフェニル、3-〔（3-カルボキシプロピル）エチニル〕-5-トリフルオロメチルフェニル、4-（3-カルボキシプロピル）-3-トリフルオロメチルフェニル、4-（3-カルボキシメチルビニル）

ル) - 3-トリフルオロメチルフェニル、3-(3-カルボキシプロピル) - 5-トリフルオロメチルフェニル、3-(3-カルボキシプロピル) - 5-フルオロフェニル、3-(3-カルボキシプロピル) - 5-クロロフェニル、3-(3-カルボキシプロピル) - 5-メチルフェニル、3-(3-カルボキシプロピル) - 5-エチルフェニル、3-(3-カルボキシプロピル) - 5-トリフルオロメトキシフェニル、4-(3-カルボキシプロピル) - 3-フルオロフェニル、4-(3-カルボキシプロピル) - 3-クロロフェニル、4-(3-カルボキシプロピル) - 3-エチルフェニル、4-(3-カルボキシプロピル) - 2-エチルフェニル、4-[(2-カルボキシエチル)ビニル] - 3-トリフルオロメチルフェニル、4-(2-カルボキシブチニル) - 3-トリフルオロメチルフェニル、4-[(2-カルボキシエチル-1, 1-ジメチル)ビニル] - 3-トリフルオロメチルフェニルが例示される。

[0050] 一般式(A^{r1a})、一般式(A^{r1b})または一般式(A^{r1c})におけるR⁵およびR⁶は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、またはシアノ基として定義されるが、水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基が好ましく、水素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基が特に好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。塩素原子が特に好ましい別の態様もある。R⁵およびR⁶の組合せとして、R⁵とR⁶が共に水素原子、R⁵が水素原子でR⁶がハロゲン原子、またはR⁵が水素原子でR⁶がメチル基の組合せが好ましく、R⁵とR⁶が共に水素原子の組合せが特に好ましい。R⁵が水素原子でR⁶がメチル基の組合せが好ましい別の態様もある。R⁵が水素原子でR⁶がフッ素原子が好ましい別の態様もある。R⁵が水素原子でR⁶が塩素原子が好ましい別の態様もある。R⁵が水素原子でR⁶がエチル基が好ましい別の態様もある。R⁵が水素原子でR⁶がトリフルオロメチル基が好ましい別の態様もある。R⁵が水素原子でR⁶

がトリフルオロメトキシ基が好ましい別の態様もある。 R^5 と R^6 が共にクロロ基が好ましい別の態様もある。一般式(A r^{1a})としては(CH₂)_pに接続する炭素原子を1位とした場合、フェニルー1, 2-ジイル、フェニルー1, 3-ジイル、フェニルー1, 4-ジイル、2-メチルフェニルー1, 4-ジイル、2-メチルフェニルー1, 5-ジイル、3-メチルフェニルー1, 4-ジイル、3-メチルフェニルー1, 5-ジイル、2-エチルフェニルー1, 4-ジイル、2-エチルフェニルー1, 5-ジイル、3-エチルフェニルー1, 4-ジイル、3-エチルフェニルー1, 5-ジイル、2-トリフルオロメチルフェニルー1, 4-ジイル、2-トリフルオロメチルフェニルー1, 5-ジイル、3-トリフルオロメチルフェニルー1, 4-ジイル、3-トリフルオロメチルフェニルー1, 5-ジイル、2-フルオロフェニルー1, 4-ジイル、2-フルオロフェニルー1, 5-ジイル、3-フルオロフェニルー1, 4-ジイル、3-フルオロフェニルー1, 5-ジイル、2-クロロフェニルー1, 4-ジイル、2-クロロフェニルー1, 5-ジイル、3-クロロフェニルー1, 4-ジイル、3-クロロフェニルー1, 5-ジイル、2, 4-ジフルオロフェニルー1, 5-ジイル、2-トリフルオロメトキシフェニルー1, 4-ジイル、2, 6-ジクロロフェニルー1, 4-ジイル、2, 5-ジフルオロフェニルー1, 4-ジイル、3-トリフルオロメチルー1, 6-ジイル、4-トリフルオロメチルー1, 6-ジイル、2, 4-ジクロロメチルー1, 6-ジイルが例示される。一般式(A r^{1b})としては(CH₂)_pに接続する炭素原子を2位とした場合、チオフェン-2, 5-ジイル、5-クロロチオフェン-2, 4-ジイル、5-トリフルオロメチルチオフェン-2, 4-ジイルが例示される。一般式(A r^{1c})としてはピリジン-3, 5-ジイルが例示される。

[0051] 一般式(A r^{2a})、(A r^{2b})または(A r^{2c})における R^7 および R^8 はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、SOCH₃基、SO₂CH₃基、低級アシル基、また

は R^7 と R^8 が一つになって $-COOCH_2-$ および $-CH_2CH_2O-$ として定義されるが、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、ニトロ基、またはアミノ基が好ましく、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基が特に好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が好ましく、フッ素原子が特に好ましい。塩素原子が特に好ましい別の態様もある。臭素原子が特に好ましい別の態様もある。 R^7 および R^8 の好ましい組合せとして、共に水素原子、 R^7 が水素原子で R^8 が水酸基、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メトキシ基、ニトロ基、またはアミノ基のいずれかである場合が好ましく、 R^7 と R^8 が共に水素原子が特に好ましい。 R^7 が水素原子で R^8 が水酸基が好ましい別の態様もある。 R^7 が水素原子で R^8 がフッ素原子が好ましい別の態様もある。 R^7 が水素原子で R^8 が塩素原子が好ましい別の態様もある。 R^7 が水素原子で R^8 がメチル基が好ましい別の態様もある。 R^7 が水素原子で R^8 がエチル基が好ましい別の態様もある。 R^7 が水素原子で R^8 がトリフルオロメチル基が好ましい別の態様もある。 R^7 が水素原子で R^8 がトリフルオロメトキシ基が好ましい別の態様もある。 R^7 と R^8 が共にフッ素原子が好ましい別の態様もある。 R^7 と R^8 が共に塩素原子が好ましい別の態様もある。

[0052] 一般式 ($A r^{2a}$) または一般式 ($A r^{2b}$) における R^9 は水素原子、 $-J-COOR^{10}$ として定義されるが、 $-J-COOR^{10}$ が好ましい。

[0053] J は共有結合、炭素数1から5のいずれかである置換されてもよいアルキレン、炭素数2から5のいずれかである置換されてもよいアルケニレン、または炭素数2から5のいずれかである置換されてもよいアルキニレンを示し、該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンは化学的に許容される任意の1つの炭素原子が酸素原子、硫黄原子、 NR^{11} 、 $CONR^{11}$ 、または $NR^{11}CO$ に置換されてもよいとして定義されるが、 J は共有結合、メチレン、エチレン、プロパン-1, 3-ジイル、 n -ブタン-1, 4-ジイル、 n -ペ

ンタン-1, 5-ジイル、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2-$ 、 $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ が好ましく、Jは共有結合、メチレン、エチレンが特に好ましい。Jは共有結合が特に好ましい別の態様もある。Jはメチレンが特に好ましい別の態様もある。Jはエチレンが特に好ましい別の態様もある。Jはプロパン1, 3-ジイルが特に好ましい別の態様もある。

[0054] R^{11} は水素原子または低級アルキル基として定義されるが、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、またはt-ブチル基が好ましく、水素原子、メチル基、またはエチル基が特に好ましい。 R^{11} はメチル基が特に好ましい別の態様、 R^{11} はエチル基が特に好ましい別の態様もある。

[0055] R^{10} は水素原子または低級アルキル基として定義されるが、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、およびt-ブチル基が好ましく、水素原子、メチル基、およびエチル基が特に好ましい。 R^{10} は水素原子が特に好ましい別の態様、 R^{10} はメチル基が特に好ましい別の態様、 R^{10} はエチル基が特に好ましい別の態様もある。

[0056] R^2 は水素原子または低級アルキル基として定義されるが、低級アルキル基が好ましい。低級アルキル基のうちメチル基またはエチル基がより好ましく、メチル基が特に好ましい。水素原子が好ましい別の態様もある

[0057] R^1 および R^2 の組合せとして、一般式(R^{1a})と水素原子、一般式(R^{1b})と水素原子、一般式(R^{1a})と低級アルキル基、一般式(R^{1b})と低級ア

ルキル基、一般式 (R^{1a}) とメチル基、一般式 (R^{1b}) とメチル基、一般式 (R^{1a}) とエチル基、または一般式 (R^{1b}) とエチル基の組合せが好ましく、一般式 (R^{1a}) とメチル基の組合せが特に好ましい。一般式 (R^{1b}) とメチル基の組合せも特に好ましい。一般式 (R^{1a}) と水素原子の組合せ、または一般式 (R^{1b}) と水素原子の組合せが好ましい別の態様もある。

[0058] R^3 および R^4 はそれぞれ独立して低級アルキル基または一つになって炭素数 2 から 6 のいずれかであるアルキレンとして定義されるが、 R^3 と R^4 が共にメチル基の組合せが特に好ましい。 R^3 と R^4 が一つになってエチレンの組み合わせが好ましい別の態様もある。 R^3 と R^4 が一つになってプロパン-1, 3-ジイルの組み合わせが好ましい別の態様もある。

[0059] m は 1 ~ 3 のいずれかである整数として定義されるが、1 または 3 が好ましく、1 が特に好ましい。3 が特に好ましい別の態様もある。

[0060] 一般式 (1) で示される化合物において、* で示される炭素原子は不斉炭素である。この不斉炭素の立体配置としては、S 配置又は R 配置が例示され、R 配置が好ましい。該不斉炭素に基づく光学的に純粋な任意の光学異性体、各光学異性体の任意の混合物、又はラセミ体はいずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物は、置換基の種類に応じてさらに 1 または 2 以上の不斉炭素を有する場合があるが、上記の特定の不斉炭素以外の立体配置は特に限定されず、任意の立体配置が例示される。これら 1 または 2 以上の不斉炭素に基づく純粋な形態の光学異性体またはジアステレオ異性体等の立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体等はいずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物がオレフィン性の二重結合を有する場合又は環状構造を有する場合には、二以上の立体異性体が存在する場合があるが、純粋な形態の任意の立体異性体又は立体異性体の任意の混合物はいずれも本発明の範囲に包含される。さらに、一般式 (1) で表される本発明の化合物の中には互変異性体として存在しうるものもあるが、互変異性体の存在は当業者に自明であり、互変異性体はいずれも本発明の範囲に包含される。

[0061] プロドラッグとしては、生体内で化学的または生化学的に加水分解されて本発明の化合物を再生するものを言う。例えば、一般式（１）で示される化合物がカルボキシル基を有する場合には、そのカルボキシル基が適当なエステルに変換された化合物が挙げられる。このエステルの具体例としては、メチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、*n*-ペンチルエステル、*n*-ヘキシルエステル、*p*-バロイルオキシメチルエステル、アセチルオキシメチルエステル、シクロヘキシルアセチルオキシメチルエステル、１-メチルシクロヘキシルカルボニルオキシメチルエステル、エチルオキシカルボニルオキシ-１-エチルエステル、又はシクロヘキシルオキシカルボニルオキシ-１-エチルエステル等が挙げられる。

[0062] 一般式（１）で示される化合物は塩として存在する場合もある。塩の種類は特に限定されず、酸付加塩または塩基付加塩のいずれであってもよく、分子内対イオンの形態をとっていてもよい。塩としては薬学的に許容されるものが好ましい。薬学的に許容しうる塩を形成する酸及び塩基の種類は当業者には周知であり、例えば *B e r g e* らが *J. P h a r m. S c i.*, 1-19 (1977) に記載しているもの等を挙げることができる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素酸塩、リン酸塩、又はリン酸水素酸塩等の鉱酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、メタンサルホン酸塩、エタンサルホン酸塩、又は *p*-トルエンサルホン酸塩等の有機酸塩を含む。一個以上の置換基が酸性部分を含有する場合、塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩又はカリウム塩等のアルカリ金属の塩、マグネシウム塩又はカルシウム塩等のアルカリ土類金属の塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、プロカイン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、又はトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩、或いはア

ルギニン塩、リジン塩、オルニチン塩、セリン塩、グリシン塩、アスパラギン酸塩、又はグルタミン酸塩等のアミノ酸の付加塩等を挙げることができる。

- [0063] 一般式 (1) における置換基の組合せは特に限定されないが、例えば、
- (a-1) R^2 が水素原子であり、 R^3 、 R^4 がそれぞれメチルである化合物
 - (a-2) R^2 、 R^3 、 R^4 がそれぞれメチルである化合物
 - (a-3) R^2 がメチルで R^3 と R^4 がひとつになってエチレンである化合物
 - (a-4) R^2 がメチルで R^3 と R^4 がひとつになってプロパン-1, 3-ジイルである化合物
 - (b-1) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A がフェニルである化合物
 - (b-2) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A がナフタレン-2-イルである化合物
 - (b-3) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A が 2, 3-ジヒドロインデン-2-イルである化合物
 - (b-4) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A が 3-フルオロ-4-メチルフェニルである化合物
 - (b-5) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A が 4-クロロ-3-フルオロフェニルである化合物
 - (b-5) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A が 3-フルオロ-4-イソプロピルフェニルである化合物
 - (b-6) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A がチオフェン-2-イルである化合物
 - (b-7) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A がチオフェン-3-イルである化合物
 - (b-8) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A が 2-フルオロフェニルである化合物
 - (b-9) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、A が 3-フルオロ

フェニルである化合物

(b-10) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、Aが4-フルオロフェニルである化合物

(b-11) (a-1) ~ (a-4) のいずれかにおいて、Aがジフルオロフェニルである化合物

(c-1) (b-1) ~ (b-11) のいずれかにおいて、 A_{r^2} が $A_{r^{2a}}$ である化合物

(c-2) (b-1) ~ (b-11) のいずれかにおいて、 A_{r^2} が $A_{r^{2b}}$ である化合物

(c-3) (b-1) ~ (b-11) のいずれかにおいて、 A_{r^2} が $A_{r^{2c}}$ である化合物

(d-1) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 および R^8 がそれぞれ水素原子である化合物

(d-2) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 が水素原子で R^8 がフッ素原子である化合物

(d-3) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 が水素原子で R^8 が塩素原子である化合物

(d-4) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 が水素原子で R^8 がメチル基である化合物

(d-5) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 が水素原子で R^8 がエチル基である化合物

(d-6) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 が水素原子で R^8 がトリフルオロメチル基である化合物

(d-7) (c-1) ~ (c-3) のいずれかにおいて、 R^7 が水素原子で R^8 がトリフルオロメトキシ基である化合物

(e) (d-1) ~ (d-7) のいずれかにおいて、 R^9 が $-J-COOR^{10}$ である化合物

(f-1) (e) において、 R^{10} が水素原子である化合物

(f-2) (e) において、 R^{10} が低級アルキル基である化合物

(g-1) (f-1) または (f-2) において、Jが共有結合である化合物

(g-2) (f-1) または (f-2) において、Jが $-CH_2-$ である化合物

(g-3) (f-1) または (f-2) において、Jが $-CH_2CH_2-$ である化合物

(g-4) (f-1) または (f-2) において、Jが $-CH=CH-$ である化合物

(g-5) (f-1) または (f-2) において、Jが $-CH_2CH_2CH_2-$ である化合物

(g-6) (f-1) または (f-2) において、Jが $-OCH_2-$ である化合物

(g-7) (f-1) または (f-2) において、Jが $-OCH_2CH_2-$ である化合物

(g-8) (f-1) または (f-2) において、Jが $-NHCH_2-$ である化合物

(g-9) (f-1) または (f-2) において、Jが $-NHCH_2CH_2-$ である化合物

(g-10) (f-1) または (f-2) において、Jが $-C\equiv CCH_2CH_2-$ である化合物

(g-11) (f-1) または (f-2) において、Jが $-C\equiv CCH_2CH_2CH_2-$ である化合物

(h-1) (g-1) ~ (g-11) のいずれかにおいて、 $p=0$ である化合物

(h-2) (g-1) ~ (g-11) のいずれかにおいて、 $p=1$ である化合物

(i-1) (h-1) または (h-2) において、 $m=1$ である化合物

(i-2) (h-1) または (h-2) において、 $m=3$ である化合物
(j-1) (i-1) または (i-2) において、 R^1 が R^{1a} である化合物
(j-2) (i-1) または (i-2) において、 R^1 が R^{1b} である化合物
(k-1) (j-1) において、 A_{r^1} が $A_{r^{1a}}$ である化合物
(k-2) (j-1) において、 A_{r^1} が $A_{r^{1b}}$ である化合物
(k-3) (j-1) において、 A_{r^1} が $A_{r^{1c}}$ である化合物
(l-1) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 および R^6 がそれぞれ水素原子である化合物
(l-2) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 が水素原子で R^6 がフッ素原子である化合物
(l-3) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 が水素原子で R^6 が塩素原子である化合物
(l-4) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 が水素原子で R^6 がメチル基である化合物
(l-5) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 が水素原子で R^6 がエチル基である化合物
(l-6) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 が水素原子で R^6 がトリフルオロメチル基である化合物
(l-7) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 が水素原子で R^6 がトリフルオロメトキシ基である化合物
(l-8) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 および R^6 がそれぞれフッ素原子である化合物
(l-9) (k-1) ~ (k-3) のいずれかにおいて、 R^5 および R^6 がそれぞれ塩素原子である化合物が好ましい。

[0064] (製造法)

本発明の化合物は、文献には記載されていない新規化合物である。一般式 (1) で示される本発明の化合物は、例えば下記の方法により製造できるが、本発明の化合物の製造方法は下記の方法に限定されるものではない。

- [0065] それぞれの反応において、反応時間は特に限定されないが、後述の分析手段により反応の進行状態を容易に追跡できるため、目的物の収量が最大となる時点で終了すればよい。また、それぞれの反応は必要に応じて、窒素気流下またはアルゴン気流下等の不活性ガス雰囲気下で行ってもよい。またそれぞれの反応において、必要に応じて保護基の導入と脱保護を行ってもよい。それぞれの反応において用いることができる保護基、及び保護・脱保護の方法は、通常の有機合成で用いられる保護基、及び保護・脱保護の方法であれば限定されることはなく、たとえば成書 (Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, 2007, John Wiley & Sons, Inc.) 等に記載されている公知の保護基、保護・脱保護の方法を適宜選択して用いればよい。また、保護・脱保護は、必要があれば、一般式 (1) で示される化合物の一連の製造工程中、任意の段階において任意の回数実施すればよい。
- [0066] 一般式 (1) で示される化合物の製造工程中、保護・脱保護されてもよい官能基としては、カルボキシル基 ($-\text{COOH}$)、水酸基 ($-\text{OH}$)、カルボニル基 ($-\text{CO}-$)、1級アミノ基 ($-\text{NH}_2$)、及び2級アミノ基 ($-\text{NH}-$) 等が例示される。また、例えばインドール、及びインダゾール等の複素環において、環を構成する窒素原子のうち水素原子が結合する窒素を含む原子団 ($-\text{NH}-$) も保護・脱保護されてもよい官能基である。
- [0067] カルボキシル基の保護基としては、例えば炭素数 1~4 個のいずれかであるアルキル基、炭素数 2~4 個のいずれかであるアルケニル基、炭素数 1~4 個のいずれかであるアルコキシ基で置換された炭素数 1~4 個のいずれかであるアルキル基、又は 1~3 個のいずれかであるハロゲン原子で置換された炭素数 1~4 個のいずれかであるアルキル基等が挙げられ、具体的にはメチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、メトキシエチル基、又はトリクロロエチル基等が挙げられる。
- [0068] 水酸基の保護基としては、例えば、炭素数 1~4 個のいずれかであるアルキル基、炭素数 2~4 個のいずれかであるアルケニル基、炭素数 1~4 個の

いずれかであるアルコキシ基で置換された炭素数 1 ～ 4 個のいずれかであるアルキル基、1 ～ 3 個のいずれかであるハロゲン原子で置換された炭素数 1 ～ 4 個のいずれかであるアルキル基、3 個の同一又は異なる炭素数 1 ～ 4 個のいずれかであるアルキル基又はフェニル基により置換されたシリル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフリル基、プロパルギル基、又はトリメチルシリルエチル基等を表す。具体的には、メチル基、エチル基、*t*-ブチル基、アリル基、メトキシメチル (MOM) 基、メトキシエチル (MEM) 基、トリクロロエチル基、フェニル基、メチルフェニル基、クロロフェニル基、ベンジル基、メチルベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基、メトキシフェニル基、*N*-メチルアミノベンジル基、*N*, *N*-ジメチルアミノベンジル基、フェナシル基、トリチル基、1-エトキシエチル (EE) 基、テトラヒドロピラニル (THP) 基、テトラヒドロフリル基、プロパルギル基、トリメチルシリル (TMS) 基、トリエチルシリル (TES) 基、*t*-ブチルジメチルシリル (TBDMS) 基、*t*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基、アセチル (Ac) 基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル (Alioc) 基、又は 2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル (Troc) 基等が挙げられる。

[0069] カルボニル基の保護基としては、例えばアセタール基等を表し、具体的には、ジメチルアセタール、ジエチルアセタール、又はエチレンアセタール等が挙げられる。

[0070] アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、メチルベンジル基、クロロベンジル基、ジクロロベンジル基、フルオロベンジル基、トリフルオロメチルベンジル基、ニトロベンジル基、メトキシフェニル基、*N*-メチルアミノベンジル基、*N*, *N*-ジメチルアミノベンジル基、フェナシル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、アリルオキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル (Boc) 基、1-メチルー

1-（4-ビフェニル）エトキシカルボニル（Bpoc）基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジルオキシメチル（BOM）基、又は2-（トリメチルシリル）エトキシメチル（SEM）基等が挙げられる。

また、本発明において用いられる一般的な脱保護の方法としては、以下に示す脱保護の方法1～6等が例示される。

[0071] 脱保護の方法1. アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば極性溶媒中塩基と反応させることで行われる。ここで用いる塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、ナトリウムメトキシド、又はカリウムt-ブトキシド等のアルカリ金属塩基や、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられる。これらの使用量は反応物に対し、アルカリ金属塩基の場合、通常は1～20倍モル量、好ましくは1～10倍モル量が例示され、また、有機塩基の場合、1倍モル～大過剰量が例示される。反応溶媒は、通常、反応を妨げない不活性媒体、好ましくは極性溶媒中で反応させることが好ましい。極性溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン（THF）、又はジオキサン等が挙げられ、必要に応じてこれらを混合して用いることができる。反応温度は、例えば-10℃～溶媒の還流温度までの適当な温度が選択される。反応時間はアルカリ金属塩基を用いた場合、通常は0.5～72時間で、好ましくは1～48時間が例示され、有機塩基を用いた場合、通常は5時間～14日間が例示されるが、薄層クロマトグラフィー（TLC）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等により反応経過を追跡することが可能であるから、通常は目的化合物の収量が最大となるところで適宜反応を終了させればよい。

[0072] 脱保護の方法2. 酸性条件下での脱保護反応は、例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、又はアニソール等の有機溶媒中、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、又はp-トルエンスルホン酸等の有機酸、三臭化ホウ素、三フッ化ホウ素、臭化アルミ、又は塩化アルミニウム等のルイス酸、或いは塩酸又は硫酸等の無機酸、若しくはこれらの混

合物中、 $-10 \sim 100^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。また添加剤としてエタンチオール又は1, 2-エタンジチオール等を添加する方法もある。

[0073] 脱保護の方法3. 加水素分解による脱保護反応は、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、又はジエチルエーテル等のエーテル系、溶媒、メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒、ベンゼン又はトルエン等の芳香族系溶媒、アセトン又はメチルエチルケトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、水、酢酸、或いはそれらの2種類以上の混合溶媒中、パラジウム炭素粉末、酸化白金、活性化ニッケル等の触媒の存在下、常圧又は加圧下の水素ガス、ギ酸アンモニウム、又はヒドラジン水和物等の水素源存在下、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ での温度で行なわれる。

[0074] 脱保護の方法4. シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（テトラヒドロフラン、又はアセトニトリル等）中、テトラ- n -ブチルアンモニウムフルオリド等を用いて、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

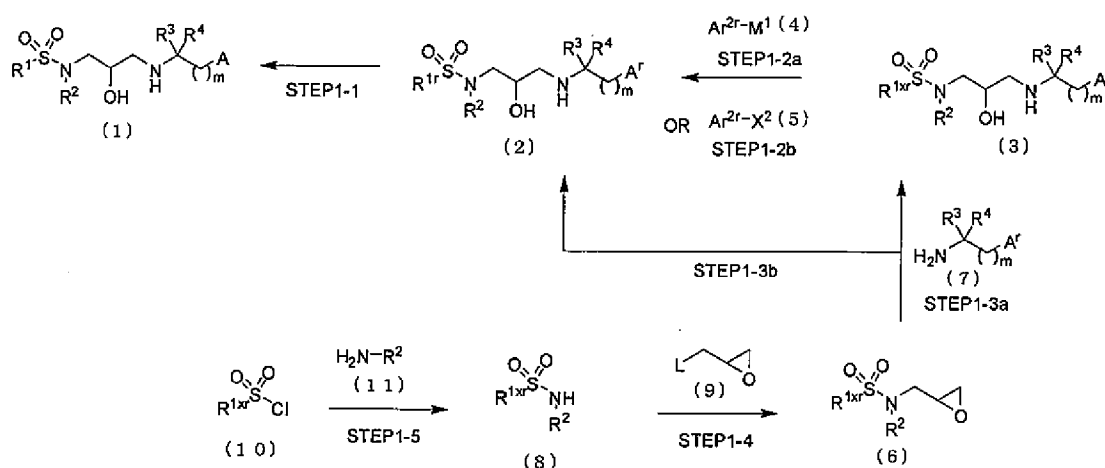
[0075] 脱保護の方法5. 金属を用いた脱保護反応は、例えば、酢酸、 $\text{pH} 4.2 \sim 7.2$ の緩衝液、又はそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液等の酸性溶媒中、粉末亜鉛の存在下、超音波をかけるか又は超音波をかけないで、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

脱保護の方法6. 金属錯体を用いた脱保護反応は、例えばジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、又はエタノール等の有機溶媒、水、或いはそれらの混合溶媒中、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、又はピロリジン等のトラップ試薬、酢酸、ギ酸、又は2-エチルヘキサン酸等の有機酸及び／又は2-エチルヘキサン酸ナトリウム又は2-エチルヘキサン酸カリウム等の有機酸塩の存在下、トリフェニルホスフィン等のホスフィン系試薬の存在下又は非存在下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、又は塩化トリス(トリフェニル

ホスフィン）ロジウム（I）等の金属錯体を用いて、 $-10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ の温度で行なわれる。

[0076] 一般式（1）で示される化合物は、例えば下図に示す工程で製造することができる。下図においてそれぞれ「Scheme」とは「スキーム」、「STEP」とは「工程」、「OR」は「又は」を意味する。よって、例えば「Scheme 1」は「スキーム1」、「STEP 1-1」は「工程1-1」であることを示している。

[0077] [化6]



[0078] 例えば、前述の一般式（1）で示される化合物は、一般式（2）〔式中、 R^{1r} 及び R^2 はそれぞれ前記 R^1 及び R^2 と同義であるか、あるいはこれらのうちの1以上の基が保護されていてもよいことを示し； A^r は A と同義であるか、1以上の基が保護されていてもよいことを示し； R^3 、 R^4 、および m は前記と同義を示す。〕で示される化合物の保護基を脱保護することにより製造することができる（工程1-1）

[0079] 一般式（2）に含まれる保護基の脱保護は、前記の文献等を参考にし、例えば前記脱保護の方法1～6等の確立された公知の方法を用いて容易に行うことができる。

[0080] 例えば、一般式（2）で示される化合物から一般式（1）で示される化合物への変換反応において、エステルの加水分解反応による脱保護を実施する

際には、塩基性条件下又は酸性条件下で加水分解反応することが好ましい。該エステルがメチルエステル又はエチルエステル等の1級アルキルエステルである場合、塩基性条件下で加水分解反応することが好ましい。塩基性条件下での加水分解反応において用いられる塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、又は水酸化リチウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化バリウム又は水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の炭酸アルカリ、ナトリウムメトキシド又はカリウム *t*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド等が例示される。該塩基の使用量は一般式(2)で示される化合物に対し、1~20倍モルが好ましく、1~10倍モルがさらに好ましい。該加水分解反応に用いられる不活性溶媒としては水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が例示され、必要に応じてこれらを混合して用いてもよい。反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、室温~溶媒の還流温度が例示される。

該エステルが *t*-ブチルエステル等の3級アルキルエステルである場合、酸性条件下で加水分解反応することが好ましい。酸性条件下での加水分解反応において用いられる酸としては塩酸、塩化水素又は硫酸等の無機酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等が例示される。該酸の使用量は一般式(2)で示される化合物に対し、0.1倍モル以上~大過剰量が好ましく、1倍モル~大過剰量がさらに好ましい。該加水分解反応に用いられる溶媒としては水、酢酸エチル、又はジオキサン等が例示され、必要に応じてこれらを混合して用いてもよい。また無溶媒下で反応を行ってもよい。反応温度は、原料化合物、酸、溶媒の種類等によって異なるが、-50℃~溶媒の還流温度、好ましくは-20℃~50℃が例示される。

[0081] なお、一般式(2)で示される化合物に保護基が存在しない場合、一般式(2)で示される化合物が一般式(1)で示される化合物に相当することは、当業者には容易に理解される。

[0082] 一般式(1)で示される化合物において、例えばR¹の化学構造の一部にア

ルコキシカルボニル基が存在する場合には、一般式（２）で示される化合物において、対応するカルボン酸と対応するアルコールを用いてエステル化反応を行うことにより製造することができる。

エステル化反応としては、例えば酸触媒存在下、必要に応じて脱水を行いながらカルボン酸とアルコールを反応させる方法等が挙げられる。反応に用いられる酸触媒としては、塩酸、塩化水素、又は硫酸等の無機酸、p-トルエンスルホン酸等の有機酸、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸が例示される。該酸触媒の使用量は、用いるカルボン酸に対して0.1倍モル～大過剰量が例示される。アルコールの使用量は、用いるカルボン酸に対して1倍モル～大過剰量が例示される。該反応に際して用いられる不活性溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、又は1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン又はジオキサン等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン、又はクロロベンゼン等の芳香族炭化水素系溶媒が例示され、2種以上の溶媒を混合して用いてもよい。また、反応に用いられるアルコールを溶媒として用いてもよく、無溶媒下で反応を行ってもよい。該エステル化反応において必要に応じて用いられる脱水の方法としては、ベンゼン、トルエン等の水と共沸する溶媒を用いてDean-Stark装置等で共沸した水を分離する方法等が例示される。反応温度は原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常は-20℃～溶媒の還流温度が例示される。

[0083] エステル化反応を行うに際しては上記方法に限定されることなく、例えば、新実験化学講座（日本化学会編、丸善株式会社出版）、14巻、1002頁に記載の「アルコールによるエステル化」、同書籍同巻、1002頁に記載の「O-アルキル化剤によるエステル化」、同書籍同巻、1008頁に記載の「ハロゲン化アルキルによるエステル化」、同書籍22巻、45頁に記載の「脱水剤を用いるエステル化反応」等を参照すればよい。

[0084] 一般式（２）で示される化合物において、 R^{1r} が R^{1ar} [R^{1ar} は R^{1a} と同義であるか、あるいは R^{1a} の1以上の基が保護されていてもよいことを示す

。] である化合物は、パラジウム触媒の存在下、一般式 (3) [式中、 $R^{1 \times r}$ は R^{1r} と同義であるか、 $A r^{1 \times r} - (CH_2)_p -$ を示す。 $A r^{1 \times r}$ は $A r^1$ 部分の炭素原子に結合するいずれか 1 つの水素原子を脱離基 X^1 に置き換えた基を表し、1 以上の基が保護されていてもよいことを示す。 R^2 、 $A r$ 、 R^3 、 R^4 、および m は前記と同義である。] において $R^{1 \times r}$ が $A r^{1 \times r} - (CH_2)_p -$ で示される化合物を用いて、一般式 (4) [式中、 $A r^{2r}$ は $A r^2$ と同義であるか、1 以上の基が保護されていてもよいことを示し、 M^1 は一般式 $B(O R^{B1})(O R^{B2})$ で示される基を示す。 R^{B1} 及び R^{B2} は同一でも異なってもよく、水素原子又は低級アルキル基を示すか、 R^{B1} 及び R^{B2} は一緒になって、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン基を示す。] で示される化合物との *Suzuki* 反応により製造することができる (工程 1-2a)。

[0085] 該 *Suzuki* 反応において用いられる一般式 (3) で示される化合物において、脱離基 X^1 はクロロ基、ブロモ基、又はヨード基等のハロゲン基、又はトリフオロメタンスルホニルオキシ基等の置換されてもよいアルキルスルホニルオキシ基等が例示され、ブロモ基、ヨード基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が好ましい。

[0086] 該 *Suzuki* 反応において用いられる一般式 (4) で示される化合物において、 R^{B1} 及び R^{B2} はいずれも水素原子である場合が好ましい。また別の態様においては、 R^{B1} 及び R^{B2} は一緒になって 1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン基を形成している場合が好ましいこともある。

[0087] また、一般式 (2) で示される化合物は、工程 1-2b の方法を用いることによっても製造することが出来る。すなわち一般式 (3) において、 $R^{1 \times r}$ の置換基に臭素原子を有する場合、一般式 (3) に対して公知のボロン酸エステル化反応を行った後、これと一般式 (5) $A r^{2r} - X^2$ [式中、 $A r^{2r}$ は前記と同義であり、 X^2 は脱離基を示す] を前記 *Suzuki* 反応により一般式 (2) へと導くことが出来る (工程 1-2b)。

[0088] 該 *Suzuki* 反応に用いられるパラジウム触媒としては、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、テトラキス (メチルジフェニルホス

フィン)パラジウム、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、塩化ビス(アセトニトリル)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム、又は塩化ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム等が例示される。また、酢酸パラジウムやトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等と任意の配位子から調製した触媒を用いてもよい。パラジウムの価数としては0価又は+2価が例示される。パラジウムの配位子としては、トリフリルホスフィン、トリ(*o*-トリル)ホスフィン、トリ(シクロヘキシル)ホスフィン、トリ(*t*-ブチル)ホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、1, 1'-ビス(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)フェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-ジメチルアミノ-1, 1'-ビフェニル、又は2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル等のホスフィン系配位子、或いはイミダゾルー2-イリデンカルベン類等の非ホスフィン配位子等が例示される。

[0089] 該Suzuki反応に用いられるパラジウム触媒の量は、0.01~20mol%が好ましく、0.1~10mol%がより好ましい。該Suzuki反応に用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又はリチウムメトキシド等が例示される。

[0090] 該Suzuki反応に用いられる不活性溶媒としては、トルエン、キシレン、又はヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、又はクロロホルム等のハロゲン系炭化水素溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はジグライム等のエーテル系溶媒、メタノール、又はエタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン、又は

シクロヘキサノン等のケトン系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、或いはピリジン等の複素環系溶媒等が例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。また、溶媒系としては、水-有機溶媒の二相系、含水有機溶媒あるいは有機溶媒の均一系いずれであってもよい。

[0091] 反応温度は、原料化合物、触媒、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、 $0 \sim 150^{\circ}\text{C}$ が例示され、好ましくは室温 $\sim 120^{\circ}\text{C}$ である。

[0092] 一般式(3)で示される化合物は、一般式(6) [式中、 $R^{1 \times r}$ 、 R^2 は前記と同義である。]で示される化合物と一般式(7) [式中、 A^r 、 R^3 、 R^4 、及び m は前記と同義である。]で示される化合物とのアルキル化反応により製造することができる(工程1-3a)。

該アルキル化反応は、必要に応じて酸触媒存在下で行ってもよい。該酸触媒としては、過塩素酸リチウム等のルイス酸触媒が好ましい。

[0093] 該アルキル化反応に用いられる酸触媒の量は、一般式(7)で示される化合物に対して $0.01 \sim 10$ 当量が好ましく、 $0.1 \sim 2$ 当量がより好ましい。

[0094] 該アルキル化反応に用いられる溶媒としては、該アルキル化反応において不活性であれば特に限定されないが、トルエン、又はキシレン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はジグライム等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール、1-プロパノール、又は2-プロパノール等のアルコール系溶媒、或いはアセトニトリル等のニトリル系溶媒等が例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。好ましくはトルエン、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等が例示される。

反応温度は、原料化合物、触媒、溶媒の種類等によって異なるが、通常、 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 溶媒還流温度が例示され、好ましくは室温 $\sim$ 溶媒還流温度である。

[0095] 一般式(2)で示される化合物において、 R^{1r} が R^{1ar} ではない化合物は、一般式(6)で示される化合物において、 R^{1r} が R^{1ar} でない化合物と一般式(7)で示される化合物を用いて前記工程1-3aと同様な方法で製造する

ことができる（工程 1-3b）。

[0096] 一般式（6）で示される化合物は、一般式（8）〔式中、 $R^{1 \times r}$ 、 R^2 は前記と同義である。〕で示される化合物と一般式（9）〔式中、 L は脱離基を示す。〕で示される化合物とのアルキル化反応により製造することができる（工程 1-4）。

[0097] 該アルキル化反応において用いられる一般式（9）で示される化合物に存在する不整炭素の立体配置としては、 R 配置又は S 配置が例示され、一般式（9）で示される化合物の光学的に純粋な各光学異性体、各光学異性体の任意の混合物、又はラセミ体のいずれを用いてもよい。

脱離基 L としてはクロロ基、ブロモ基、又はヨード基等のハロゲン基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基又はメタンスルホニルオキシ基等の置換されていてもよいアルキルスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基、又は3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等の置換されていてもよいアリールスルホニルオキシ基等が例示され、クロロ基、 p -トルエンスルホニルオキシ基、又は3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基等が好ましく、3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基が特に好ましい。

該アルキル化反応において用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、又は炭酸セシウム等の炭酸アルカリ等が例示される。

[0098] 該アルキル化反応において、一般式（9）で示される化合物の使用量は、一般式（8）で示される化合物に対して、0.5～10倍モル、好ましくは1倍モル～5倍モルが例示される。

該アルキル化反応において用いられる不活性溶媒としては、アセトン等のケトン系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒等が例示され、ジメチルホルムアミド等が好ましい。

[0099] 反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃～溶媒還流温度が例示され、好ましくは室温～溶媒還流温度である。

[0100] 一般式（8）で示される化合物は、必要に応じて塩基存在下、一般式（1

0) [式中、 $R^{1 \times r}$ は前記と同義である。]で示される化合物と一般式(11) [式中、 R^2 は前記と同義である。]で示される化合物とのスルホニル化反応により製造することができる(工程1-5)。

該スルホニル化反応において、必要に応じて用いられる塩基としては、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基等が例示される。これらの塩基の使用量は、一般式(10)で示される化合物に対して、等モル～10倍モルが例示され、等モル～5倍モルが好ましい。

該スルホニル化反応に用いられる一般式(11)で示される化合物の使用量は、一般式(10)で示される化合物に対して、0.1～20倍モル、好ましくは0.5～10倍モルが例示される。

[0101] 一般式(10)で示される化合物の多くは公知であり、市販品を購入するか、例えば成書(第4版実験化学講座、第24巻、第7章、丸善)等に記載されている確立された公知のスルホニルハライドの合成法等を用いて市販の化合物から容易に製造することができる。

[0102] 前記工程1-2aに用いられる一般式(4)で示される化合物の多くは、公知であり、市販品を購入するか、確立された公知の方法、例えば成書(Organic Syntheses Via Boranes, Volume 3 Suzuki Coupling, 2003, Aldrich Chemical Company, Inc.)に記載の方法に準じて製造することができる。

[0103] 例えば、一般式(4)で示される化合物において、 R^{B1} 、及び R^{B2} が低級アルキル基である場合、一般式 $Ar^{2r}-M^2$ [式中、 Ar^{2r} は前記と同義であり、 M^2 はリチウム等のアルカリ金属原子、モノクロロマグネシウム基、モノブROMマグネシウム基、又はモノヨードマグネシウム基等のモノハロゲン化アルカリ土類金属基を表す。]で示される化合物にトリアルキルボレートを作用させることにより製造することができる。該反応に用いられるトリアルキルボレートにおける低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、又は

イソプロピル基等が例示され、イソプロピル基等が好ましい。該反応に用いられる不活性溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、又はトルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、又は1, 2-ジエトキシエタン等のエーテル系溶媒等が例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。該反応において用いられるトリアルキルボレートの量は、一般式 $A_r^{2r}-M^2$ で示される化合物に対して、0.5～1.5倍モルが例示される。反応温度は原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、 -100°C ～室温が例示される。一般式 $A_r^{2r}-M^2$ で示される化合物それ自体は市販品購入あるいは自体公知の製造法により容易に入手可能である。

[0104] 一般式(4)で示される化合物において、 R^{B1} 、及び R^{B2} が水素原子である場合、前記一般式(4)で示される化合物において、 R^{B1} 、及び R^{B2} が低級アルキル基である化合物を、鉱酸で加水分解することにより製造することができる。該加水分解反応に用いられる鉱酸としては、塩酸、硫酸、リン酸等が例示される。該加水分解反応において用いられる溶媒としては、前記一般式(4)で示される化合物において、 R^{B1} 、及び R^{B2} が低級アルキル基である化合物を製造する方法において用いられる溶媒と同様な溶媒が例示される。反応温度は原料化合物、溶媒等により異なるが、通常、 -20°C ～ 50°C が例示される。

[0105] 一般式(4)で示される化合物において、 R^{B1} 、及び R^{B2} が一緒になって、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン基を形成する場合、その多くは市販されており、容易に入手することができる。また、パラジウム触媒存在下、一般式 $A_r^{2r}-X^2$ [式中、 A_r^{2r} 、 X^2 は前記と同義である。]で示される化合物と、ホウ素化合物と反応することにより製造することもできる。該反応に用いられるパラジウム触媒としては、前記工程1-2と同様なものが例示される。また、酢酸パラジウムやトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム等と任意の配位子から調製した触媒を用いてもよい。パラジウム

の価数としては0価又は+2価が例示される。パラジウムの配位子としては、前記工程1-2と同様なものが例示される。

[0106] 脱離基 X^2 としてはクロロ基、ブロモ基、又はヨード基等のハロゲン基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の置換されてもよいアルキルスルホニルオキシ基等が例示され、ブロモ基、ヨード基、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が好ましい。

該反応に用いられるパラジウム触媒の量は、0.01~20mol%が好ましく、0.1~10mol%がより好ましい。

[0107] 該反応に用いられるホウ素化合物としては、4,4,5,5-テトラメチルー1,3,2-ジオキサボロラン、又はビス（ピナコラート）ジボロン等が例示される。

[0108] 該反応に用いられる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、リン酸カリウム、酢酸カリウム、トリエチルアミン、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、又はリチウムメトキシド等が例示される。

[0109] 該反応に用いられる不活性溶媒としては、トルエン、キシレン、又はヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン又はクロロホルム等のハロゲン系炭化水素溶媒、ジメチルスルホキシド等のスルホキシド系溶媒、ジメチルホルムアミド等のアミド系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、又はジグリム等のエーテル系溶媒、メタノール又はエタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル等のニトリル系溶媒、アセトン又はシクロヘキサノン等のケトン系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、或いはピリジン等の複素環系溶媒等が例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。また、溶媒系としては、水-有機溶媒の二相系、含水有機溶媒あるいは有機溶媒の均一系いずれであってもよい。

[0110] 反応温度は、原料化合物、触媒、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、0℃~150℃が例示され、好ましくは室温~120℃である。

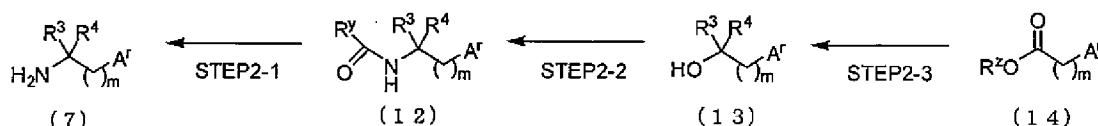
[0111] 前記工程1-2bに用いられる一般式(5)で示される化合物の多くは公

知であり、市販品を購入するか、あるいは自体公知の製造法により容易に入手可能である。

[0112] また、一般式（２）、（３）、（６）、および（８）は前記の $R^{1 \times r}$ の範囲において各一般式の中で公知の方法を用いることにより置換基の変換を行うことが可能である。

[0113] 前記工程 １－３ a 又は工程 １－３ b に用いられる一般式（７）で示される化合物の多くは、公知であり、市販品を購入するか、確立された公知の方法、例えば下図に示す方法で製造することができる。下図において「Scheme」とは「スキーム」を意味し、例えば「Scheme 2」は「スキーム 2」であることを示している。また、例えば「STEP」とは「工程」を意味し、「STEP 2－１」は「工程 2－１」であることを示している。

[0114] [化7]



Scheme 2

[0115] 例えば、前出の一般式（７）で示される化合物は、一般式（１２）〔式中、 R^y は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R^3 、 R^4 、 A^r 、および、 m は前記と同義である。〕で示される化合物の加水分解反応により製造することができる（工程 2－１）。

該加水分解反応に用いられる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、又は水酸化バリウム等の水酸化アルカリ等が例示される。これら塩基の使用量は、一般式（１２）で示される化合物に対して 1～30 倍モル、好ましくは 5～15 倍モル量が例示される。 R^y としては水素原子又はメチル基等が例示される。

[0116] 該加水分解反応に用いられる溶媒は、該加水分解反応において不活性であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、又はエチレングリコール等のアルコール系溶媒、又はこれ

らの溶媒と水との混合溶媒等が例示される。

反応温度は、原料化合物、塩基、溶媒の種類等によって異なるが、通常、室温～溶媒還流温度が例示される。

[0117] また、一般式（７）で示される化合物は、一般式（１２）において R^y がクロロメチル基の場合、酢酸中、チオ尿素と加熱することによる製造法も例示できる。また、一般式（７）で示される化合物は、一般式（１２）において R^y が２－ニトロベンジル基の場合、水素雰囲気下、酢酸中、パラジウムカーボンで処理した後に酢酸中で加熱することによる製造法も例示できる。

[0118] 一般式（１２）で示される化合物は、一般式（１３）〔式中、 R^3 、 R^4 、 A^r 、および、 m は前記と同義である。〕で示される化合物のR i t t e r 反応により製造することができる（工程２－２）。

[0119] 該R i t t e r 反応に用いられるシアノ化合物としては、シアン化水素、アセトニトリル、クロロアセトニトリル、２－ニトロフェニルアセトニトリル等が例示される。またシアン化水素は、反応系内でシアン化ナトリウムやシアン化カリウム等のアルカリシアン化物に、硫酸等の鉱酸を作用させることにより生成させたものを単離せずに用いてもよい。

[0120] 該R i t t e r 反応に用いられるシアノ化合物の使用量は、一般式（１３）で示される化合物に対して等モル～１０倍モル、好ましくは等モル～５倍モルが例示される。

[0121] 該R i t t e r 反応に用いられる酸としては、硫酸等が例示される。用いられる酸の使用量は一般式（１３）で示される化合物に対して等モル～１０倍モル、好ましくは等モル～５倍モルが例示される。

[0122] 該R i t t e r 反応に用いられる溶媒としては、酢酸等が例示される。

[0123] 反応温度は、原料化合物、酸、溶媒の種類等によって異なるが、通常、－１００～１００℃、好ましくは－５０℃～５０℃が例示される。

[0124] 一般式（１３）で示される化合物は、一般式（１４）〔式中、 R^z は低級アルキル基を示し、 A^r 、および、 m は前記と同義である。〕で示される化合物にアルキルリチウム又はハロゲン化アルキルマグネシウム等の有機金属試薬

を作用させることにより製造することができる（工程 2-3）。R²としてはメチル基又はエチル基等が例示される。

[0125] 該反応において用いられる有機金属試薬の使用量は一般式（14）で示される化合物に対して、2～20倍モル、好ましくは2～10倍モルが例示される。

[0126] 該反応に用いられる不活性溶媒としては、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン、ベンゼン、又はトルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、又は1,2-ジエトキシエタン等のエーテル系溶媒等が例示される。また、2種類以上の有機溶媒を混合して用いてもよい。

[0127] 反応温度は、原料化合物、溶媒の種類等によって異なるが、通常、-100℃～100℃、好ましくは-50℃～50℃が例示される。

[0128] 一般式（14）で示される化合物の多くは公知であり、市販品を購入するか、例えば成書（第4版実験化学講座、第22巻、第1章、丸善）等に記載されている公知のエステル合成法等を用いて市販の化合物から容易に製造することができる。

[0129] このようにして得られる本発明化合物およびそれぞれの原料化合物、中間体は抽出、蒸留、クロマトグラフィー等の常法に従って単離精製することができる。

[0130] 一般式（1）で示される化合物の光学活性体の製造法としては、前記工程1-4において、一般式（9）で示される化合物の光学活性体を用いる方法等が例示される。一般式（9）で示される化合物の光学活性体はその多くが公知であり、市販品を購入するか、或いは確立された公知の方法により容易に製造することができる。また、一般式（1）で示される化合物又はその製造中間体のラセミ体、又は光学異性体の混合物を常法により光学的に活性な異性体として分離する方法もある。その方法としては、たとえば光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）によるもの、光学活性な試薬と縮合し生成するジアステレオマーを分離精製した後、再び分解す

る方法等がある。製造中間体を分離し光学活性体とした場合、その後に先に示した製造法を実施することにより光学的に活性な一般式（１）で示される化合物を製造することもできる。

[0131] また一般式（１）で示される化合物は、その化学構造中にアミノ基を有するため、例えば溶媒中で一般式（１）で示される化合物と酸を混合する等の確立された公知の手段によって酸付加塩を製造することができる。該酸付加塩の種類としては前記と同様なものが例示される。酸付加塩の製造に用いられる酸の使用量は、一般式（１）で示される化合物に対して０．１～１０当量が例示される。該反応に用いられる溶媒としては、水、及びメタノール、エタノール、アセトン、ジオキサン等の水混和性の不活性有機溶媒等が例示され、２種以上の溶媒を混合して用いてもよい。

[0132] また、一般式（１）で示される化合物のうち、化合物中にカルボキシル基又はフェノール性水酸基等の酸性官能基を含む場合、例えば溶媒中で一般式（１）で示される化合物と酸を混合する等の確立された公知の手段により塩基付加塩を製造することができる。該塩基付加塩の種類としては前記と同様なものが例示される。塩基付加塩の製造に用いられる塩基の使用量は、一般式（１）で示される化合物に対して０．１～１０当量が例示される。該反応に用いられる溶媒としては、水、及びメタノール、エタノール、アセトン、ジオキサン等の水混和性の不活性有機溶媒等が例示され、２種以上の溶媒を混合して用いてもよい。

[0133] 上記の方法で得られた酸付加塩又は塩基付加塩の溶液は、該溶液を濃縮するか、或いは溶解している塩の溶解度を低下させる水混和性有機溶媒（例えばブタノール、エチルメチルケトン等）をさらに加えることによりその固形塩を得ることができる。

[0134] 本発明の化合物及び薬学上許容される塩は、後述の実施例で示されるように毒性が認められず、C a S R機能抑制作用を有しているので、医薬の有効成分として有用である。

[0135] 本発明の化合物又は薬学上許容される塩は、副甲状腺のC a S Rに作用し

てPTHの分泌促進作用を示すことが期待し得る。また、本発明の化合物又は薬学上許容される塩は、全身性に骨密度増加及び骨強度増加作用を示すことが期待し得る。本発明の化合物又は薬学上許容される塩が有するPTH分泌促進作用は、例えばウシやサルなどの動物から採取され培養された副甲状腺細胞を用いて、培養液中のPTH濃度を指標に評価することができる。またラットやサルなどの実験動物を用いて、血中PTH濃度の変動を指標に評価することができる。また本発明の化合物又は薬学上許容される塩が有する骨密度増加及び骨強度増加作用は疾患モデル動物、例えば卵巣摘出術を施した骨量減少症モデルラットなどを用いて、四肢骨や椎体などの骨密度や骨強度などを指標に評価することもできる。

[0136] 上記の一般式（１）で表される化合物又は薬学上許容される塩を有効成分として含む本発明の医薬は、ヒトを含む脊椎動物、好ましくは哺乳類動物において骨形成を促進させることができ、例えば骨粗鬆症などの骨疾患の予防及び／又は治療のための医薬として有用である。さらに本発明の医薬は骨再生を促進させるための医薬として有用である。

骨疾患としては、骨再構築（リモデリング）において骨吸収と骨形成のアンカップリングが様々な原因で生じ、結果として骨密度の低下、及び／又は骨組織の劣化、及び／又は骨強度の低下を示す疾患が挙げられる。このような骨疾患の代表的な例として骨粗鬆症が挙げられる。

骨粗鬆症とは骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大し易くなる骨格疾患で、２０００年のアメリカ国立衛生研究所（NIH）コンセンサス会議で定義された疾患を指す（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編“骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン２００６年版” ライフサイエンス出版、２００６年）。骨粗鬆症は一般的に、基礎疾患の存在しない原発性骨粗鬆症と、種々の内分泌疾患や血液疾患などの他の疾患に伴う続発性骨粗鬆症とに分類される。

[0137] 原発性骨粗鬆症としては、若年性骨粗鬆症と退行期骨粗鬆症が挙げられる。退行期骨粗鬆症としては、閉経後又は卵巣摘出後骨粗鬆症、及び老人性骨

粗鬆症が挙げられる。

続発性骨粗鬆症としては、長期臥床や無重力刺激による不動性骨粗鬆症、コルチコステロイドなどの長期服用による薬物性骨粗鬆症、内因性ステロイドの過剰分泌を主因とするクッシング症候群やその他の性腺機能不全症、あるいは原発性副甲状腺機能亢進症や続発性副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、腎性骨異常栄養症、糖尿病などの内分泌疾患が原因である骨粗鬆症、多発性骨髄腫や悪性リンパ腫などの血液疾患が原因である骨粗鬆症、リウマチ様関節炎などの炎症性疾患が原因である骨粗鬆症、さらに骨形成不全症、ホモシチン尿症、マルファン症候群など遺伝的疾患が原因である骨粗鬆症などが例示される。

[0138] さらに、骨粗鬆症以外の骨疾患として、骨軟化症、線維性骨炎、無形成骨、透析性骨症、副甲状腺機能低下症、多発性骨髄腫などの腫瘍に起因する骨量減少症、ステロイドなどの薬剤投与に起因する骨量減少症、炎症に起因する骨量減少症及び関節炎、歯周病、癌骨転移、高カルシウム血症、骨ページェット病、硬直性脊椎炎、骨形成不全症、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損など）、慢性関節リウマチ、変形性関節症、並びに関節組織の破壊などが例示される。

[0139] さらにその他の骨疾患として、力学的負荷によって生じた骨組織の異常も含まれる。このような骨疾患としては例えば、骨折、再骨折などが挙げられる。骨粗鬆症を原因疾患とする大腿骨頸部骨折、脊椎椎体圧迫骨折、橈骨遠位端骨折、上腕骨近位端骨折なども上記範疇に含まれる。

上記以外の疾患であっても、骨再構築（リモデリング）において骨吸収と骨形成のアンカップリングが生じ、結果として骨密度の低下、及び／又は骨組織の劣化、及び／又は骨強度の低下を示す疾患であれば、全て本明細書において用いられる「骨疾患」の用語に包含され、本発明の医薬による予防及び／又は治療の対象となる。

[0140] 本発明の医薬は、上記の疾患の予防及び／又は治療以外に、種々の外科的医療行為の際に骨再生を促進させるための医薬としても適用される。このよ

うな医療行為としては例えば、骨髓腫、骨肉腫、軟骨肉腫、Ewing肉腫、悪性線維性組織球腫、線維肉腫などの原発性悪性腫瘍、又は肺癌、胃癌、乳癌、肝癌などの、骨転移巣の外科摘出後の骨修復術及び／又は骨再建術が挙げられる。

[0141] またさらに、関節置換術、脊柱管修復術（脊椎融合術、脊柱管固定術、後方腰椎椎体間固定術（PLIF）、後側方腰椎固定術（PLF）、経椎間孔腰椎椎体間固定術（TLIF）など）、脊柱管拡大術、骨切り術、骨延長術、歯科再建術、頭蓋欠損補填術、頭蓋形成術、骨性支持による腸骨スペース固定術、異種間骨移植術、同種間骨移植術、自家骨移植術なども外科的医療行為として例示される。また骨移植代替療法も該医療行為に包含される。本明細書において用いられる「外科的医療行為」という用語は、脳外科、胸部外科、又は腹部外科などの外科領域、整形外科領域、形成外科領域などにおいて行なわれる観血的手術（例えば開胸手術や人工関節置換手術など）、非観血的処置（例えば骨折部位のギブスによる固定など）などを含めて最も広義に解釈しなければならず、いかなる意味においても限定的に解釈してはならない。

[0142] さらに上記以外の医療行為であっても、骨形成を促進することで患者の生命予後やQOL、ADLに改善が見込まれる医療行為であれば、全て本発明の医薬の適用対象となる。

[0143] 本発明の医薬は、上記の疾患の予防及び／又は治療以外に、血中PTH濃度を増加させることによって改善し得る種々の疾患に対する医薬としても適用される。このような疾患の例としては例えば、特発性副甲状腺機能低下症、変形性脊椎症、好中球減少症、血小板減少症、疥癬、脱毛症などが例示される。

[0144] 本発明の医薬は、PTH分泌促進薬として用いることが好ましい。また、本発明の医薬は、骨疾患の予防及び／又は治療に用いることがより好ましく、さらに、本発明の医薬は、骨粗鬆症及び／又は骨折及び／又は副甲状腺機能低下症の予防及び／又は治療に用いることが大変好ましい。なお、本発明

における予防及び／又は治療のための医薬の範囲には、場合により病状の進行を阻止又は抑制するための医薬が含まれることは当業者に容易に理解できる。

[0145] 本発明の医薬は、一般式（１）で表される化合物又は薬学上許容されるその塩を有効成分として含む医薬として調製することができるが、例えばプロドラッグとして投与された化合物又はその塩が生体内で代謝を受けて一般式（１）で表される化合物又は薬学上許容されるその塩を生成する場合も、本発明の医薬の範囲に包含される。

本発明の医薬としては、一般式（１）で表される化合物又は薬学上許容されるその塩をそのまま用いてもよいが、一般式（１）で表される化合物又は薬学上許容されるその塩に１種又は２種以上の薬学上許容される担体を添加して医薬組成物を調製して投与することが好ましい。また、本発明の医薬の有効成分としては一般式（１）で表される化合物又は薬学上許容されるその塩の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

[0146] 本発明の化合物及び薬学上許容される塩を上記の医薬として用いるには、有効量の本発明化合物（１）又は薬学上許容される塩をそのまま、あるいは薬学上許容される担体と混合して医薬組成物となせばよく、この担体として、たとえばカルボキシメチルセルロース等の懸濁化剤や場合によっては、精製水、生理食塩水等であってもよく、その他の公知の担体も用いることができる。一例を示すと本発明化合物（１）又は薬学上許容される塩を０．５％カルボキシメチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解し用いる方法が挙げられる。上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、注射剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体が使用される。たとえば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤を挙げることができる。本発明化合物を注射剤等の非経口剤とする場合には、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することが

できる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。

[0147] 本発明化合物を哺乳類、たとえば人に投与する際には、適切な剤形を適宜選択して、適切な経路で投与すればよい。例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、又はカプセル剤等の形で経口投与することができる。また、吸入剤の形で経気道的に投与することができる。また、点滴を含む注射剤の形で皮下、皮内、血管内、筋肉内、又は腹腔内に投与することができる。さらには、舌下剤又は坐剤等の形で経粘膜的に投与することができ、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム、又はスプレー等の形で経皮的に投与することができる。

[0148] 本発明の医薬は極めて低毒性であり、ヒトを含む脊椎動物、好ましくはヒトを含む哺乳動物に対して安全に用いることができる。

[0149] 本発明の医薬の投与期間は特に限定されないが、疾患の臨床症状が発現していると判断される期間に投与することを原則とし、数週間から2年間継続することが一般的であるが、病態に応じてさらに投与期間を延長することも可能であり、あるいは臨床症状の回復後もさらに継続して投与することも可能である。さらに臨床症状が発現していない状態であっても臨床医の判断で予防的に投与することもできる。本発明の医薬の投与量は特に限定されないが、例えば経口投与の場合、一般的には成人1日あたり0.01~2000mgの有効成分を1回から数回に分けて投与することができる。その場合の投与頻度は月1回から連日投与が可能であり、好ましくは1回/週から3回/週、又は5回/週、若しくは連日投与である。1日及び/又は1回投与量、投与期間、投与頻度は患者の年齢、体重、身体的健康度、及び治療すべき疾患の種類や重篤度、投与経路、剤型（担体の持つ有効成分の徐放性など）などの条件に応じて適宜増減させてよい。

[0150] 本発明の医薬で骨疾患を予防及び/又は治療する場合、本発明の医薬を、骨活性化薬、骨形成促進薬、骨吸収抑制薬、骨代謝改善薬、性ホルモン製剤、及びカルシウム製剤からなる群より選ばれる1又は2種以上の薬剤と同時

に、又は時間を変えて併用することができる。さらに本発明の医薬は、上記に例示した薬剤とともにいわゆる合剤として調製して投与することも可能である。

[0151] 骨活性化薬としては、例えば、calcitriol、alfacalcidol、OCT、又はED-71などが挙げられ、骨形成促進薬としては、例えば、menatetrenone、somatropin、insulin-like growth factor-I (IGF-I)、Bone Morphogenetic Proteins (BMPs)、basic Fibroblast growth factor (bFGF)、Transforming growth factor- β (TGF- β)、又はgrowth hormone secretagogues、EP2作動薬、EP4作動薬、抗Sclerostin抗体、ACE-011などのアクチビンII型受容体A遮断薬などが挙げられ、骨吸収抑制薬としては、例えば、elcatonin、calcitonin salmon、etidronate、pamidronate、clodronate、alendronate、incadronate、risedronate、minodronate、ibandronate、zoledronate、カテプシンK阻害薬、又はDenosumab、OPGなどのRANKLシグナル遮断薬などが挙げられ、骨代謝改善薬としては、例えば、fluoride、strontium ranelate、又はipriflavoneなどが挙げられ、性ホルモン製剤としては、例えば、estriol、estradiol、conjugated estrogen、progesterone、medroxyprogesterone、testosterone、methyltestosterone、mestanolone、stanozolol、metenolone、nandrolone、選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM: raloxifene、lasofoxifene、bazedoxifene、osipemifene、arzoxifene、CHF4227、PSK-34

71など）、又は選択的アンドロゲン受容体調節薬（SARM）などが挙げられ、カルシウム製剤としては、例えば、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、又はL-アスパラギン酸カルシウムなどが挙げられる。

本発明の医薬は、本発明の医薬の予防及び／又は治療の目的以外の、種々の異常や疾患に対する予防薬又は治療薬とともに投与できることは言うまでもない。

[0152] 本発明化合物（1）又は薬学上許容される塩を上記の医薬として用いるには、有効量の本発明化合物（1）又は薬学上許容される塩をそのまま、あるいは薬学上許容される担体と混合して医薬組成物となせばよく、この担体として、たとえばカルボキシメチルセルロース等の懸濁化剤や場合によっては、精製水、生理食塩水等であってもよく、その他の公知の担体も用いることができる。一例を示すと本発明化合物（1）又は薬学上許容される塩を0.5%カルボキシメチルセルロースを含む精製水に懸濁又は溶解し用いる方法が挙げられる。

[0153] 上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、注射剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体が使用される。たとえば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤を挙げることができる。

[0154] 本発明化合物を注射剤等の非経口剤とする場合には、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。

[0155] 本発明化合物を哺乳類、たとえば人に投与する際には、錠剤、散剤、顆粒剤、懸濁剤、カプセル剤の形で経口投与することができ、また、点滴を含む

注射剤、さらには坐剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム又はスプレーの形で非経口投与することができる。その投与量は、適用症、投与形態、患者の年齢、体重、症状の度合い等によって異なるが、一般的には成人1日当たり1～1000mgを1～3回に分けて投与することが例示される。投与期間は数日～2カ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により1日投与量、投与期間共に増減することができる。

[0156] さらに説明を続けると、本発明の各化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体は、安全性（各種毒性や安全性薬理）、薬物動態性能および溶解性等に優れており、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

安全性に関連する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。心血管系に対する安全性薬理試験（hERG阻害評価法など）、一般毒性試験などが含まれる。

[0157] また、薬物動態性能に関する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。チトクロームP450酵素の阻害試験、血中濃度推移測定試験、溶解性試験（濁度法による溶解度試験など）などが含まれる。

[0158] 上記一般式（1）で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば心血管系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。心血管系に対する安全性薬理試験としては、hERG阻害評価法（パッチクランプ法（Chachin, M. et al., Nippon Yakurigaku Zasshi, 119, pp. 345-351, 2002）、Binding assay法（Gilbert, J. D. et al., J. Pharm. Tox. Methods, 50, pp. 187-199, 2004）、Rb⁺ efflux assay法（Cheng, C. S. et al., Drug Develop. Indust. Pharm., 28, pp. 177-191, 2002）、Membra

ne potential assay 法 (Dorn, A. et al., J. Biomol. Screen., 10, pp. 339-347, 2005) など) などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上方法を用いて、化合物の心血管系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0159] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば一般毒性試験を行うことにより確認できる。一般毒性試験とは、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて、適当な溶媒に溶解あるいは懸濁した化合物を単回あるいは反復(複数日間)で経口投与あるいは静脈内投与などすることにより、投与動物の一般状態の観察、臨床化学的変化や病理学的な組織変化などを評価する方法である。これらの方法を用いて、化合物の一般毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0160] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えばチトクロームP450酵素の阻害試験(Gomez-Lechon, M. J. et al., Curr. Drug Metab., 5(5), pp. 443-462, 2004)を行うことにより確認できる。チトクロームP450酵素の阻害試験としては、例えば、細胞から精製あるいは遺伝子組み換え体を用いて調製した各分子種のチトクロームP450酵素またはヒトP450発現系ミクロソームを用いて、試験管内でその酵素活性を化合物が阻害するかを測定する方法(Miller, V. P. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 919, pp. 26-32, 2000)、ヒト肝ミクロゾームや細胞破碎液を用いて各分子種のチトクロームP450酵素の発現や酵素活性の変化を測定する方法(Hengstler, J. G. et al., Drug Metab. Rev., 32, pp. 81-118, 2000)などが挙げられる。これらのいずれか

1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物のチトクロームP450の酵素阻害に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0161] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば化合物の血中濃度推移測定試験や、化合物を経口的あるいは非経口的に投与した動物の血中PTH濃度測定試験を行うことにより確認できる。化合物の血中濃度推移測定試験としては、げっ歯類、サル、あるいはイヌなどに化合物を経口的あるいは非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、点眼または経鼻など）に投与した後の化合物の血中での濃度の推移をLC-MS/MS法（原田健一ら 編 「生命科学のための最新マスペクトロメトリー」 講談社サイエンティフィク 2002年刊など）を使い測定する方法などが挙げられる。血中PTH濃度測定試験としては、げっ歯類、サルなどに化合物を経口的あるいは非経口的（例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、点眼または経鼻など）に投与した後の血中 intact PTH濃度をELISAなどの免疫学的手法を用いて測定する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の血中濃度推移またはPTH濃度推移を、例えばNPS-2143のように骨密度増加作用がない／弱い化合物の血中濃度推移または血中PTH濃度推移と比較することで、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0162] 上記一般式(1)で表される本発明の化合物又はその塩、あるいはプロドラッグとして有用なそれらの誘導体が医薬の有効成分として有用であることは、例えば溶解性試験を行うことにより確認できる。溶解性試験としては、濁度法による溶解度試験法（Lipinski, C. A. et al., Adv. Drug Deliv. Rev., 23, pp. 3-26, 1997; Bevan, C. D. et al., Anal. Chem., 72, pp. 1781-1787, 2000）などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の溶解性を明らかにすることにより、医薬の有効成分と

しての有用性を確認できる。

実施例

[0163] 本発明を実施例、参考例、製剤例および試験例に基づいて説明するが、本発明の範囲は以下の例に限定されることはない。以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例に限定されることはない。

以下の実施例において、種々の分析は下記のようにして行った。

[0164] 実施例中、マイクロ波発生装置はDiscover (CEM社製)を用いた。薄層クロマトグラフィー(TLC)はPrecoated silica gel 60 F254 (メルク社製、製品番号5715-1M)を使用した。クロロホルム：メタノール(1：0～1：1)、アセトニトリル：酢酸：水(200：1：1～100：4：4)、または、酢酸エチル：ヘキサン(1：0～0：1)により展開後、UV(254nmまたは365nm)照射、ヨウ素溶液、過マンガン酸カリウム水溶液、りんモリブデン酸(エタノール溶液)、ニンヒドリン、またはジニトロフェニルヒドラジン塩酸溶液などによる呈色により確認した。有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。カラムクロマトグラフィーのうち「Quad」と記載したものについてはQuad 1分取システム(Biotage社製)を用い、カラムは同社製KP-SiI-12M、40Sまたは40Mのいずれかのカートリッジカラムを試料の量に応じて1本または数本使用した。また、カラムクロマトグラフィーのうち「山善」と記載したものについてはマルチプレッパYFLC(山善社製)を用い、カラムは同社製ウルトラパックSi-40A、40B又は40Dのいずれかのカラムを使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーはシリカゲル60N(球状、中性、40～100μm、関東化学社製)、BONDESIL-SAX、40UM(VARIAN社製)、BONDESIL-SCX、40UM(VARIAN社製)、あるいはメガボンドエルトSI(VARIAN社製)を使用した。分取薄層クロマトグラフィー(以下、「PTLC」と略す)はPL

Cプレート silica gel 60 F254、20×20 cm、層厚 2 mm、濃縮ゾーン（4 cm）付（メルク社製、製品番号 13793-1M）を試料の量に応じて1枚または数枚使用して行った。HPLC精製については、LCMS分取システム（waters社製）を用い、Develosil C-30-UG-5（野村化学社製）あるいはODSカラムを使用した。溶出液は0.1%酢酸の含有した水-アセトニトリル溶媒を用いた。HPLC精製の場合には、とくに断らない限り、分子量をトリガーとして目的物を取得し、凍結乾燥法により溶媒を除去した。核磁気共鳴スペクトル（NMR）の測定には、AL-300（FT-NMR、JEOL社製）又はLA-400（FT-NMR、JEOL社製）を用いて測定した。溶媒は特に記載しない限り、CDCl₃もしくはDMSO-d₆を用い、化学シフトはテトラメチルシラン（TMS）を内部標準として用い、 δ （ppm）で、また結合定数はJ（Hz）で示した。なおスプリットングパターンの記号は、s；singlet、d；doublet、t；triplet、q；quartet、qu；quintet、dd；doublet doublet、td；triplet doublet、m；multiplet、brs；broad singlet、brd；broad doublet、brdd；broad doublet doublet、brddd；broad doublet doublet doubletで表した。

[0165] 「LCMS」については液体クロマトグラフ質量分析スペクトル（LC-MS）にてマススペクトルを測定した。分析にあたっては以下に示す（A）または（B）の装置を使い分けている。

（A）質量分析装置としてPlatform-LC型質量分析装置〔マイクロマス（Micromass）社製〕を用いエレクトロスプレー（ESI）法により測定した。液体クロマト装置はギルソン（GILSON）社製の装置を使用した。分離カラムはDevelosil C30-UG-5（50×4.6 mm）（野村化学社製）を用いた。溶出は一般には、流速2 ml／

分、溶媒としてA液＝水〔0.1%（v/v）酢酸含有〕、B液＝アセトニトリル〔0.1%（v/v）酢酸含有〕を用い、0分から4分までB液を5～98%（v/v）直線グラジエントしたのち6分までB液を98%で溶出した条件で測定した。

（B）質量分析装置としてシングル四重極型質量分析装置；UPLC/SQDシステム〔Waters社製〕を用い、エレクトロスプレー（ESI）法により測定した。液体クロマト装置はWaters社製Acquity Ultra Performance LCシステムを使用した。分離カラムはACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7 μm〔Waters社製〕を用いた。溶出は一般には、流速 0.6mL/分、A液＝水〔0.1%（v/v）酢酸含有〕、B液＝アセトニトリル〔0.1%（v/v）酢酸含有〕として、0分から2.0分までB液を5～90%（v/v）直線グラジエント、2.0分から2.5分までB液を90～98%（v/v）直線グラジエントで溶出した条件で測定した。

[0166] 全実施例における機器データは、後記表1～15に記載した。表1～15中の記号の意味については以下に示す通りである。

「Exp.」；実施例番号；

「Str.」；表中に示される各構造；

「AM」；表1、表2、表8および表9中のam；

「BA」；表3～6中のba；

「ES」；表10および表11中のes；

「SM1」「SM2」；出発物質の実施例番号あるいは中間体番号（ただし実施例番号の場合には「Exp. 実施例番号」で示す。例えば「Exp. 1-1」は実施例1-1を示す。また、参考例番号の場合には「IM参考例番号」で示す。例えば「IM1-1」は参考例1-1を示す）。

「LCMS」；液体クロマトグラフ質量分析スペクトルのデータを示す（m/z）。；

「method」；液体クロマト条件。条件を「A」と記載したものは、前

述の「LCMS」装置において（A）を用いたことを示す。同様に条件を「B」と記載したものは、前述の「LCMS」装置における（B）を用いたことを示す。また条件の欄に「C」と示したものについては、JEOL-JMS-SX102（日本電子社製）を用い、高速原子衝突マスペクトラム（FAB-MS）により測定したマスペクトルのデータを記した。；

「RTime」；LCMSにおける保持時間。；

「Mass」；マスペクトルのデータを示す（ただし「N. D.」と記したものについては分子イオンピークが検出できなかったことを意味する）。；

；

「Spl」；使用した試薬の製造元。；

表中の略号は下記の意味を示す。

- [0167] 各置換基の前に付与した数字は置換位置を示す。また芳香環の略号の前にハイフンで付与した数字はその芳香環の置換位置を表す。化合物名または構造式中に記された（S）とは、対象となる不斉炭素がS配置であることを示し、（R）とはR配置であることを示す。

使用した試薬の製造元については以下の略号で示す場合がある。東京化成社製；「TCI」、アルドリッチ社製；「Ald」、関東化学社製；「KANTO」、和光純薬社製；「WAKO」、ランカスター社製；「LANC」、Maybridge社製；「MAYB」、Frontier Scientific社製；「Frontier」、Cobmi-blocks社製；「Combi」。

- [0168] [実施例1-1]

（S）-2-ブロモ-N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

（工程A）2-ブロモ-N-メチルベンゼンスルホンアミドの合成
2-ブロモベンゼンスルホニルクロリド（Fluorochem社製，25g）をテトラヒドロフラン（40mL）に溶かし、0℃で攪拌下、40%メチルアミン水溶液（TCI，25mL）を10分かけて滴下した。室温で

2時間40分攪拌後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣にヘキサンと少量の酢酸エチルを加え攪拌後、固体をろ過し、表題化合物（23.26 g）を得た。

（工程B）（S）-2-ブロモ-N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

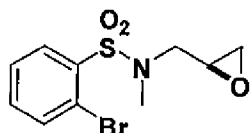
実施例1-1工程Aにより合成した2-ブロモ-N-メチルベンゼンスルホンアミド（10 g）をジメチルホルムアミド（100 mL）に溶かし、3-ニトロベンゼンスルホン酸-（R）-グリシジル（WAKO, 11.4 g）、炭酸カリウム（KANTO, 11.05 g）を加え80℃で3時間10分攪拌した。室温まで冷却後、反応液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（8.63 g）を得た。

[0169] [実施例1-2～6]

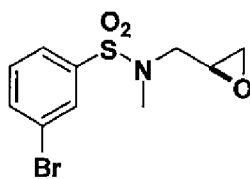
実施例1-1の工程Aおよび工程Bに準じて、2-ブロモベンゼンスルホニルクロリドのかわりに、3-ブロモベンゼンスルホニルクロリド（Fluorochem）、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド（TCI）、（2-ブロモフェニル）メタンスルホニルクロリド（MAYB）、（3-ブロモフェニル）メタンスルホニルクロリド（MAYB）、または（4-ブロモフェニル）メタンスルホニルクロリド（MAYB）を用いることにより表題化合物を得た。実施例1-1～1-6の構造を、それぞれ、Exp. 1-1～Exp. 1-6として以下に示す。

[0170]

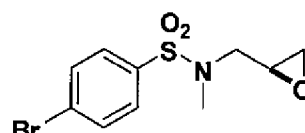
[化8]



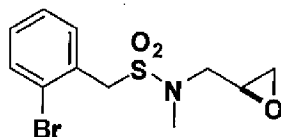
Exp.1-1



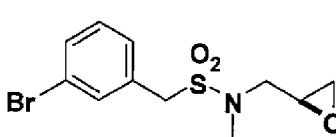
Exp.1-2



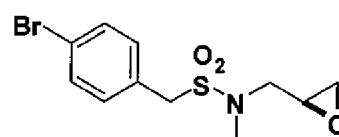
Exp.1-3



Exp.1-4



Exp.1-5



Exp.1-6

[実施例 1-2] (S)-3-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-3] (S)-4-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-4] (S)-1-(2-ブロモフェニル)-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)メタンスルホンアミド

[実施例 1-5] (S)-1-(3-ブロモフェニル)-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)メタンスルホンアミド

[実施例 1-6] (S)-1-(4-ブロモフェニル)-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)メタンスルホンアミド

[0171] [実施例 1-7~15]

実施例 1-1 に準じて、2-ブロモベンゼンスルホニルクロリドのかわりに、4-ブロモ-2-エチルベンゼンスルホニルクロリド (MAYB)、4-ブロモ-2,6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (Ald)、4-ブロモ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド (MAYB)、4-ブロモ-3-メチルベンゼンスルホニルクロリド (Fluorochem)、4-ブロモ-2-クロロベンゼンスルホニルクロリド (WAKO)、4-ブロモ-3-クロロベンゼンスルホニルクロリド (Oakwood)、4-ブロモ-2-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (Ald)、4-ブロモ-3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (Fluoro

chem)、4-ブロモ-2-トリフルオロメトキシベンゼンスルホンクロリド(WAKO)を用いることにより表題化合物を得た。

[実施例1-7] (S)-4-ブロモ-2-エチル-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-8] (S)-4-ブロモ-2,6-ジクロロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-9] (S)-4-ブロモ-N,2-ジメチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-10] (S)-4-ブロモ-N,3-ジメチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-11] (S)-4-ブロモ-2-クロロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-12] (S)-4-ブロモ-3-クロロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-13] (S)-4-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-14] (S)-4-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例1-15] (S)-4-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

[0172] [実施例1-16]

(S)-4-ブロモ-2,5-ジフルオロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

(工程A) tert-ブチル 4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニルスルホンカルバメートの合成

4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(Fluorochem, 1.0g)をテトラヒドロフラン(30mL)に溶解し、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル(WAKO, 1.0g)、4-ジメチルアミ

ノピリジン（WAKO, 48 mg）、トリエチルアミン（WAKO, 1.1 mL）を加え5分攪拌した。氷浴を取り去りさらに4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（1.4 g）を得た。

[0173] （工程B）tert-ブチル 4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニルスルホン（メチル）カルバメート合成

実施例1-16工程Aにより合成した化合物（1.4 g）をジメチルホルムアミド（15 mL）に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム（WAKO, 249 mg）、ヨウ化メチル（TCI, 0.26 mL）を加え5分攪拌した。氷浴を取り去りさらに2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（450.7 mg）を得た。

[0174] （工程C）4-ブロモ-2,5-ジフルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

実施例1-16工程Bにより合成した化合物（1.4 g）をジクロロメタン（5 mL）に溶解し、氷冷下、トリフルオロ酢酸（WAKO, 1 mL）を加え5分攪拌した。氷浴を取り去りさらに5時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（315.3 mg）を得た。

[0175] [実施例1-17～18]

実施例1-16に準じて、4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミドのかわりに、それぞれ4-ブロモ-2-フルオロベンゼンスルホンアミド、4-ブロモ-3-フルオロベンゼンスルホンアミドを用いて表題化合物を得た。

[実施例 1-17] (S)-4-ブロモ-2-フルオロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-18] (S)-4-ブロモ-3-フルオロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[0176] [実施例 1-19~26]

実施例 1-1 に準じて、2-ブロモ-4, 6-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (Oakwood)、2-ブロモ-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (WAKO)、2-ブロモ-4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (WAKO)、3-ブロモ-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホニルクロリド (Matrix Scientific)、5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (WAKO)、4-ブロモ-5-クロロチオフェンスルホニルクロリド (MAYB)、5-ブロモチオフェンスルホニルクロリド (MAYB)、5-ブロモピリジン-3-スルホニルクロリド (MAYB)、を用いることにより表題化合物を得た。

[実施例 1-19] (S)-2-ブロモ-4, 6-ジクロロ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-20] (S)-2-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-21] (S)-2-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-22] (S)-3-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-23] (S)-5-ブロモ-2-メトキシ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 1-24] (S)-4-ブロモ-5-クロロ-2-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)チオフェン

[実施例 1-25] (S)-5-ブロモ-2-(N-メチル-N-(オキシ

ラン-2-イルメチル)スルファモイル)チオフェン

[実施例1-26] (S)-5-ブロモ-N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)ピリジン-3-スルホンアミド

[0177] [実施例1-27]

(S)-3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸エチル

(工程A) 3-シアノ-N-メチル-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドの合成

3-ブロモ-N-メチル-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミド

(実施例1-22工程Aにより合成) (1.82 g) をジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、シアン化亜鉛 (Ald, 0.80 g) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (Ald, 1.32 g) を加え 100°C で9時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に重炭酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (1.05 g) を得た。

[0178] (工程B) 3-(N-メチルスルファモイル)-5-トリフルオロメチル安息香酸の合成

実施例1-27工程Aにより合成した化合物 (1.05 g) をエチレングリコール (15 mL) に溶解し、水酸化カリウム (10粒) を加え 110°C で15時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に5N塩酸を加え酸性とした後、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し粗表題化合物 (1.12 g) を得た。

[0179] (工程C) 3-(N-メチルスルファモイル)-5-トリフルオロメチル安息香酸エチルの合成

実施例1-27工程Bにより合成した化合物 (98.7 mg) をエタノール (3 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.5 mL) を加え15時間還流した。室温まで冷却後、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽

出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（100.8mg）を得た。

[0180] （工程D）（S）-3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）-5-（トリフルオロメチル）安息香酸エチルの合成
実施例1-1工程Bの方法に準じて、実施例1-27工程Cにより合成した化合物より表題化合物を得た。

[0181] [実施例1-28]

（S）-2-（3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）酢酸エチル

（工程A）3-ヒドロキシメチル-N-メチル-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドの合成

実施例1-27工程Bにより合成した化合物（488.1mg）をテトラヒドロフラン（15mL）に溶解し、ジメチルスルフィドボラン（TCI, 0.33mL）を加え3.5時間還流した。0℃まで冷却後、メタノール、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（404.2mg）を得た。

[0182] （工程B）3-ブロモメチル-N-メチル-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドの合成

実施例1-28工程Aにより合成した化合物（840.7mg）をジクロロメタン（20mL）に溶解し、氷冷下、四臭化炭素（WAKO, 1.29g）、トリフェニルホスフィン（WAKO, 1.23g）を加え1時間攪拌した。氷浴を取り去り、さらに8時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（282.1mg）を得た。

[0183] （工程C）3-シアノメチル-N-メチル-5-トリフルオロメチルベンゼンスルホンアミドの合成

実施例 1-28 工程 B により合成した化合物 (282.1 mg) をジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、氷冷下シアン化カリウム (KANTO, 66.4 mg)、を加え 1 時間攪拌した。氷浴を取り去り、さらに 4 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (176.9 mg) を得た。

[0184] (工程 D) 2-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸の合成

実施例 1-28 工程 C により合成した化合物 (176.9 mg) をエチレングリコール (10 mL) に溶解し、水酸化カリウム (10 粒) を加え 110°C で 7 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液に 5 N 塩酸を加え酸性とした後、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し粗表題化合物 (200 mg) を得た。

[0185] (工程 E) 2-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチルの合成

実施例 1-28 工程 D により合成した化合物 (200 mg) をエタノール (5 mL) に溶解し、濃硫酸 (0.5 mL) を加え 9 時間還流した。室温まで冷却後、炭酸カリウム、重炭酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (125.5 mg) を得た。

[0186] (工程 F) (S)-2-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)酢酸エチルの合成

実施例 1-1 工程 B の方法に準じて、実施例 1-28 工程 E により合成した化合物より表題化合物を得た。

[0187] [実施例 1-29] (S)-3-(3-クロロ-5-(N-メチル-N-(

オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)フェニル)プロピオン酸エチル

(工程A) 1-ブロモ-3-クロロ-5-ヒドロスルホニルベンゼンの合成

1, 3-ジブロモ-5-クロロベンゼン(WAKO, 5.98 g)をエーテル(200 mL)に溶解し、-70°C下、1.6M n-ブチルリチウムn-ヘキサン溶液(KANTO, 15.2 mL)、液化させた二酸化硫黄(9.7 mL)を加えた。室温まで昇温後、5時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し粗表題化合物を得た。

LCMS Method B、保持時間0.83分、(ES-) 254.9

[0188] (工程B) 3-ブロモ-5-クロロベンゼン-1-スルホニルクロライドの合成

実施例1-29工程Aにより合成した化合物をジクロロメタン(150 mL)に溶解し、N-クロロ琥珀酸イミド(TCI, 5.9 g)を加え室温で13時間攪拌した。減圧下に溶媒を留去し粗表題化合物を得た。

[0189] (工程C) 3-ブロモ-5-クロロ-N-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

実施例1-29工程Bにより合成した化合物をテトラヒドロフラン(150 mL)に溶解し、氷冷下、40%メチルアミン水溶液(TCI, 7.4 mL)を加え4時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(4.0 g)を得た。

[0190] (工程D) 3-(3-クロロ-5-(N-メチルスルファモイル)フェニル)アクリル酸エチルの合成

実施例1-29工程Cにより合成した化合物(3.1 g)をプロピオニトリル(WAKO, 22 mL)に溶解し、酢酸パラジウム(Sigma-Aldrich)

d, 244.7 mg)、トリ-*o*-トリルホスフィン (KANTO, 1327.1 mg)、アクリル酸エチル (Ald, 4.37 mL)、*N*-エチルジイソプロピルアミン (WAKO, 7.5 mL) を加え 120°C で 4 時間攪拌した。ケムエルト (VARIAN 社製) に通した後、減圧下に溶媒を除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (2.7 g) を得た。

[0191] (工程 E) 3-(3-クロロ-5-(*N*-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸エチルの合成

実施例 1-29 工程 D により合成した化合物 (2.7 g) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、5 wt % ロジウム-活性炭 (Ald, 200 mg)、酢酸鉄 (II) (WAKO, 76.1 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 日間攪拌した。濾過精製し表題化合物 (2.4 g) を得た。

[0192] (工程 F) (S)-3-(3-クロロ-5-(*N*-メチル-*N*-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)フェニル)プロピオン酸エチルの合成

実施例 1-1 工程 B に準じて、実施例 1-29 工程 E により合成した化合物より表題化合物を得た。

[0193] [実施例 1-30] (S)-4-(3-クロロ-5-(*N*-メチル-*N*-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)フェニル)ブタン酸イソブチル

(工程 A) 4-(3-クロロ-5-(*N*-メチルスルファモイル)フェニル)ブト-3-エン酸イソブチルの合成

実施例 1-29 工程 D において、アクリル酸エチルに代えてブト-3-エン酸イソブチル (Alfa Eesar) を用いることにより表題化合物を得た。

[0194] (工程 B) 4-(3-クロロ-5-(*N*-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸イソブチルの合成

実施例 1-29 工程 E に準じて、実施例 1-30 工程 A により合成した化

合物より表題化合物を得た。

- [0195] (工程C) (S) - 4 - (3-クロロ-5-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)フェニル)ブタン酸イソブチルの合成

実施例1-1工程Bに準じて、実施例1-30工程Bにより合成した化合物より表題化合物を得た。

- [0196] [実施例1-31]

(S) - 3 - (3-フルオロ-5-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)フェニル)プロピオン酸エチル

(工程A) 3-(3-フルオロ-5-(N-メチルスルファモイル)フェニル)アクリル酸エチルの合成

3-ブロモ-5-フルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド(1, 3-ジブロモ-5-フルオロベンゼンより実施例1-29工程A、B、およびCに準じて合成)(1.4g)をジオキサン(15mL)、トルエン(15mL)に溶解し、トリスジベンジリデンアセトンパラジウム(0)(Ald, 0.7g)、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート(Ald, 0.6g)、炭酸セシウム(WAKO, 4.2g)、アクリル酸エチル(Ald, 2.19mL)を加え100℃で6時間攪拌した。ケムエルト(VARIAN社製)に通した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物(213.4mg)を得た。

- [0197] (工程B) 3-(3-フルオロ-5-(N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸エチルの合成

実施例1-31工程Aにより合成した化合物(213.4mg)をメタノール(3mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭(MERCK, 20mg)を加え、水素雰囲気下、室温で1日間攪拌した。濾過精製し表題化合物(199.5mg)を得た。

- [0198] (工程C) (S) - 3 - (3-フルオロ-5-(N-メチル-N-(オキ

シランー２－イルメチル) スルファモイル) フェニル) プロピオン酸エチルの合成

実施例 1－1 工程 B の方法に準じて、実施例 1－3 1 工程 B により合成した化合物より表題化合物を得た。

[0199] [実施例 1－3 2]

(S)－3－(3－(N－メチルーN－(オキシランー２－イルメチル) スルファモイル)－5－(トリフルオロメトキシ) フェニル) プロピオン酸エチル

実施例 1－2 9 の方法に準じて、3－ブロモ－5－トリフルオロメトキシ－N－メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 1－2 9 工程 A、B、および C の方法に準じて、1, 3－ジブロモ－5－トリフルオロメトキシベンゼンより合成) より表題化合物を得た。

[0200] [実施例 1－3 3]

(S)－3－(3－(N－メチルーN－(オキシランー２－イルメチル) スルファモイル)－5－(トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸エチル

実施例 1－3 1 の方法に準じて、3－ブロモ－5－トリフルオロメチルーN－メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 1－2 2 工程 A により合成) より表題化合物を得た。

[0201] [実施例 1－3 4]

(S)－3－(3－(N－メチルーN－(オキシランー２－イルメチル) スルファモイル)－5－(トリフルオロメチル) フェニル) アクリル酸エチル

実施例 1－3 1 工程 A および工程 C の方法に準じて、3－ブロモ－5－トリフルオロメチルーN－メチルベンゼンスルホンアミド (実施例 1－2 2 工程 A により合成) を用いて表題化合物を得た。

[0202] [実施例 1－3 5] (S)－4－(3－フルオロ－5－(N－メチルーN－(オキシランー２－イルメチル) スルファモイル) フェニル) ブタン酸イソ

ブチル

実施例 1-29 に準じて、工程 D のアクリル酸エチルに代えてブト-3-エン酸イソブチルを用いて表題化合物を得た。

[0203] [実施例 1-36~39]

実施例 1-35 に準じて、3-ブロモ-5-フルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミドに代えて、それぞれ 3-ブロモ-5-トリフルオロメトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド、4-ブロモ-2-エチル-N-メチルベンゼンスルホンアミド、3-ブロモ-5-トリフルオロメチル-N-メチルベンゼンスルホンアミド、および 4-ブロモ-5-クロロ-2-(N-メチルスルファモイル)チオフェンを用いることにより表題化合物を得た。

[実施例 1-36] (S)-4-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸イソブチル

[実施例 1-37] (S)-4-(3-エチル-4-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)フェニル)ブタン酸イソブチル

[実施例 1-38] (S)-4-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸イソブチル

[実施例 1-39] (S)-4-(2-クロロ-5-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)チオフェン-3-イル)ブタン酸イソブチル

[0204] [実施例 1-40]

(S)-4-(5-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル)ブタン酸イソブチル

(工程 A) 4-(5-(N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イ

ル) ブター 3-エン酸イソブチルの合成

4-ブロモ-5-クロロ-N-メチルチオフェン-2-スルホンアミド (実施例 1-24 工程 A により合成) (3.0 g) をプロピオニトリル (WAKO, 20 mL) に溶解し、酢酸パラジウム (Sigma-Ald, 228.6 mg)、トリ-ortho-トリルホスフィン (KANTO, 1239.4 mg)、3-ブテン酸イソブチル (Alfa Aesar, 4.3 g)、N-エチルジイソプロピルアミン (WAKO, 7 mL) を加え 120°C で 7 時間攪拌した。ケムエルト (VARIAN 社製) に通した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (404.1 mg) を得た。

[0205] (工程 B) 4-(5-(N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)ブタン酸イソブチルの合成

実施例 1-40 工程 A により合成した化合物 (404.1 mg) をメタノール (5 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭 (MERCK, 20 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 日間攪拌した。濾過精製し表題化合物 (364.6 mg) を得た。

[0206] (工程 C) 4-(2-ヨード-5-(N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)ブタン酸イソブチルの合成

実施例 1-40 工程 B により合成した化合物 (285.1 mg) を四塩化炭素 (3 mL) に溶解し、氷冷下、ヨウ素 (KANTO, 226.4 mg)、ビストリフルオロアセトキシヨードベンゼン (Ald, 383.6 mg) を加え 2 時間攪拌した。氷浴を取り去り、さらに 2 時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (111.2 mg) を得た。

[0207] (工程 D) 4-(5-(N-メチルスルファモイル-2-トリフルオロメチルチオフェン-3-イル)ブタン酸イソブチルの合成

実施例 1-40 工程 C により合成した化合物 (177.9 mg) をジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解し、ヨウ化銅 (I) (WAKO, 19 mg)、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸メチル (TCI, 0.127 mL) を加え 100°C で 9 時間攪拌した。重炭酸ナトリウム水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (72.9 mg) を得た。

[0208] (工程 E) (S)-4-(5-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル)ブタン酸イソブチルの合成

実施例 1-1 工程 B に準じて、実施例 1-40 工程 D により合成した化合物より表題化合物を得た。

[0209] [実施例 1-41] (S)-3-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸エチル

(工程 A) 3-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブト-2-エン酸エチルの合成

文献 (J. Org. Chem., Vol. 41, No. 2, 1976, 265-272) に準じて、3-ブロモ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (実施例 1-22 工程 A により合成) (311 mg) およびクロトン酸エチル (TCI, 0.62 mL) から表題化合物 (150 mg) を得た。

[0210] (工程 B) 3-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸エチルの合成

実施例 1-41 工程 A により合成した化合物 (150 mg) に 10% パラジウム炭素 (MERCK, 15 mg)、エタノール (WAKO, 4.3 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。濾過後、減圧濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。

[0211] (工程C) (S) - 3 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸エチルの合成

実施例 1 - 1 工程 B の方法に準じて、実施例 1 - 4 1 工程 B の粗化合物より表題化合物 (123 mg) を得た。

[0212] [実施例 1 - 4 2]

(S) - 4 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン酸メチル

実施例 1 - 4 1 に記載の方法に準じてクロトン酸エチルに代えて、3 - ペンテン酸メチル (TCI) を用いることにより表題化合物を得た。

[0213] [実施例 1 - 4 3]

(S) - 3 - (3' - エチル - 6 - フルオロ - 4' - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) ビフェニル - 2 - イル) アクリル酸エチル

実施例 1 - 7 に記載の化合物 (Exp. 1 - 7, 843.6 mg) をエタノール (10 mL)、トルエン (10 mL) に溶解し、3 - (3 - フルオロ - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) フェニル) アクリル酸エチル (ba42, 1050.5 mg)、ビス 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノフェロセン) パラジウム (II) ジクロリド・塩化メチレン錯体 (Ald, 412.2 mg)、炭酸カリウム (WAKO, 697.7 mg) を加え 80°C で 4 時間攪拌した。ケムエルト (VARIAN 社製) に通した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (832.4 mg) を得た。

[0214] [実施例 1 - 4 4 ~ 5 1]

実施例 1 - 4 3 に記載の方法に準じて、Exp. 1 - 7 と ba42 に代えて、それぞれ Exp. 1 - 2 と ba29、Exp. 1 - 7 と ba12、Ex

p. 1-2とBa12、Exp. 1-22とba46、Exp. 1-2とba46、Exp. 1-22と4-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニルボロン酸(Comb i-Blocks)、Exp. 1-8とba42、およびExp. 1-2と3-メトキシカルボニルフェニルボロン酸(WAKO)を用いることにより表題化合物を得た。

[実施例1-44] (S)-2-(3'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)酢酸エチル

[実施例1-45] (S)-3-(3'-エチル-4'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸エチル

[実施例1-46] (S)-3-(3'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸エチル

[実施例1-47] (S)-3-(3'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸メチル

[実施例1-48] (S)-3-(3'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸メチル

[実施例1-49] (S)-3-(3'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸メチル

[実施例1-50] (S)-3-(3', 5'-ジクロロ-6-フルオロ-4'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)ビフェニル-2-イル)アクリル酸エチル

[実施例1-51] (S)-3'-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸メチル

[0215] [実施例1-52]

(S) - 3 - (6 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アクリル酸エチル

(工程A) 3 - (6 - (3 - (N - メチルスルファモイル) - 5 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) アクリル酸エチルの合成
特許 (WO 03 / 070686) に記載の方法に準じて、3 - ブロモ - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (実施例 1 - 22 工程Aにより合成) (191mg) より表題化合物 (141mg) を得た。

[0216] (工程B) (S) - 3 - (6 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) アクリル酸エチルの合成

実施例 1 - 1 工程Bの方法に準じて、実施例 1 - 52 工程Aにより合成した化合物 (116mg) より表題化合物 (92mg) を得た。

[0217] [実施例 1 - 53 ~ 54]

実施例 1 - 52 に記載の方法に準じて表題化合物を得た。

[実施例 1 - 53] (S) - 6 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピコリン酸メチル

[実施例 1 - 54] (S) - 3 - (2 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イル) アクリル酸エチル

[0218] [実施例 1 - 55]

(S) - 2 - (5 - トリフルオロメチル - 3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) フェニルオキシ) 酢酸エチル

(工程A) t e r t - ブチル 3 - ブロモ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルスルホニル (メチル) カルバメートの合成

3 - ブロモ - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホン

アミド（実施例 1-22 工程 A により合成）（3.0 g）をテトラヒドロフラン（KANTO, 18 mL）に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル（ペプチド研究所, 6.2 g）、N,N-4-ジメチルアミノピリジン（WAKO, 1.4 g）、トリエチルアミン（WAKO, 3.9 mL）を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を減圧濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物（3.2 g）を得た。

[0219] （工程 B）3-ヒドロキシ-N-メチル-5-（トリフルオロメチル）ベンゼンスルホンアミドの合成

窒素雰囲気下、工程 A により得られた化合物（1.0 g）をテトラヒドロフラン（KANTO, 2.4 mL）に溶解し、0℃に冷却した後、イソプロピルマグネシウムクロリド（Ald, 1.25 mL）を加え室温で 2 時間 15 分、次いでホウ酸トリイソプロピル（TCI, 0.6 mL）を加え終夜攪拌した。反応混合物に 2 N NaOH 水溶液（2.8 mL）、30%過酸化水素水（0.46 mL）を加え、室温にて 4 時間攪拌した後、1 N HCl 水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を減圧濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物（139.3 mg）を得た。

[0220] （工程 C）2-（3-（N-メチルスルファモイル）-5-（トリフルオロメチル）フェノキシ）酢酸エチルの合成

窒素雰囲気下、実施例 1-55 工程 B により得られた化合物（102.5 mg）をジメチルホルムアミド（2.0 mL）に溶解し、炭酸カリウム（国産化学, 60.8 mg）、ブromo酢酸エチル（WAKO, 44 μL）を加え、終夜 70℃で攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題

化合物（103.7mg）を得た。

[0221] （工程D）（S）-2-（3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）-5-（トリフルオロメチル）フェノキシ）酢酸エチルの合成

窒素雰囲気下、参考例1-1工程Bに準じて、実施例1-55工程Cにより得られた化合物より表題化合物を得た。

[0222] [実施例1-56~57]

実施例1-52に記載の方法に準じて表題化合物を得た。

[実施例1-56]（S）-3-（5-（3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）-5-（トリフルオロメチル）フェニル）チオフェン-2-イル）アクリル酸エチル

[実施例1-57]（S）-3-（5-（3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）フェニル）チオフェン-2-イル）アクリル酸-エチル

[0223] [実施例1-58]

（S）-3-（6-（3-エチル-4-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）プロピオン酸エチル

（工程A）3-（6-（3-エチル-4-（N-メチルスルファモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）アクリル酸エチルの合成

特許（WO03/070686）に準じて、実施例1-7工程Aにより合成した化合物（351mg）から表題化合物を得た。

[0224] （工程B）3-（6-（3-エチル-4-（N-メチルスルファモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）プロピオン酸エチルの合成

実施例1-58の工程Aにより合成した化合物（327mg）にパラジウム炭素（MERCK、32mg）、エタノール（WAKO、8.7mL）を加え、水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。濾過後、減圧濃縮し表題化合物の粗生成物を得た。

[0225] (工程C) (S) - 3 - (6 - (3 - エチル - 4 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸エチルの合成

実施例 1 - 1 工程 B の方法に準じて、実施例 1 - 58 工程 B により合成した化合物から表題化合物 (88 mg) を得た。

[0226] [実施例 1 - 59 ~ 60]

実施例 1 - 58 の方法に準じて、表題化合物を得た。

[実施例 1 - 59] (S) - 3 - (3 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) プロピオン酸エチル

[実施例 1 - 60] (S) - 3 - (2 - (3 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 3 - イル) プロピオン酸エチル

[0227] [実施例 1 - 61] (S) - 3 - (6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸エチル

(工程A) 3 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) プロピオン酸エチルの合成

文献 (J. Org. Chem., 1987, 52, 4665 - 4673) に準じて 3 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) アクリル酸エチル (1.071 g) から表題化合物 (650 mg) を得た。

[0228] (工程B) 3 - (6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (N - メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸エチルの合成

特許 (WO 03/070686) に準じて、実施例 1 - 8 工程 A により合成した化合物 (319 mg) および実施例 1 - 61 工程 A により合成した化合物 (264 mg) から表題化合物 (120 mg) を得た。

[0229] (工程C) (S) - 3 - (6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) スルファモイル) フェニル) ピリジン

－２－イル）プロピオン酸エチルの合成

実施例１－１工程Ｂの方法に準じて、実施例１－６１工程Ｂにより合成した化合物から表題化合物（１０２ｍｇ）を得た。

[0230] [実施例１－６２]

（Ｓ）－３－（６－（２－クロロ－４－（Ｎ－メチル－Ｎ－（オキシラン－２－イルメチル）スルファモイル）フェニル）ピリジン－２－イル）プロピオン酸エチル

実施例１－６１の方法に準じて、工程Ｂで用いた４－ブロモ－２，６－ジクロロ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミドに代えて４－ブロモ－３－クロロ－Ｎ－メチルベンゼンスルホンアミドを用いて表題化合物を得た。

[0231] [実施例１－６３]

（Ｓ）－３－（５－（３－（Ｎ－メチル－Ｎ－（オキシラン－２－イルメチル）スルファモイル）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリジン－２－イル）プロピオン酸エチル

（工程Ａ）５－ブロモピコリンアルデヒドの合成

文献（*Tetrahedron Letters*, 41, 2000, 4335－4338）に準じて、２，５－ジブロモピリジン（１０．０１ｇ）から表題化合物（２．００ｇ）を得た。

[0232] （工程Ｂ）３－（５－ブロモピリジン－２－イル）アクリル酸エチルの合成

実施例１－６３工程Ａにより合成した化合物（０．５０ｇ）をエタノール（ＷＡＫＯ、６ｍＬ）に溶解し、ジエチルホスホ酢酸エチル（ＴＣＩ、０．６４ｍＬ）およびナトリウムエトキシド（１．２５ｍＬ）を加え窒素雰囲気下、室温で１時間攪拌した。反応液に水を加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（０．６６ｇ）を得た。

[0233] （工程Ｃ）３－（５－（３－（Ｎ－メチルスルファモイル）－５－（トリ

フルオロメチル) フェニル) ピリジン-2-イル) アクリル酸エチルの合成
特許 (WO 03/070686) に準じて、実施例 1-22 工程 A により合成した化合物 (191 mg) および実施例 1-63 工程 B により合成した化合物 (256 mg) から表題化合物 (229 mg) を得た。

[0234] (工程 D) 3-(5-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成

実施例 1-63 工程 C により合成した化合物 (224 mg) にパラジウム炭素 (MERCK、22 mg)、メタノール (WAKO、5 mL) を加え、水素雰囲気下、室温で 3.5 時間攪拌した。濾過後、減圧濃縮し表題化合物を粗生成物として得た。

[0235] (工程 E) (S)-3-(5-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル) スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成

実施例 1-1 工程 B の方法に準じて、実施例 1-63 工程 D により合成した化合物から表題化合物 (101 mg) を得た。

[0236] [実施例 1-64]

(S)-3-(6-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル) スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン-3-イル) プロピオン酸エチル

実施例 1-63 の方法に準じて、5-ブロモピコリンアルデヒドに代えて 6-ブロモピリジンアルデヒドより表題化合物を得た。

[0237] [実施例 1-65]

(S)-3-(5-(3,5-ジクロロ-4-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル) スルファモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) プロピオン酸エチル

(工程 A) 3-(5-(3,5-ジクロロ-4-(N-メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) アクリル酸エチルの合成

特許（WO 03/070686）に記載の方法に準じて、4-ブロモ-2,6-ジクロロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド（実施例1-8工程Aにより合成、319mg）から表題化合物（130mg）を得た。

[0238] （工程B）3-（5-（3,5-ジクロロ-4-（N-メチルスルファモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）プロピオン酸エチルの合成

文献（J. Org. Chem., 1987, 52, 4665-4673）に記載の方法に準じて、実施例1-65工程Aにより合成した化合物（130mg）から表題化合物（59mg）を得た。

[0239] （工程C）（S）-3-（5-（3,5-ジクロロ-4-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）フェニル）ピリジン-2-イル）プロピオン酸エチルの合成

実施例1-1工程Bの方法に準じて、実施例1-65工程Bにより合成した化合物から表題化合物（57mg）を得た。

[0240] [実施例1-66]

（S）-3-ブロモ-N-エチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）ベンゼンスルホンアミド

実施例1-2に準じて、メチルアミンのかわりにエチルアミンを用いて表題化合物を得た。

[0241] [実施例1-67]

（S）-3-（2-クロロ-5-フルオロ-3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）フェニル）プロピオン酸エチル

実施例1-29の方法に準じて、1,3-ジブロモ-2-クロロ-5-フルオロベンゼンより表題化合物を得た。

[0242] [実施例1-68]

（S）-2-（3-（N-メチル-N-（オキシラン-2-イルメチル）スルファモイル）-5-（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）プロピオン酸エチル

(工程A) 3-フルオロ-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例1-1の工程Aに準じて、2-ブロモベンゼンスルホニルクロリドのかわりに、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニルクロリド(Alpha Aesar, 0.544 g)を用いて表題化合物(0.568 g)を得た。

[0243] (工程B) 2-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)プロピオン酸の合成

実施例1-68工程Aにより合成した化合物(0.568 g)をジメチルスルホキシド(6.3 mL)に溶かし、グリシン(WAKO, 0.262 g)、炭酸カリウム(0.991 g)を加え、マイクロ波発生装置を用いて150℃で1時間攪拌した。室温まで放冷した後、再びマイクロ波発生装置を用いて150℃で1時間攪拌し、室温まで放冷した。反応液に水、塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物の粗生成物を得た。

[0244] (工程C) 2-(3-(N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)プロピオン酸エチルの合成

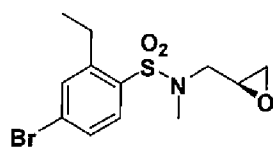
実施例1-68工程Bにより合成した粗生成物をエタノール(20 mL)に溶かし、触媒量の硫酸を加えて85℃で10時間還流した。室温まで放冷した反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して表題化合物の粗生成物を得た。

[0245] (工程D) (S)-2-(3-(N-メチル-N-(オキシラン-2-イルメチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)プロピオン酸エチルの合成

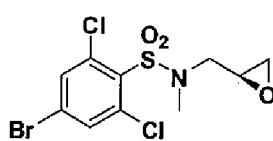
実施例1-1工程Bに準じて、実施例1-68工程Cで合成した粗生成物を用いることにより表題化合物(0.061 g)を得た。

実施例 1-7 ~ 1-68 (Exp. 1-7 ~ Exp. 1-68) の構造を以下に示す。

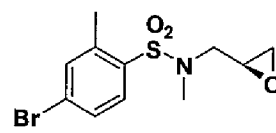
[0246] [化9]



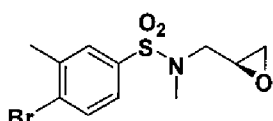
Exp. 1-7



Exp. 1-8



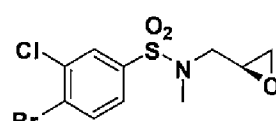
Exp. 1-9



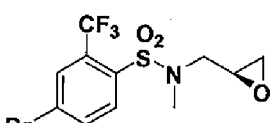
Exp. 1-10



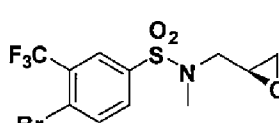
Exp. 1-11



Exp. 1-12



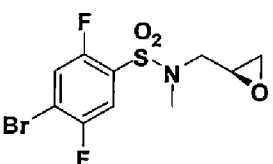
Exp. 1-13



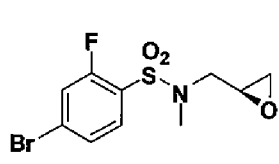
Exp. 1-14



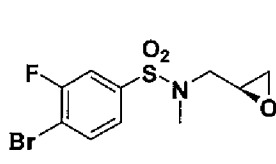
Exp. 1-15



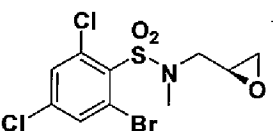
Exp. 1-16



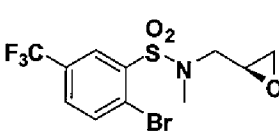
Exp. 1-17



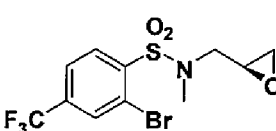
Exp. 1-18



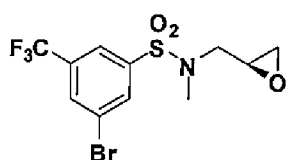
Exp. 1-19



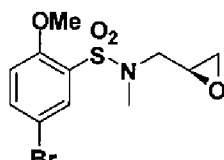
Exp. 1-20



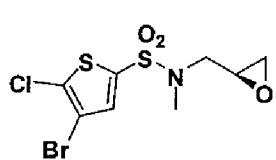
Exp. 1-21



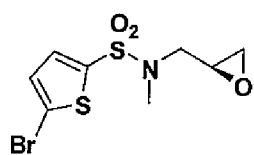
Exp. 1-22



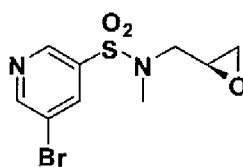
Exp. 1-23



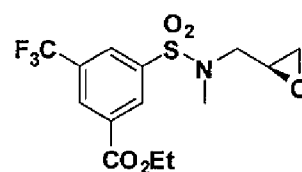
Exp. 1-24



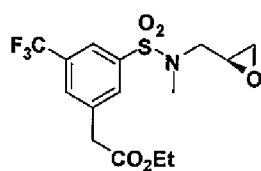
Exp. 1-25



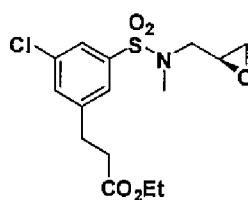
Exp. 1-26



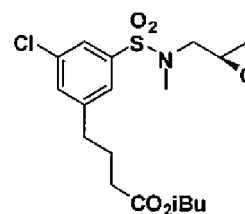
Exp. 1-27



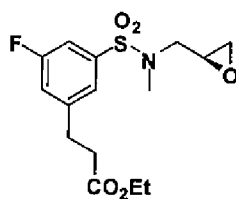
Exp. 1-28



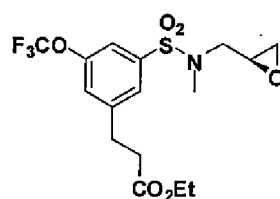
Exp. 1-29



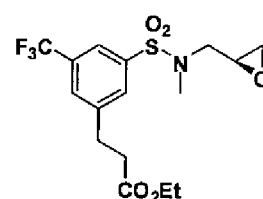
Exp. 1-30



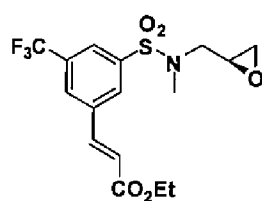
Exp. 1-31



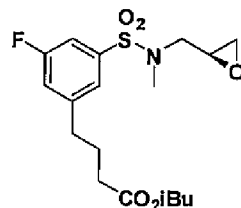
Exp. 1-32



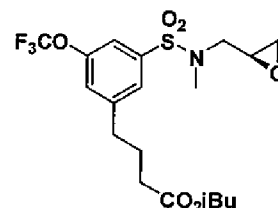
Exp. 1-33



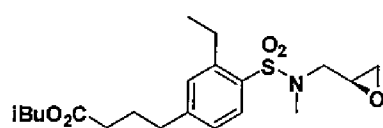
Exp. 1-34



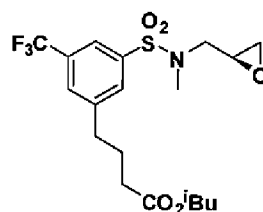
Exp. 1-35



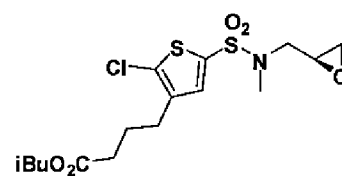
Exp. 1-36



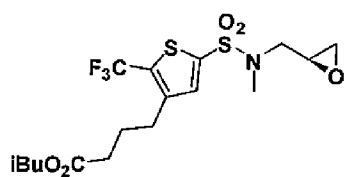
Exp. 1-37



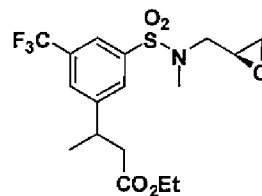
Exp. 1-38



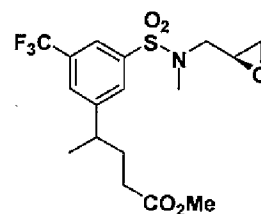
Exp. 1-39



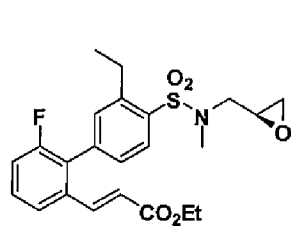
Exp. 1-40



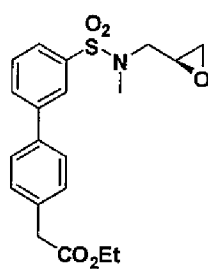
Exp. 1-41



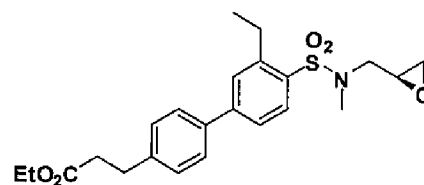
Exp. 1-42



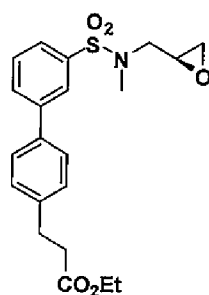
Exp. 1-43



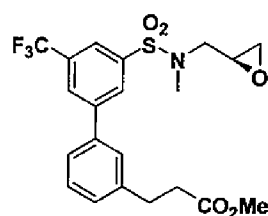
Exp. 1-44



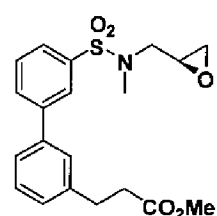
Exp. 1-45



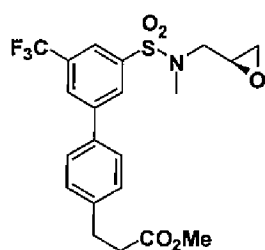
Exp. 1-46



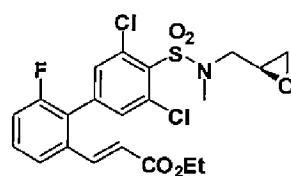
Exp. 1-47



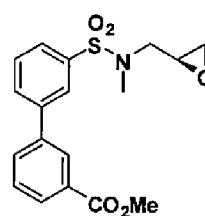
Exp. 1-48



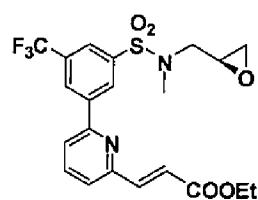
Exp. 1-49



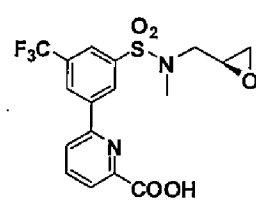
Exp. 1-50



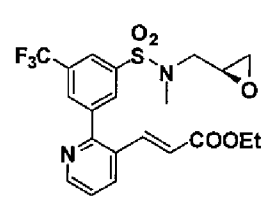
Exp. 1-51



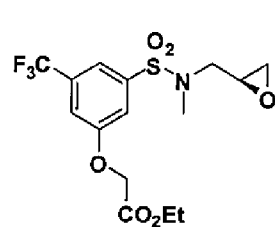
Exp. 1-52



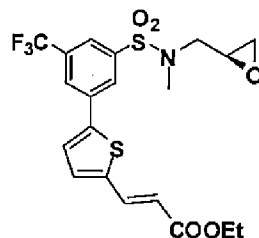
Exp. 1-53



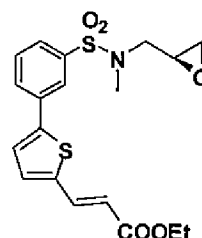
Exp. 1-54



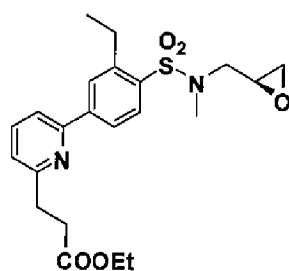
Exp. 1-55



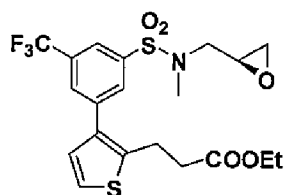
Exp. 1-56



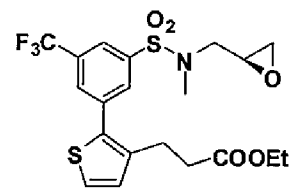
Exp. 1-57



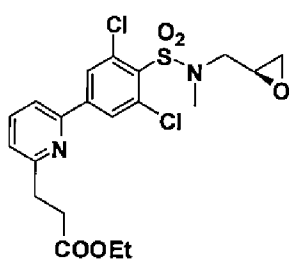
Exp.1-58



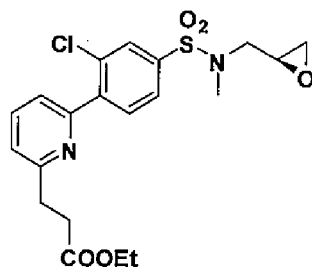
Exp.1-59



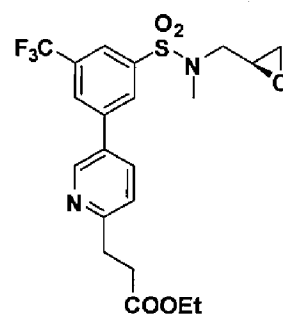
Exp.1-60



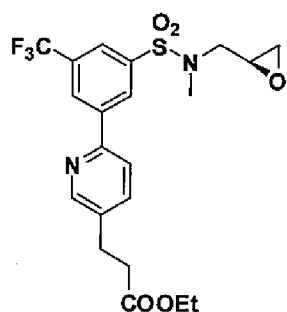
Exp.1-61



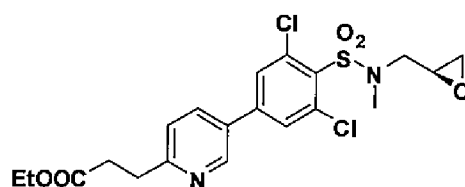
Exp.1-62



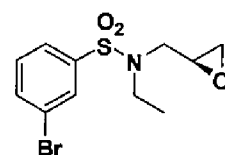
Exp.1-63



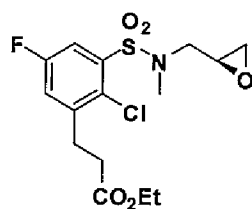
Exp.1-64



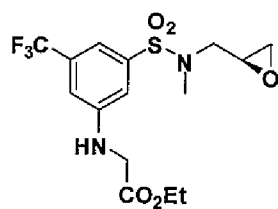
Exp.1-65



Exp.1-66



Exp.1-67



Exp.1-68

[0247] [実施例 2-1]

(R)-2-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

(S) - 2 - ブロモ - N - メチル - N - (オキシラン - 2 - イルメチル) ベンゼンスルホンアミド (E x p. 1 - 1, 3. 06 g) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - アミン (a m 1, 1. 99 g) および過塩素酸リチウム (K A N T O, 1. 06 g) を加え6時間35分還流した。室温まで冷却後、反応液に水および飽和食塩水を等量加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物 (3. 97 g) を得た。

[0248] [実施例 2 - 2 ~ 15]

実施例 2 - 1 に準じて、それぞれ表 1 に示す組合せで E x p. 1 - 1 のかわりに対応する S M 1、a m 1 のかわりに対応する A M を用いて反応を行い目的の化合物を得た。

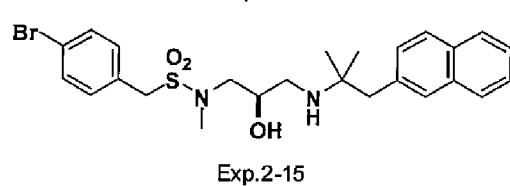
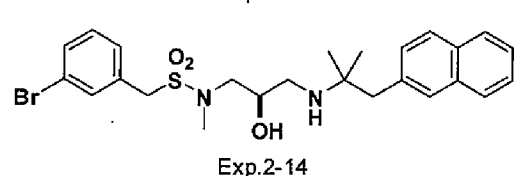
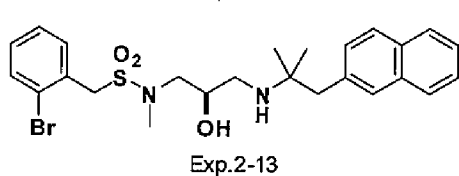
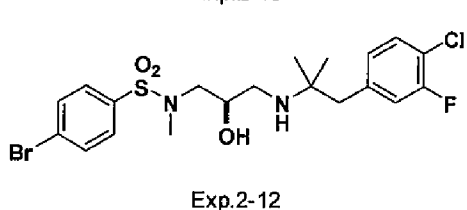
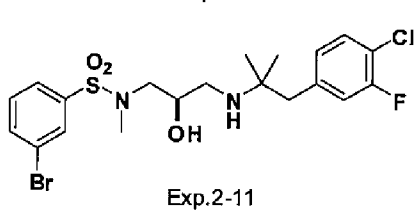
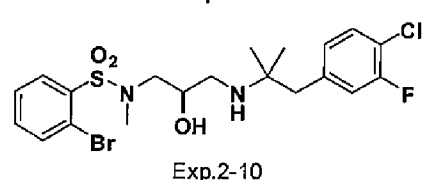
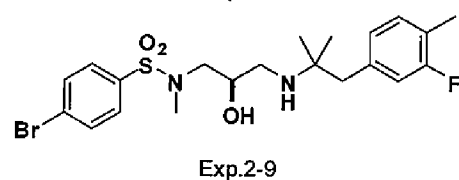
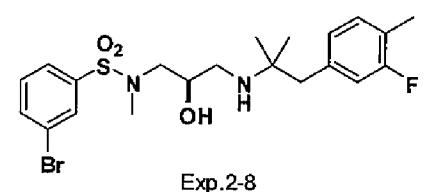
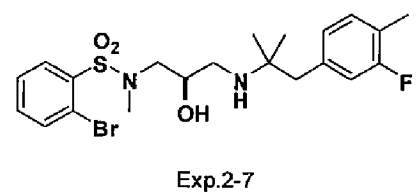
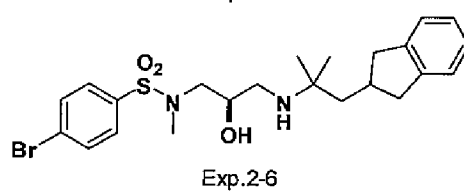
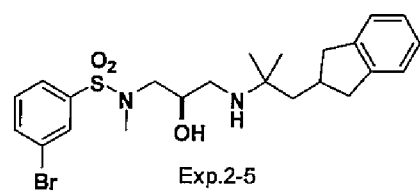
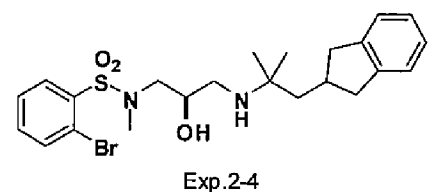
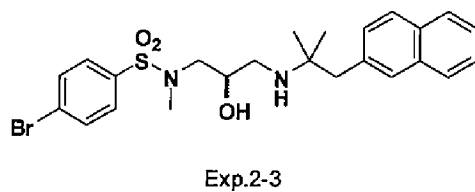
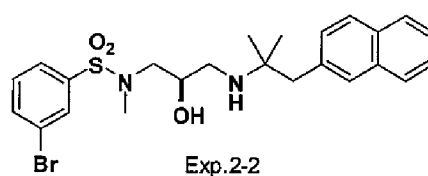
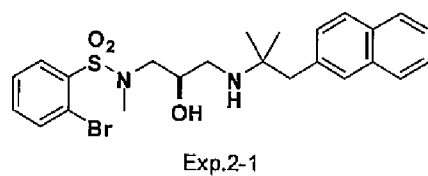
[0249] [表1]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			method	RTime	Mass
2-1	Exp. 1-1	am1	A	3.08	507
2-2	Exp. 1-2	am1	A	3.32	507
2-3	Exp. 1-3	am1	A	3.27	507
2-4	Exp. 1-1	am2	A	3.04	497
2-5	Exp. 1-2	am2	A	3.13	497
2-6	Exp. 1-3	am2	A	3.18	497
2-7	Exp. 1-1	am3	A	2.90	489
2-8	Exp. 1-2	am3	A	3.18	489
2-9	Exp. 1-3	am3	A	3.04	489
2-10	Exp. 1-1	am4	A	2.94	509
2-11	Exp. 1-2	am4	A	3.13	509
2-12	Exp. 1-3	am4	A	3.13	509
2-13	Exp. 1-4	am1	A	3.23	521
2-14	Exp. 1-5	am1	A	3.19	521
2-15	Exp. 1-6	am1	A	3.20	521

[0250] 実施例 2 - 1 ~ 2 - 15 (E x p. 2 - 1 ~ E x p. 2 - 15) の構造を

以下に示す。

[0251] [化10]



[0252] [実施例 2 - 2]

(R) - 3 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル アミノ) プロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0253] [実施例 2 - 3]

(R) - 4 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル アミノ) プロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0254] [実施例 2 - 4]

(R) - 2 - ブロモ - N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル アミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0255] [実施例 2 - 5]

(R) - 3 - ブロモ - N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル アミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0256] [実施例 2 - 6]

(R) - 4 - ブロモ - N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル アミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0257] [実施例 2 - 7]

(R) - 2 - ブロモ - N - (3 - (1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル アミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0258] [実施例 2 - 8]

(R) - 3 - ブロモ - N - (3 - (1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イル アミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0259] [実施例 2 - 9]

(R) - 4 - ブロモ - N - (3 - (1 - (3 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0260] [実施例 2 - 1 0]

(R) - 2 - ブロモ - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0261] [実施例 2 - 1 1]

(R) - 3 - ブロモ - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0262] [実施例 2 - 1 2]

(R) - 4 - ブロモ - N - (3 - (1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルベンゼンスルホンアミド

[0263] [実施例 2 - 1 3]

(R) - 1 - (2 - ブロモフェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルメタンスルホンアミド

[0264] [実施例 2 - 1 4]

(R) - 1 - (3 - ブロモフェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルメタンスルホンアミド

[0265] [実施例 2 - 1 5]

(R) - 1 - (4 - ブロモフェニル) - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルメタンスルホンアミド

[0266] [実施例 2 - 1 6 ~ 4 3]

実施例 2-1 に準じて、それぞれ表 2 に示す組合せで E x p. 1-1 のかわりに対応する S M 1、a m 1 のかわりに対応する A M を用いて反応を行い表題化合物を得た。

[0267] [表2]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			method	RTime	Mass
2-16	Exp. 1-7	am2	B	1.4	523
2-17	Exp. 1-7	am5	B	1.46	511
2-18	Exp. 1-8	am2	B	1.38	565
2-19	Exp. 1-8	am5	B	1.56	553
2-20	Exp. 1-9	am2	B	1.37	511
2-21	Exp. 1-10	am2	B	1.4	509
2-22	Exp. 1-10	am5	B	1.34	497
2-23	Exp. 1-11	am2	B	1.31	529
2-24	Exp. 1-12	am2	B	1.37	529
2-25	Exp. 1-12	am5	B	1.43	517
2-26	Exp. 1-13	am2	B	1.43	563
2-27	Exp. 1-14	am2	B	1.37	563
2-28	Exp. 1-15	am2	B	1.46	579
2-29	Exp. 1-16	am2	B	1.45	531
2-30	Exp. 1-17	am5	B	1.4	501
2-31	Exp. 1-18	am2	B	1.31	513
2-32	Exp. 1-19	am5	B	1.39	553
2-33	Exp. 1-20	am5	B	1.43	551
2-34	Exp. 1-21	am5	B	1.48	551
2-35	Exp. 1-22	am2	B	1.32	565
2-36	Exp. 1-22	am4	B	1.38	575
2-37	Exp. 1-22	am5	B	1.37	551
2-38	Exp. 1-23	am2	B	1.26	527
2-39	Exp. 1-24	am2	B	1.36	535
2-40	Exp. 1-25	am2	B	1.29	501
2-41	Exp. 1-26	am2	B	1.18	496
2-42	Exp. 1-24	am5	B	1.46	525
2-43	Exp. 1-66	am2	B	1.46	525

[実施例 2-16] (R)-4-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-2-エチル-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-17] (R)-4-ブromo-2-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-18] (R)-4-ブromo-2,6-ジクロロ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-19] (R)-4-ブromo-2,6-ジクロロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-20] (R)-4-ブromo-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N,2-ジメチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-21] (R)-4-ブromo-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N,3-ジメチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-22] (R)-4-ブromo-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N,3-ジメチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-23] (R)-4-ブromo-2-クロロ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-24] (R)-4-ブromo-3-クロロ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-25] (R)-4-ブromo-3-クロロ-N-(2-ヒドロキシ

シー 3 - (2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)
)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-26] (R)-4-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-27] (R)-4-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-28] (R)-4-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-29] (R)-4-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-2,5-ジフルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-30] (R)-4-ブロモ-2-フルオロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-31] (R)-4-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-3-フルオロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-32] (R)-2-ブロモ-4,6-ジクロロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-33] (R)-2-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-34] (R)-2-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチル-4-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-35] (R)-3-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-36] (R)-3-ブロモ-N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-37] (R)-3-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-38] (R)-5-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-2-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド

[実施例 2-39] (R)-4-ブロモ-5-クロロ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルチオフェン-2-スルホンアミド

[実施例 2-40] (R)-5-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルチオフェン-2-スルホンアミド

ド

[実施例 2-41] (R)-5-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド

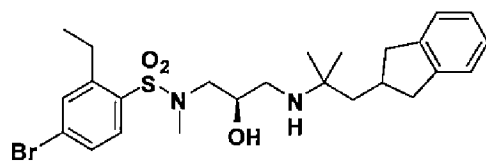
[実施例 2-42] (R)-4-ブロモ-5-クロロ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルチオフェン-2-スルホンアミド

[実施例 2-43] (R)-3-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-エチルベンゼンスルホンアミド

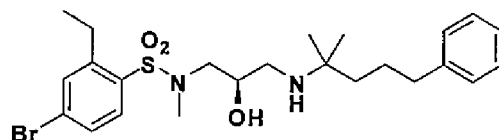
[0268] 実施例 2-16~2-43 (Ex p. 2-16~Ex p. 2-43) の構造を以下に示す。

[0269]

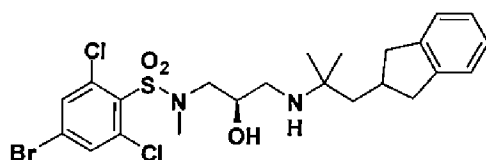
[化11]



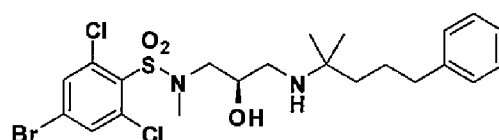
Exp.2-16



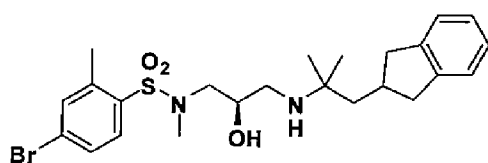
Exp.2-17



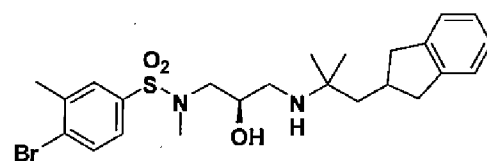
Exp.2-18



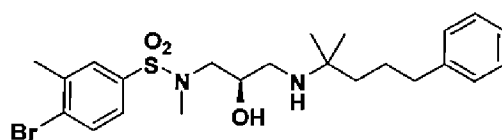
Exp.2-19



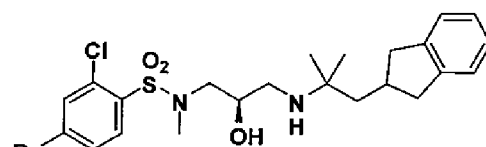
Exp.2-20



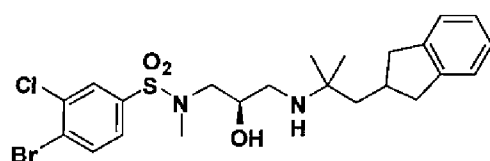
Exp.2-21



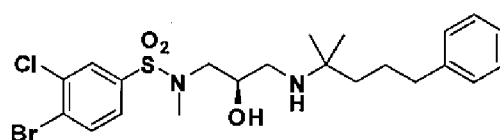
Exp.2-22



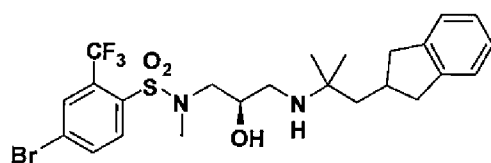
Exp.2-23



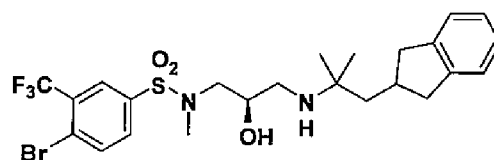
Exp.2-24



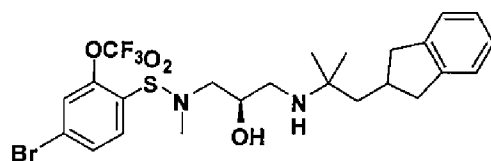
Exp.2-25



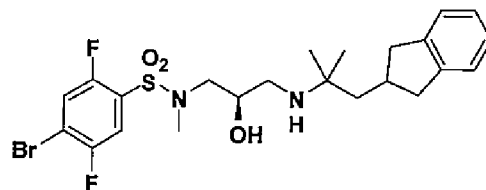
Exp.2-26



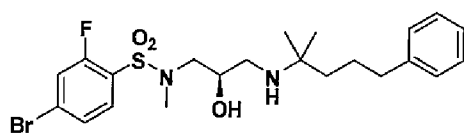
Exp.2-27



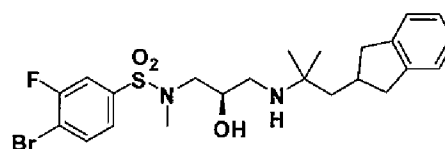
Exp.2-28



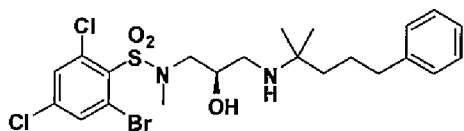
Exp.2-29



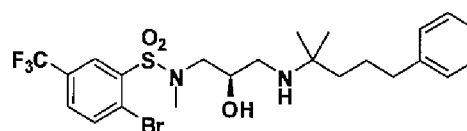
Exp.2-30



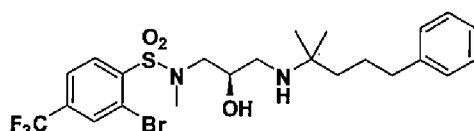
Exp.2-31



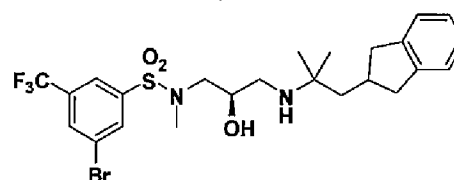
Exp.2-32



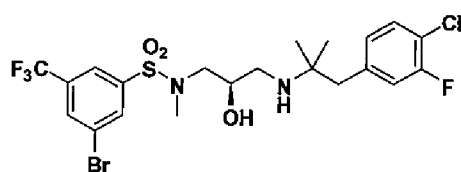
Exp.2-33



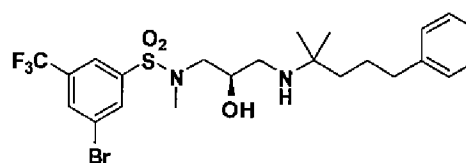
Exp.2-34



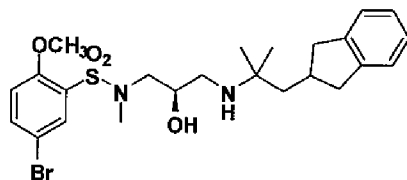
Exp.2-35



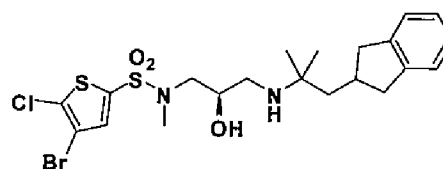
Exp.2-36



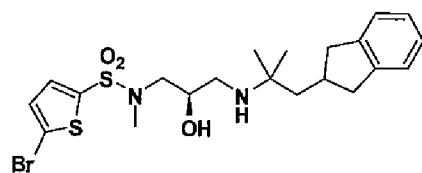
Exp.2-37



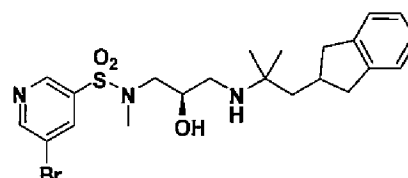
Exp.2-38



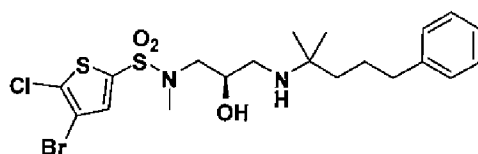
Exp.2-39



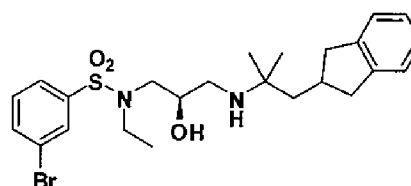
Exp.2-40



Exp.2-41



Exp.2-42



Exp.2-43

[0270] [実施例 3-1]

(R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-

(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸の合成

(工程A) (R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸エチルの合成

窒素雰囲気下、(R)-2-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド (Exp. 2-1, 25.4 mg) をトルエン (2 mL) に溶解し、炭酸カリウム (WAKO, 22.8 mg)、3-(2-カルボキシビニル)ベンゼンボロン酸 (ba13, LANC, 15.8 mg)、ビス1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノフェロセン)パラジウム(II)ジクロリド・塩化メチレン錯体 (Ald, 9 mg) およびエタノール (1 mL) を加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を珪藻土カラムにチャージしクロロホルムおよび酢酸エチルで溶出した。溶媒を減圧下に留去し、残渣を精製することなく工程Bに使用した。

[0271] (工程B) (R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸の合成

実施例3-1工程Aにより合成した(R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸エチルをテトラヒドロフラン (4 mL) に溶解し、水 (1 mL)、水酸化カリウム (5 粒) を加え50°Cで1日攪拌した。残渣を2規定塩酸水で中和しジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下に溶媒を留去した。残渣をHPLCで精製し表題化合物 (3.7 mg) を得た。

[0272] [実施例3-2~91]

実施例 3-1 の工程 A および工程 B に準じて、Exp. 2-1 に替えて SM2、ba13 に替えて BA を用いて、それぞれ表 3 に記載の組合せで反応を行い目的の化合物を得た。

[0273] [表3]

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			method	RTime	Mass
3-1	Exp. 2-1	ba13	B	1.43	573
3-2	Exp. 2-1	ba2	A	3.34	547
3-3	Exp. 2-1	ba15	A	3.84	547
3-4	Exp. 2-2	ba1	B	1.40	592
3-5	Exp. 2-2	ba2	A	3.72	547
3-6	Exp. 2-2	ba3	A	3.36	547
3-7	Exp. 2-2	ba4	B	1.37	561
3-8	Exp. 2-2	ba5	A	3.60	561
3-9	Exp. 2-2	ba6	B	1.28	565
3-10	Exp. 2-2	ba7	A	3.14	562
3-11	Exp. 2-2	ba8	A	3.22	583
3-12	Exp. 2-2	ba9	A	3.36	565
3-13	Exp. 2-2	ba10	A	3.06	589
3-14	Exp. 2-2	ba11	B	1.22	573
3-15	Exp. 2-2	ba12	B	1.33	575
3-16	Exp. 2-2	ba13	B	1.36	573
3-17	Exp. 2-2	ba14	B	1.14	562
3-18	Exp. 2-2	ba15	B	1.33	592
3-19	Exp. 2-2	ba16	B	1.27	562
3-20	Exp. 2-2	ba17	B	1.32	592
3-21	Exp. 2-2	ba18	B	1.27	618
3-22	Exp. 2-2	ba19	B	1.43	591
3-23	Exp. 2-2	ba20	B	1.44	565
3-24	Exp. 2-2	ba23	B	1.37	563
3-25	Exp. 2-2	ba25	B	1.31	583
3-26	Exp. 2-2	ba26	B	1.29	553
3-27	Exp. 2-2	ba27	B	1.28	618
3-28	Exp. 2-2	ba28	B	1.38	576
3-29	Exp. 2-3	ba1	A	3.46	547
3-30	Exp. 2-3	ba2	A	3.42	547
3-31	Exp. 2-3	ba3	A	3.19	547
3-32	Exp. 2-3	ba4	B	1.36	561
3-33	Exp. 2-3	ba5	A	3.42	561
3-34	Exp. 2-3	ba7	A	3.16	562
3-35	Exp. 2-3	ba9	A	3.26	565
3-36	Exp. 2-3	ba10	A	3.09	589

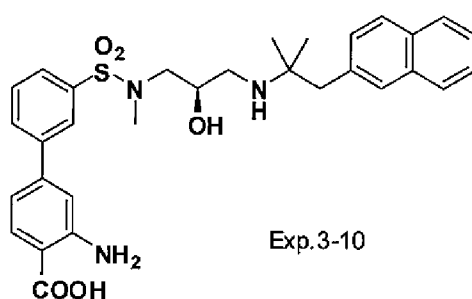
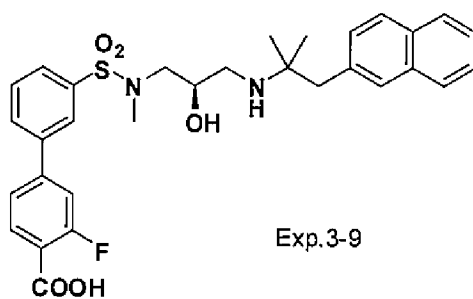
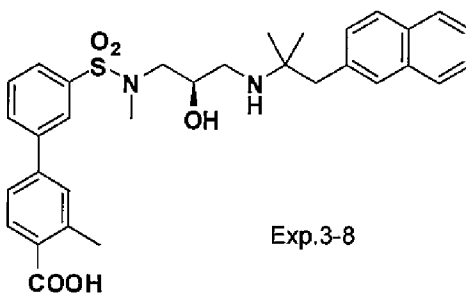
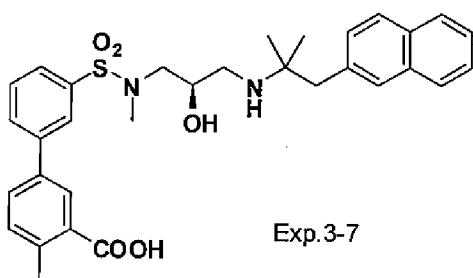
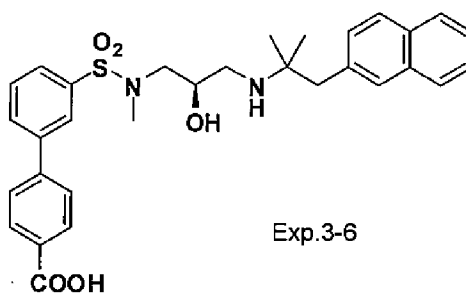
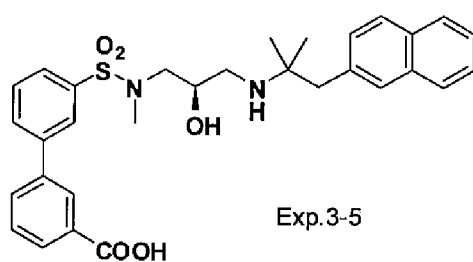
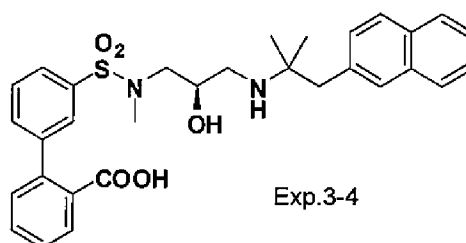
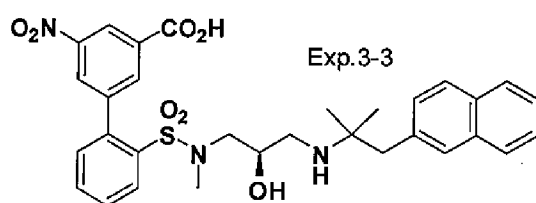
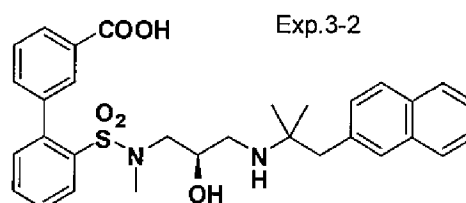
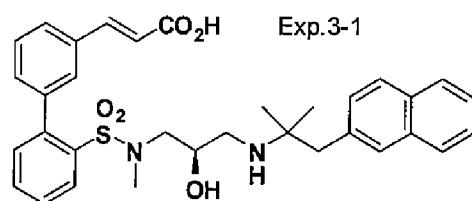
3-37	Exp. 2-3	ba11	B	1.26	573
3-38	Exp. 2-3	ba12	B	1.33	575
3-39	Exp. 2-3	ba13	B	1.36	573
3-40	Exp. 2-3	ba15	B	1.31	592
3-41	Exp. 2-3	ba16	B	1.27	562
3-42	Exp. 2-3	ba17	B	1.32	592
3-43	Exp. 2-3	ba18	B	1.26	618
3-44	Exp. 2-3	ba21	B	1.49	573
3-45	Exp. 2-3	ba22	B	1.40	591
3-46	Exp. 2-3	ba23	B	1.33	563
3-47	Exp. 2-3	ba24	B	1.39	593
3-48	Exp. 2-3	ba25	B	1.29	583
3-49	Exp. 2-5	ba2	B	1.33	537
3-50	Exp. 2-5	ba3	B	1.35	537
3-51	Exp. 2-5	ba4	A	3.39	551
3-52	Exp. 2-5	ba5	A	3.29	551
3-53	Exp. 2-5	ba6	B	1.32	555
3-54	Exp. 2-5	ba8	B	1.37	573
3-55	Exp. 2-5	ba9	B	1.40	555
3-56	Exp. 2-5	ba11	B	1.30	563
3-57	Exp. 2-5	ba12	B	1.17	565
3-58	Exp. 2-5	ba13	B	1.32	563
3-59	Exp. 2-5	ba18	B	1.08	608
3-60	Exp. 2-5	ba20	B	1.41	555
3-61	Exp. 2-5	ba29	B	1.48	551
3-62	Exp. 2-5	ba30	B	1.34	551
3-63	Exp. 2-8	ba2	B	1.30	529
3-64	Exp. 2-8	ba3	B	1.29	529
3-65	Exp. 2-8	ba6	B	1.29	547
3-66	Exp. 2-8	ba8	B	1.31	563
3-67	Exp. 2-8	ba9	B	1.36	547
3-68	Exp. 2-8	ba11	B	1.23	555
3-69	Exp. 2-8	ba12	B	1.18	557
3-70	Exp. 2-8	ba13	B	1.18	555
3-71	Exp. 2-8	ba20	B	1.36	547
3-72	Exp. 2-11	ba2	B	1.35	551
3-73	Exp. 2-11	ba3	B	1.33	551
3-74	Exp. 2-11	ba6	B	1.31	569
3-75	Exp. 2-11	ba8	B	1.33	585
3-76	Exp. 2-11	ba9	B	1.38	569

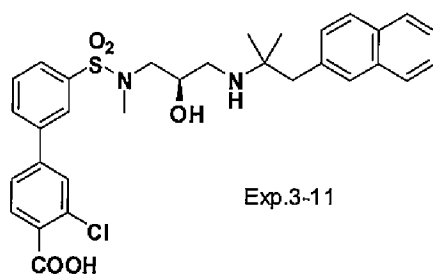
3-77	Exp. 2-11	ba11	B	1.24	577
3-78	Exp. 2-11	ba12	B	1.26	577
3-79	Exp. 2-11	ba13	B	1.30	577
3-80	Exp. 2-11	ba20	B	1.39	569
3-81	Exp. 2-13	ba5	A	3.26	575
3-82	Exp. 2-13	ba11	B	1.36	587
3-83	Exp. 2-13	ba12	B	1.34	589
3-84	Exp. 2-13	ba13	B	1.33	587
3-85	Exp. 2-13	ba20	A	3.40	579
3-86	Exp. 2-14	ba11	B	1.26	587
3-87	Exp. 2-14	ba12	B	1.28	589
3-88	Exp. 2-14	ba13	B	1.31	587
3-89	Exp. 2-15	ba11	B	1.33	587
3-90	Exp. 2-15	ba12	B	1.28	589
3-91	Exp. 2-15	ba13	B	1.27	587

実施例 3-1 ~ 91 (Exp. 3-1 ~ Exp. 3-91) の構造を以下に示す。

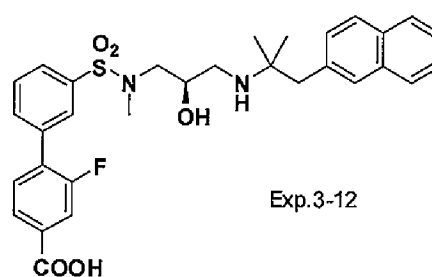
[0274]

[化12]

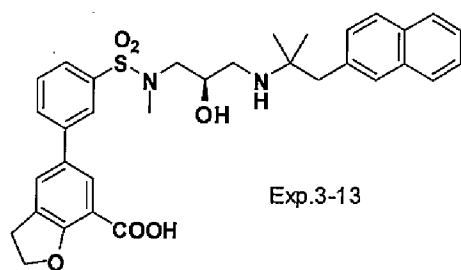




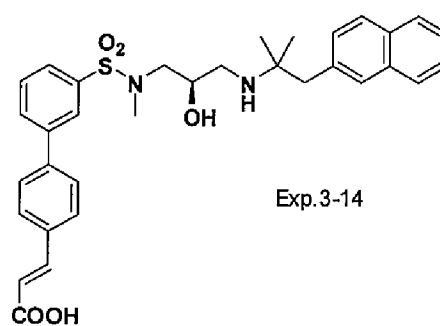
Exp.3-11



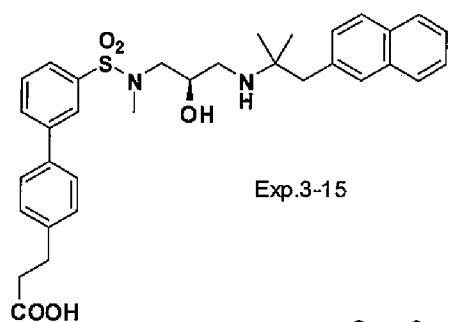
Exp.3-12



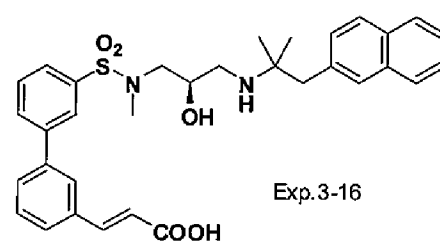
Exp.3-13



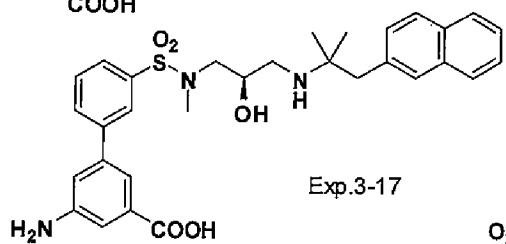
Exp.3-14



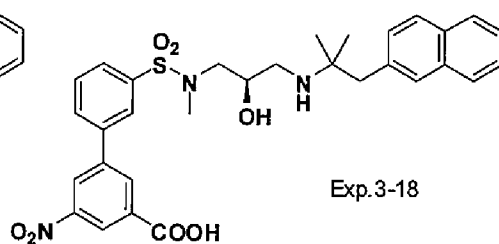
Exp.3-15



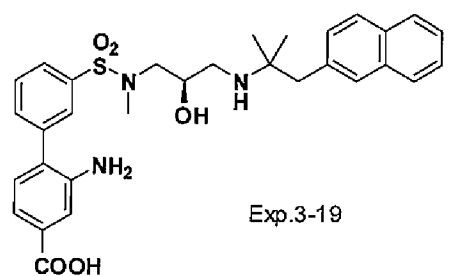
Exp.3-16



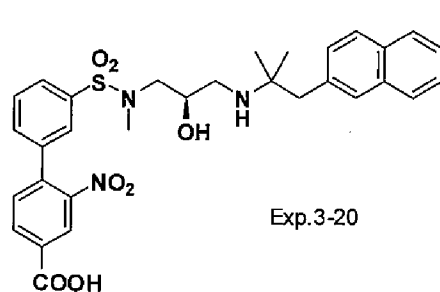
Exp.3-17



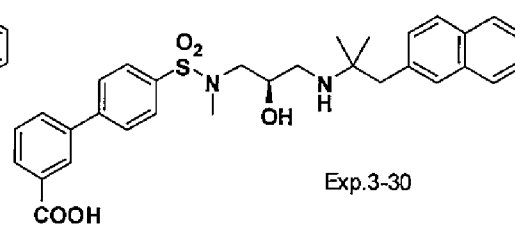
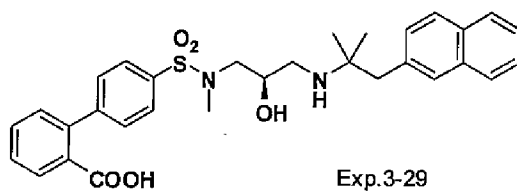
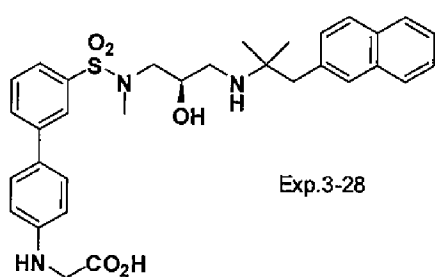
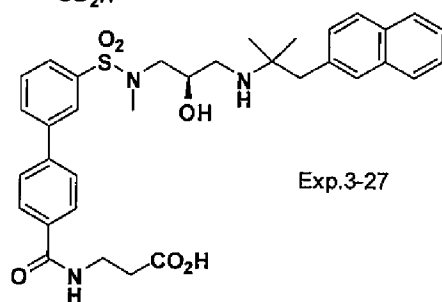
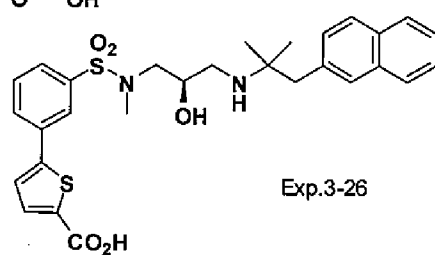
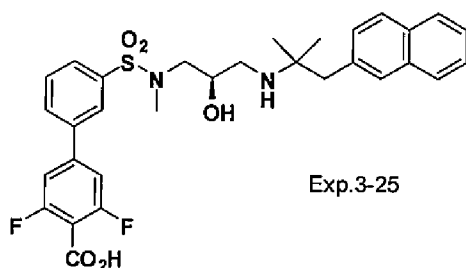
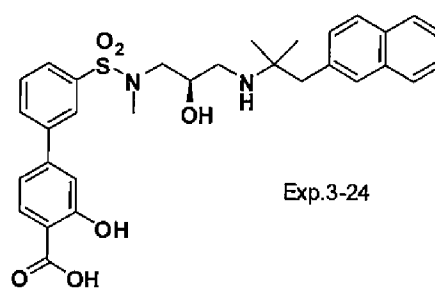
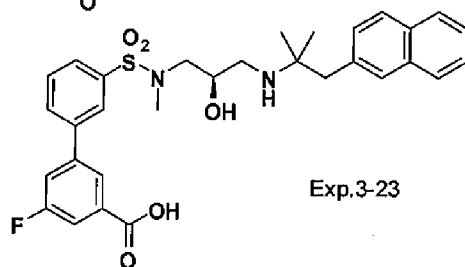
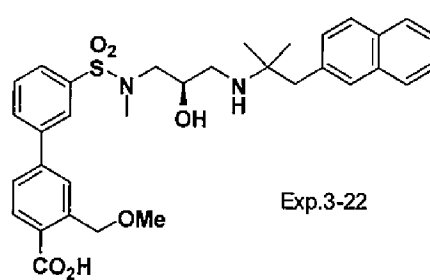
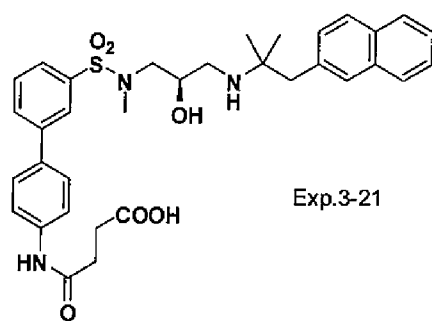
Exp.3-18

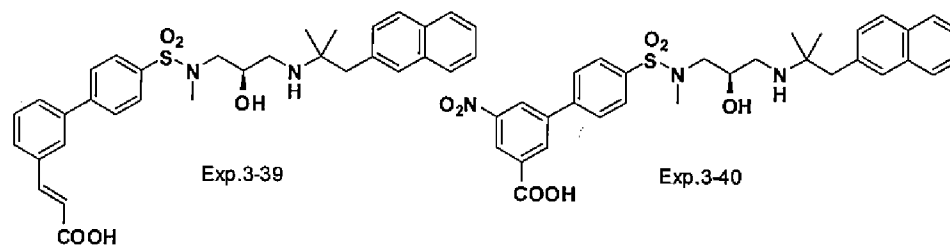
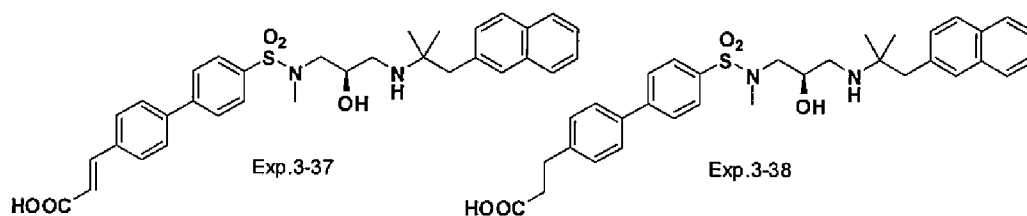
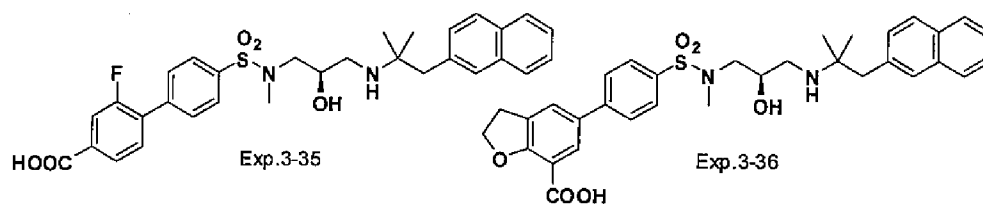
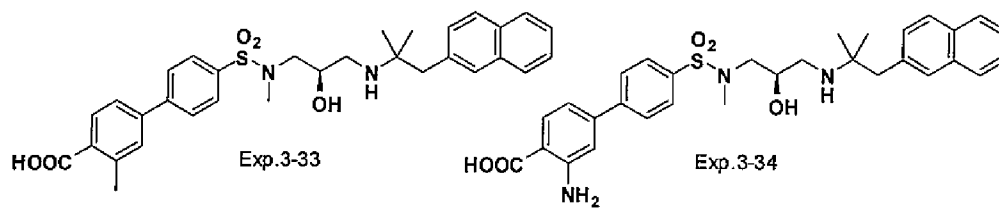
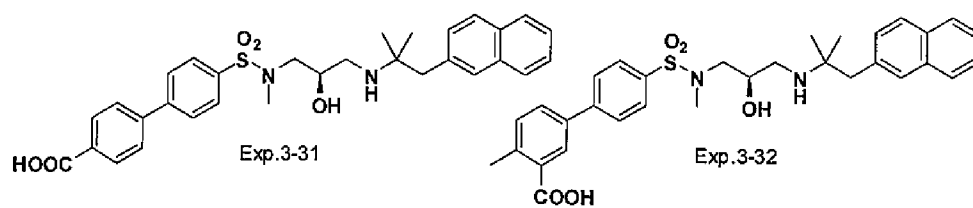


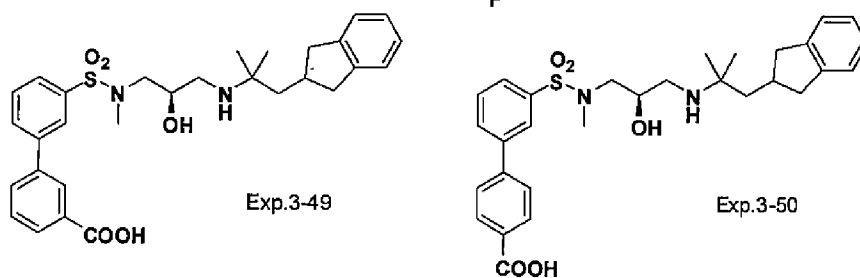
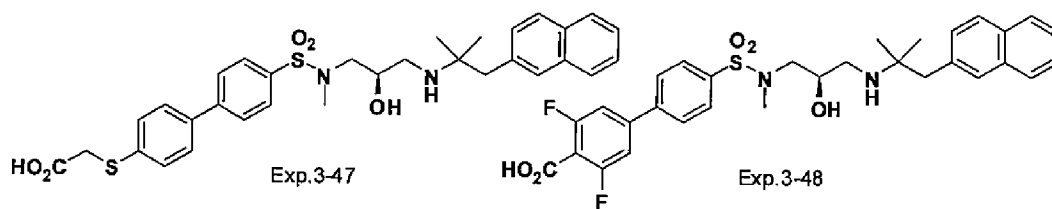
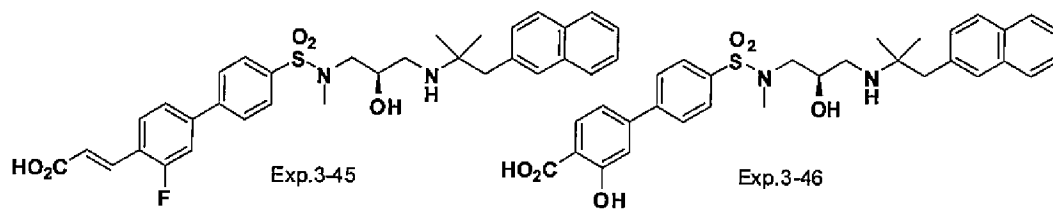
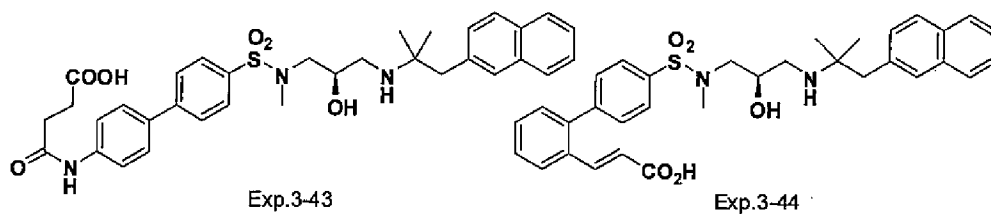
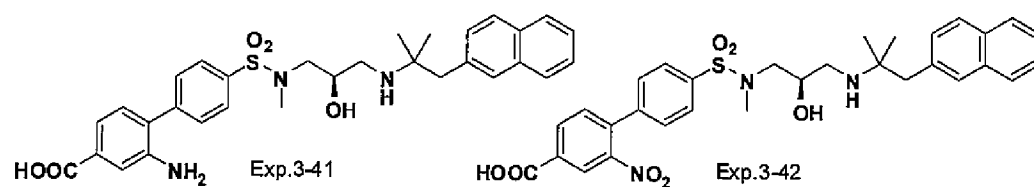
Exp.3-19

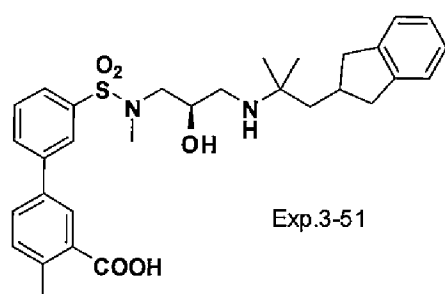


Exp.3-20

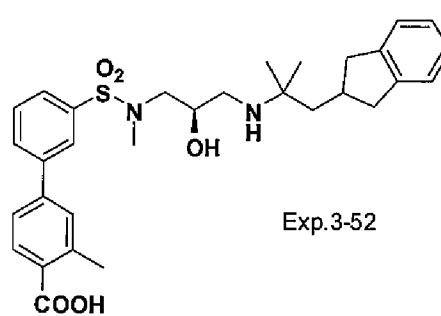




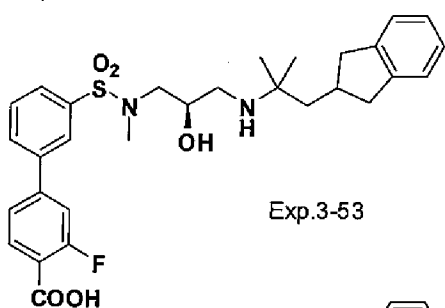




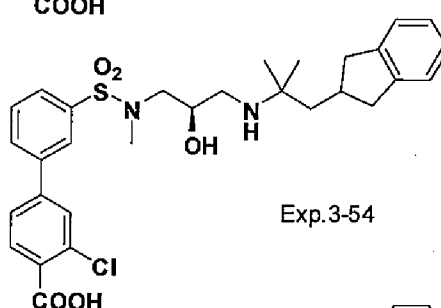
Exp.3-51



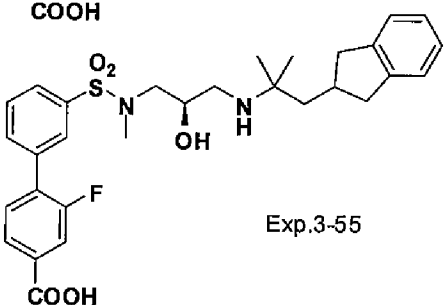
Exp.3-52



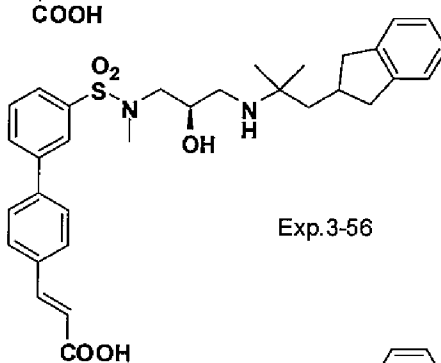
Exp.3-53



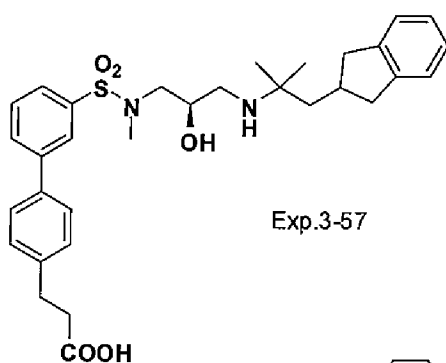
Exp.3-54



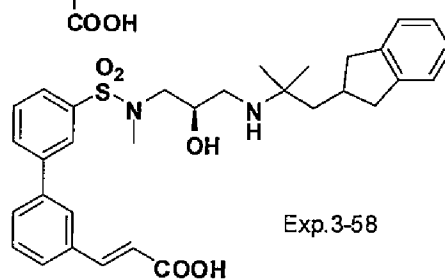
Exp.3-55



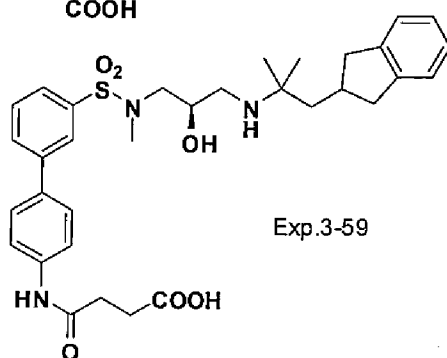
Exp.3-56



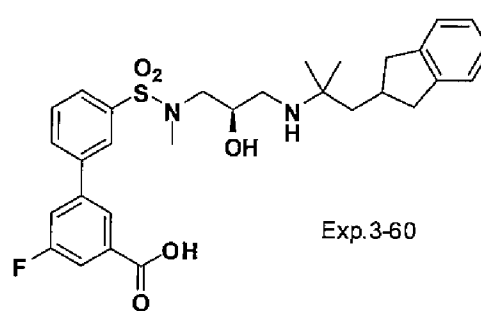
Exp.3-57



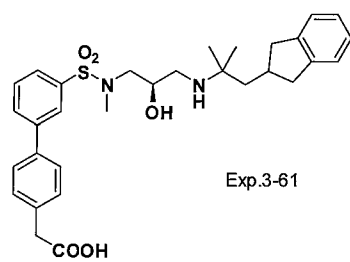
Exp.3-58



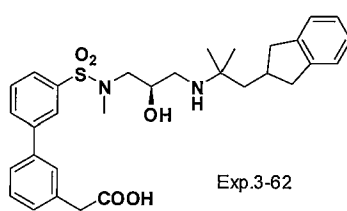
Exp.3-59



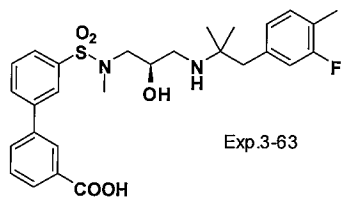
Exp.3-60



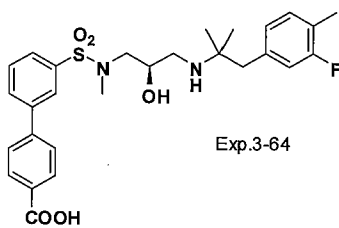
Exp.3-61



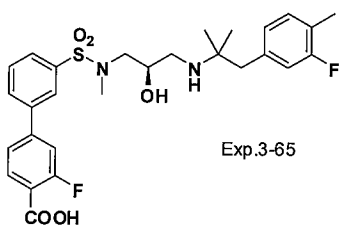
Exp.3-62



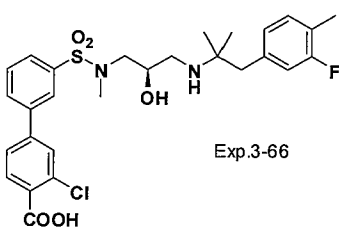
Exp.3-63



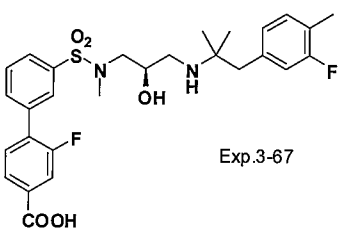
Exp.3-64



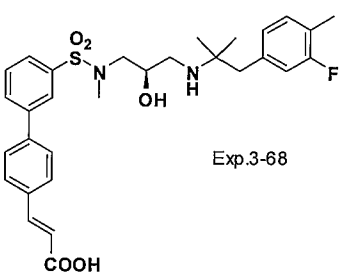
Exp.3-65



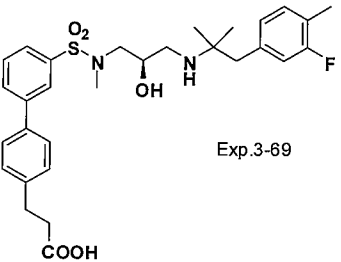
Exp.3-66



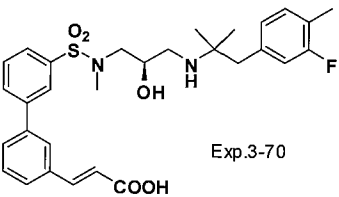
Exp.3-67



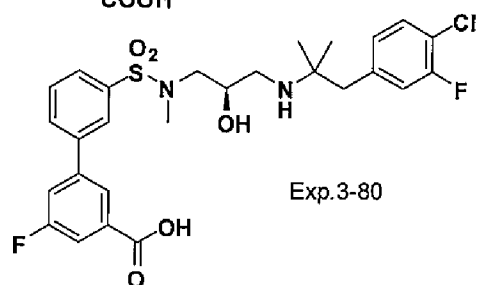
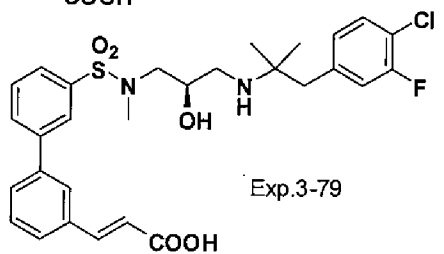
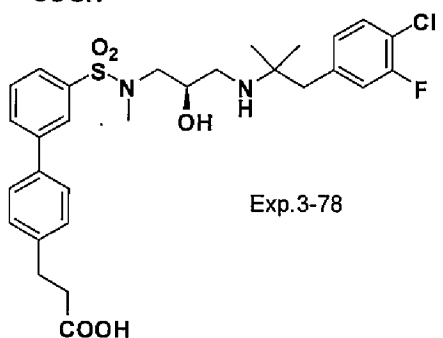
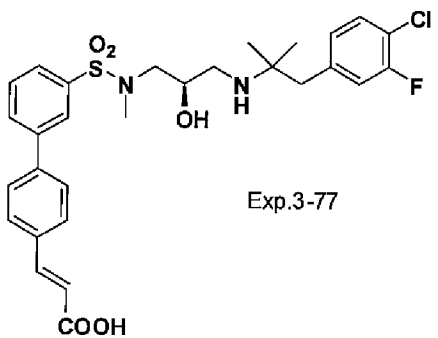
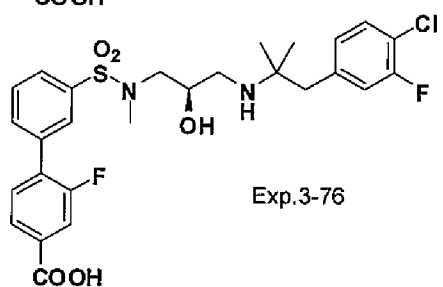
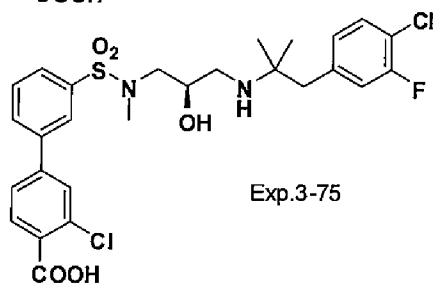
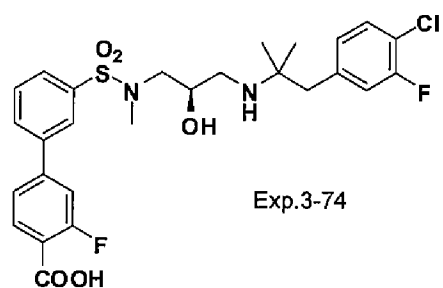
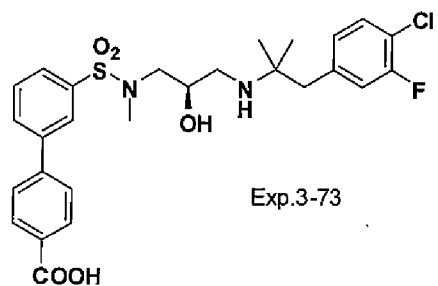
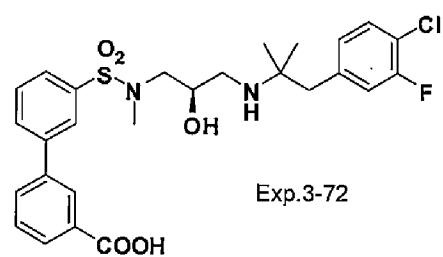
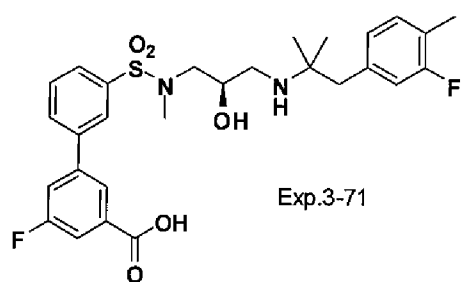
Exp.3-68

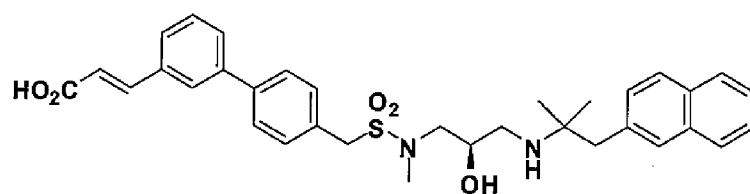
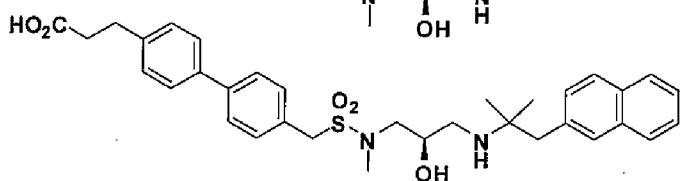
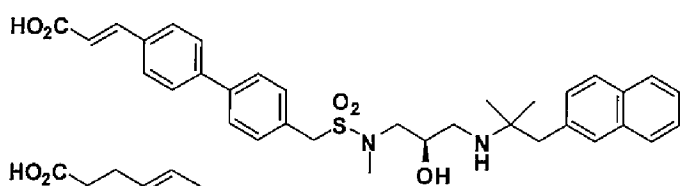
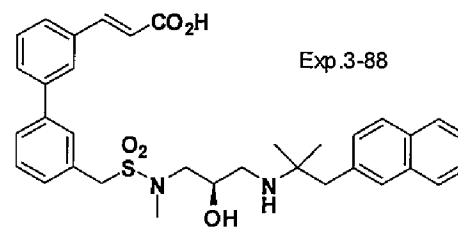
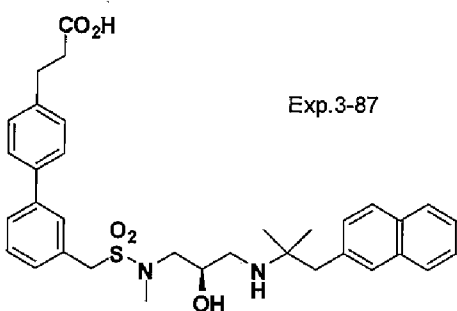
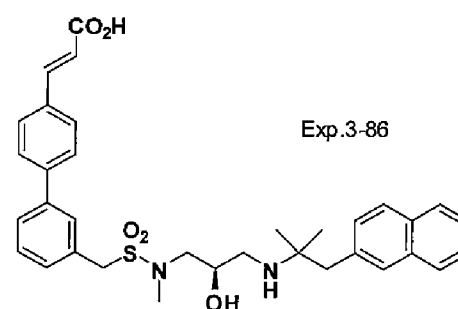
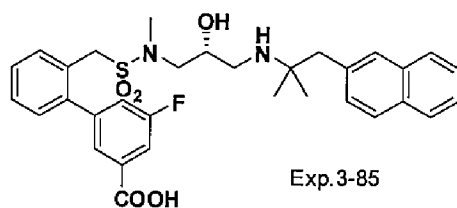
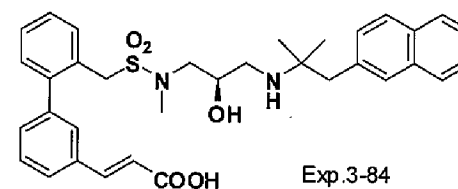
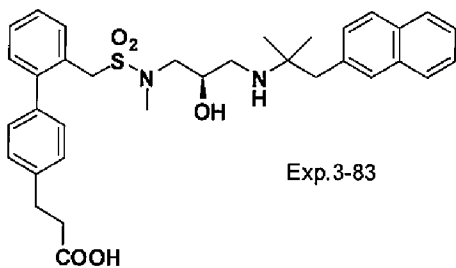
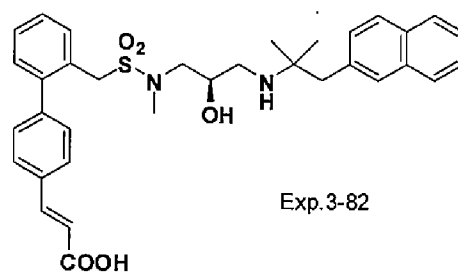
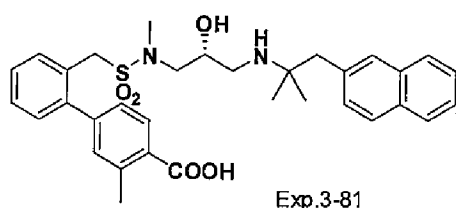


Exp.3-69



Exp.3-70





[0275] [実施例 3-2]

(R)-2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-3] (R)-2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-ニトロビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-4] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-カルボン酸

[実施例 3-5] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-6] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-7] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メチルビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-8] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-9] (R)-3-フルオロ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-10] (R)-3-アミノ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-11] (R)-3-クロロ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-12] (R)-2-フルオロ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-13] (R)-5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸

[実施例 3-14] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例 3-15] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-16] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

[実施例 3-17] (R)-5-アミノ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-18] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-ニトロビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-19] (R)-2-アミノ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-

3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-20] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-ニトロビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-21] (R)-4-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルアミノ)-4-オキソブタン酸

[実施例3-22] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-(メトキシメチル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-23] (R)-5-フルオロ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例3-24] (R)-3-ヒドロキシ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-25] (R)-3,5-ジフルオロ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-26] (R)-5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸

酸

[実施例 3-27] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルカルボキサミド)プロピオン酸

[実施例 3-28] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルアミノ)酢酸

[実施例 3-29] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-カルボン酸

[実施例 3-30] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-31] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-32] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メチルビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-33] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-34] (R)-3-アミノ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-35] (R)-2-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルア

ミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-36] (R)-5-(4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-カルボン酸

[実施例 3-37] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) アクリル酸

[実施例 3-38] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-39] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) アクリル酸

[実施例 3-40] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-ニトロビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-41] (R)-2-アミノ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-42] (R)-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-ニトロビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-43] (R)-4-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イルアミノ)-4

ーオキシブタン酸

[実施例 3-44] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル)アクリル酸

[実施例 3-45] (R)-3-(3-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例 3-46] (R)-3-ヒドロキシ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-47] (R)-2-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イルチオ)酢酸

[実施例 3-48] (R)-3,5-ジフルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-49] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-50] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-51] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ

ー1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ー4-メチルビフェニル-3-カルボン酸

[実施例3-52] (R)ー3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ー3-メチルビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-53] (R)ー3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ー3-フルオロビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-54] (R)ー3-クロロ-3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-55] (R)ー3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ー2-フルオロビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-56] (R)ー3ー(3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例3-57] (R)ー3ー(3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ー2-メチルプロパン-2-イルアミノ)ー2-ヒドロキシプロピル)ーN-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例3-58] (R)ー3ー(3'ー(Nー(3ー(1ー(2,3-ジ

ヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) アクリル酸

[実施例3-59] (R)-4-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イルアミノ)-4-オキソブタン酸

[実施例3-60] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

[実施例3-61] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例3-62] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) 酢酸

[実施例3-63] (R)-3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例3-64] (R)-3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-65] (R)-3-フルオロ-3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-

4-カルボン酸

[実施例 3-66] (R)-3-クロロ-3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-67] (R)-2-フルオロ-3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-68] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例 3-69] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-70] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

[実施例 3-71] (R)-5-フルオロ-3'-(N-(3-(1-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-72] (R)-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-73] (R)-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-74] (R)-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-フルオロビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-75] (R)-3-クロロ-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-76] (R)-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-フルオロビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-77] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例 3-78] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-79] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

[実施例 3-80] (R)-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-

フルオロフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - フルオロビフェニル - 3 - カルボン酸

[実施例 3 - 8 1] (R) - 2' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) メチル) - 3 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸

[実施例 3 - 8 2] (R) - 3 - (2' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) メチル) ビフェニル - 4 - イル) アクリル酸

[実施例 3 - 8 3] (R) - 3 - (2' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) メチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 3 - 8 4] (R) - 3 - (2' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) メチル) ビフェニル - 3 - イル) アクリル酸

[実施例 3 - 8 5] (R) - 5 - フルオロ - 2' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) メチル) ビフェニル - 3 - カルボン酸

[実施例 3 - 8 6] (R) - 3 - (3' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 1 - (ナフタレン - 2 - イル) プロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) メチル) ビフェニル - 4 - イル) アクリル酸

[実施例 3 - 8 7] (R) - 3 - (3' - ((N - (2 - ヒドロキシ - 3 -

(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)メチル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例3-88] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)メチル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

[実施例3-89] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)メチル)ビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例3-90] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)メチル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例3-91] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)メチル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

[0276] [実施例3-92~232]

実施例3-1に準じて、Exp. 2-1に替えてSM2、ba13に替えてBAを用いて、それぞれ表4に記載の組合せで反応を行い、得られた粗生成物を前記の精製法により精製することで目的の化合物を得た。

[0277]

[表4]

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			method	Rtime	Mass
3-92	Exp. 2-5	ba56	B	1.32	551
3-93	Exp. 2-35	ba12	B	1.45	633
3-94	Exp. 2-38	ba12	B	1.29	595
3-95	Exp. 2-36	ba12	B	1.45	645
3-96	Exp. 2-40	ba12	B	1.37	571
3-97	Exp. 2-18	ba12	B	1.42	633
3-98	Exp. 2-26	ba12	B	1.42	633
3-99	Exp. 2-39	ba12	B	1.37	605
3-100	Exp. 2-28	ba12	B	1.43	649
3-101	Exp. 2-20	ba12	B	1.37	579
3-102	Exp. 2-16	ba12	B	1.37	593
3-103	Exp. 2-41	ba12	B	1.20	566
3-104	Exp. 2-23	ba12	B	1.37	599
3-105	Exp. 2-27	ba12	B	1.44	633
3-106	Exp. 2-24	ba12	B	1.43	599
3-107	Exp. 2-21	ba12	B	1.36	579
3-108	Exp. 2-29	ba12	B	1.48	601
3-109	Exp. 2-31	ba12	B	1.48	583
3-110	Exp. 2-30	ba12	B	1.34	571
3-111	Exp. 2-33	ba12	B	1.53	621
3-112	Exp. 2-32	ba12	B	1.73	621
3-113	Exp. 2-34	ba12	B	1.48	621
3-114	Exp. 2-25	ba12	B	1.54	587
3-115	Exp. 2-22	ba12	B	1.40	567
3-116	Exp. 2-17	ba12	B	1.43	581
3-117	Exp. 2-6	ba13	B	1.40	563
3-118	Exp. 2-35	ba2	B	1.43	605
3-119	Exp. 2-38	ba2	B	1.26	567
3-120	Exp. 2-6	ba2	B	1.32	537
3-121	Exp. 2-41	ba2	B	1.25	538
3-122	Exp. 2-40	ba2	B	1.35	543
3-123	Exp. 2-21	ba2	B	1.41	551
3-124	Exp. 2-26	ba2	B	1.41	605
3-125	Exp. 2-36	ba2	B	1.48	617
3-126	Exp. 2-18	ba2	B	1.47	605

3-127	Exp. 2-38	ba20	B	1.27	585
3-128	Exp. 2-35	ba20	B	1.48	623
3-129	Exp. 2-5	ba22	B	1.34	581
3-130	Exp. 2-5	ba26	B	1.25	543
3-131	Exp. 2-38	ba29	B	1.26	581
3-132	Exp. 2-40	ba30	B	1.34	557
3-133	Exp. 2-35	ba29	B	1.45	619
3-134	Exp. 2-6	ba29	B	1.32	551
3-135	Exp. 2-21	ba29	B	1.37	565
3-136	Exp. 2-36	ba29	B	1.44	631
3-137	Exp. 2-26	ba29	B	1.51	619
3-138	Exp. 2-41	ba29	B	1.29	552
3-139	Exp. 2-40	ba29	B	1.39	557
3-140	Exp. 2-18	ba29	B	1.47	619
3-141	Exp. 2-27	ba29	B	1.35	619
3-142	Exp. 2-24	ba29	B	1.30	585
3-143	Exp. 2-39	ba29	B	1.41	591
3-144	Exp. 2-28	ba29	B	1.39	635
3-145	Exp. 2-20	ba29	B	1.32	565
3-146	Exp. 2-23	ba29	B	1.33	585
3-147	Exp. 2-16	ba29	B	1.42	579
3-148	Exp. 2-31	ba29	B	1.43	569
3-149	Exp. 2-29	ba29	B	1.43	587
3-150	Exp. 2-35	ba3	B	1.42	605
3-151	Exp. 2-38	ba3	B	1.23	567
3-152	Exp. 2-6	ba3	B	1.33	537
3-153	Exp. 2-38	ba30	B	1.35	581
3-154	Exp. 2-35	ba30	B	1.45	619
3-155	Exp. 2-41	ba30	B	1.29	552
3-156	Exp. 2-6	ba30	B	1.32	551
3-157	Exp. 2-35	ba33	B	1.48	661
3-158	Exp. 2-38	ba33	B	1.32	623
3-159	Exp. 2-35	ba36	B	1.51	649
3-160	Exp. 2-38	ba38	B	1.35	611
3-161	Exp. 2-6	ba38	B	1.38	581
3-162	Exp. 2-35	ba43	B	1.51	645
3-163	Exp. 2-35	ba46	B	1.48	633
3-164	Exp. 2-38	ba46	B	1.29	595

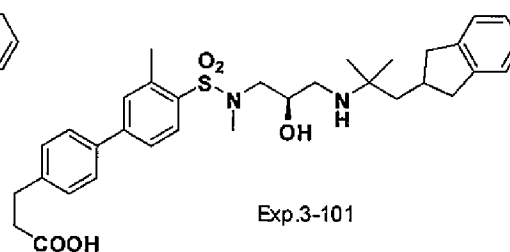
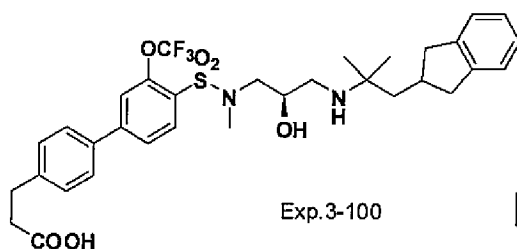
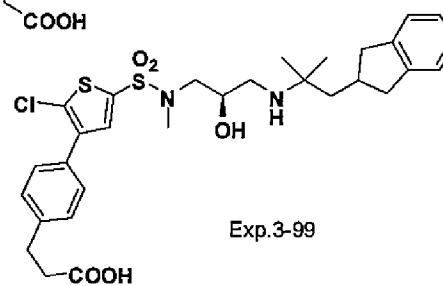
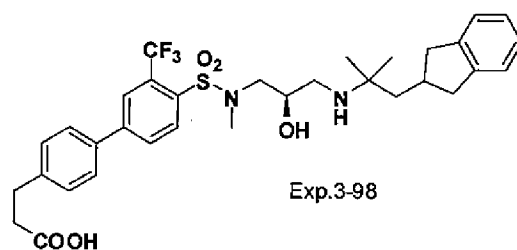
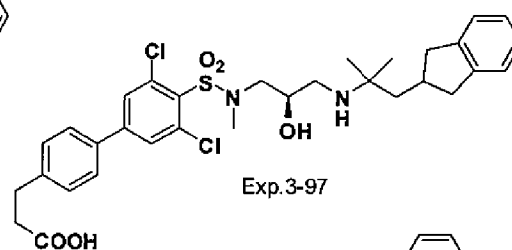
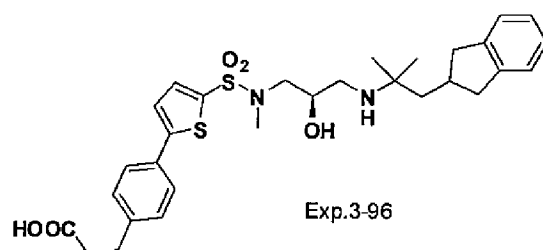
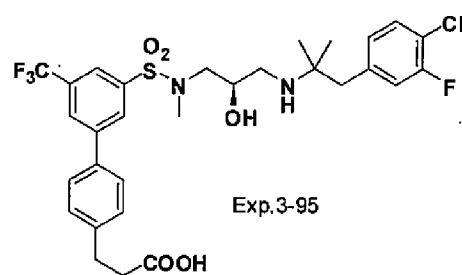
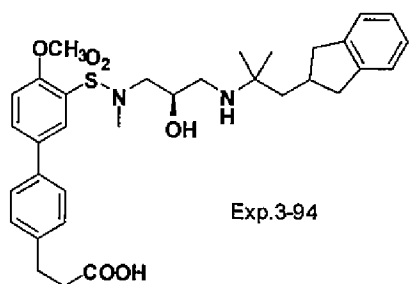
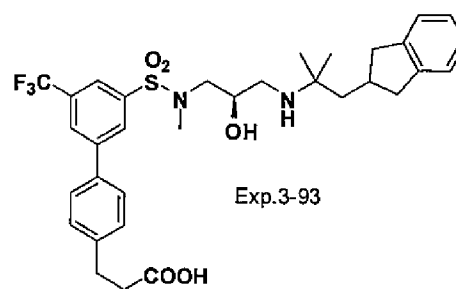
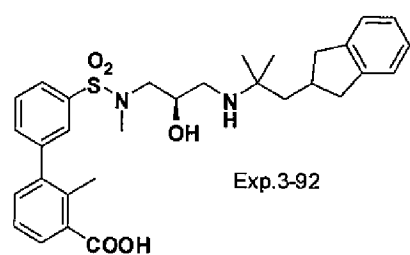
3-165	Exp. 2-6	ba46	B	1.40	565
3-166	Exp. 2-26	ba46	B	1.45	633
3-167	Exp. 2-36	ba46	B	1.48	645
3-168	Exp. 2-40	ba46	B	1.32	571
3-169	Exp. 2-18	ba46	B	1.48	633
3-170	Exp. 2-39	ba46	B	1.39	605
3-171	Exp. 2-28	ba46	B	1.48	649
3-172	Exp. 2-20	ba46	B	1.38	579
3-173	Exp. 2-23	ba46	B	1.39	599
3-174	Exp. 2-27	ba46	B	1.37	633
3-175	Exp. 2-16	ba46	B	1.36	593
3-176	Exp. 2-24	ba46	B	1.35	599
3-177	Exp. 2-41	ba46	B	1.23	566
3-178	Exp. 2-21	ba46	B	1.38	579
3-179	Exp. 2-31	ba46	B	1.40	583
3-180	Exp. 2-29	ba46	B	1.43	601
3-181	Exp. 2-30	ba46	B	1.29	571
3-182	Exp. 2-33	ba46	B	1.51	621
3-183	Exp. 2-34	ba46	B	1.45	621
3-184	Exp. 2-32	ba46	B	1.79	621
3-185	Exp. 2-25	ba46	B	1.54	587
3-186	Exp. 2-22	ba46	B	1.45	567
3-187	Exp. 2-17	ba46	B	1.50	581
3-188	Exp. 2-30	ba47	B	1.42	571
3-189	Exp. 2-29	ba47	B	1.48	601
3-190	Exp. 2-25	ba47	B	1.67	587
3-191	Exp. 2-22	ba47	B	1.59	567
3-192	Exp. 2-17	ba47	B	1.65	581
3-193	Exp. 2-35	ba48	B	1.42	623
3-194	Exp. 2-38	ba48	B	1.26	585
3-195	Exp. 2-6	ba48	B	1.32	555
3-196	Exp. 2-43	ba46	B	1.46	579
3-197	Exp. 2-35	ba5	B	1.45	619
3-198	Exp. 2-38	ba5	B	1.26	581
3-199	Exp. 2-43	ba29	B	1.39	565
3-200	Exp. 2-38	ba51	B	1.26	585
3-201	Exp. 2-5	ba52	B	1.35	555
3-202	Exp. 2-5	ba53	B	1.34	571

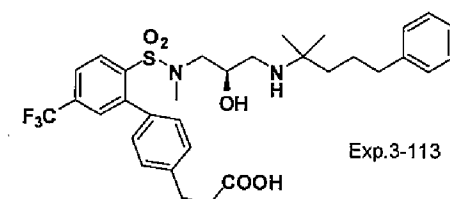
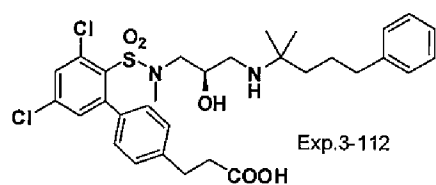
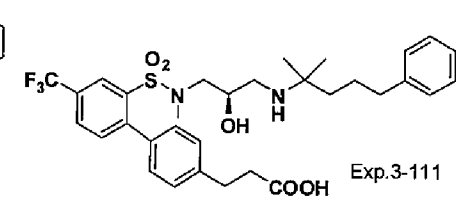
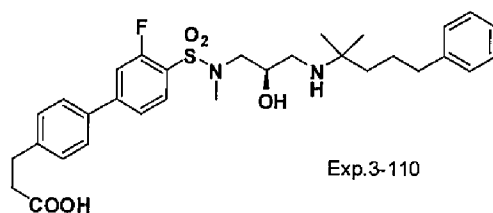
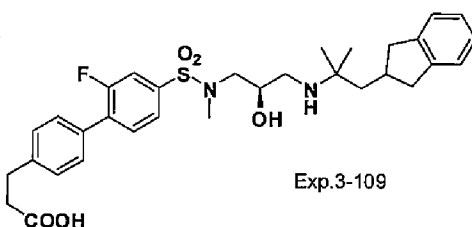
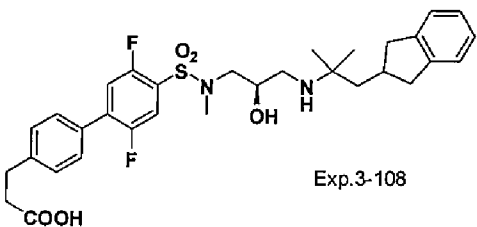
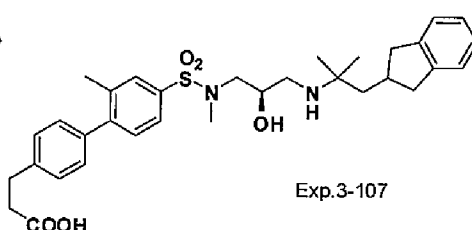
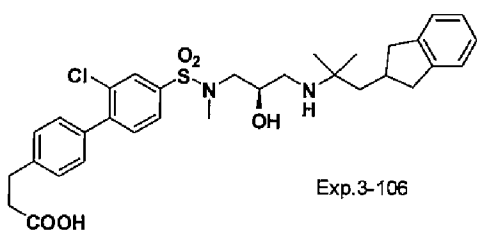
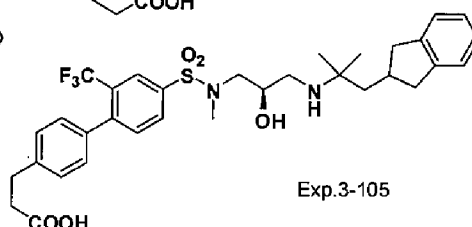
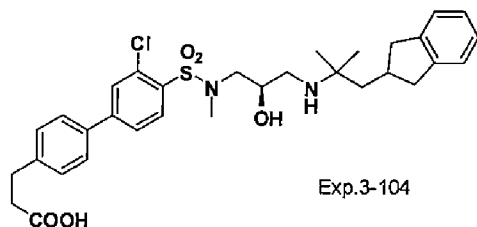
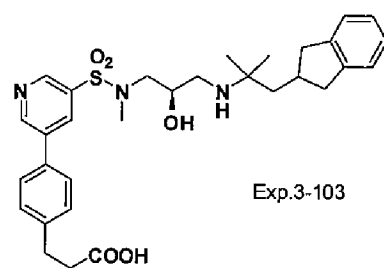
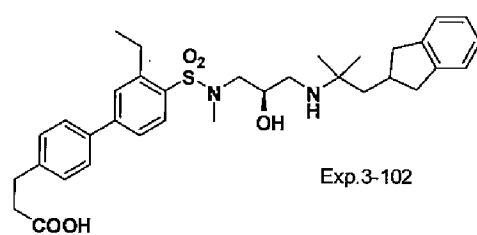
3-203	Exp. 2-5	ba54	B	1.26	552
3-204	Exp. 2-5	ba55	B	1.32	551
3-205	Exp. 2-35	ba8	B	1.43	639
3-206	Exp. 2-38	ba8	B	1.26	601
3-207	Exp. 2-41	ba8	B	1.24	572
3-208	Exp. 2-6	ba8	B	1.36	571
3-209	Exp. 2-40	ba8	B	1.36	577
3-210	Exp. 2-36	ba8	B	1.44	651
3-211	Exp. 2-21	ba8	B	1.44	585
3-212	Exp. 2-18	ba8	B	1.46	641
3-213	Exp. 2-26	ba8	B	1.47	639
3-214	Exp. 2-5	ba57	B	1.32	569
3-215	Exp. 2-5	ba58	B	1.31	569
3-216	Exp. 2-5	ba59	B	1.29	581
3-217	Exp. 2-5	ba60	B	1.42	579
3-218	Exp. 2-5	ba61	B	1.31	596
3-219	Exp. 2-5	ba62	B	1.37	569
3-220	Exp. 2-5	ba63	B	1.32	551
3-221	Exp. 2-5	ba64	B	1.32	566
3-222	Exp. 2-5	ba49	B	1.18	538
3-223	Exp. 2-5	ba66	B	1.37	601
3-224	Exp. 2-5	ba67	B	1.40	600
3-225	Exp. 2-5	ba68	B	1.39	569
3-226	Exp. 2-5	ba69	B	1.36	571
3-227	Exp. 2-5	ba70	B	1.32	567
3-228	Exp. 2-5	ba71	B	1.43	605
3-229	Exp. 2-27	ba49	B	1.35	606
3-230	Exp. 2-24	ba49	B	1.26	572
3-231	Exp. 2-27	ba50	A	3.08	606
3-232	Exp. 2-43	ba12	B	1.43	579

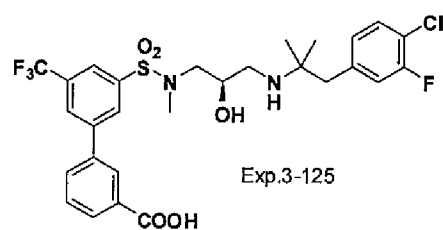
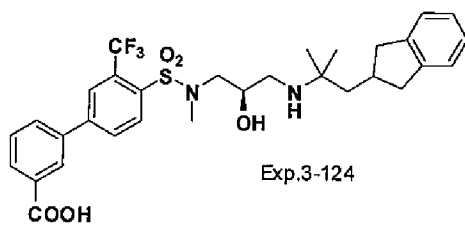
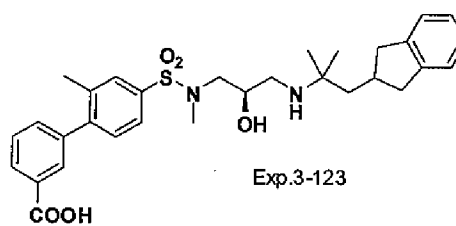
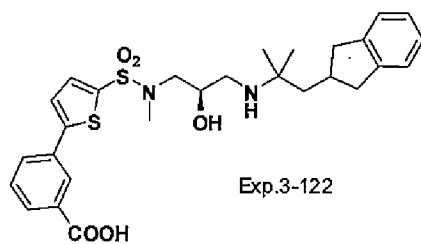
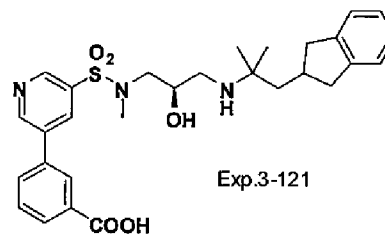
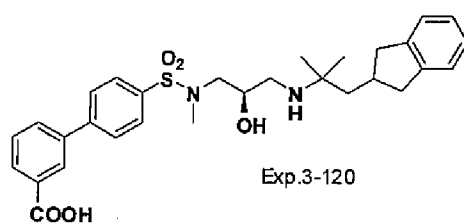
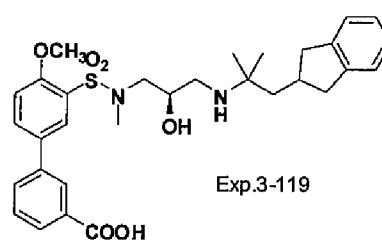
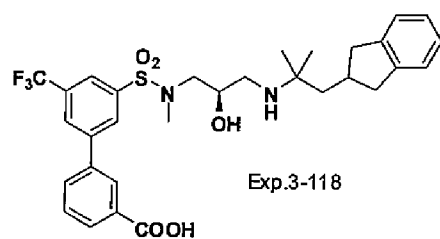
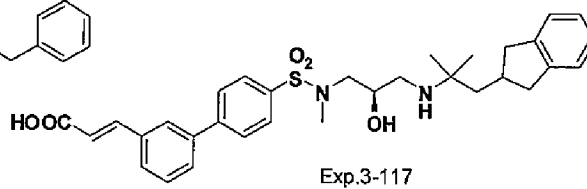
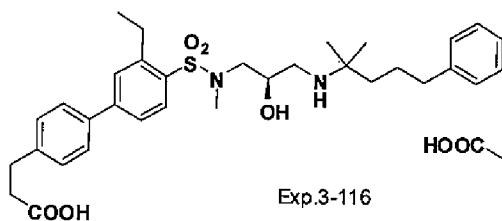
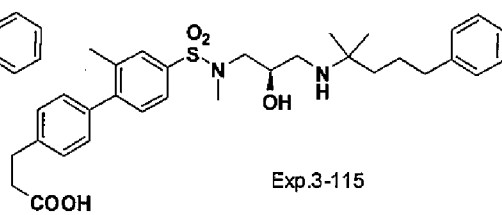
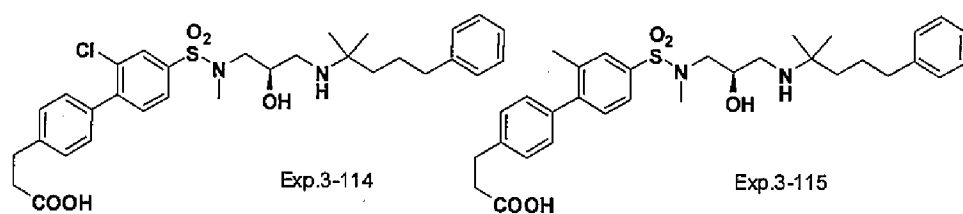
[0278] 実施例 3-92~3-232 (Exp. 3-92~Exp. 3-232) の構造を以下に示す。

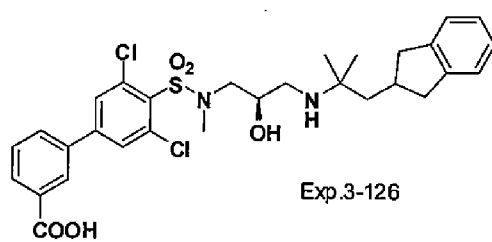
[0279]

[化13]

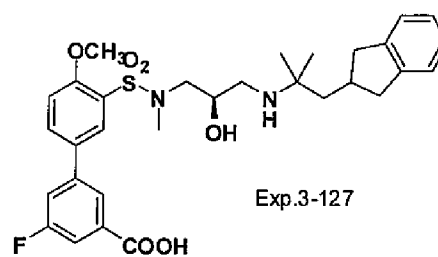




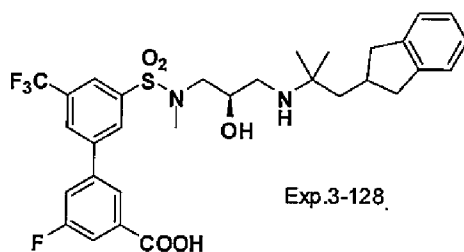




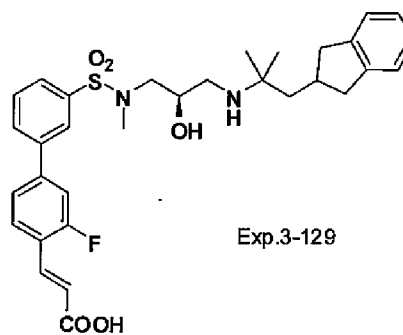
Exp.3-126



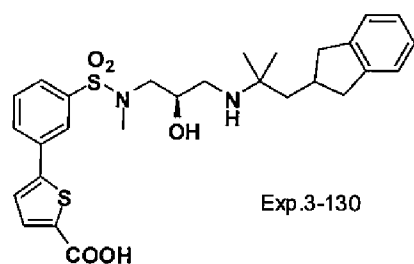
Exp.3-127



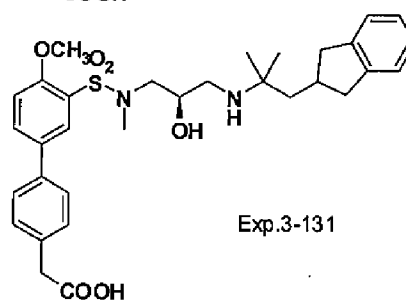
Exp.3-128



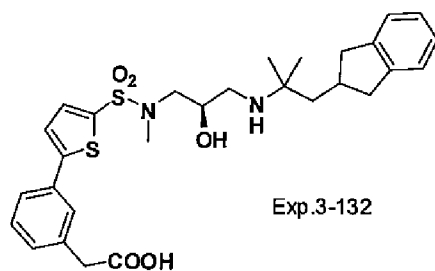
Exp.3-129



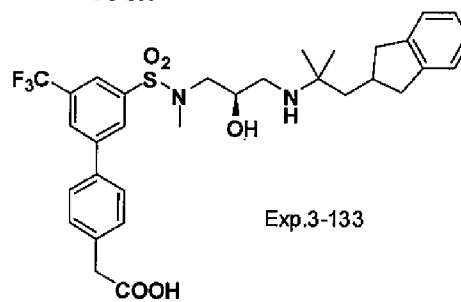
Exp.3-130



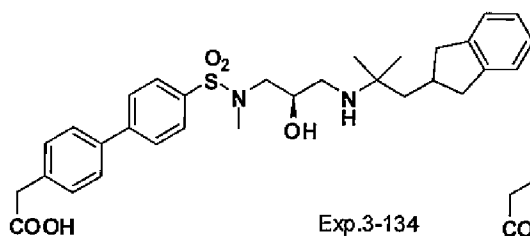
Exp.3-131



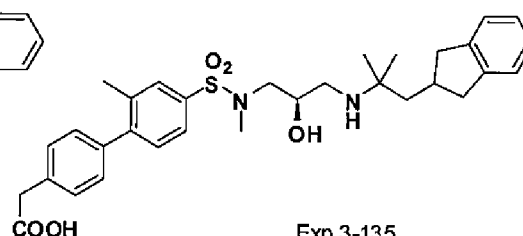
Exp.3-132



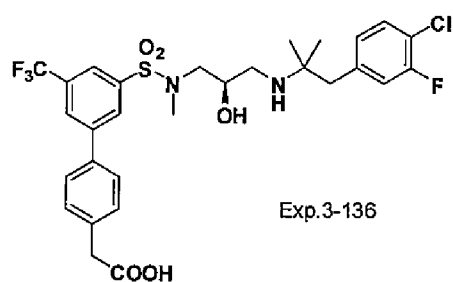
Exp.3-133



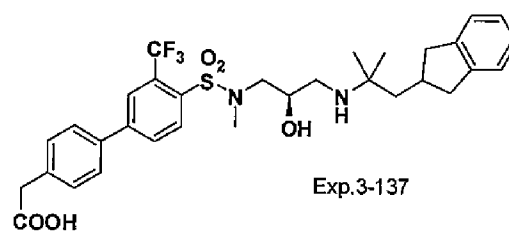
Exp.3-134



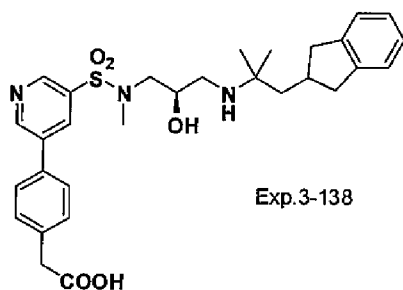
Exp.3-135



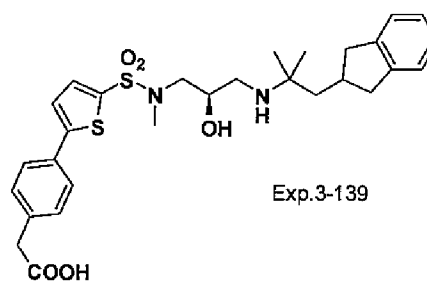
Exp.3-136



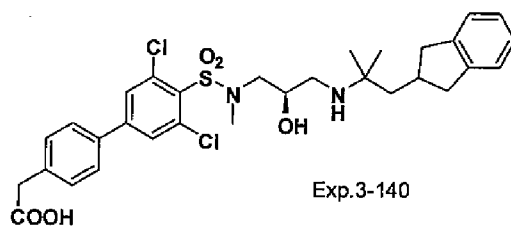
Exp.3-137



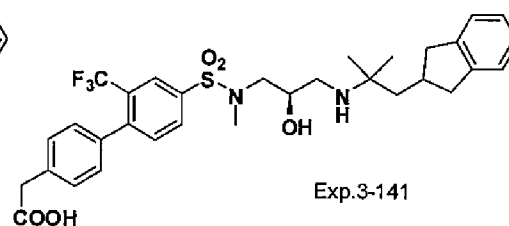
Exp.3-138



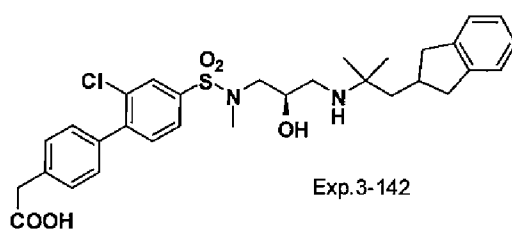
Exp.3-139



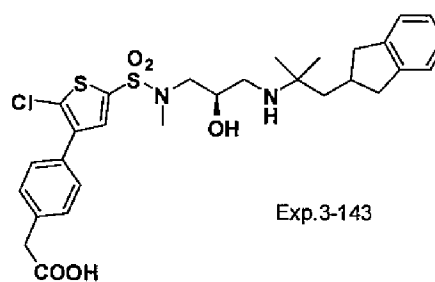
Exp.3-140



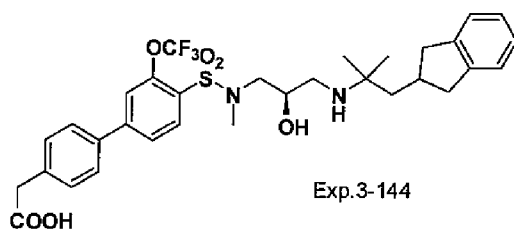
Exp.3-141



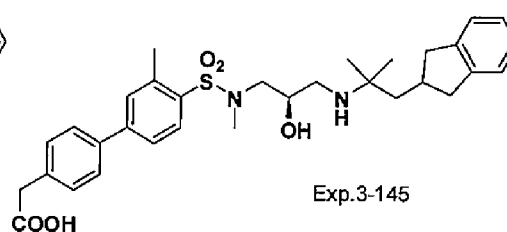
Exp.3-142



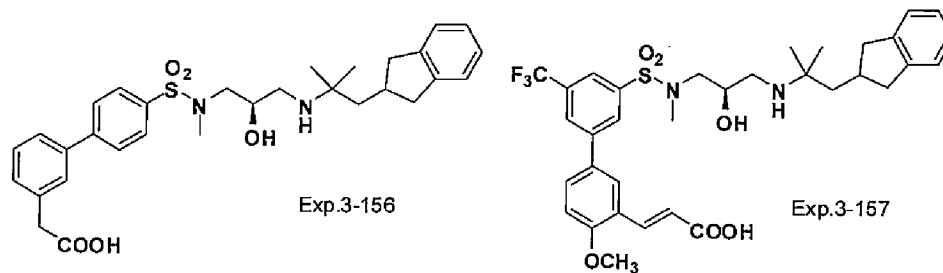
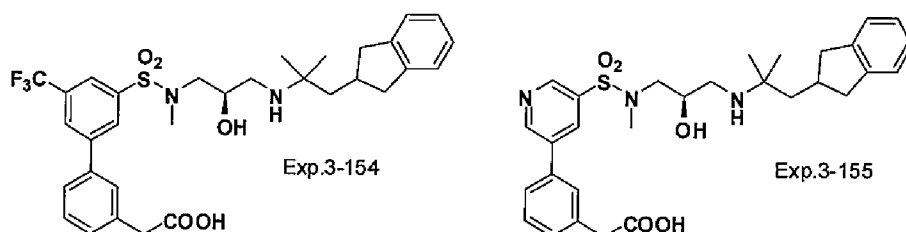
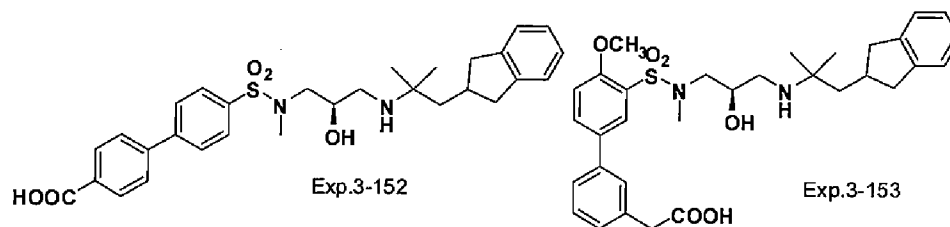
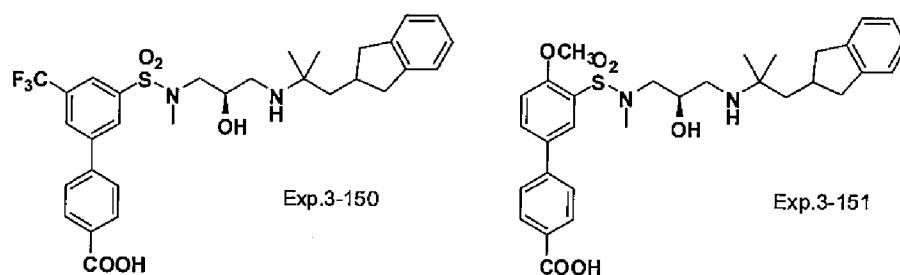
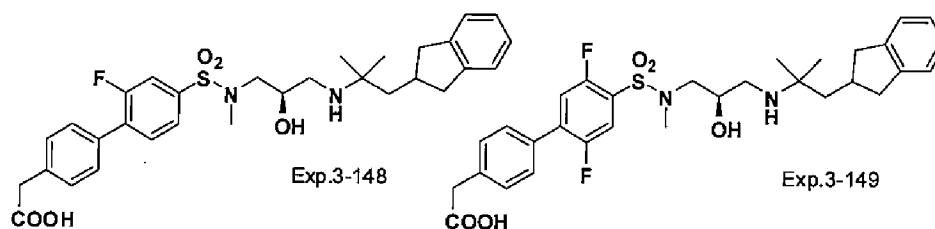
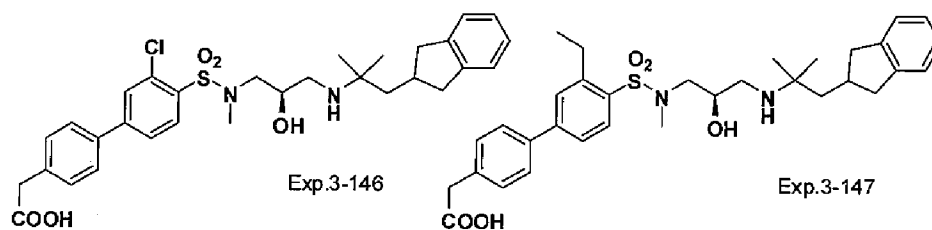
Exp.3-143

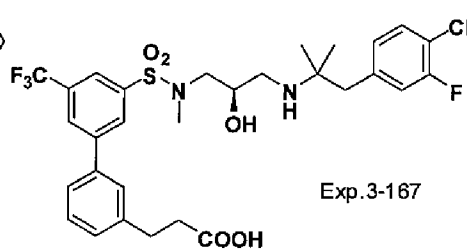
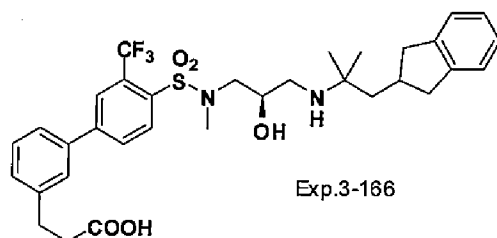
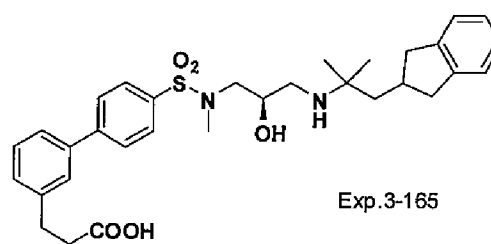
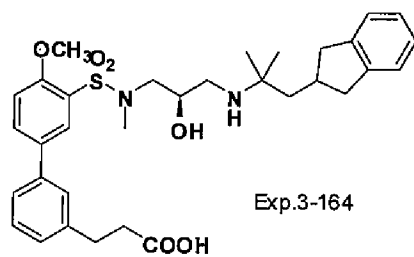
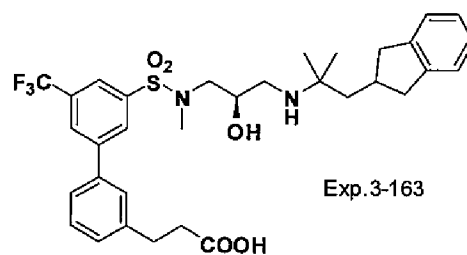
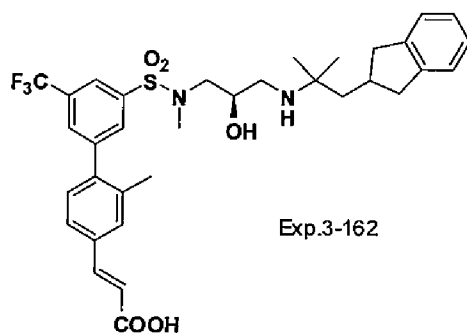
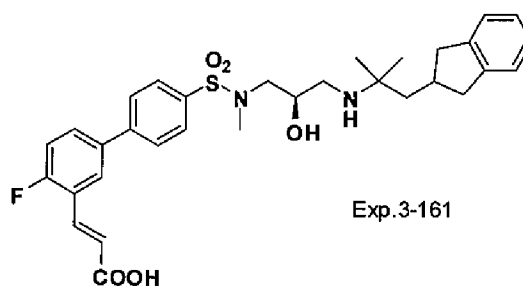
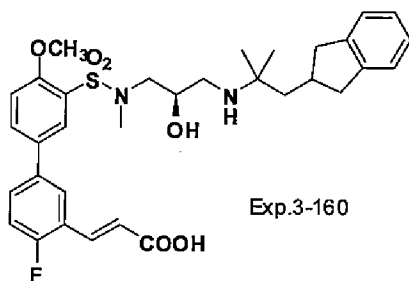
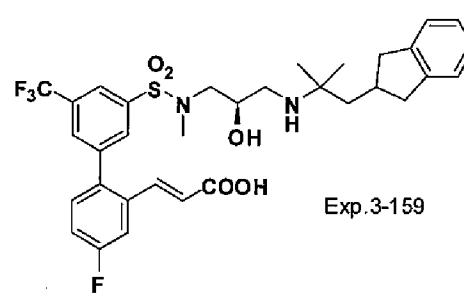
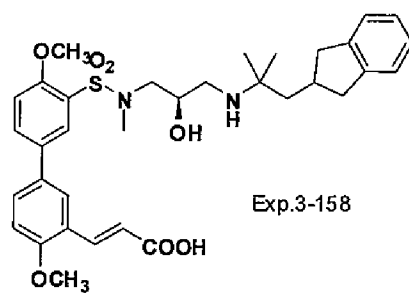


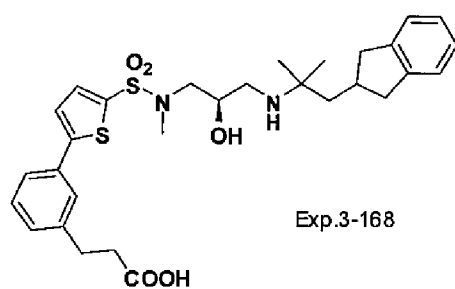
Exp.3-144



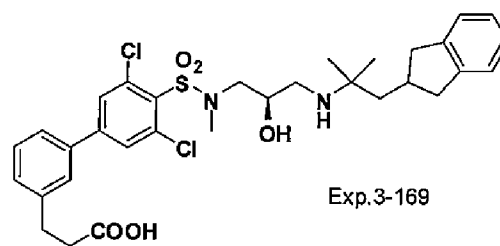
Exp.3-145



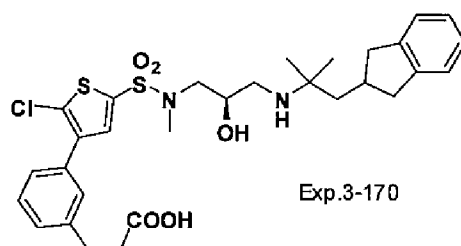




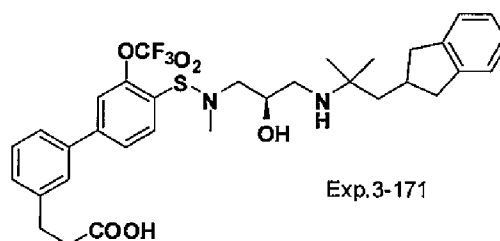
Exp.3-168



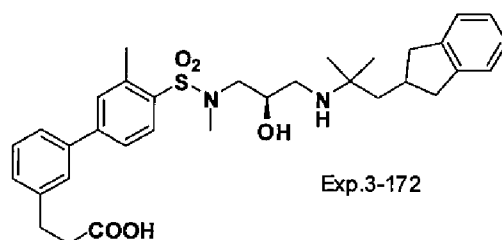
Exp.3-169



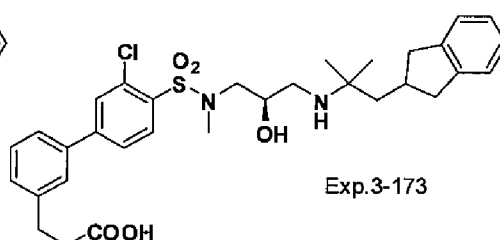
Exp.3-170



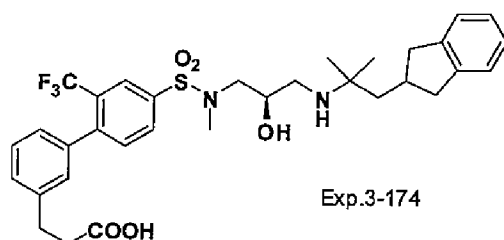
Exp.3-171



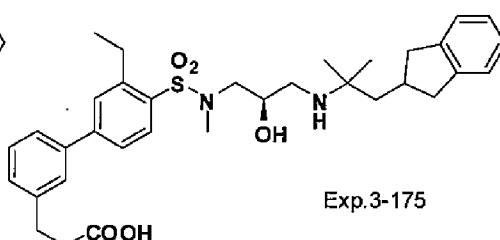
Exp.3-172



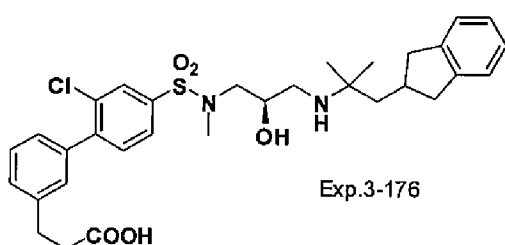
Exp.3-173



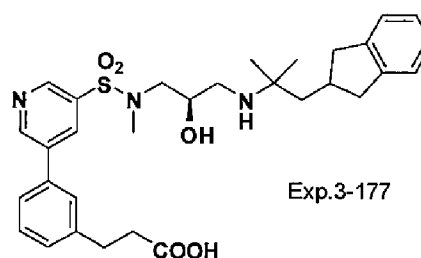
Exp.3-174



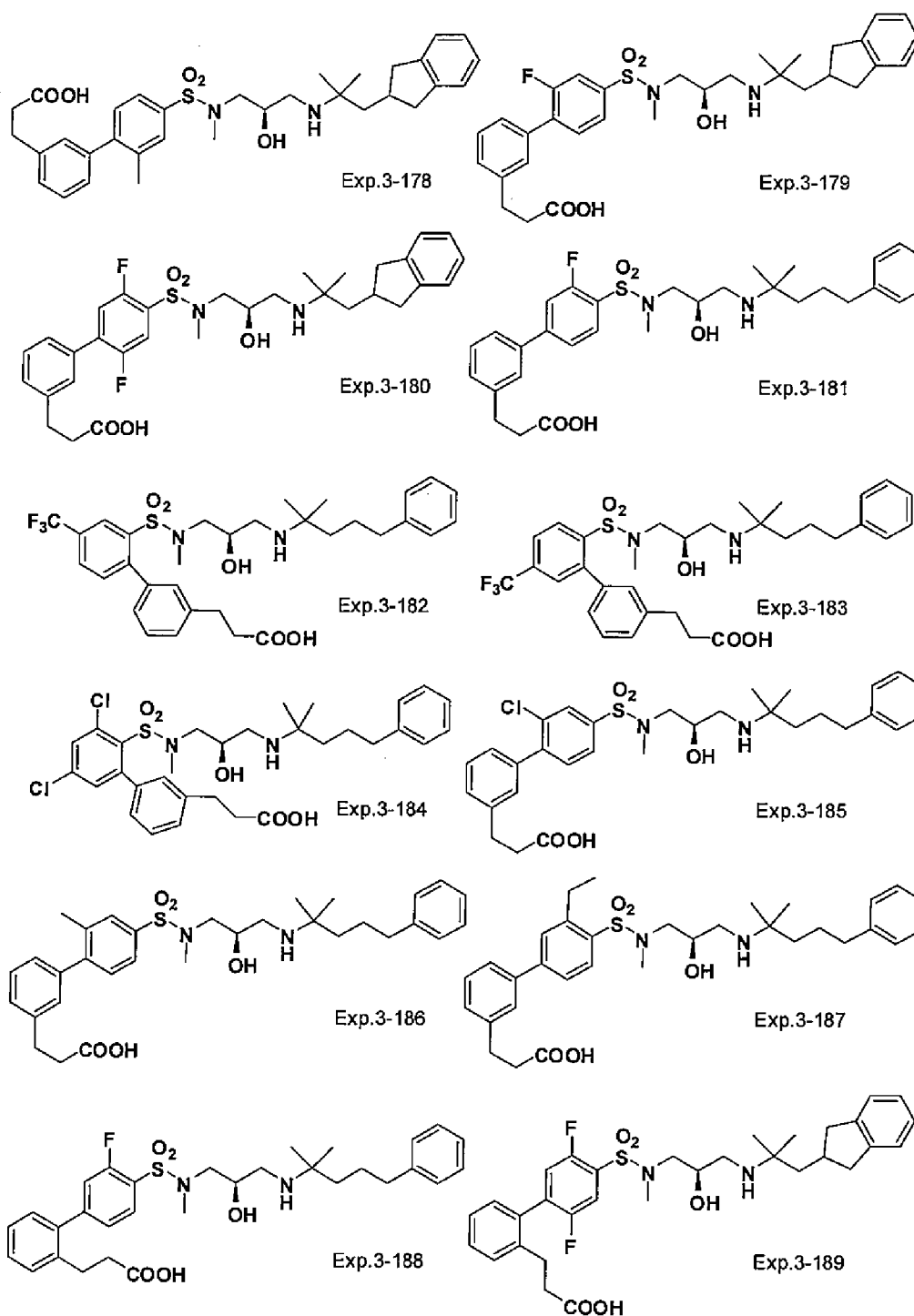
Exp.3-175

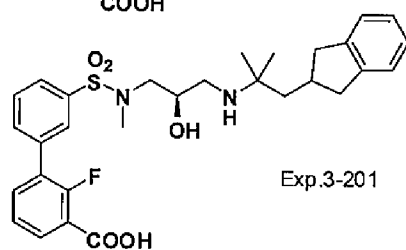
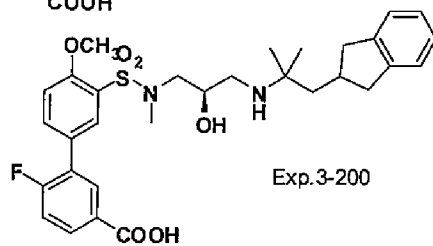
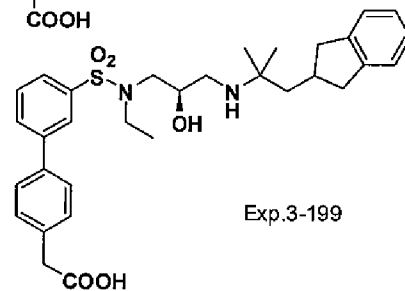
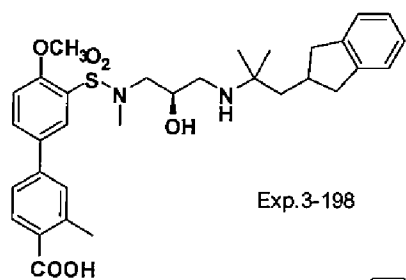
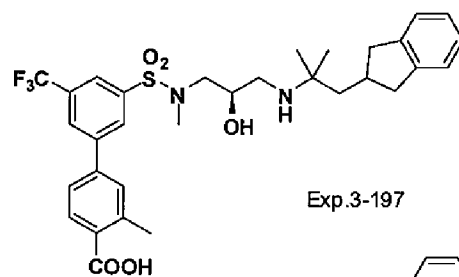
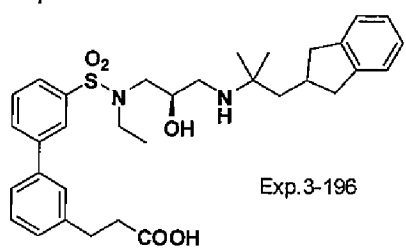
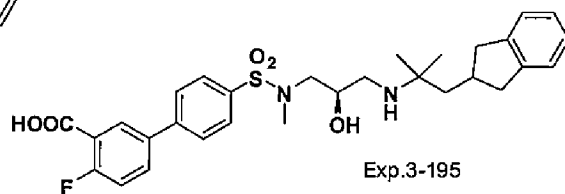
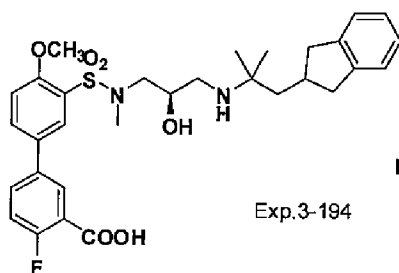
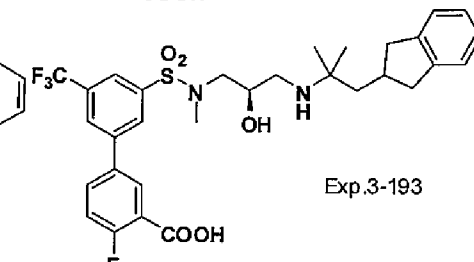
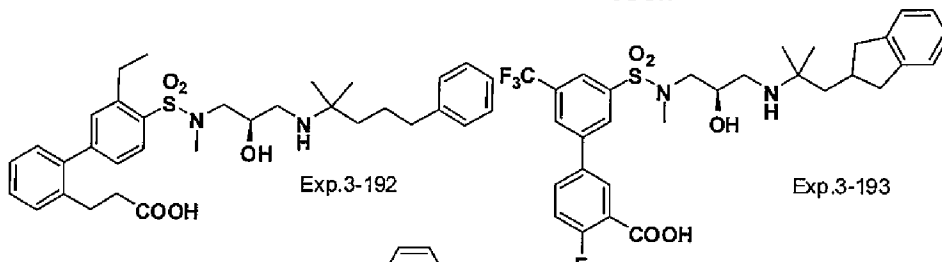
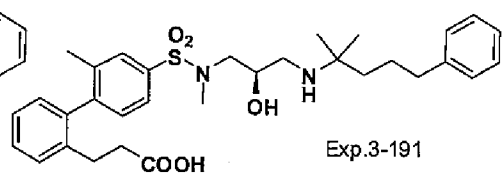
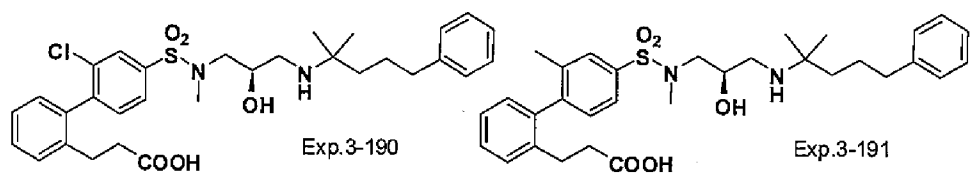


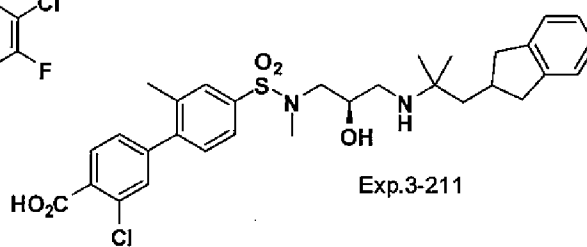
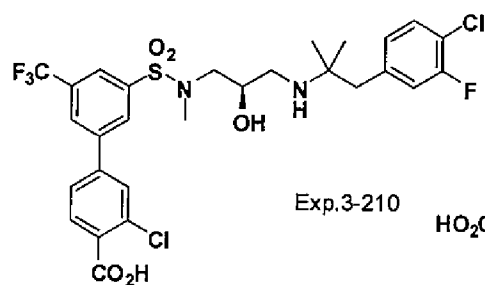
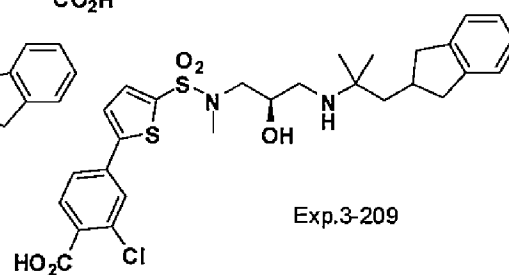
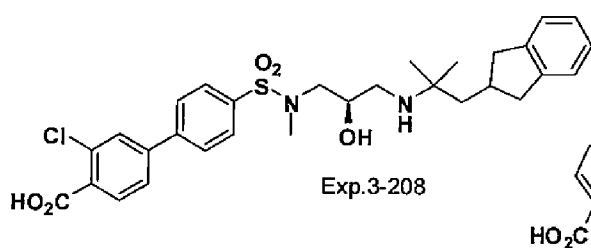
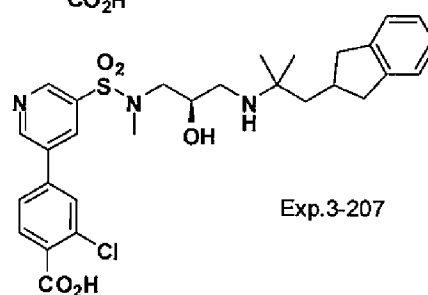
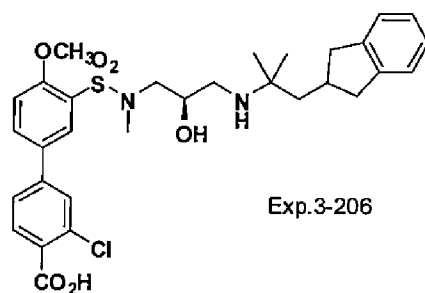
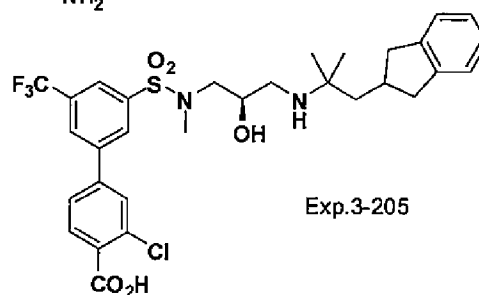
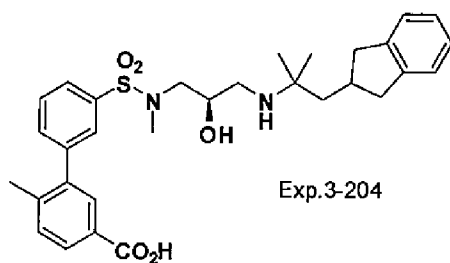
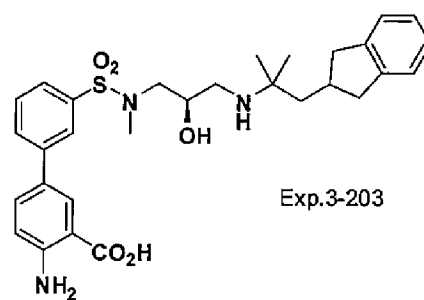
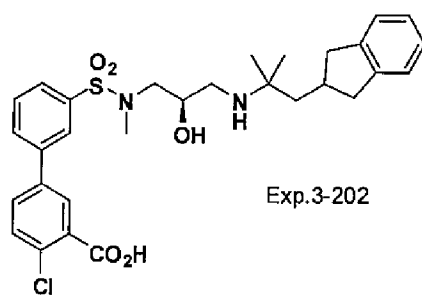
Exp.3-176

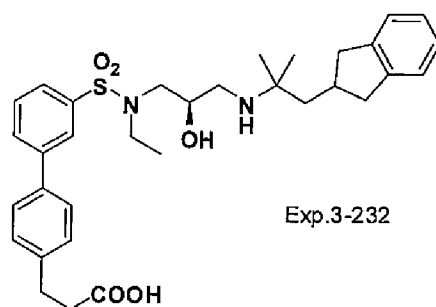
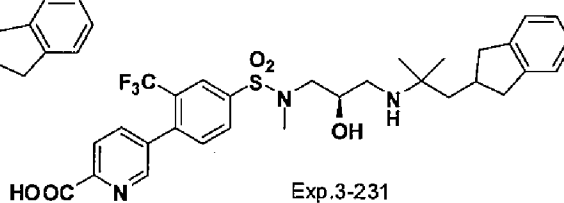
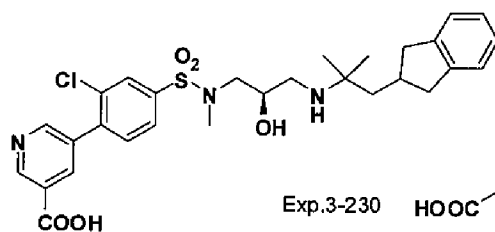
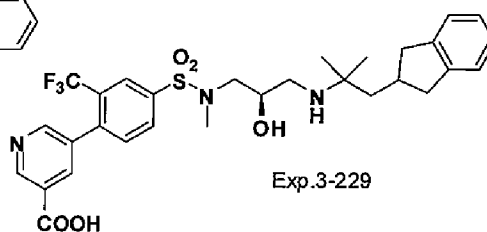
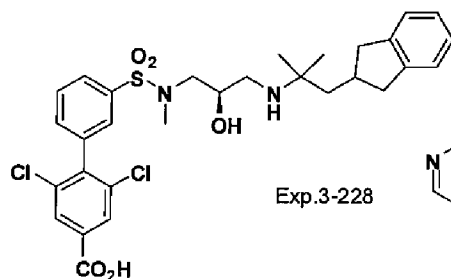
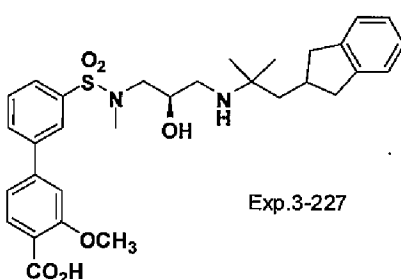
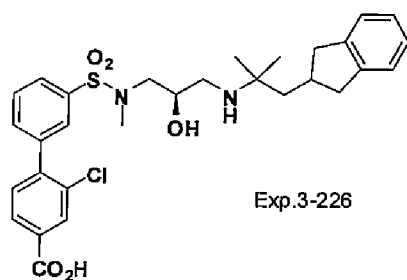
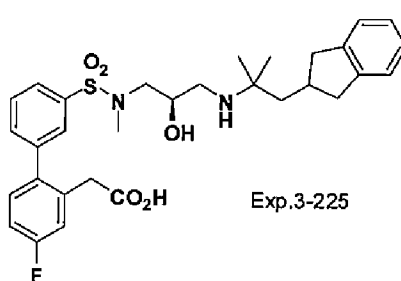
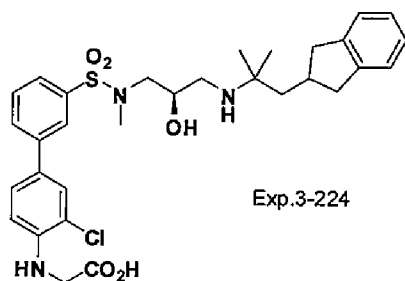
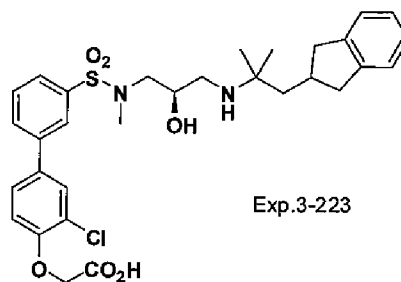
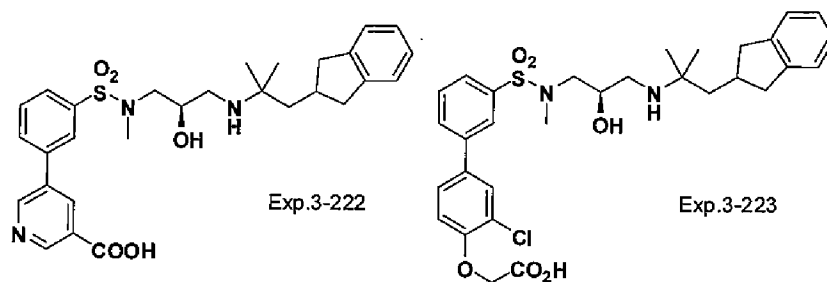


Exp.3-177









[0280] [実施例 3-92]

(R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-メチルビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-93] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-94] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-95] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-96] (R)-3-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 3-97] (R)-3-(3',5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-98] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(

トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-99] (R)-3-(4-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 3-100] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-101] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-メチルビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-102] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチルビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-103] (R)-3-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 3-104] (R)-3-(3'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-105] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-

(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-106] (R)-3-(2'-(クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-107] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-108] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-109] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-フルオロビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-110] (R)-3-(3'-(フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-111] (R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 3-112] (R)-3-(3',5'-ジクロロ-2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) プ

ロピオン酸

[実施例 3-113] (R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-114] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-115] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-116] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 3-117] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)アクリル酸

[実施例 3-118] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-119] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキ

シビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-120] (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-121] (R)-3-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ピリジン-3-イル) 安息香酸

[実施例 3-122] (R)-3-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) チオフェン-2-イル) 安息香酸

[実施例 3-123] (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチル ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-124] (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-125] (R)-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-126] (R)-3',5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファ

モイル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-127] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロ-4'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-128] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-129] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-フルオロビフェニル-4-イル)アクリル酸

[実施例 3-130] (R)-5-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)チオフェン-2-カルボン酸

[実施例 3-131] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシビフェニル-4-イル)酢酸

[実施例 3-132] (R)-2-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-2-イル)フェニル)酢酸

[実施例 3-133] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-

(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-134] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-135] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-136] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-137] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-138] (R)-2-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ピリジン-3-イル) フェニル) 酢酸

[実施例 3-139] (R)-2-(4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) チオフェン-2-イル) フェニル) 酢酸

[実施例 3-140] (R)-2-(3',5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルス

ルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-141] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-142] (R)-2-(2'-(クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-143] (R)-2-(4-(2-(クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) チオフェン-3-イル) フェニル) 酢酸

[実施例 3-144] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメトキシ) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-145] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-メチルビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-146] (R)-2-(3'-(クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-147] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-

エチルビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-148] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-フルオロビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-149] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-150] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-151] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-152] (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-153] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシビフェニル-3-イル) 酢酸

[実施例 3-154] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-

(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) 酢酸

[実施例 3-155] (R)-2-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ピリジン-3-イル) フェニル) 酢酸

[実施例 3-156] (R)-2-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) 酢酸

[実施例 3-157] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシ-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) アクリル酸

[実施例 3-158] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4,4'-ジメトキシビフェニル-3-イル) アクリル酸

[実施例 3-159] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-2-イル) アクリル酸

[実施例 3-160] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-4'-メトキシビフェニル-3-イル) アクリル酸

[実施例 3-161] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フ

ルオロビフェニル-3-イル) アクリル酸

[実施例 3-162] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-メチル-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル) アクリル酸

[実施例 3-163] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-164] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-165] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-166] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-167] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-168] (R)-3-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオ

フェン-2-イル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 3-169] (R)-3-(3', 5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-170] (R)-3-(3-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) チオフェン-3-イル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 3-171] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメトキシ) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-172] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-メチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-173] (R)-3-(3'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-174] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-175] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-

エチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-176] (R)-3-(2'-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-177] (R)-3-(3-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ピリジン-3-イル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 3-178] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-179] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-フルオロビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-180] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',5'-ジフルオロビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-181] (R)-3-(3'-(フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-182] (R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-

イル) プロピオン酸

[実施例 3-183] (R)-3-(2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-184] (R)-3-(3', 5'-ジクロロ-2'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-185] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-186] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-187] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-188] (R)-3-(3'-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 3-189] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',

5'-ジフルオロビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 3-190] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 3-191] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 3-192] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 3-193] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-194] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロ-4'-メトキシビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-195] (R)-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 3-196] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-エチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル) プロピオン酸

ルー 3-イル) プロピオン酸

[実施例 3-197] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-メチルー 5'-(トリフルオロメチル)ビフェニルー 4-カルボン酸

[実施例 3-198] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシ-3-メチルビフェニルー 4-カルボン酸

[実施例 3-199] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-エチルスルファモイル)ビフェニルー 4-イル)酢酸

[実施例 3-200] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-フルオロ-4'-メトキシビフェニルー 3-カルボン酸

[実施例 3-201] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-フルオロビフェニルー 3-カルボン酸

[実施例 3-202] (R)-4-クロロ-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニルー 3-カルボン酸

[実施例 3-203] (R)-4-アミノ-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビ

フェニル-3-カルボン酸

[実施例3-204] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-メチルビフェニル-3-カルボン酸

[実施例3-205] (R)-3-クロロ-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-206] (R)-3-クロロ-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4'-メトキシビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-207] (R)-2-クロロ-4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)安息香酸

[実施例3-208] (R)-3-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例3-209] (R)-2-クロロ-4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-2-イル)安息香酸

[実施例3-210] (R)-3-クロロ-3'-(N-(3-(1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(ト

リフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-211] (R)-3-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-212] (R)-3, 3', 5'-トリクロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-213] (R)-3-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-214] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-フルオロビフェニル-3-イル) 酢酸

[実施例 3-215] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロビフェニル-3-イル) 酢酸

[実施例 3-216] (R)-3'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-(メトキシメチル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-217] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

ルー 4-イル) - 2-メチルプロピオン酸

[実施例 3-218] (R) - 2 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 3-ニトロビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 3-219] (R) - 2 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5-フルオロビフェニル-2-イル) 酢酸

[実施例 3-220] (R) - 3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 2-メチルビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-221] (R) - 2 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イルアミノ) 酢酸

[実施例 3-222] (R) - 5 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) フェニル) ニコチン酸

[実施例 3-223] (R) - 2 - (3-クロロ-3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イルオキシ) 酢酸

[実施例 3-224] (R) - 2 - (3-クロロ-3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイ

ル) ビフェニル-4-イルアミノ) 酢酸

[実施例 3-225] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フルオロビフェニル-2-イル) 酢酸

[実施例 3-226] (R)-2-クロロ-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-227] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-メトキシビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-228] (R)-2,6-ジクロロ-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-カルボン酸

[実施例 3-229] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル) フェニル) ニコチン酸

[実施例 3-230] (R)-5-(2-クロロ-4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) ニコチン酸

[実施例 3-231] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(ト

リフルオロメチル) フェニル) ピコリン酸

[実施例 3-232] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-エチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[0281] [実施例 4-1~10]

実施例 3-1 の工程 A に準じて、Exp. 2-1 に替えて SM2、ba13 に替えて BA を用いて、それぞれ表 5 に記載の組合せで反応を行い、得られた粗生成物を前記の精製法により精製することで目的の化合物を得た。

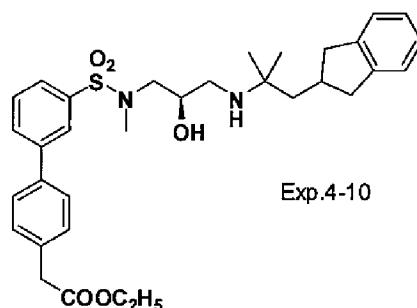
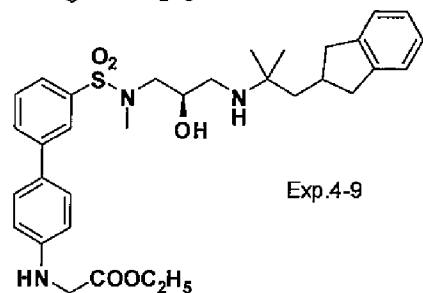
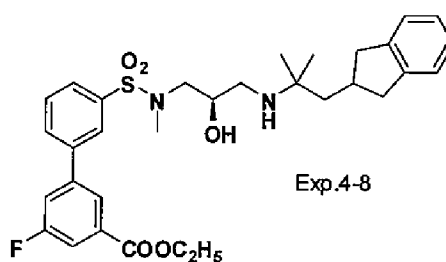
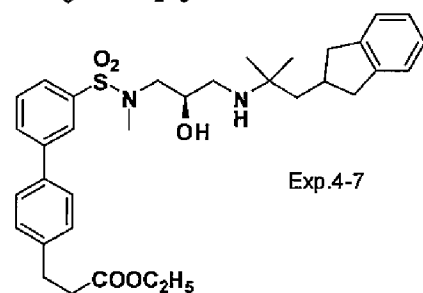
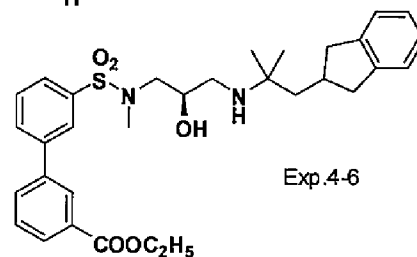
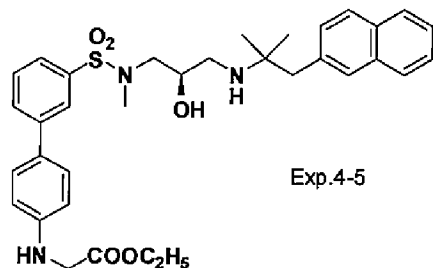
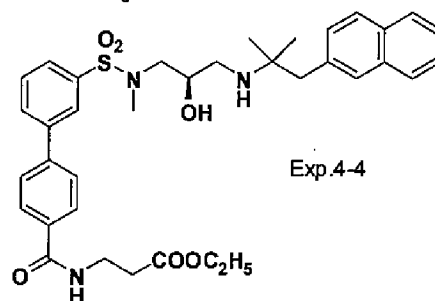
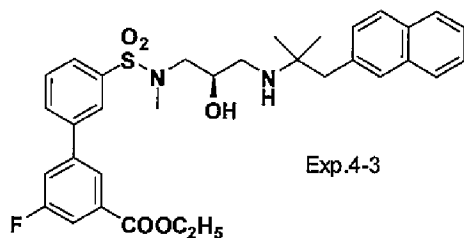
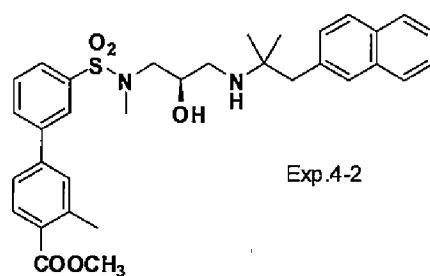
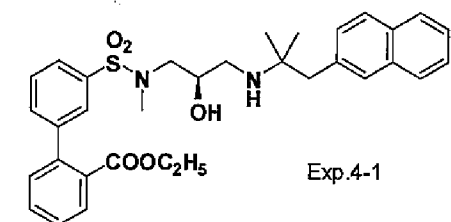
[0282] [表5]

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			method	RTime	Mass
4-1	Exp. 2-2	ba1	A	3.6	575
4-2	Exp. 2-2	ba5	A	3.74	575
4-3	Exp. 2-2	ba20	B	2.14	593
4-4	Exp. 2-2	ba27	B	1.31	646
4-5	Exp. 2-2	ba28	B	1.43	604
4-6	Exp. 2-5	ba2	B	1.61	565
4-7	Exp. 2-5	ba12	B	1.65	593
4-8	Exp. 2-5	ba20	B	2.14	583
4-9	Exp. 2-5	ba28	B	1.27	594
4-10	Exp. 2-5	ba29	B	1.54	579

[0283] 実施例 4-1~4-10 (Exp. 4-1~4-10) の構造を以下に示す。

[0284]

[化14]



[0285] [実施例 4-1]

(R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-2-カルボン酸エチル

[実施例 4-2] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルフルファモイル)-3-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル

[実施例 4-3] (R)-5-フルオロ-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸エチル

[実施例 4-4] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-4-イルカルボキサミド)プロピオン酸エチル

[実施例 4-5] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(ナフタレン-2-イル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-4-イルアミノ)酢酸エチル

[実施例 4-6] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸エチル

[実施例 4-7] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸エチル

[実施例 4-8] (R)-3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルフルファモイル)-5-フルオロビフェニル-3-カルボン酸エチル

[実施例 4-9] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-4-イルアミノ)酢酸エチル

[実施例 4-10] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルフルファモイル)ビフェニル-4-イル)酢酸エチル

[0286] [実施例 5-1]

(R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)プロピオン酸

(工程 A) (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)アクリル酸メチルの合成

実施例 3-1 工程 A に準じて、Exp. 2-1 に替えて Exp. 2-41、ba13 に替えて ba21 を用いて反応を行い、目的の化合物を得た。

[0287] (工程 B) (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)プロピオン酸メチルの合成

工程 A で得られた化合物をメタノールに溶解し、10%パラジウムカーボン粉末を加え、水素雰囲気下室温で攪拌した。反応液をろ過し、残渣を濃縮し表題化合物を得た

[0288] (工程 C) (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ

）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）ピリジン－３－イル）フェニル）プロピオン酸の合成

実施例３－１工程Ｂに準じて反応を行い、得られた粗生成物を前記の精製法により精製することで表題化合物を得た。

[0289] [実施例５－２～８５]

実施例５－１工程Ａ～Ｃに準じて、Exp. ２－４１に替えてSM２、ba ２１に替えてBAを用いて、それぞれ表６に記載の組合せで反応を行い、表題化合物を得た。

[0290]

[表6]

Exp.	SM2	BA	LCMS		
			method	Rtime	Mass
5-1	Exp. 2-41	ba21	B	1.29	566
5-2	Exp. 2-26	ba21	B	1.46	633
5-3	Exp. 2-40	ba21	B	1.39	571
5-4	Exp. 2-21	ba21	B	1.46	579
5-5	Exp. 2-18	ba21	B	1.48	633
5-6	Exp. 2-28	ba21	B	1.53	649
5-7	Exp. 2-24	ba21	B	1.50	599
5-8	Exp. 2-16	ba21	B	1.50	593
5-9	Exp. 2-20	ba21	B	1.48	579
5-10	Exp. 2-23	ba21	B	1.46	599
5-11	Exp. 2-39	ba21	B	1.62	605
5-12	Exp. 2-27	ba21	B	1.57	633
5-13	Exp. 2-24	ba31	B	1.43	633
5-14	Exp. 2-39	ba31	B	1.56	639
5-15	Exp. 2-28	ba31	B	1.53	683
5-16	Exp. 2-16	ba31	B	1.56	627
5-17	Exp. 2-21	ba31	B	1.51	613
5-18	Exp. 2-26	ba32	B	1.45	651
5-19	Exp. 2-35	ba32	B	1.49	651
5-20	Exp. 2-24	ba32	B	1.43	617
5-21	Exp. 2-16	ba32	B	1.45	611
5-22	Exp. 2-39	ba32	B	1.50	623
5-23	Exp. 2-31	ba32	B	1.54	601
5-24	Exp. 2-18	ba32	B	1.83	651
5-25	Exp. 2-5	ba33	B	1.43	595
5-26	Exp. 2-35	ba33	B	1.54	663
5-27	Exp. 2-24	ba33	B	1.45	629
5-28	Exp. 2-16	ba33	B	1.45	623
5-29	Exp. 2-39	ba33	B	1.54	635
5-30	Exp. 2-17	ba33	B	1.45	611
5-31	Exp. 2-25	ba33	B	1.64	617
5-32	Exp. 2-22	ba33	B	1.62	597
5-33	Exp. 2-40	ba34	B	1.40	589
5-34	Exp. 2-18	ba34	B	1.44	651
5-35	Exp. 2-16	ba34	B	1.44	611
5-36	Exp. 2-24	ba34	B	1.61	617
5-37	Exp. 2-31	ba34	B	1.59	601
5-38	Exp. 2-39	ba34	B	2.02	623

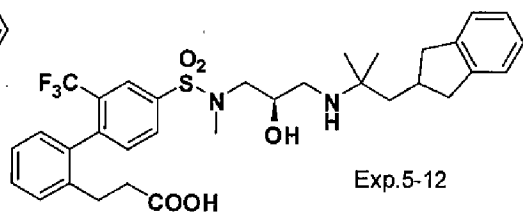
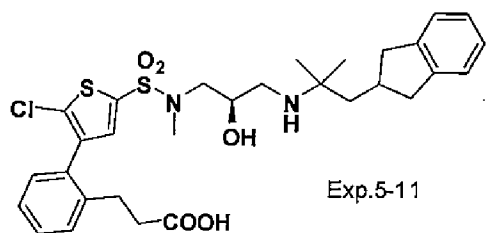
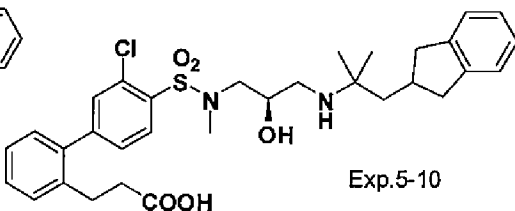
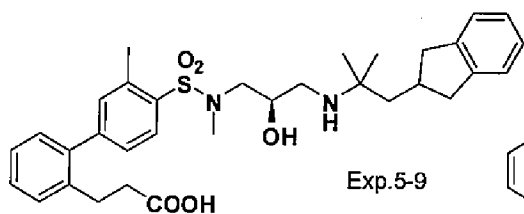
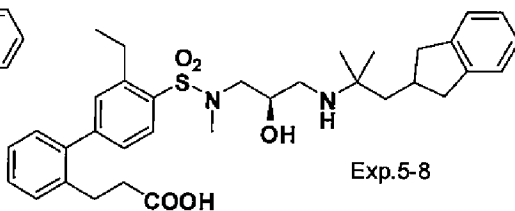
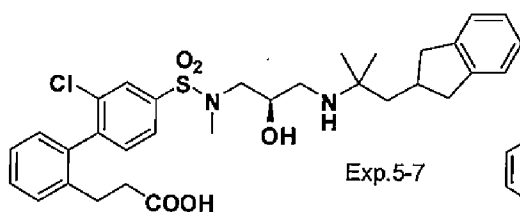
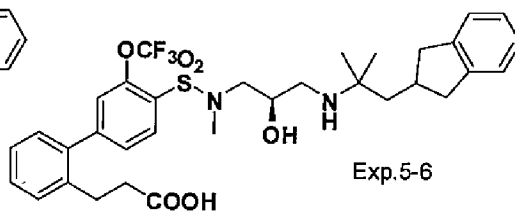
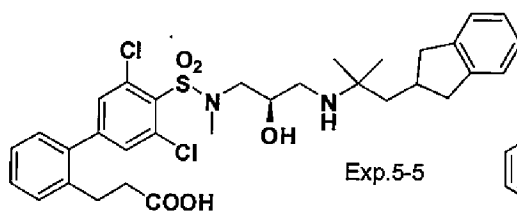
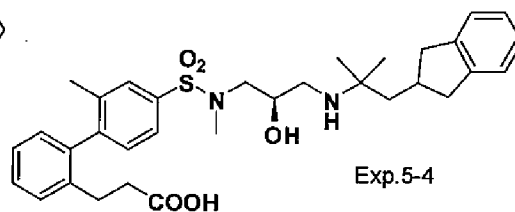
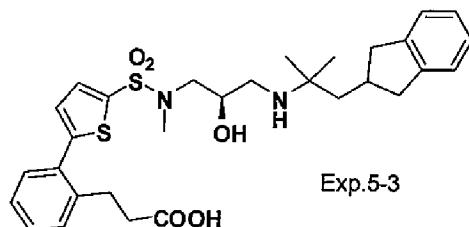
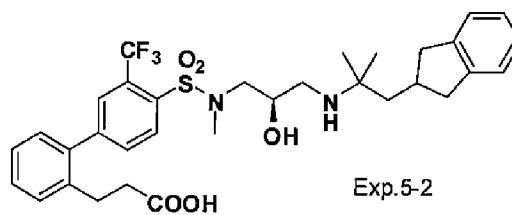
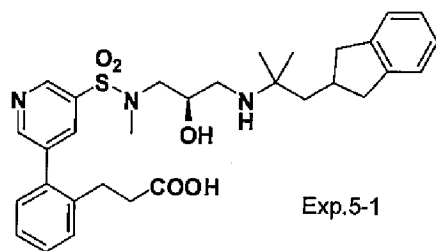
5-39	Exp. 2-22	ba34	B	1.50	585
5-40	Exp. 2-25	ba34	B	1.67	605
5-41	Exp. 2-17	ba34	B	1.65	599
5-42	Exp. 2-35	ba35	B	1.46	693
5-43	Exp. 2-26	ba35	B	1.43	693
5-44	Exp. 2-16	ba35	B	1.36	653
5-45	Exp. 2-24	ba35	B	1.53	659
5-46	Exp. 2-31	ba35	B	1.48	643
5-47	Exp. 2-18	ba35	B	1.72	693
5-48	Exp. 2-24	ba36	B	1.65	617
5-49	Exp. 2-31	ba36	B	1.62	601
5-50	Exp. 2-18	ba36	B	1.50	651
5-51	Exp. 2-39	ba36	B	1.87	623
5-52	Exp. 2-16	ba36	B	1.69	611
5-53	Exp. 2-17	ba36	B	1.56	599
5-54	Exp. 2-25	ba36	B	1.69	605
5-55	Exp. 2-22	ba36	B	1.51	585
5-56	Exp. 2-5	ba37	B	1.41	583
5-57	Exp. 2-31	ba37	B	1.66	601
5-58	Exp. 2-16	ba37	B	1.64	611
5-59	Exp. 2-24	ba37	B	1.73	617
5-60	Exp. 2-5	ba38	B	1.42	583
5-61	Exp. 2-35	ba38	B	1.50	651
5-62	Exp. 2-26	ba38	B	1.48	651
5-63	Exp. 2-31	ba39	B	1.54	597
5-64	Exp. 2-16	ba39	B	1.55	607
5-65	Exp. 2-39	ba39	B	2.06	619
5-66	Exp. 2-25	ba39	B	1.73	601
5-67	Exp. 2-22	ba39	B	1.70	581
5-68	Exp. 2-17	ba39	B	1.76	595
5-69	Exp. 2-22	ba40	B	1.54	581
5-70	Exp. 2-25	ba40	B	1.69	601
5-71	Exp. 2-17	ba40	B	1.71	595
5-72	Exp. 2-22	ba41	B	1.68	603
5-73	Exp. 2-17	ba41	B	1.70	617
5-74	Exp. 2-17	ba42	B	1.48	599
5-75	Exp. 2-25	ba42	B	1.53	605
5-76	Exp. 2-17	ba43	B	1.53	595
5-77	Exp. 2-17	ba44	B	1.53	595
5-78	Exp. 2-17	ba31	B	1.63	615
5-79	Exp. 2-30	ba42	B	1.53	589
5-80	Exp. 2-35	ba43	B	1.62	647

5-81	Exp. 2-35	ba36	B	1.60	651
5-82	Exp. 2-5	ba34	B	1.46	583
5-83	Exp. 2-5	ba72	B	1.49	601
5-84	Exp. 2-5	ba45	B	1.43	593
5-85	Exp. 2-5	ba65	B	1.45	579

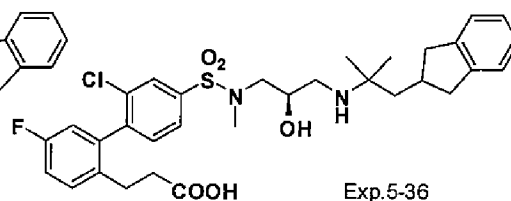
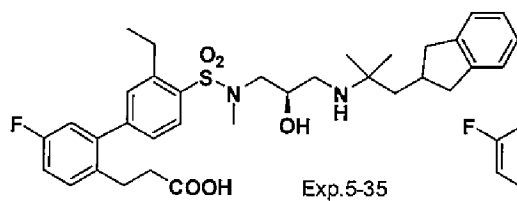
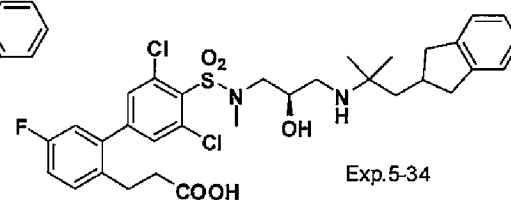
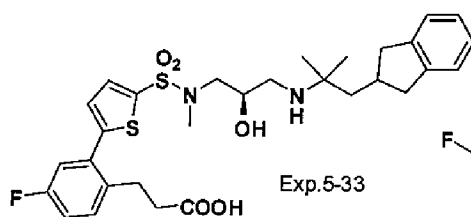
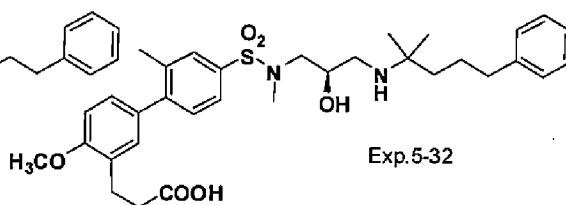
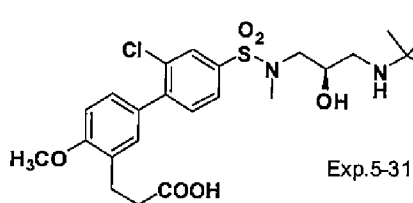
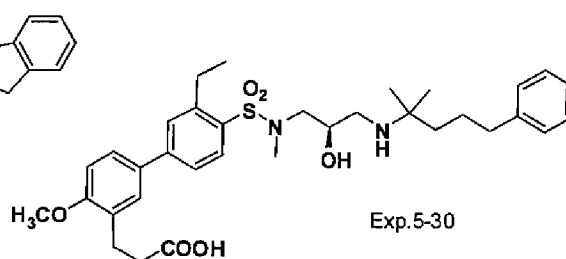
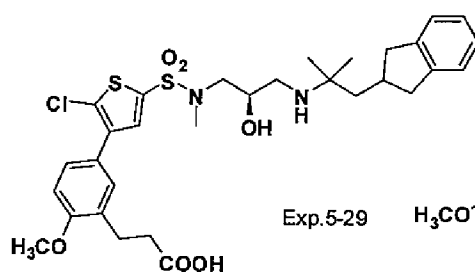
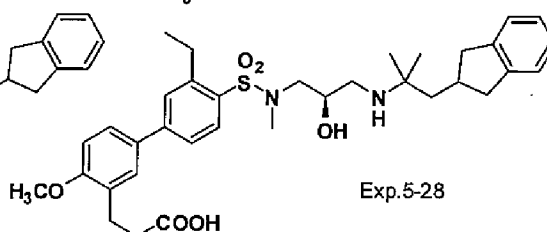
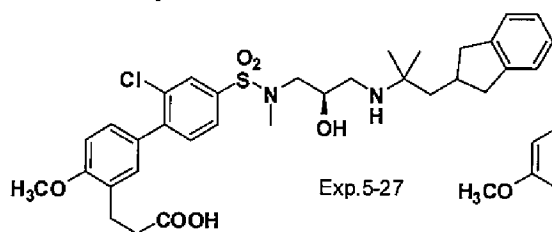
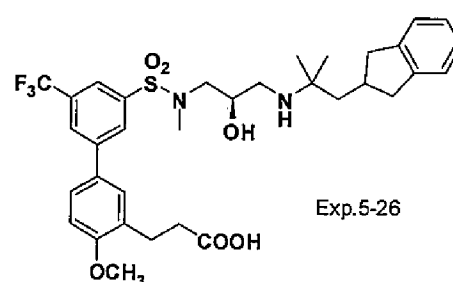
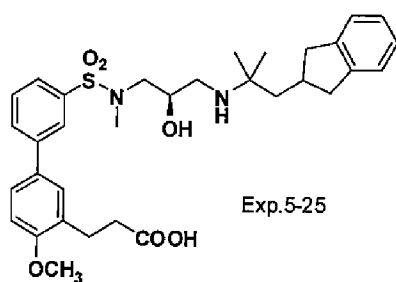
[0291] 実施例 5-1 ~ 5-85 (Exp. 5-1 ~ Exp. 5-85) の構造を以下に示す。

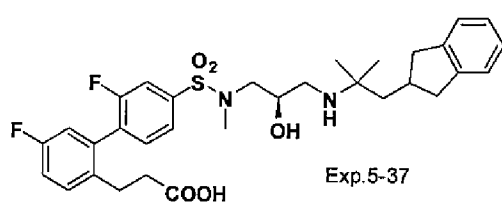
[0292]

[化15]

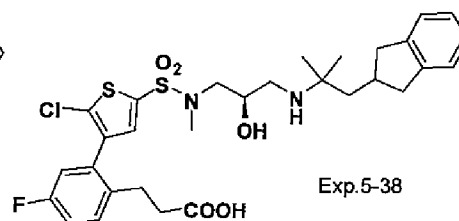




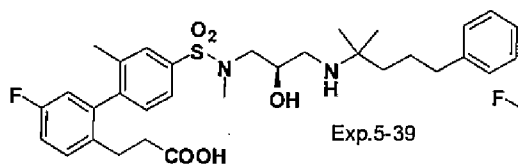




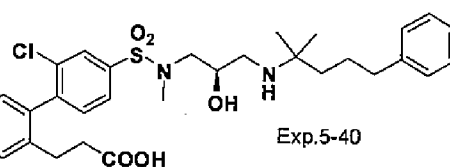
Exp.5-37



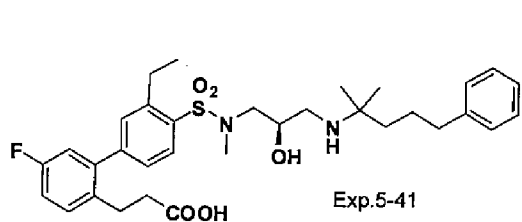
Exp.5-38



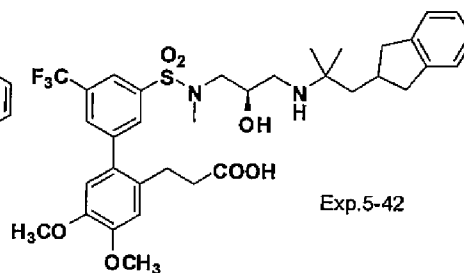
Exp.5-39



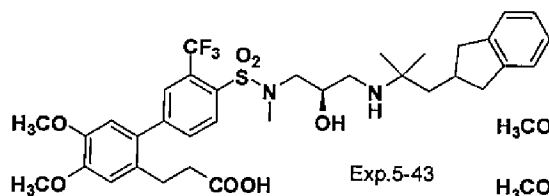
Exp.5-40



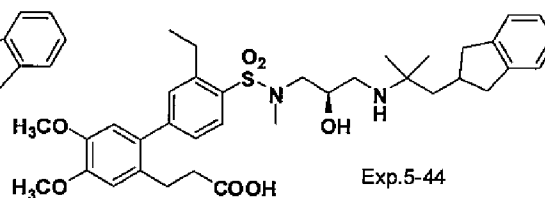
Exp.5-41



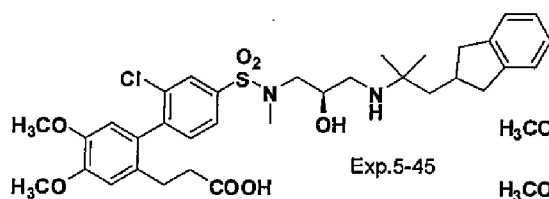
Exp.5-42



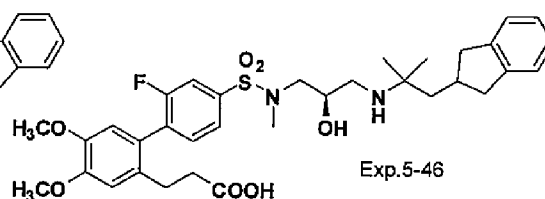
Exp.5-43



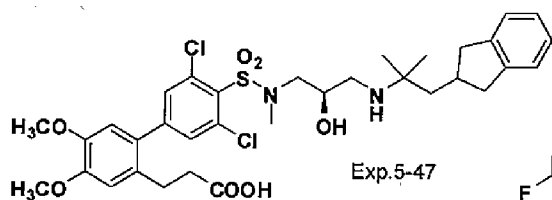
Exp.5-44



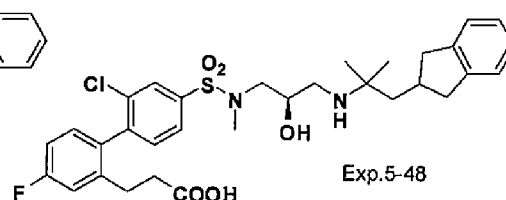
Exp.5-45



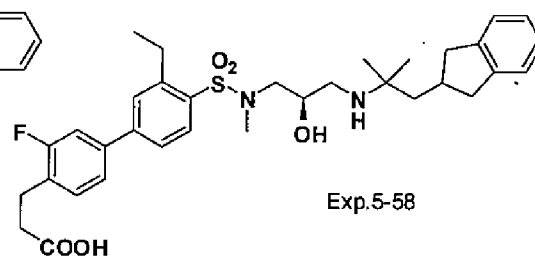
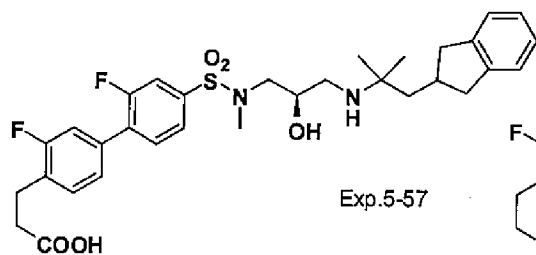
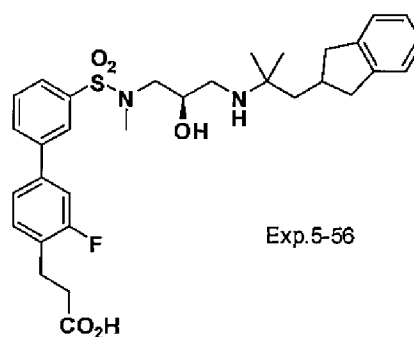
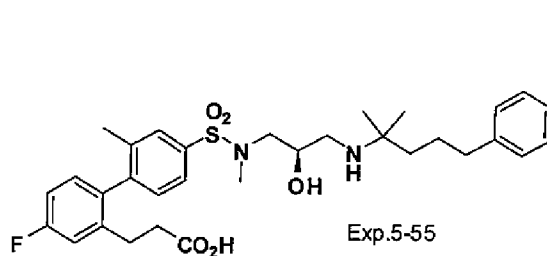
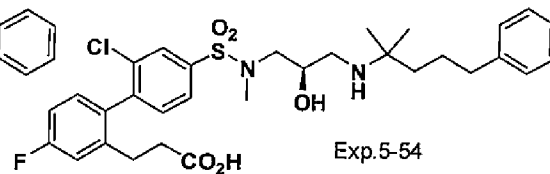
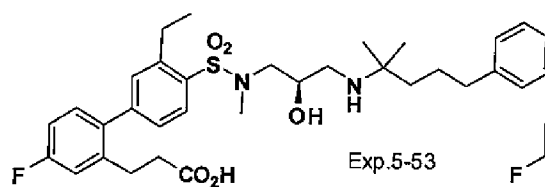
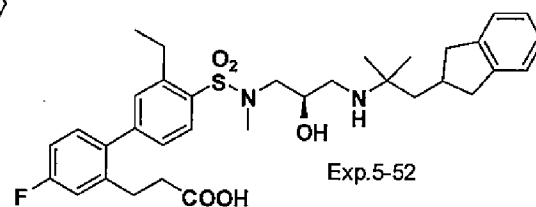
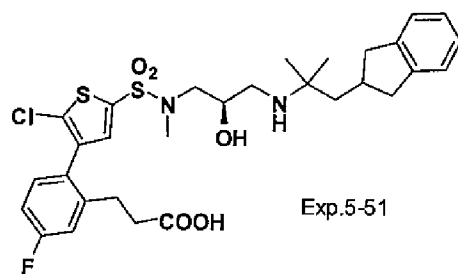
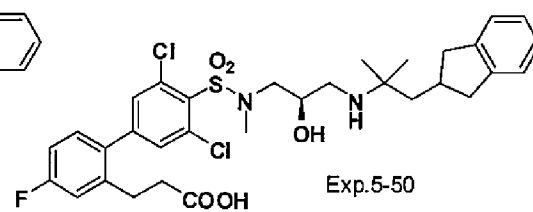
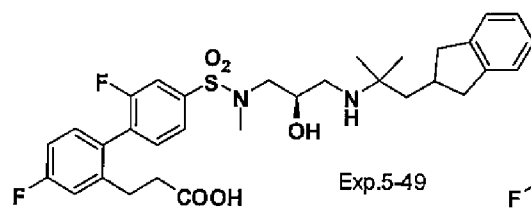
Exp.5-46

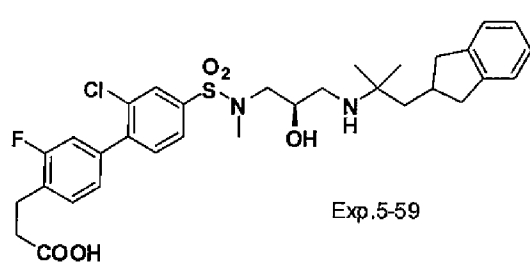


Exp.5-47

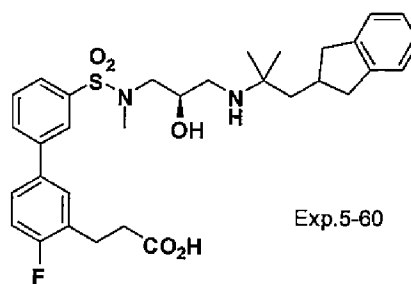


Exp.5-48

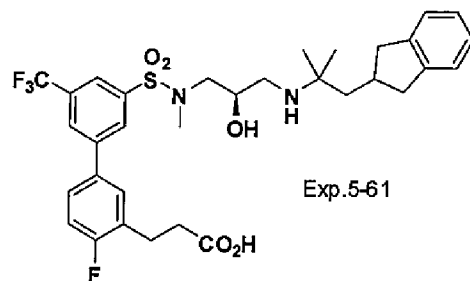




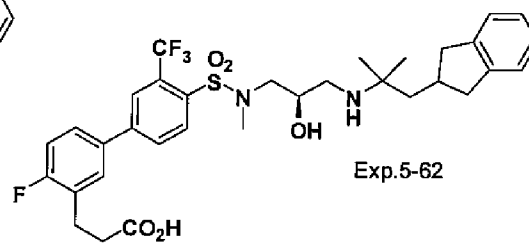
Exp. 5-59



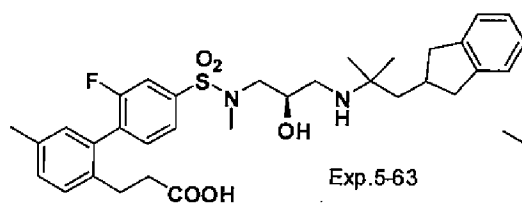
Exp. 5-60



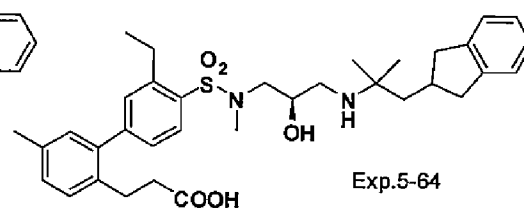
Exp. 5-61



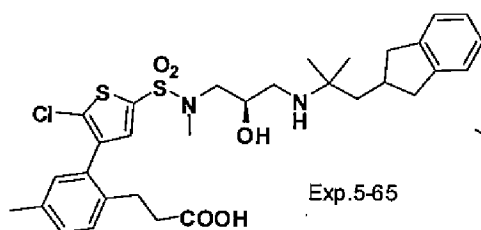
Exp. 5-62



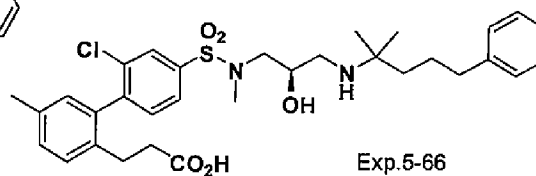
Exp. 5-63



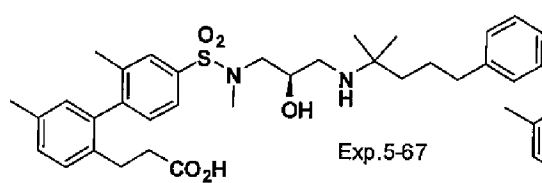
Exp. 5-64



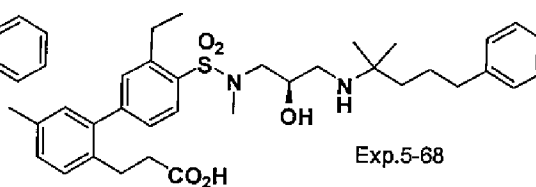
Exp. 5-65



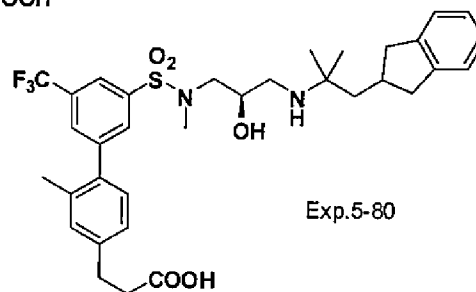
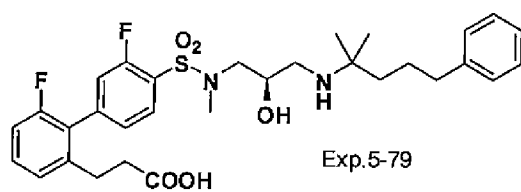
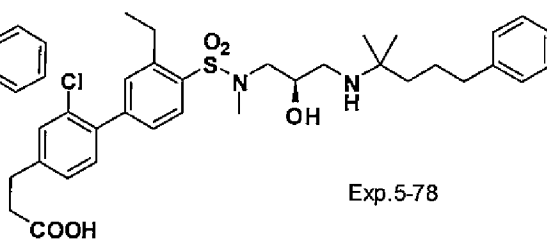
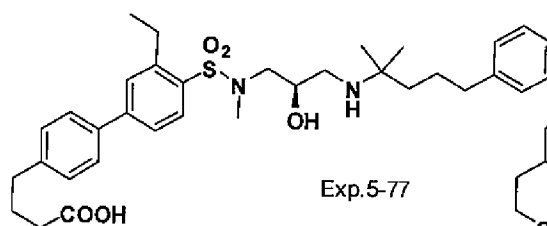
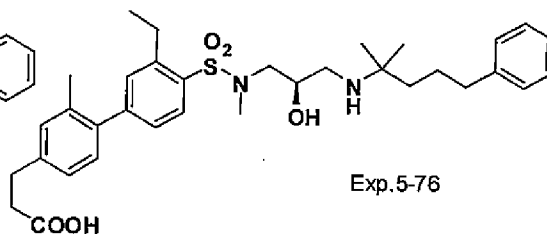
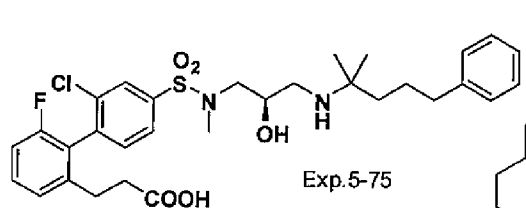
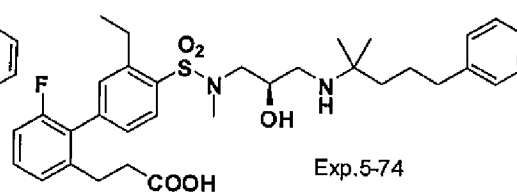
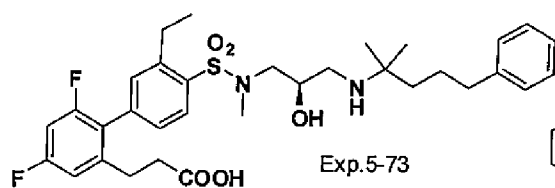
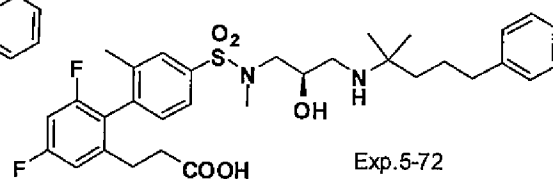
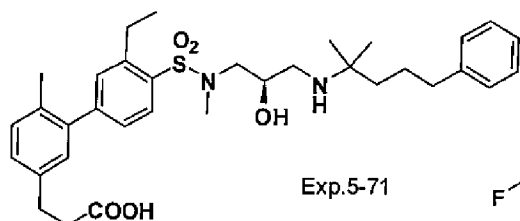
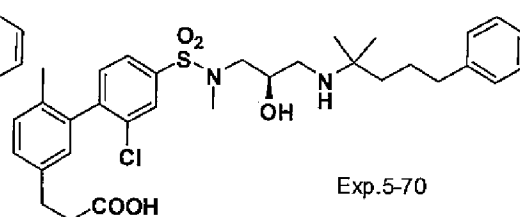
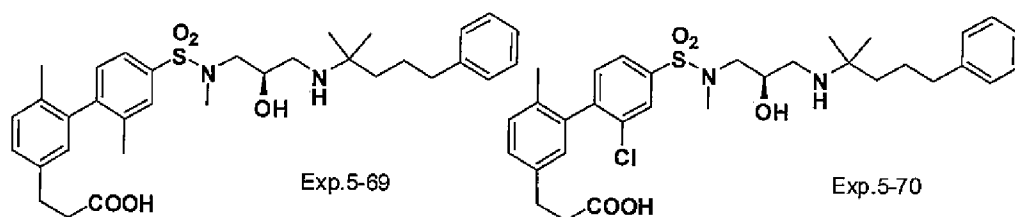
Exp. 5-66

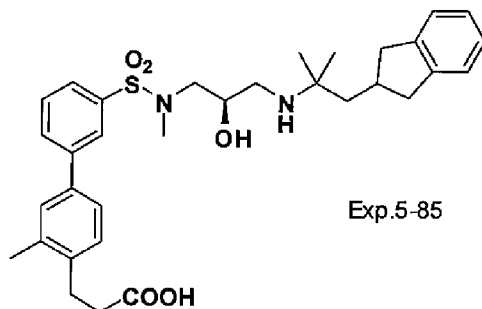
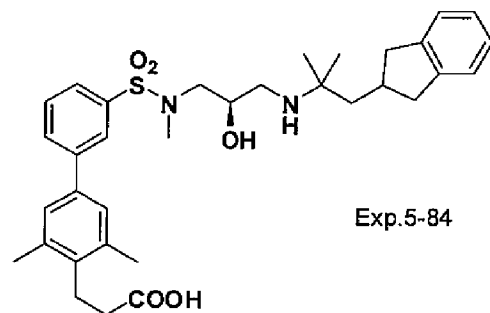
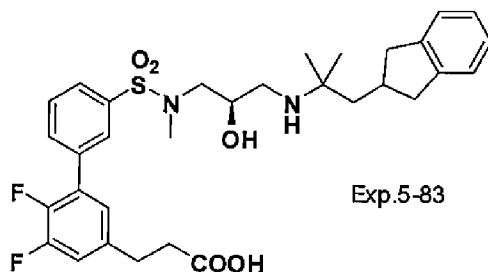
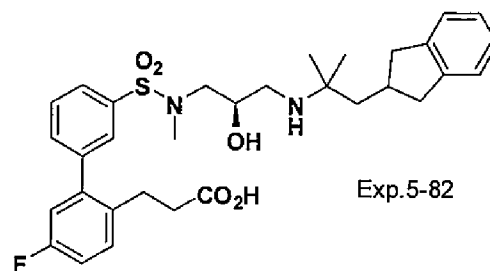
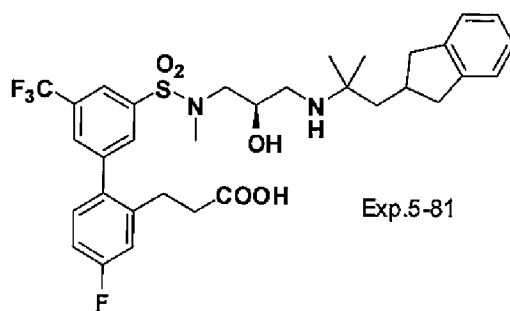


Exp. 5-67



Exp. 5-68





〔実施例 5-2〕 (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

〔実施例 5-3〕 (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-2-イル)フェニル)プロピオン酸

〔実施例 5-4〕 (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-5] (R)-3-(3', 5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-6] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-7] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-8] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチルビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-9] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-メチルビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-10] (R)-3-(3'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-11] (R)-3-(2-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 5-12] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-13] (R)-3-(2,2'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 5-14] (R)-3-(3-クロロ-4-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 5-15] (R)-3-(2-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-(トリフルオロメトキシ)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 5-16] (R)-3-(2-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチルビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 5-17] (R)-3-(2-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 5-18] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-19] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-フルオロ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-20] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-フルオロビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-21] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチル-6-フルオロビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-22] (R)-3-(3-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)-4-フルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 5-23] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',6-ジフルオロビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-24] (R)-3-(3',5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-フルオロビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-25] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-26] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-27] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-28] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチル-4-メトキシビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-29] (R)-3-(5-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)-2-メトキシフェニル)プロピオン酸

[実施例 5-30] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-31] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-32] (R)-3-(4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシ-2'-メチルビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 5-33] (R)-3-(2-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフエン-2-イル)-4-フルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 5-34] (R)-3-(3',5'-ジクロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-35] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチル-5-フルオロビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-36] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-37] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',5-ジフルオロビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-38] (R)-3-(2-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフエン-3-イル)-4-フルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 5-39] (R)-3-(5-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-40] (R)-3-(2'-クロロ-5-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-41] (R)-3-(3'-エチル-5-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-42] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4,5-ジメトキシ-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-43] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4,5-ジメトキシ-3'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-44] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチル-4,5-ジメトキシビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-45] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4,5-ジメトキシビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 5-46] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミ

ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 2' - フルオロ - 4, 5 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 47] (R) - 3 - (3', 5' - ジクロロ - 4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 4, 5 - ジメトキシビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 48] (R) - 3 - (2' - クロロ - 4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 4 - フルオロビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 49] (R) - 3 - (4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 2', 4 - ジフルオロビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 50] (R) - 3 - (3', 5' - ジクロロ - 4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 4 - フルオロビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 51] (R) - 3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) チオフェン - 3 - イル) - 5 - フルオロフェニル) プロピオン酸

[実施例 5 - 52] (R) - 3 - (4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 3' - エチル - 4 - フルオロビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 53] (R) - 3 - (3' - エチル - 4 - フルオロ - 4' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イ

ルアミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル)
) プロピオン酸

[実施例 5-54] (R)-3-(2'-クロロ-4-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル)
) プロピオン酸

[実施例 5-55] (R)-3-(4-フルオロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2'-メチルビフェニル-2-イル)
) プロピオン酸

[実施例 5-56] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-フルオロビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 5-57] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2',3-ジフルオロビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 5-58] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチル-3-フルオロビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 5-59] (R)-3-(2'-クロロ-4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-フルオロビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 5-60] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミ

ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 4 - フル
オロビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 6 1] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジ
ヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミ
ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 4 - フル
オロ - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 6 2] (R) - 3 - (4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジ
ヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミ
ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 4 - フル
オロ - 3' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 6 3] (R) - 3 - (4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジ
ヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミ
ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 2' - フ
ルオロ - 5 - メチルビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 6 4] (R) - 3 - (4' - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジ
ヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミ
ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 3' - エ
チル - 5 - メチルビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 5 - 6 5] (R) - 3 - (2 - (2 - クロロ - 5 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジ
ヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパ
ン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモ
イル) チオフェン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) プロピオン酸

[実施例 5 - 6 6] (R) - 3 - (2' - クロロ - 4' - (N - (2 - ヒド
ロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロ
ピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - メチルビフェニル - 2 - イル)
プロピオン酸

[実施例 5 - 6 7] (R) - 3 - (4' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メ

チルスルファモイル) - 2' , 5-ジメチルビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 5-68] (R) - 3 - (3' - エチル - 4' - (N - (2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5-メチルビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 5-69] (R) - 3 - (4' - (N - (2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 2' , 6-ジメチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 5-70] (R) - 3 - (2' - クロロ - 4' - (N - (2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 6-メチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 5-71] (R) - 3 - (3' - エチル - 4' - (N - (2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 6-メチルビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 5-72] 3 - (4, 6-ジフルオロ - 4' - (N - ((R) - 2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 2' - メチルビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 5-73] (R) - 3 - (3' - エチル - 4, 6-ジフルオロ - 4' - (N - (2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例 5-74] (R) - 3 - (3' - エチル - 6-フルオロ - 4' - (N - (2-ヒドロキシ - 3 - (2-メチル - 5-フェニルペンタン-2-イル

ルアミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル
) プロピオン酸

[実施例 5-75] 3-(2'-クロロ-6-フルオロ-4'-(N-(
(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イル
ルアミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル
) プロピオン酸

[実施例 5-76] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒド
ロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロ
ピル) -N-メチルスルファモイル) -2-メチルビフェニル-4-イル)
プロピオン酸

[実施例 5-77] (R)-4-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒド
ロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロ
ピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) ブタン酸

[実施例 5-78] (R)-3-(2-クロロ-3'-エチル-4'-(N
-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イル
アミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル)
プロピオン酸

[実施例 5-79] (R)-3-(3', 6-ジフルオロ-4'-(N-(
2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミ
ノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル) プロ
ピオン酸

[実施例 5-80] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミ
ノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-メチ
ル-5'-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 5-81] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミ
ノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-フル

オロー5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル-2-イル) プロピオン酸
[実施例5-82] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミ
ノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5-フル
オロビフェニル-2-イル) プロピオン酸

[実施例5-83] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミ
ノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5, 6-
ジフルオロビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例5-84] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミ
ノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 3, 5-
ジメチルビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例5-85] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (1 - (2, 3-ジ
ヒドロ-1H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミ
ノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 3-メチ
ルビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[0293] [実施例6-1]

(R) - 3 - (5 - (3 - (N - (2-ヒドロキシ-3 - (2-メチル-
5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファ
モイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4-メチルチオフェン
-2-イル) プロピオン酸

(工程A) (R) - 3 - (5 - (3 - (N - (2-ヒドロキシ-3 - (2-
メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチ
ルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 4-メチル
チオフェン-2-イル) アクリル酸エチルの合成

特許(WO 03/070686)に準じて、(R) - 3-ブromo-N - (2-
ヒドロキシ-3 - (2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)

プロピル) -N-メチル-5-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (Ex p. 2-37, 172mg) および、3-(5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸エチルから表題化合物を粗生成物として得た。

[0294] (工程B) (R)-3-(5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸エチルの合成

実施例5-1工程Bに準じて、実施例6-1工程Aにより合成した化合物より表題化合物を得た。

[0295] (工程C) (R)-3-(5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸の合成

実施例3-1工程Bに準じて、実施例6-1工程Bにより合成した化合物より表題化合物を得た。

[0296] [実施例6-2~3]

実施例6-1に準じて、Ex p. 2-37にかえて表7に記載のSM2、および3-(5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸エチルを用いて、それぞれ反応を行い表題化合物を得た。

[実施例6-2] (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸

[実施例6-3] (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル

)-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸

[0297] [実施例 6-4~7]

実施例 6-1 に準じて、Ex p. 2-37 にかえて表 7 に記載の SM 2、および 3-(5-ブロモ-4-メチルチオフェン-2-イル) プロピオン酸エチルにかえて、それぞれ 3-(2-ブロモピリジン-3-イル) プロピオン酸エチル、3-(2-ブロモフェニル) プロピオン酸エチル、3-(3-ブロモフェニル) プロピオン酸エチル、3-(6-ブロモピリジン-2-イル) プロピオン酸エチルを用いて、反応を行い表題化合物を得た。

[実施例 6-4] (R)-3-(2-(3, 5-ジクロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン-3-イル) プロピオン酸

[実施例 6-5] (R)-3-(3', 5'-ジクロロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-2-イル) プロピオン酸

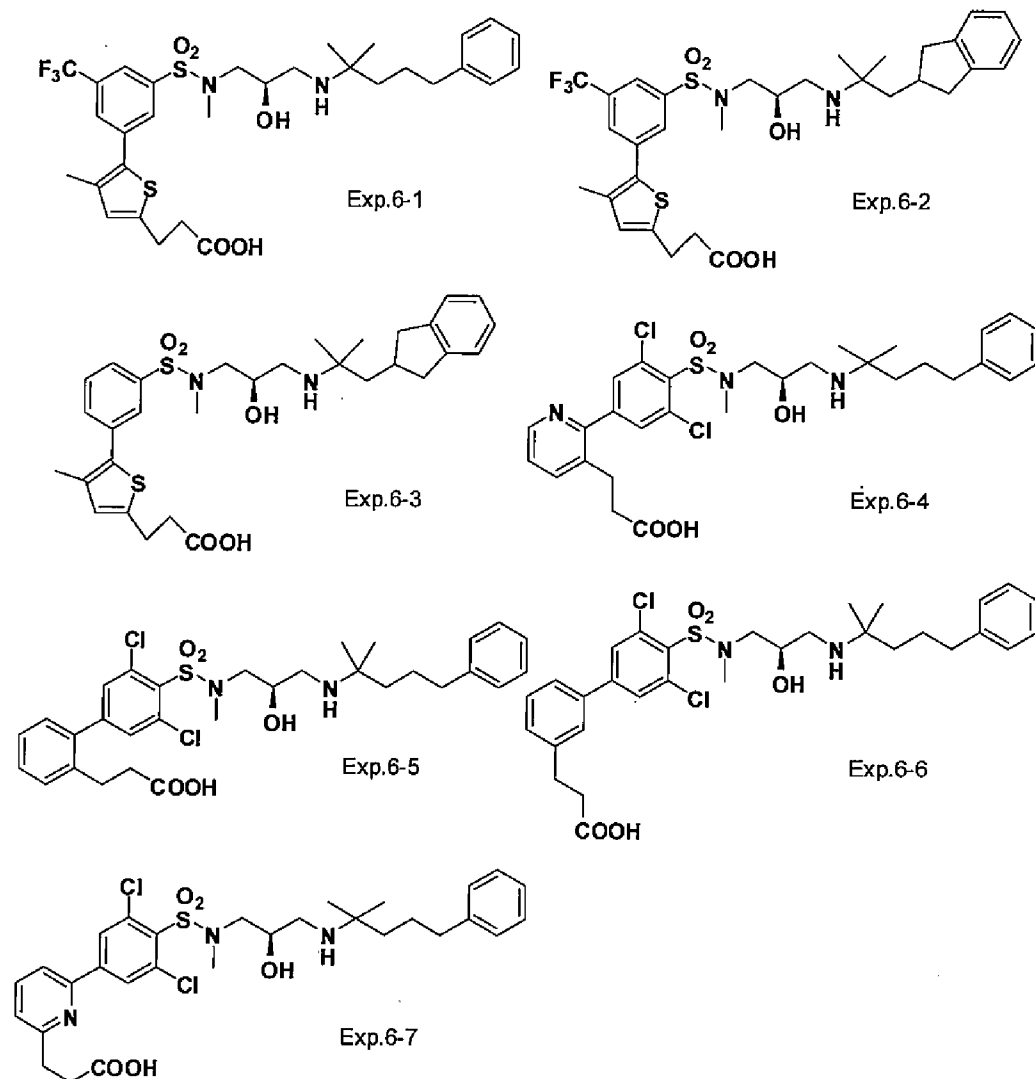
[実施例 6-6] (R)-3-(3', 5'-ジクロロ-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 6-7] (R)-3-(6-(3, 5-ジクロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン-2-イル) プロピオン酸

実施例 6-1~6-7 (Ex p. 6-1~Ex p. 6-7) の構造を以下に示す。

[0298]

[化16]



[0299] [実施例 7 - 1 ~ 2]

実施例 6 - 1 の工程 A および工程 C に準じて、Exp. 2 - 37 にかえてそれぞれ表 7 に記載の SM 2、3 - (5 - ブロモ - 4 - メチルチオフェン - 2 - イル) プロピオン酸エチルにかえて 3 - (3 - メチル - 2 - (トリフルオロメチルスルホニルオキシ) フェニル) プロピオン酸エチルを用いて反応を行い表題化合物を得た。

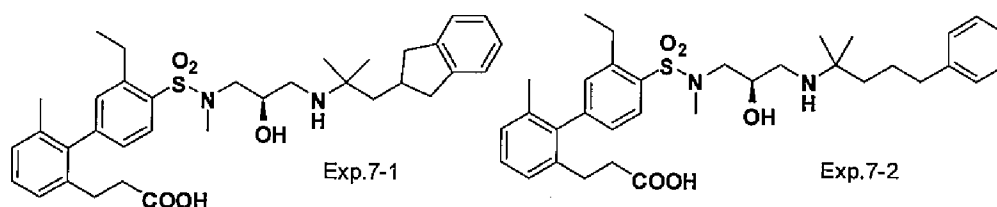
[0300]

[表7]

Exp.	SM2	LCMS		
		method	Rtime	Mass
6-1	Exp. 2-37	B	1.48	641
6-2	Exp. 2-35	B	1.54	653
6-3	Exp. 2-5	B	1.43	585
6-4	Exp. 2-19	B	1.40	622
6-5	Exp. 2-19	A	3.55	621
6-6	Exp. 2-19	A	3.45	621
6-7	Exp. 2-19	B	1.56	622
7-1	Exp. 2-16	B	1.90	607
7-2	Exp. 2-17	B	1.58	595

[0301] 実施例 7-1 ~ 7-2 (Exp. 7-1 ~ Exp. 7-2) の構造を以下に示す。

[0302] [化17]



[実施例 7-1] (R)-3-(4'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチル-6-メチルビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[実施例 7-2] (R)-3-(3'-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシー-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-6-メチルビフェニル-2-イル)プロピオン酸

[0303] [実施例 8-1]

(R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒ

ドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) プロピオン酸

(工程 A) (R) - 3 - (5 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) アクリル酸エチルの合成

実施例 2 - 1 に準じて、Exp. 1 - 1 のかわりに Exp. 1 - 56、am1 のかわりに am2 を用いて反応を行い表題化合物を得た。

[0304] (工程 B) (R) - 3 - (5 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) プロピオン酸エチルの合成

実施例 5 - 1 工程 B に準じて、実施例 8 - 1 工程 A により合成した化合物より表題化合物を得た。

[0305] (工程 C) (R) - 3 - (5 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) プロピオン酸の合成

実施例 3 - 1 工程 B に準じて、実施例 8 - 1 工程 B により合成した化合物より表題化合物を得た。

[0306] [実施例 8 - 2 ~ 24]

実施例 8 - 1 に準じて、Exp. 1 - 56 に替えて SM1、am2 に替えて AM を用いて、それぞれ表 8 に記載の組合せで反応を行い表題化合物を得た。

[0307]

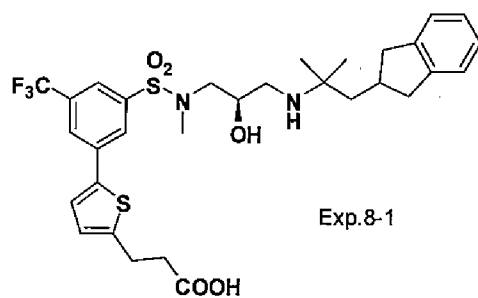
[表8]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			method	Rtime	Mass
8-1	Exp. 1-56	am2	B	1.47	639
8-2	Exp. 1-54	am2	B	1.40	634
8-3	Exp. 1-54	am5	B	1.40	622
8-4	Exp. 1-57	am2	B	1.40	571
8-5	Exp. 1-34	am5	B	1.40	545
8-6	Exp. 1-34	am14	B	1.40	551
8-7	Exp. 1-34	am22	B	1.56	559
8-8	Exp. 1-34	am4	B	1.34	535
8-9	Exp. 1-34	am9	B	1.45	564
8-10	Exp. 1-34	am10	B	1.45	564
8-11	Exp. 1-34	am11	B	1.45	564
8-12	Exp. 1-34	am15	B	1.40	552
8-13	Exp. 1-43	am15	B	1.42	605
8-14	Exp. 1-43	am9	B	1.48	617
8-15	Exp. 1-52	am2	B	1.48	634
8-16	Exp. 1-43	am20	B	1.28	618
8-17	Exp. 1-43	am33	B	1.24	619
8-18	Exp. 1-43	am27	B	1.18	618
8-19	Exp. 1-43	am19	B	1	601
8-20	Exp. 1-50	am20	B	1.24	658
8-21	Exp. 1-50	am33	B	1.24	658
8-22	Exp. 1-50	am27	B	1.19	658
8-23	Exp. 1-50	am19	B	0.94	640
8-24	Exp. 1-43	am14	B	1.41	605

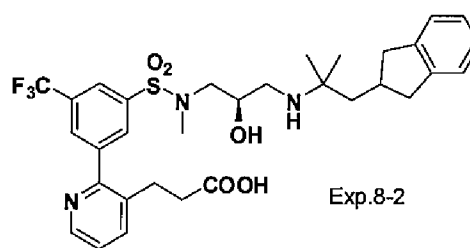
[0308] 実施例 8-1 ~ 8-24 (Exp. 8-1 ~ Exp. 8-24) の構造を以下に示す。

[0309]

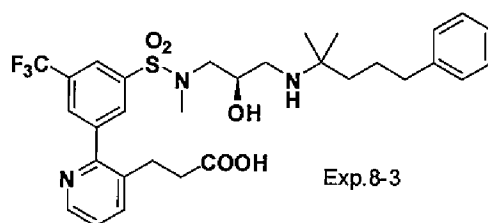
[化18]



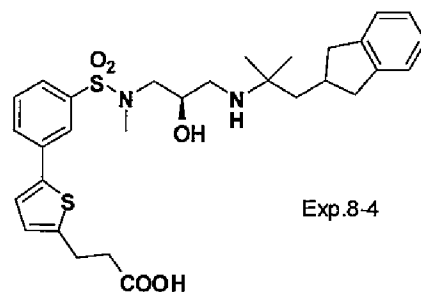
Exp.8-1



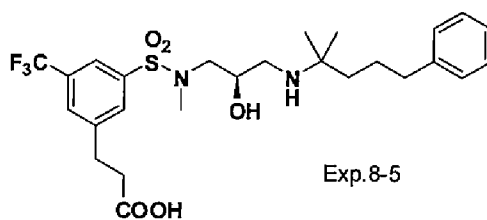
Exp.8-2



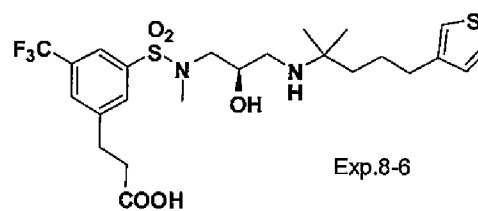
Exp.8-3



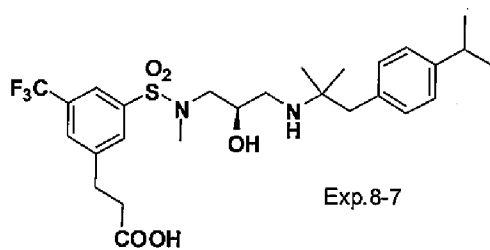
Exp.8-4



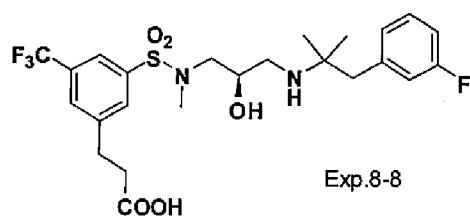
Exp.8-5



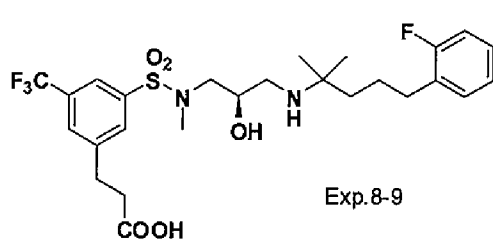
Exp.8-6



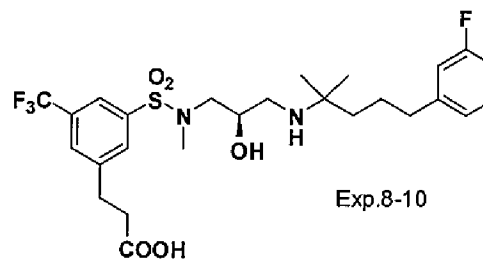
Exp.8-7



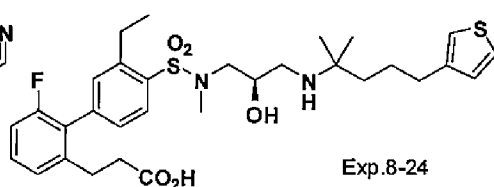
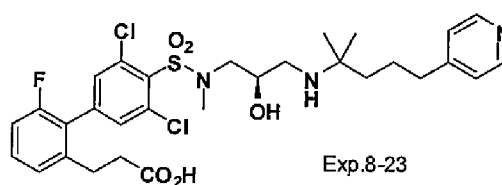
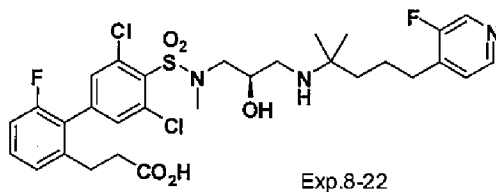
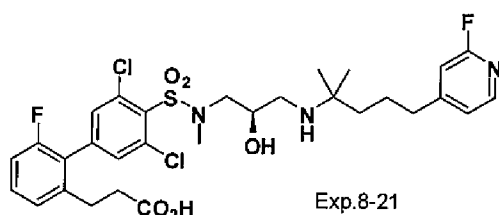
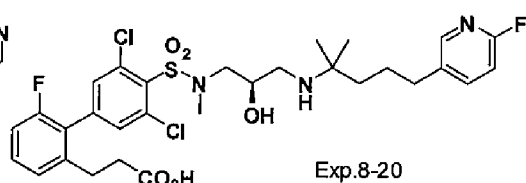
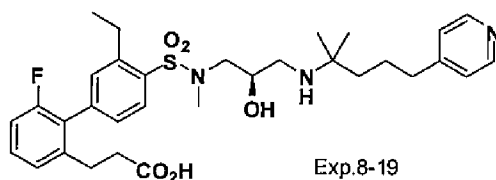
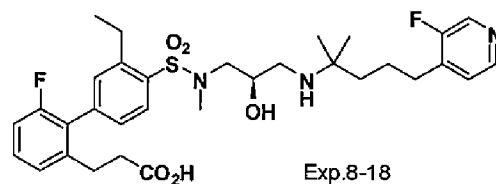
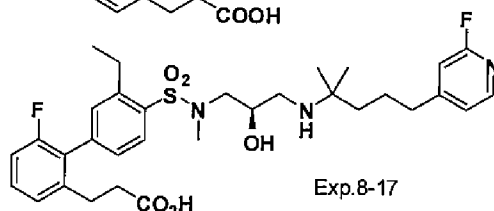
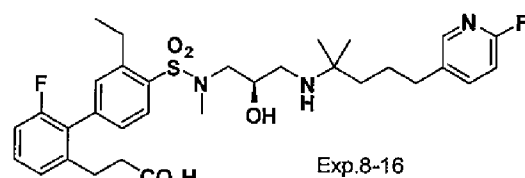
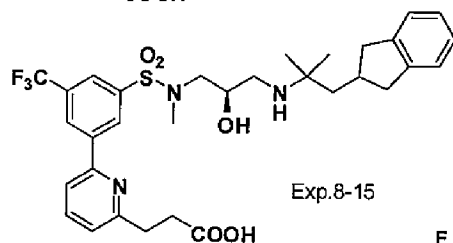
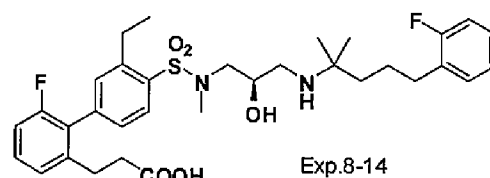
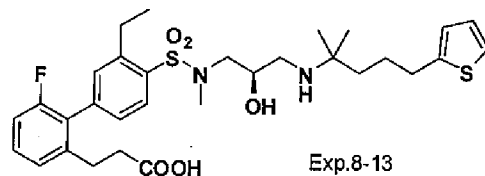
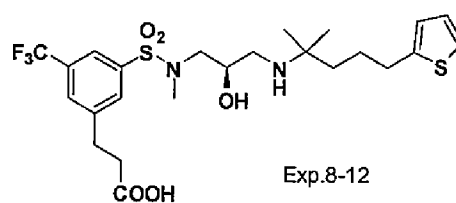
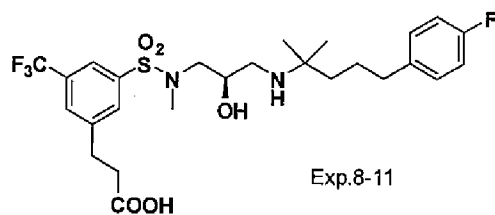
Exp.8-8



Exp.8-9



Exp.8-10



[実施例 8-2] (R) - 3 - (2 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 8-3] (R)-3-(2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)プロピオン酸

[実施例 8-4] (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)チオフェン-2-イル)プロピオン酸

[実施例 8-5] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 8-6] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 8-7] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(1-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 8-8] (R)-3-(3-(N-(3-(1-(3-フルオロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 8-9] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 8-10] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(3-フルオロ

フェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 1] (R) - 3 - (3 - (N - (3 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 2] (R) - 3 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 3] (R) - 3 - (3' - エチル - 6 - フルオロ - 4' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 4] (R) - 3 - (3' - エチル - 6 - フルオロ - 4' - (N - (3 - (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 5] (R) - 3 - (6 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 6] (R) - 3 - (3' - エチル - 6 - フルオロ - 4' - (N - (3 - (5 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 8 - 1 7] (R) - 3 - (3' - エチル - 6 - フルオロ - 4' - (

N－（3－（5－（2－フルオロピリジン－4－イル）－2－メチルペンタン－2－イルアミノ）－2－ヒドロキシプロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－18〕（R）－3－（3′－エチル－6－フルオロ－4′－（N－（3－（5－（3－フルオロピリジン－4－イル）－2－メチルペンタン－2－イルアミノ）－2－ヒドロキシプロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－19〕（R）－3－（3′－エチル－6－フルオロ－4′－（N－（2－ヒドロキシ－3－（2－メチル－5－（ピリジン－4－イル）ペンタン－2－イルアミノ）プロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－20〕（R）－3－（3′，5′－ジクロロ－6－フルオロ－4′－（N－（3－（5－（6－フルオロピリジン－3－イル）－2－メチルペンタン－2－イルアミノ）－2－ヒドロキシプロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－21〕（R）－3－（3′，5′－ジクロロ－6－フルオロ－4′－（N－（3－（5－（2－フルオロピリジン－4－イル）－2－メチルペンタン－2－イルアミノ）－2－ヒドロキシプロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－22〕（R）－3－（3′，5′－ジクロロ－6－フルオロ－4′－（N－（3－（5－（3－フルオロピリジン－4－イル）－2－メチルペンタン－2－イルアミノ）－2－ヒドロキシプロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－23〕（R）－3－（3′，5′－ジクロロ－6－フルオロ－4′－（N－（2－ヒドロキシ－3－（2－メチル－5－（ピリジン－4－イル）ペンタン－2－イルアミノ）プロピル）－N－メチルスルファモイル）ビフェニル－2－イル）プロピオン酸

〔実施例 8－24〕（R）－3－（3′－エチル－6－フルオロ－4′－（

N-（2-ヒドロキシ-3-（2-メチル-5-（チオフェン-3-イル）
ペンタン-2-イルアミノ）プロピル）-N-メチルスルファモイル）ビフ
フェニル-2-イル）プロピオン酸

[0310] [実施例 9-1 ~ 180]

実施例 8-1 工程 A および工程 C に準じて、Exp. 1-56 に替えて S
M1、am2 に替えて AM を用いて、それぞれ表 9 に記載の組合せで反応を
行い目的の化合物を得た。

[0311]

[表9]

Exp.	SM1	AM	LCMS		
			method	Rtime	Mass
9-1	Exp. 1-60	am5	B	1.78	627
9-2	Exp. 1-60	am2	B	1.78	639
9-3	Exp. 1-59	am5	B	1.72	627
9-4	Exp. 1-59	am2	B	1.75	639
9-5	Exp. 1-58	am5	B	1.34	582
9-6	Exp. 1-58	am14	B	1.31	588
9-7	Exp. 1-58	am2	B	1.35	594
9-8	Exp. 1-38	am14	B	1.45	565
9-9	Exp. 1-38	am5	B	1.53	559
9-10	Exp. 1-38	am13	B	1.56	593
9-11	Exp. 1-38	am17	B	1.04	560
9-12	Exp. 1-38	am9	B	1.44	578
9-13	Exp. 1-38	am10	B	1.44	578
9-14	Exp. 1-38	am11	B	1.47	578
9-15	Exp. 1-38	am15	B	1.42	565
9-16	Exp. 1-38	am18	B	1.03	560
9-17	Exp. 1-38	am19	B	0.98	560
9-18	Exp. 1-39	am9	B	1.44	549
9-19	Exp. 1-39	am11	B	1.43	549
9-20	Exp. 1-39	am15	B	1.36	537
9-21	Exp. 1-39	am14	B	1.36	537
9-22	Exp. 1-38	am12	B	1.32	595
9-23	Exp. 1-38	am20	B	1.21	578
9-24	Exp. 1-41	am5	B	1.36	560
9-25	Exp. 1-41	am15	B	1.32	565
9-26	Exp. 1-41	am2	B	1.35	571
9-27	Exp. 1-41	am9	B	1.35	577
9-28	Exp. 1-27	am5	B	1.32	518
9-29	Exp. 1-28	am5	B	1.31	532
9-30	Exp. 1-51	am24	B	1.31	525
9-31	Exp. 1-51	am22	B	1.39	539
9-32	Exp. 1-51	am5	B	1.29	525
9-33	Exp. 1-51	am30	B	1.36	565
9-34	Exp. 1-46	am24	B	1.35	553
9-35	Exp. 1-46	am22	B	1.42	567
9-36	Exp. 1-46	am5	B	1.32	553
9-37	Exp. 1-46	am30	B	1.39	593
9-38	Exp. 1-48	am28	B	1.31	593
9-39	Exp. 1-48	am29	B	1.30	593

9-40	Exp. 1-48	am8	B	1.28	567
9-41	Exp. 1-44	am28	B	1.28	579
9-42	Exp. 1-44	am29	B	1.28	579
9-43	Exp. 1-44	am8	B	1.32	553
9-44	Exp. 1-46	am28	B	1.32	593
9-45	Exp. 1-46	am29	B	1.30	593
9-46	Exp. 1-46	am8	B	1.35	567
9-47	Exp. 1-48	am21	B	1.46	553
9-48	Exp. 1-48	am23	B	1.53	581
9-49	Exp. 1-48	am25	B	1.29	555
9-50	Exp. 1-48	am26	B	1.38	571
9-51	Exp. 1-44	am21	B	1.39	539
9-52	Exp. 1-44	am23	B	1.48	567
9-53	Exp. 1-44	am25	B	1.23	541
9-54	Exp. 1-44	am26	B	1.31	557
9-55	Exp. 1-47	am5	B	1.45	621
9-56	Exp. 1-49	am5	B	1.46	621
9-57	Exp. 1-48	am14	B	1.25	559
9-58	Exp. 1-44	am14	B	1.17	545
9-59	Exp. 1-48	am6	B	1.58	567
9-60	Exp. 1-48	am7	B	1.56	567
9-61	Exp. 1-44	am6	B	1.50	553
9-62	Exp. 1-44	am7	B	1.53	553
9-63	Exp. 1-48	am16	B	1.39	573
9-64	Exp. 1-48	am9	B	1.37	571
9-65	Exp. 1-48	am10	B	1.37	571
9-66	Exp. 1-48	am11	B	1.43	571
9-67	Exp. 1-48	am15	B	1.32	559
9-68	Exp. 1-44	am16	B	1.29	559
9-69	Exp. 1-44	am9	B	1.32	557
9-70	Exp. 1-44	am10	B	1.31	557
9-71	Exp. 1-44	am11	B	1.32	557
9-72	Exp. 1-44	am15	B	1.26	545
9-73	Exp. 1-47	am14	B	1.61	627
9-74	Exp. 1-47	am22	B	1.70	635
9-75	Exp. 1-49	am14	B	1.67	627
9-76	Exp. 1-49	am22	B	1.69	635
9-77	Exp. 1-48	am5	B	1.45	553
9-78	Exp. 1-44	am5	B	1.40	539
9-79	Exp. 1-48	am13	B	1.45	587
9-80	Exp. 1-44	am13	B	1.39	573
9-81	Exp. 1-49	am13	B	1.58	655
9-82	Exp. 1-49	am9	B	1.51	639

9-83	Exp. 1-49	am10	B	1.48	639
9-84	Exp. 1-49	am11	B	1.51	639
9-85	Exp. 1-49	am15	B	1.47	627
9-86	Exp. 1-49	am18	B	1.15	622
9-87	Exp. 1-49	am19	B	1.11	622
9-88	Exp. 1-45	am13	B	1.51	615
9-89	Exp. 1-45	am9	B	1.47	599
9-90	Exp. 1-45	am10	B	1.45	599
9-91	Exp. 1-45	am11	B	1.50	599
9-92	Exp. 1-45	am15	B	1.42	588
9-93	Exp. 1-45	am18	B	1.06	582
9-94	Exp. 1-45	am17	B	1.11	582
9-95	Exp. 1-45	am14	B	1.47	587
9-96	Exp. 1-49	am17	B	1.29	622
9-97	Exp. 1-45	am19	B	1.09	582
9-98	Exp. 1-40	am5	B	1.32	565
9-99	Exp. 1-40	am9	B	1.33	583
9-100	Exp. 1-40	am2	B	1.32	577
9-101	Exp. 1-40	am12	B	1.32	601
9-102	Exp. 1-31	am5	B	1.16	496
9-103	Exp. 1-31	am9	B	1.18	514
9-104	Exp. 1-31	am2	B	1.18	508
9-105	Exp. 1-31	am12	B	1.18	532
9-106	Exp. 1-31	am31	B	1.19	519
9-107	Exp. 1-35	am5	B	1.21	510
9-108	Exp. 1-35	am9	B	1.21	528
9-109	Exp. 1-35	am2	B	1.24	521
9-110	Exp. 1-35	am14	B	1.18	515
9-111	Exp. 1-35	am15	B	1.18	515
9-112	Exp. 1-35	am12	B	1.23	545
9-113	Exp. 1-29	am5	B	1.24	511
9-114	Exp. 1-29	am9	B	1.23	529
9-115	Exp. 1-29	am2	B	1.25	523
9-116	Exp. 1-29	am14	B	1.21	517
9-117	Exp. 1-29	am15	B	1.21	517
9-118	Exp. 1-29	am12	B	1.24	547
9-119	Exp. 1-29	am31	B	1.26	535
9-120	Exp. 1-30	am5	B	1.27	525
9-121	Exp. 1-30	am9	B	1.27	543
9-122	Exp. 1-30	am2	B	1.31	537
9-123	Exp. 1-30	am14	B	1.24	531
9-124	Exp. 1-30	am15	B	1.24	531
9-125	Exp. 1-30	am12	B	1.28	561

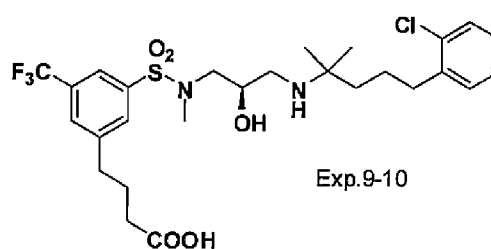
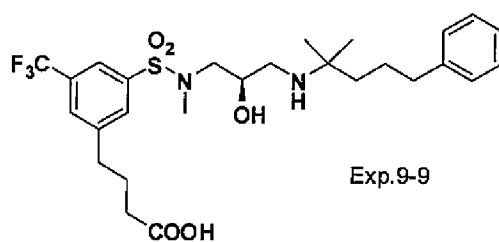
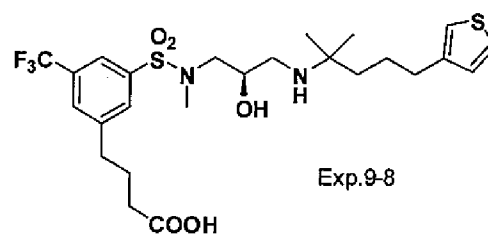
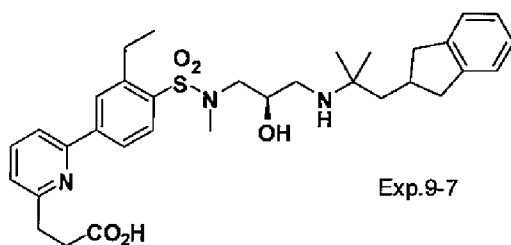
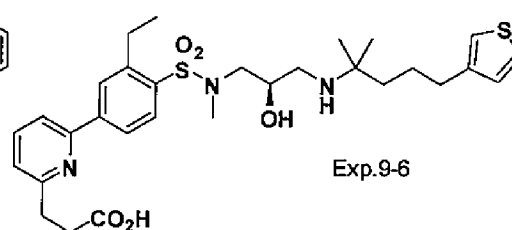
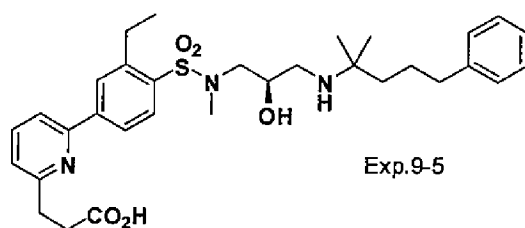
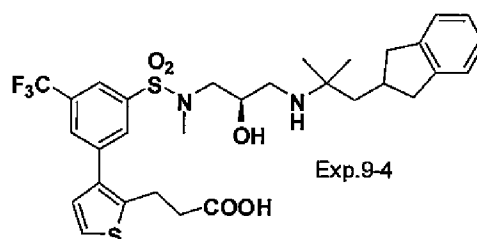
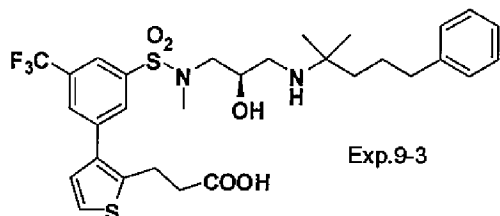
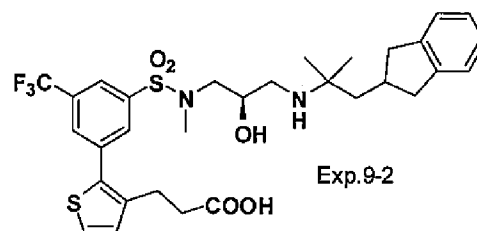
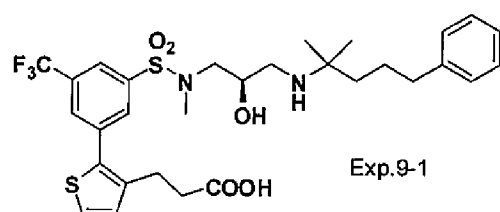
9-126	Exp. 1-37	am9	B	1.25	538
9-127	Exp. 1-37	am2	B	1.25	532
9-128	Exp. 1-37	am14	B	1.21	525
9-129	Exp. 1-37	am15	B	1.22	525
9-130	Exp. 1-37	am12	B	1.25	555
9-131	Exp. 1-37	am31	B	1.26	543
9-132	Exp. 1-32	am5	B	1.32	561
9-133	Exp. 1-32	am9	B	1.31	579
9-134	Exp. 1-32	am2	B	1.32	573
9-135	Exp. 1-32	am14	B	1.28	567
9-136	Exp. 1-32	am15	B	1.28	567
9-137	Exp. 1-32	am12	B	1.32	597
9-138	Exp. 1-32	am31	B	1.32	585
9-139	Exp. 1-36	am5	B	1.33	575
9-140	Exp. 1-36	am9	B	1.33	593
9-141	Exp. 1-36	am2	B	1.34	587
9-142	Exp. 1-36	am14	B	1.31	581
9-143	Exp. 1-36	am15	B	1.31	581
9-144	Exp. 1-36	am12	B	1.33	611
9-145	Exp. 1-33	am12	B	1.28	582
9-146	Exp. 1-33	am31	B	1.28	569
9-147	Exp. 1-33	am32	B	1.32	581
9-148	Exp. 1-63	am5	B	1.31	622
9-149	Exp. 1-63	am9	B	1.27	640
9-150	Exp. 1-63	am2	B	1.3	634
9-151	Exp. 1-63	am14	B	1.25	628
9-152	Exp. 1-63	am15	B	1.25	628
9-153	Exp. 1-63	am12	B	1.3	658
9-154	Exp. 1-63	am19	B	0.86	623
9-155	Exp. 1-64	am5	B	1.36	622
9-156	Exp. 1-64	am9	B	1.36	641
9-157	Exp. 1-64	am2	B	1.37	634
9-158	Exp. 1-64	am15	B	1.37	628
9-159	Exp. 1-62	am5	B	1.24	588
9-160	Exp. 1-62	am9	B	1.25	606
9-161	Exp. 1-62	am2	B	1.28	600
9-162	Exp. 1-62	am15	B	1.24	594
9-163	Exp. 1-65	am5	B	1.22	622
9-164	Exp. 1-65	am9	B	1.22	640
9-165	Exp. 1-42	am5	B	1.35	573
9-166	Exp. 1-42	am9	B	1.36	591
9-167	Exp. 1-42	am2	B	1.37	585
9-168	Exp. 1-58	am9	B	1.31	600

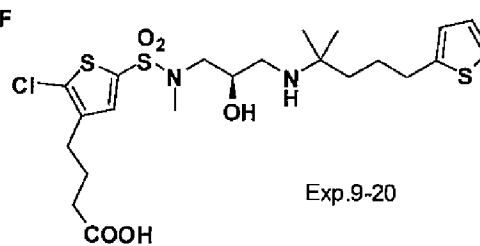
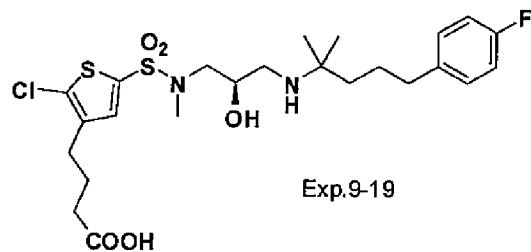
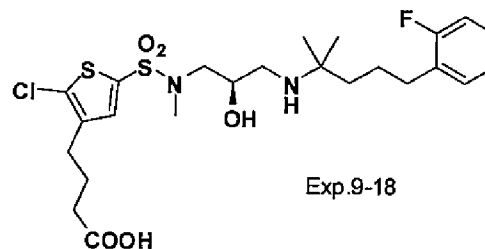
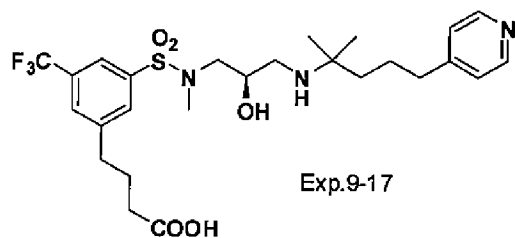
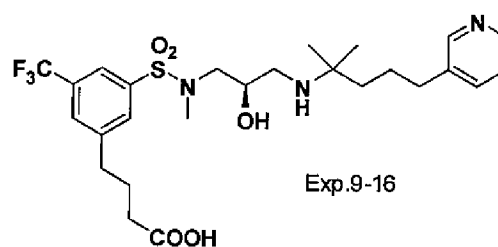
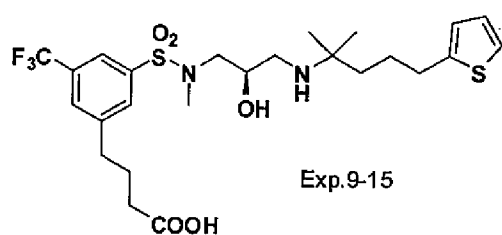
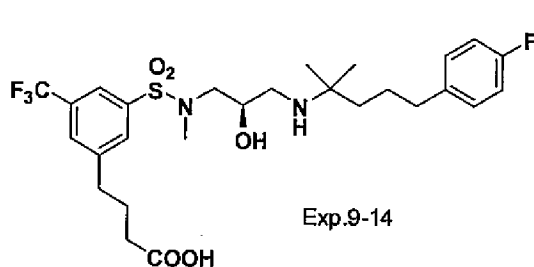
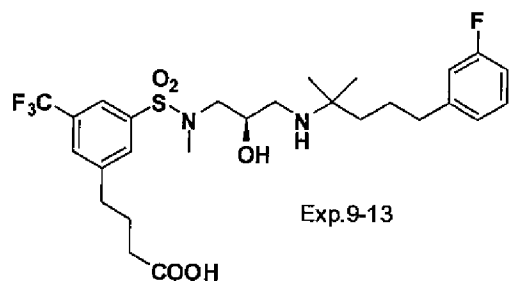
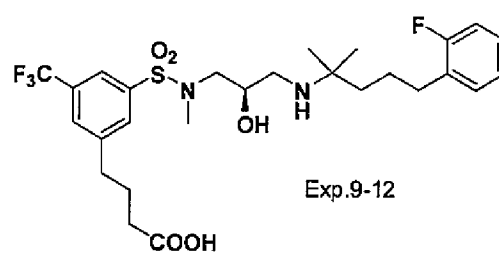
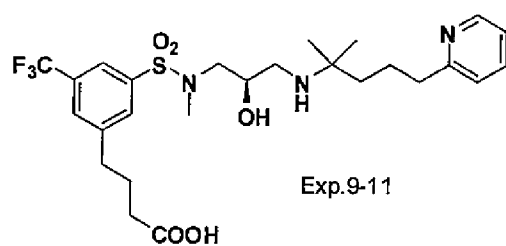
9-169	Exp. 1-61	am14	B	1.32	628
9-170	Exp. 1-61	am2	B	1.36	634
9-171	Exp. 1-53	am2	B	1.43	606
9-172	Exp. 1-53	am5	B	1.42	594
9-173	Exp. 1-67	am5	B	1.25	529
9-174	Exp. 1-67	am9	B	1.24	547
9-175	Exp. 1-67	am2	B	1.27	541
9-176	Exp. 1-67	am14	B	1.22	535
9-177	Exp. 1-67	am15	B	1.21	535
9-178	Exp. 1-67	am12	B	1.27	565
9-179	Exp. 1-55	am5	B	1.34	547
9-180	Exp. 1-68	am5	A	3.27	546

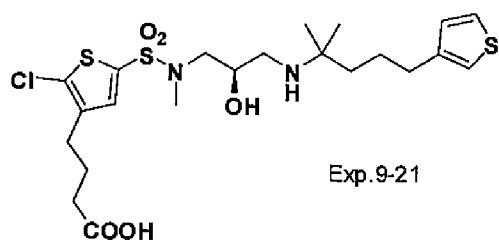
[0312] 実施例 9-1~9-180 (Exp. 9-1~Exp. 9-180) の構造を以下に示す。

[0313]

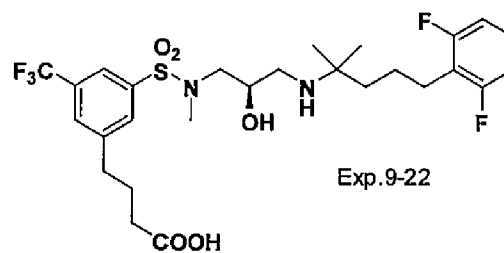
[化19]



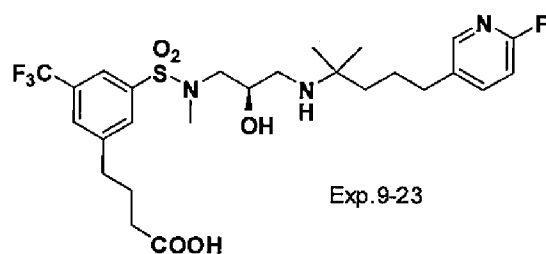




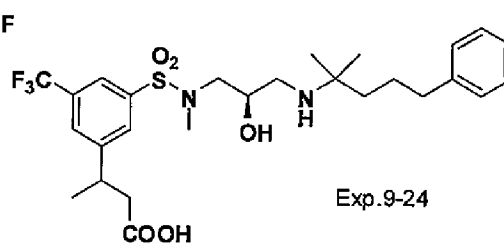
Exp. 9-21



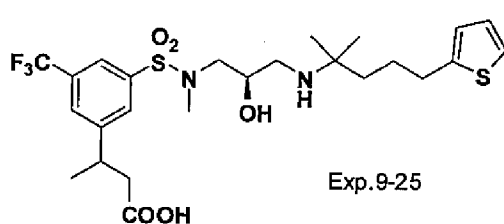
Exp. 9-22



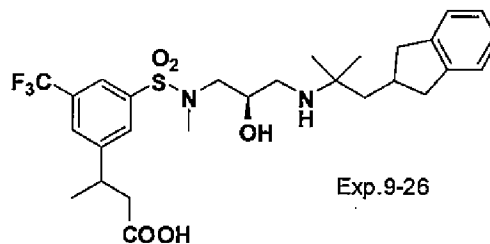
Exp. 9-23



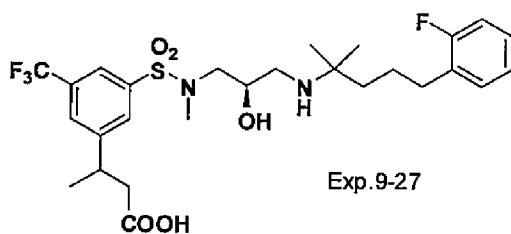
Exp. 9-24



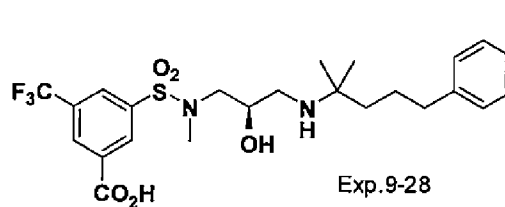
Exp. 9-25



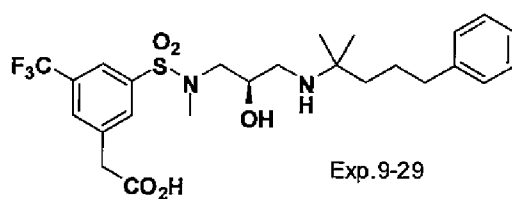
Exp. 9-26



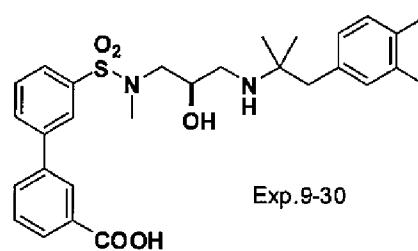
Exp. 9-27



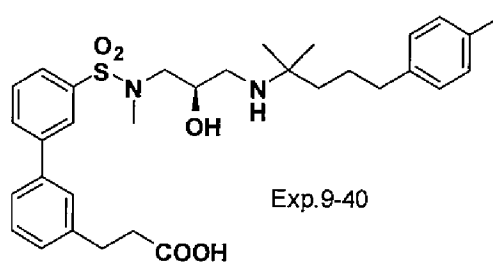
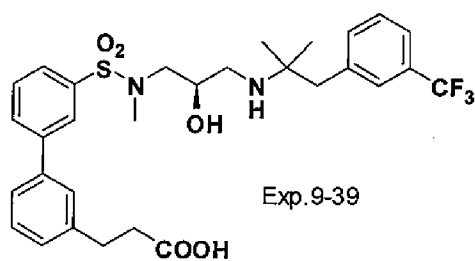
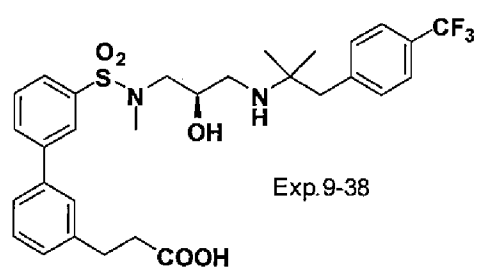
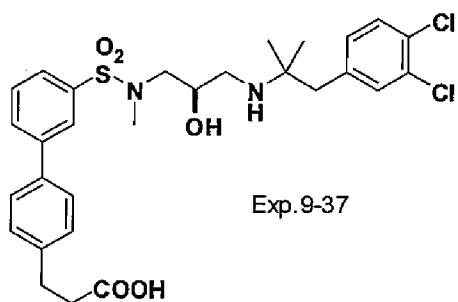
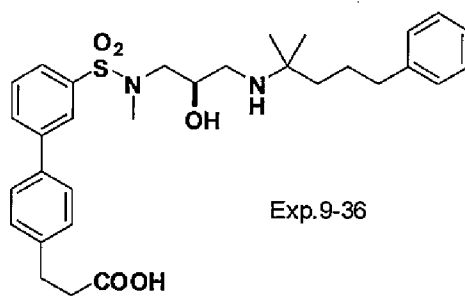
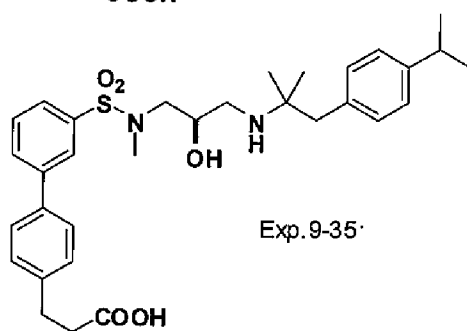
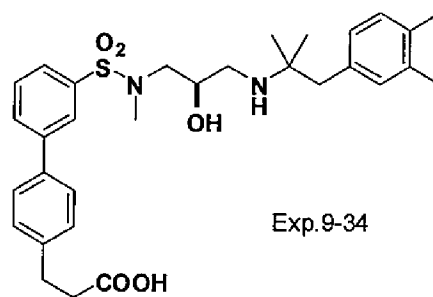
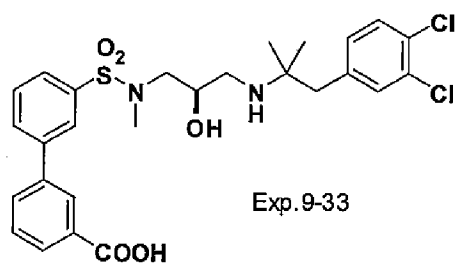
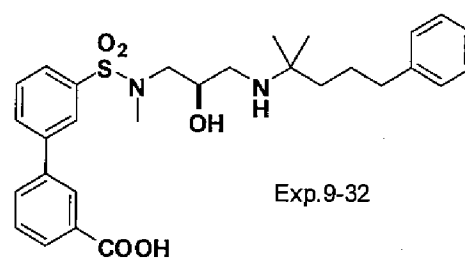
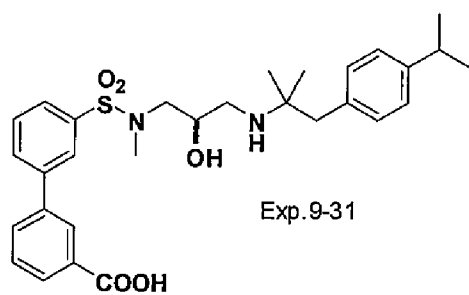
Exp. 9-28

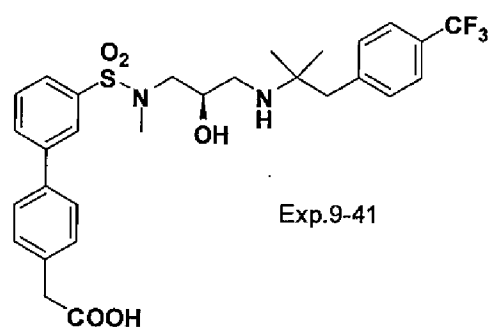


Exp. 9-29

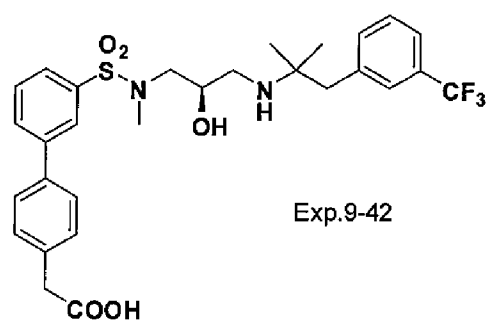


Exp. 9-30

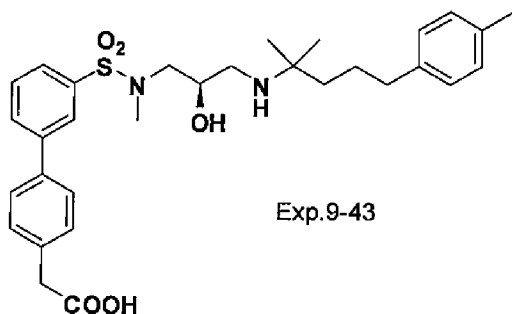




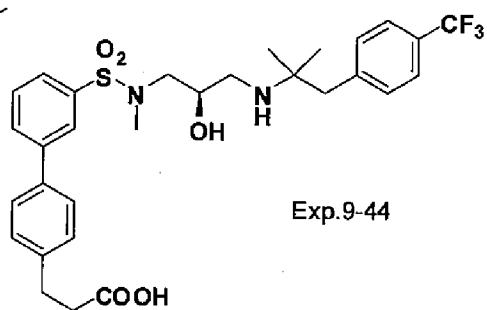
Exp.9-41



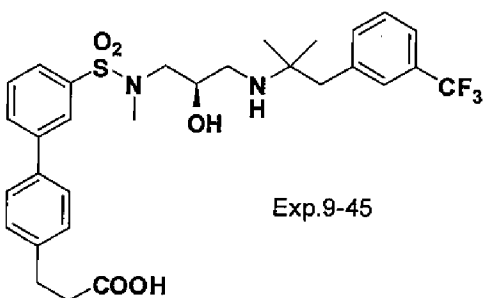
Exp.9-42



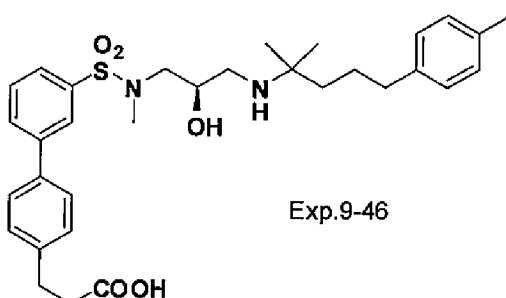
Exp.9-43



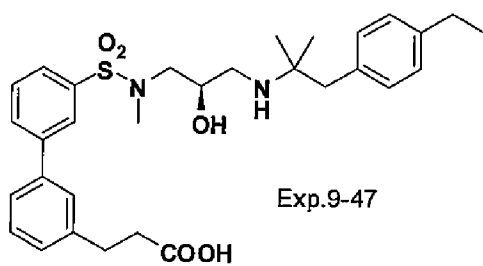
Exp.9-44



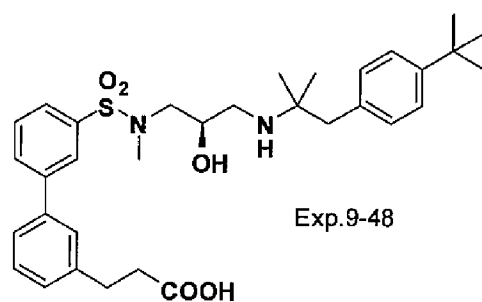
Exp.9-45



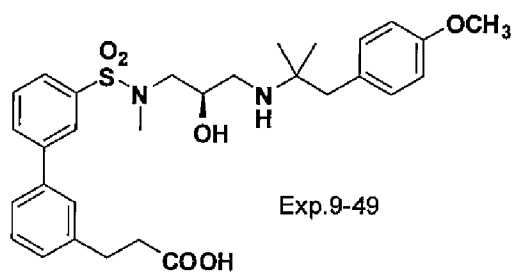
Exp.9-46



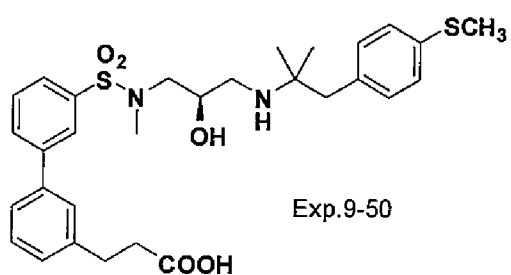
Exp.9-47



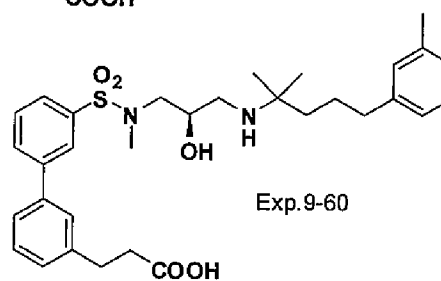
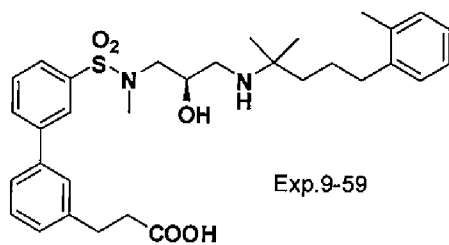
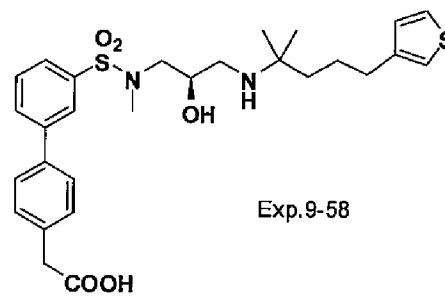
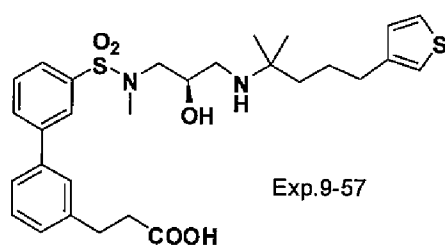
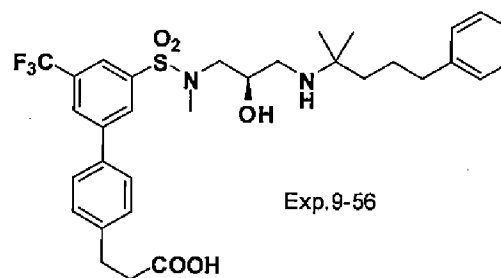
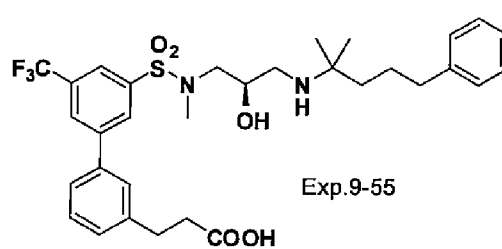
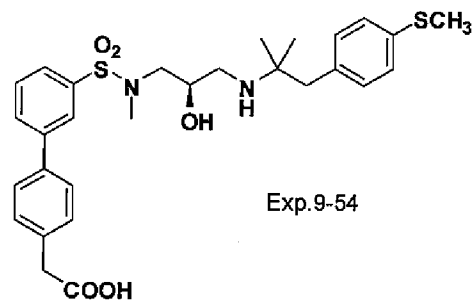
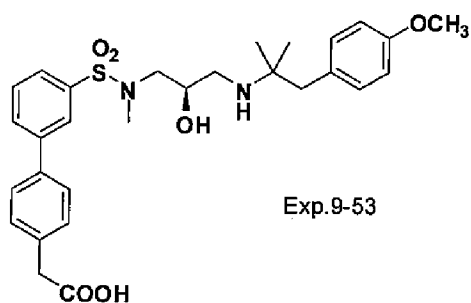
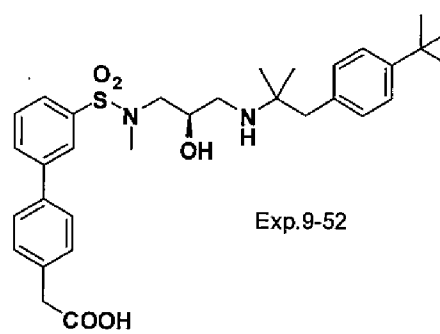
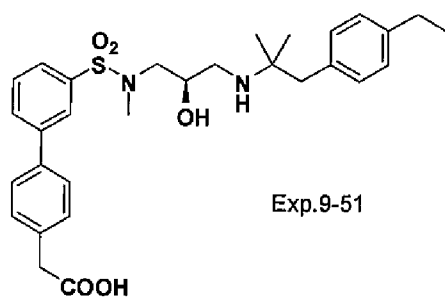
Exp.9-48

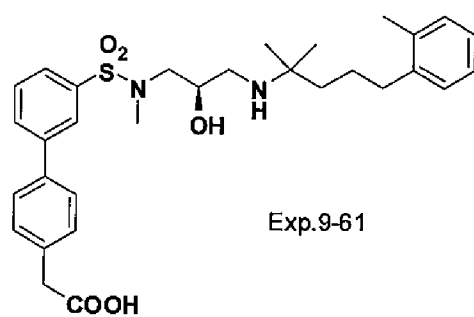


Exp.9-49

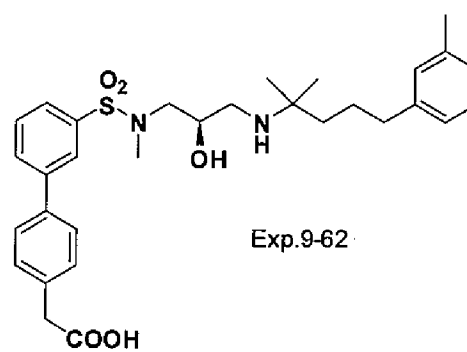


Exp.9-50

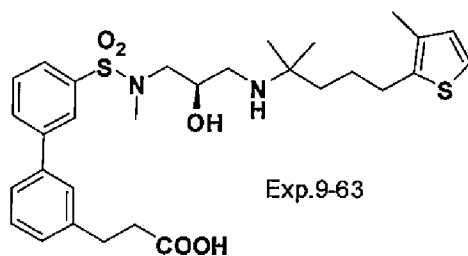




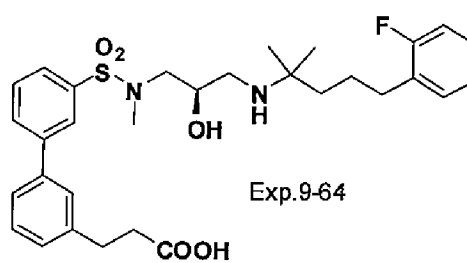
Exp. 9-61



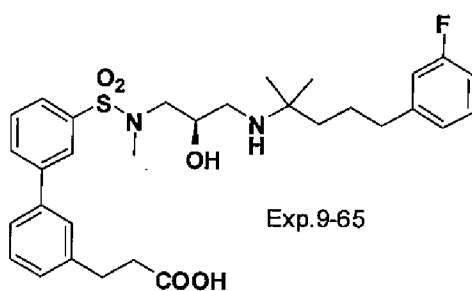
Exp. 9-62



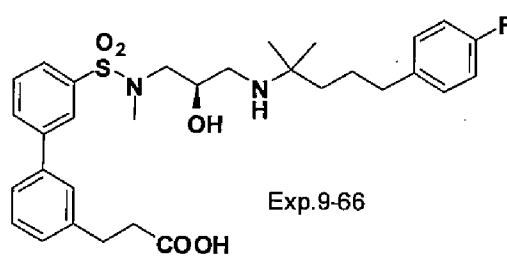
Exp. 9-63



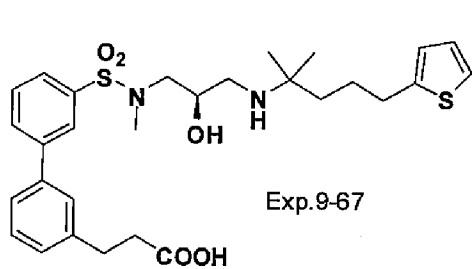
Exp. 9-64



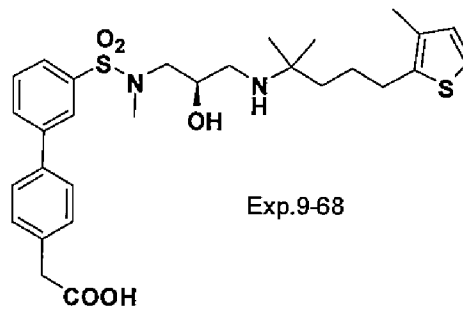
Exp. 9-65



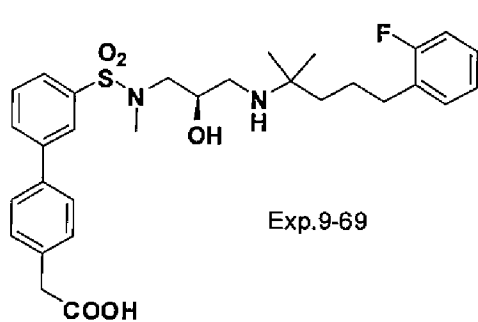
Exp. 9-66



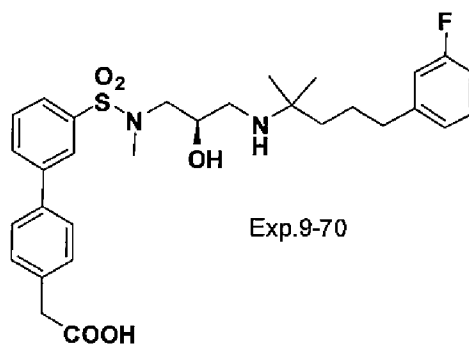
Exp. 9-67



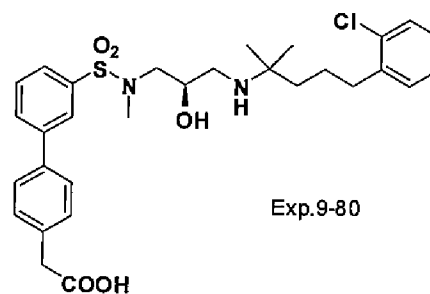
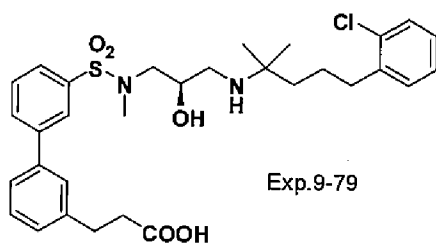
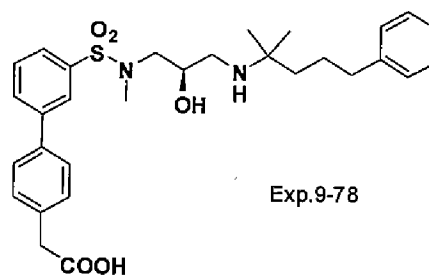
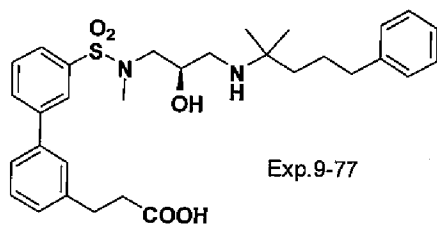
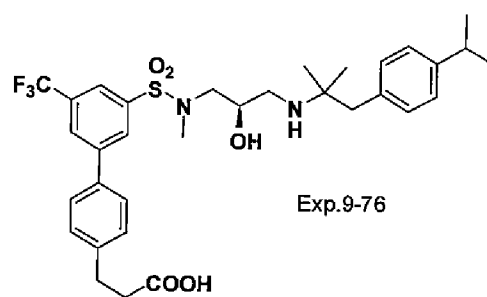
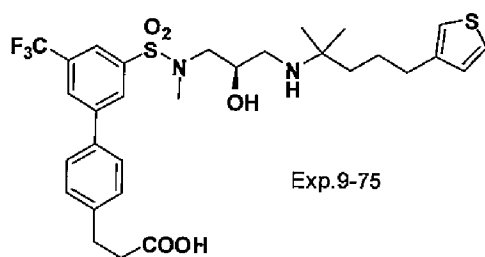
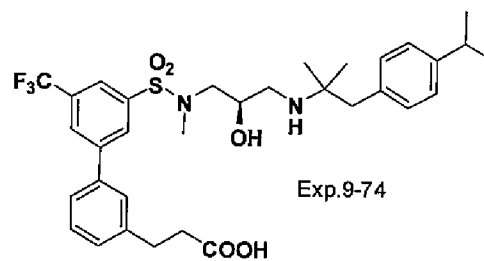
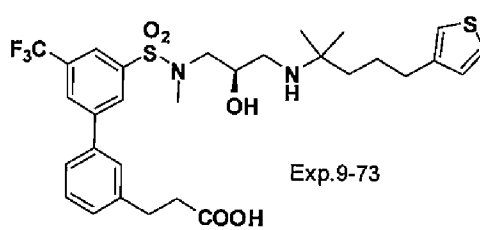
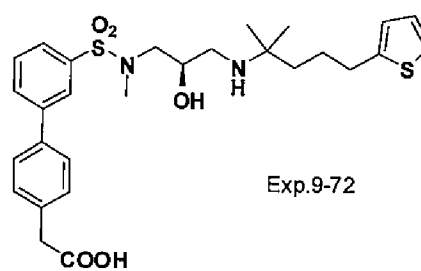
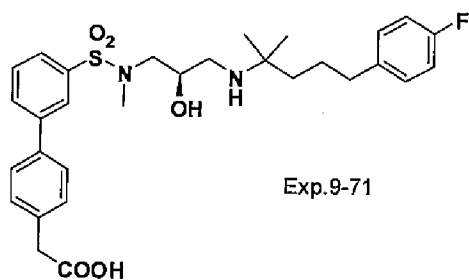
Exp. 9-68

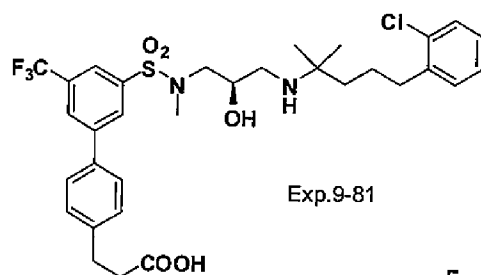


Exp. 9-69

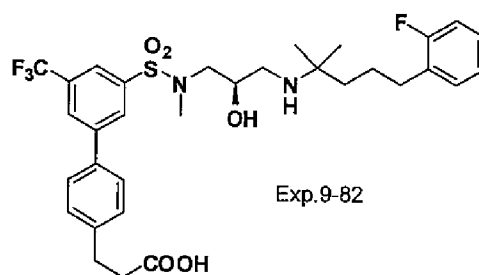


Exp. 9-70

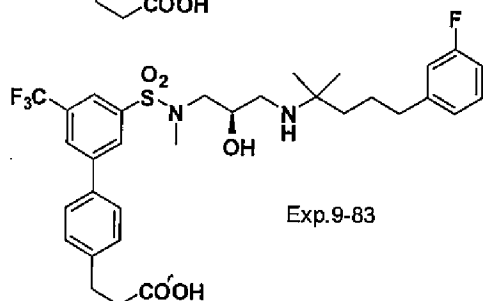




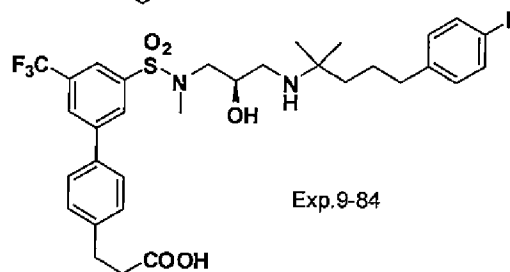
Exp.9-81



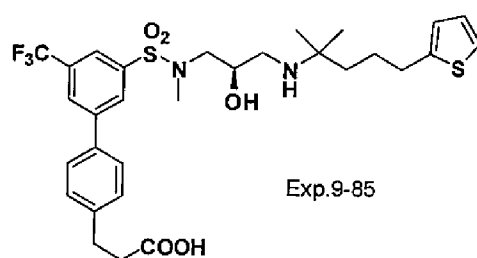
Exp.9-82



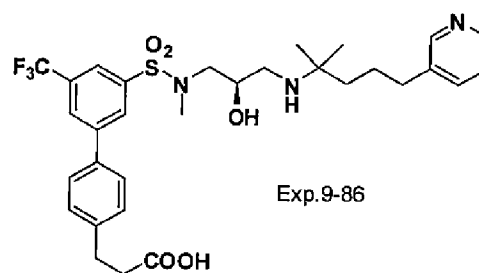
Exp.9-83



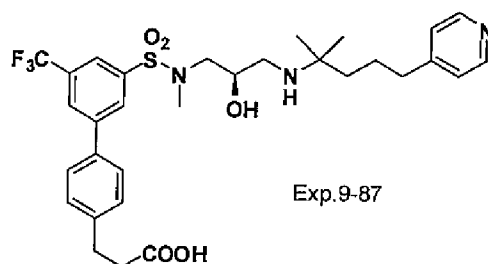
Exp.9-84



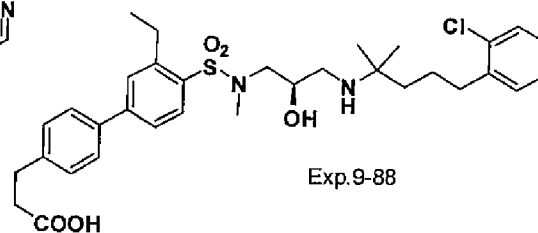
Exp.9-85



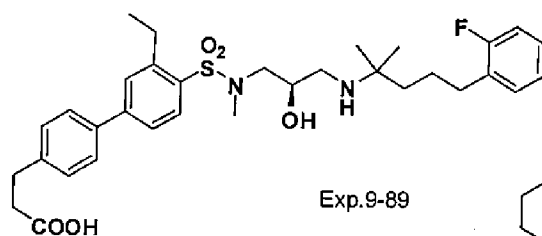
Exp.9-86



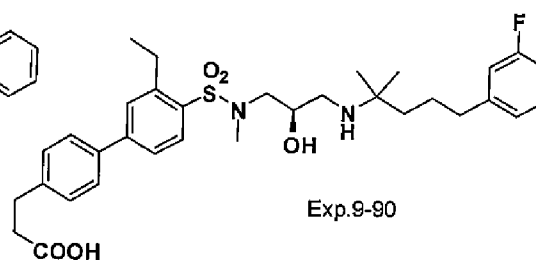
Exp.9-87



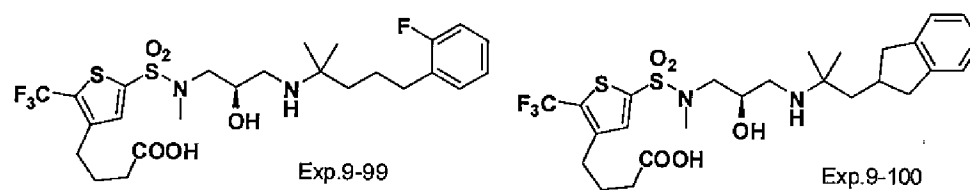
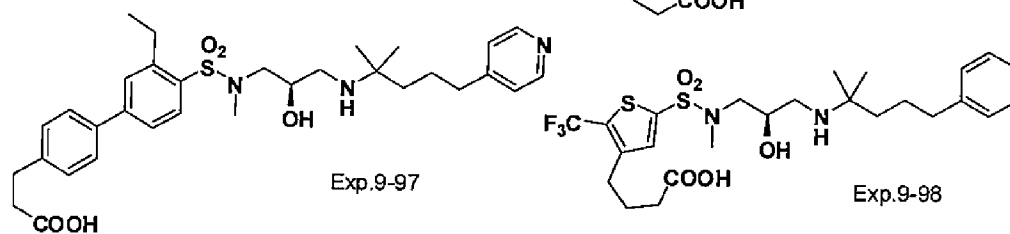
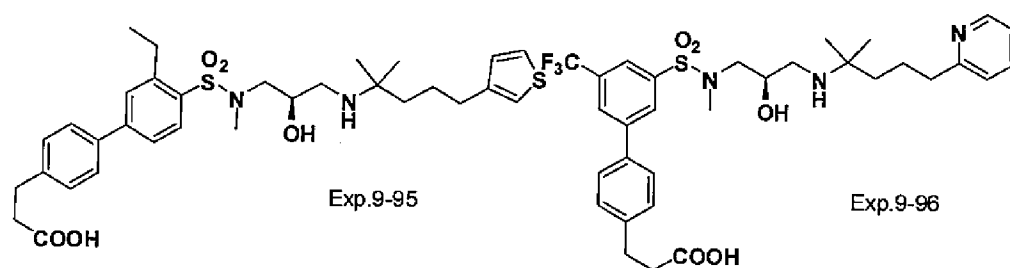
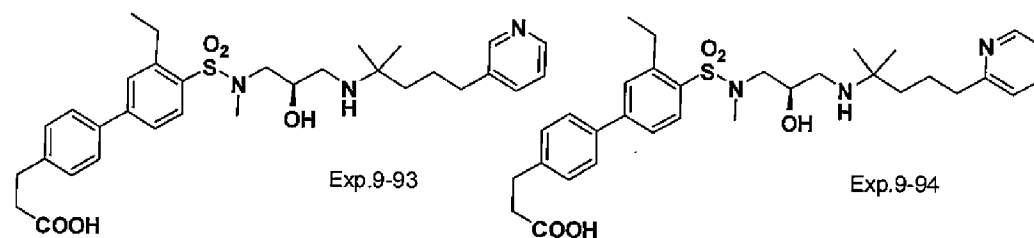
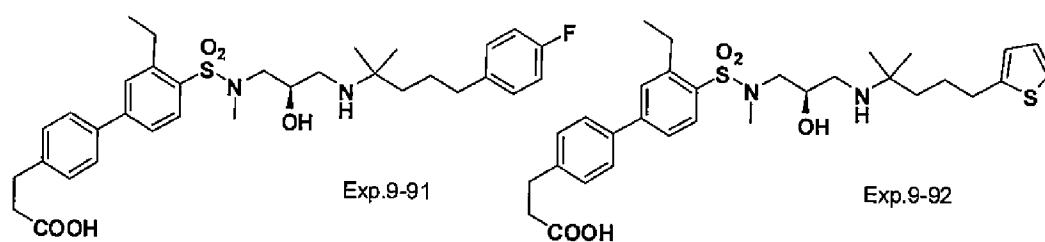
Exp.9-88

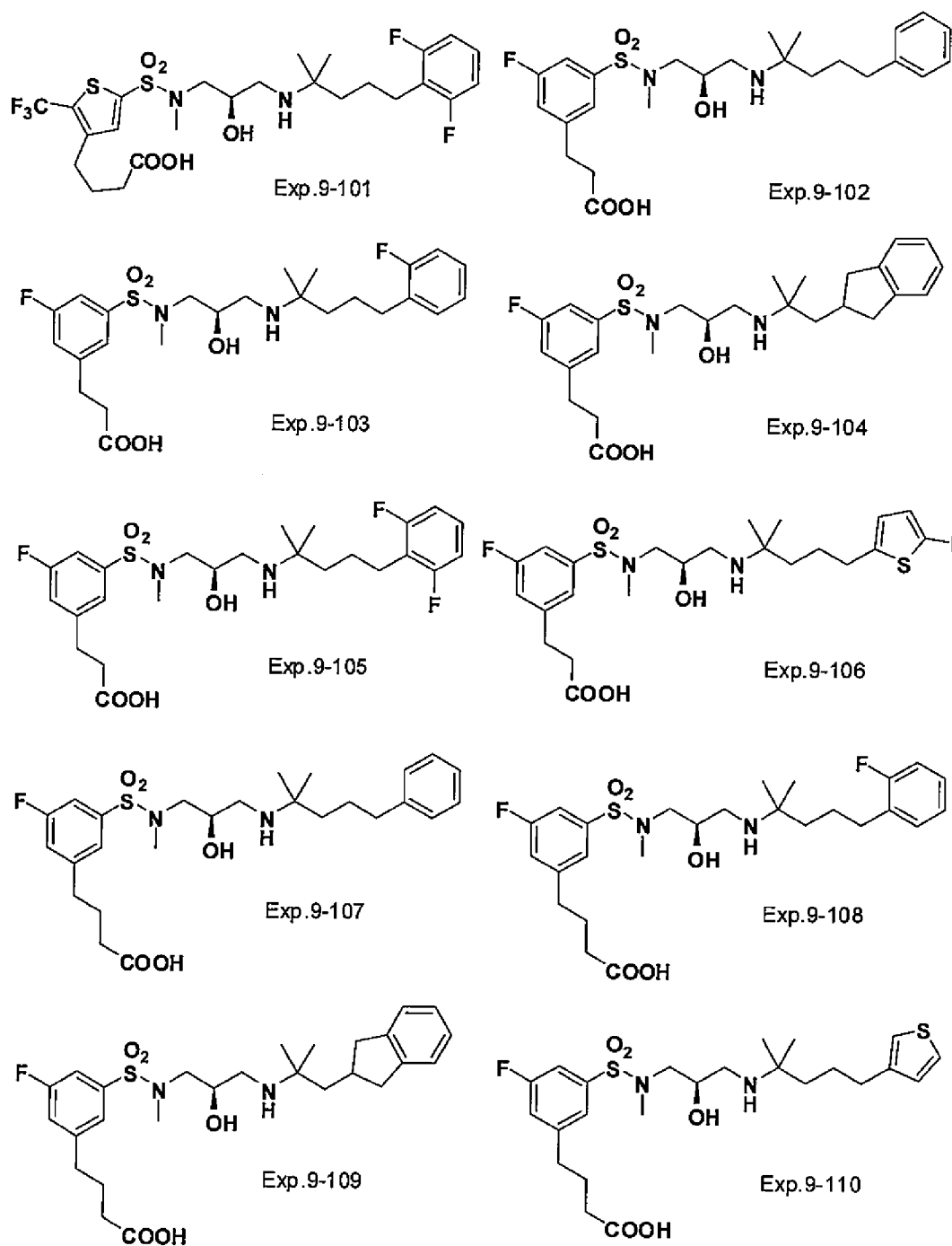


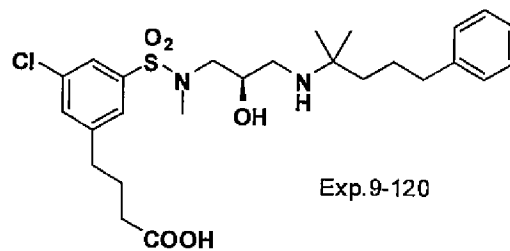
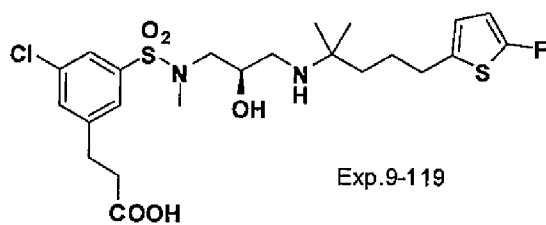
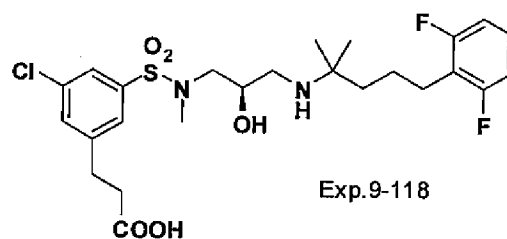
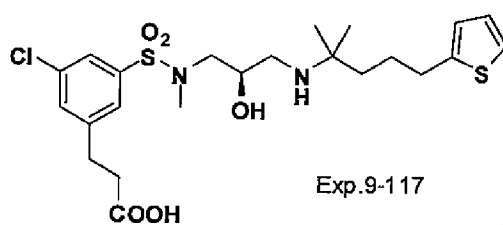
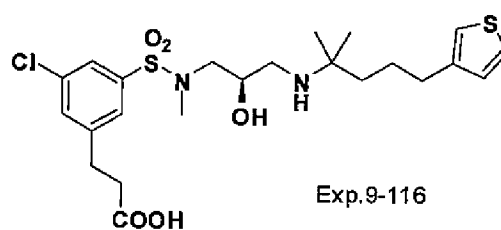
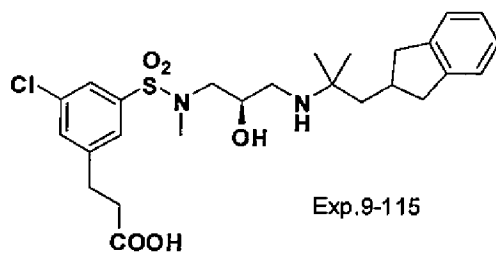
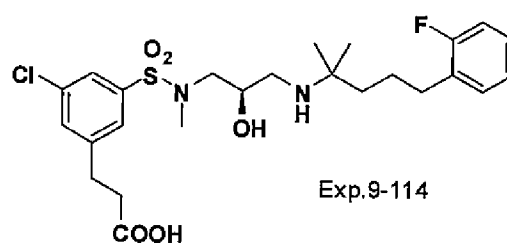
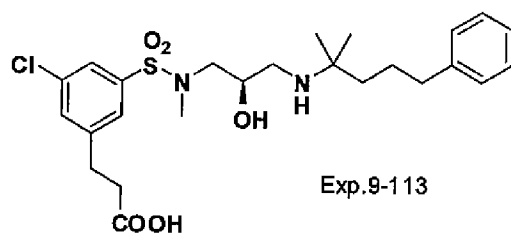
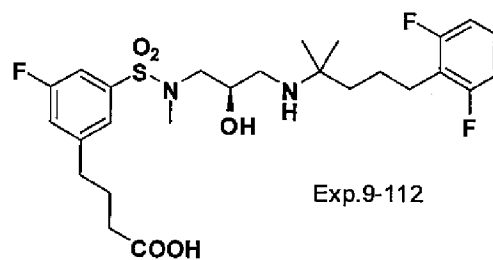
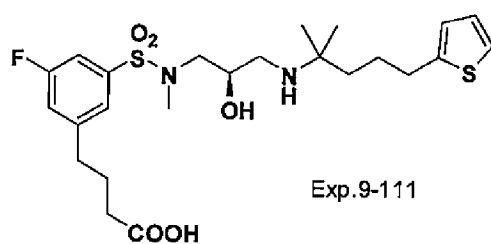
Exp.9-89

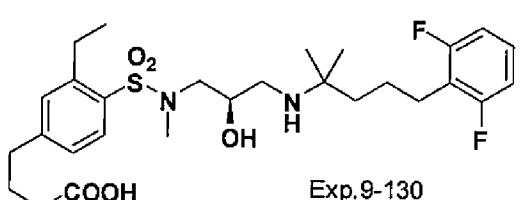
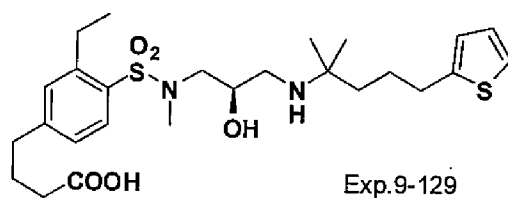
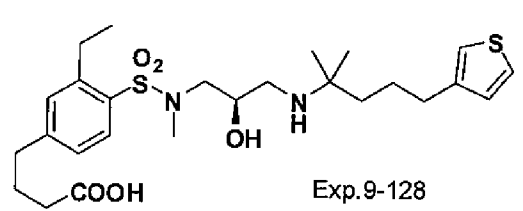
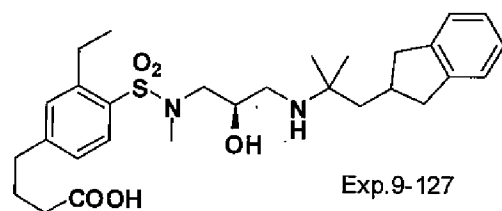
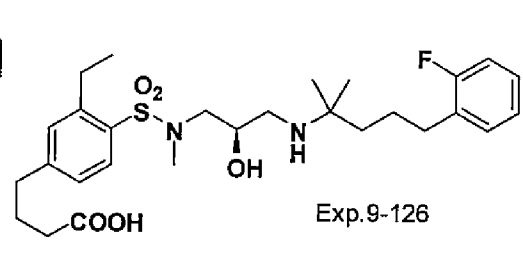
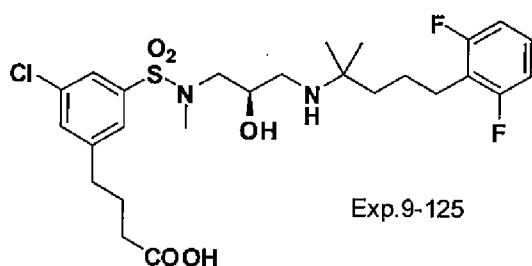
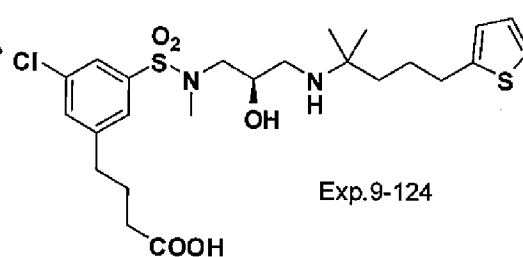
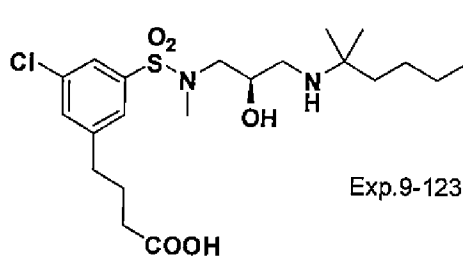
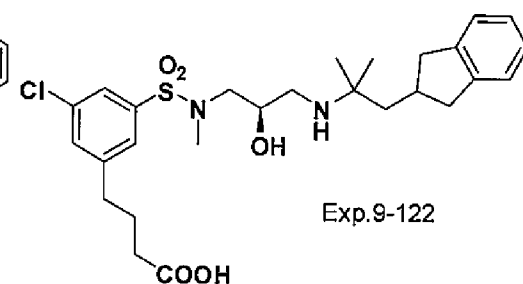
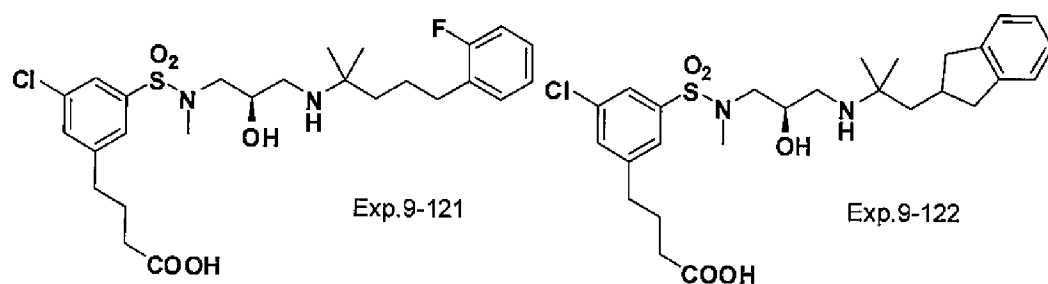


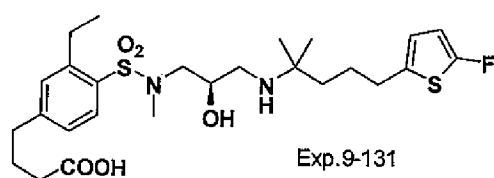
Exp.9-90



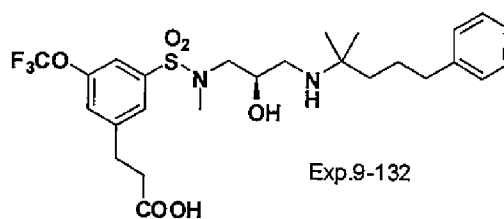




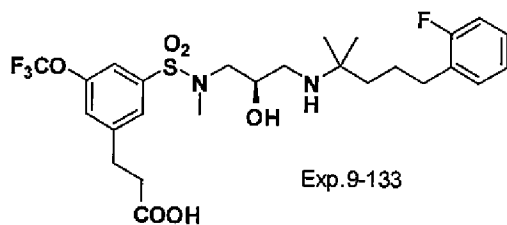




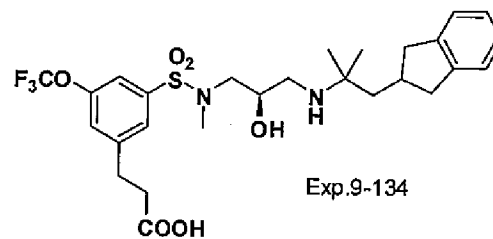
Exp.9-131



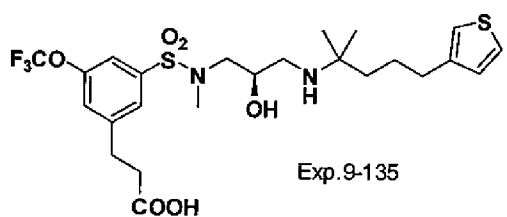
Exp.9-132



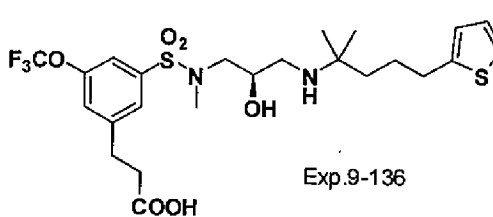
Exp.9-133



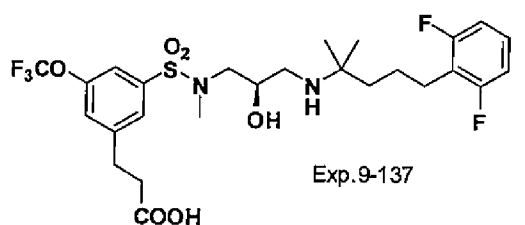
Exp.9-134



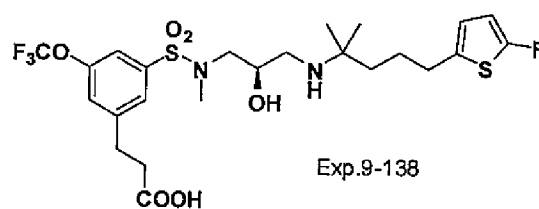
Exp.9-135



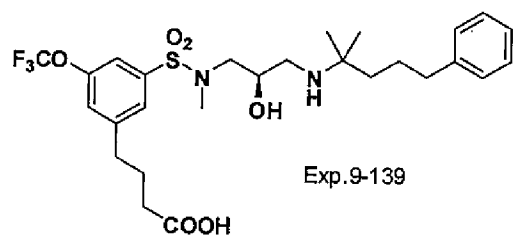
Exp.9-136



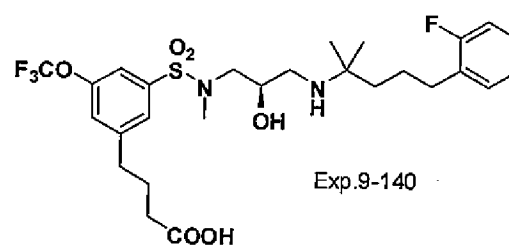
Exp.9-137



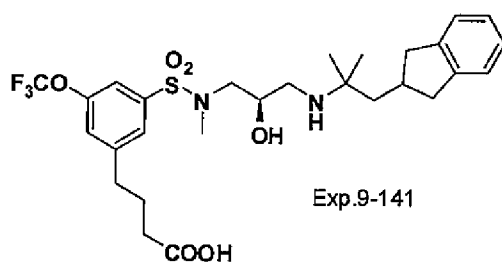
Exp.9-138



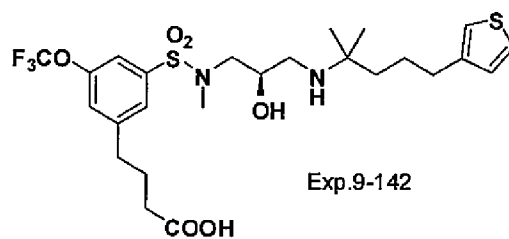
Exp.9-139



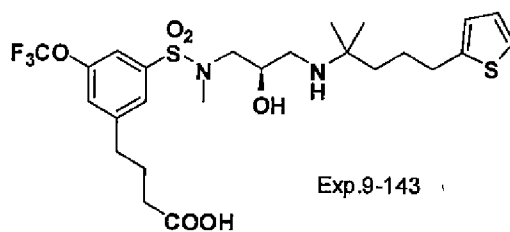
Exp.9-140



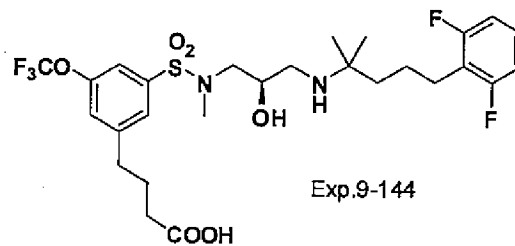
Exp.9-141



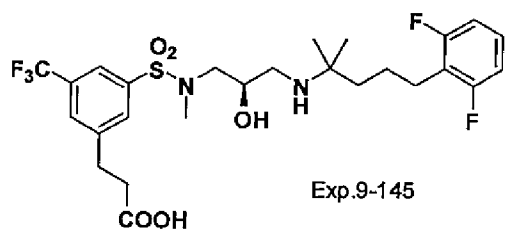
Exp.9-142



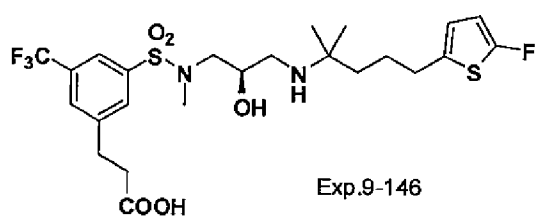
Exp.9-143



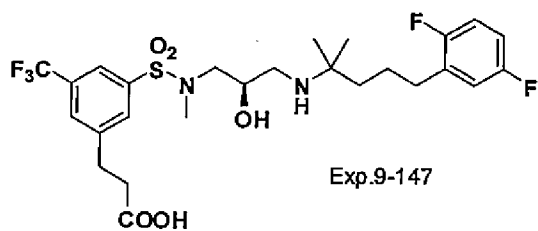
Exp.9-144



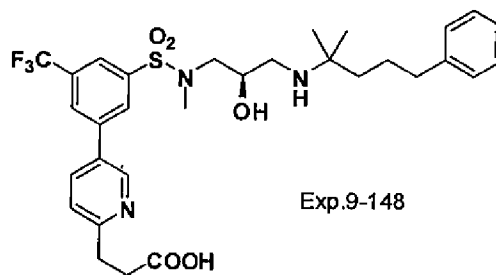
Exp.9-145



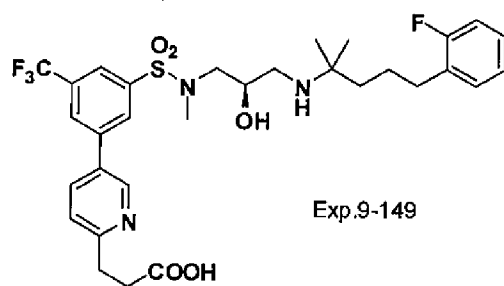
Exp.9-146



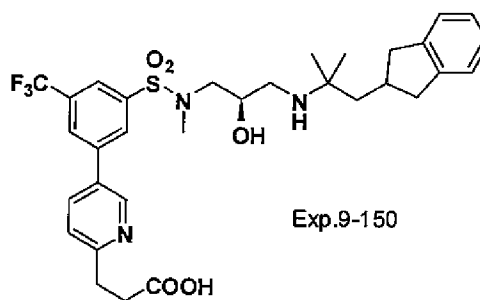
Exp.9-147



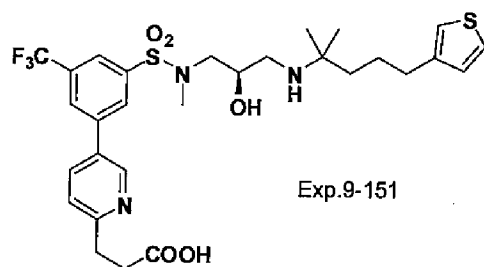
Exp.9-148



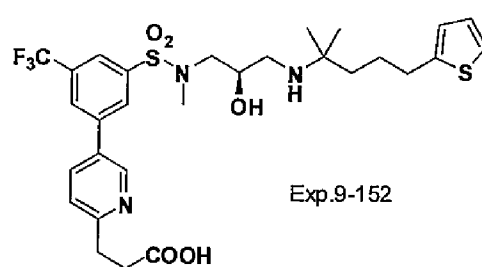
Exp.9-149



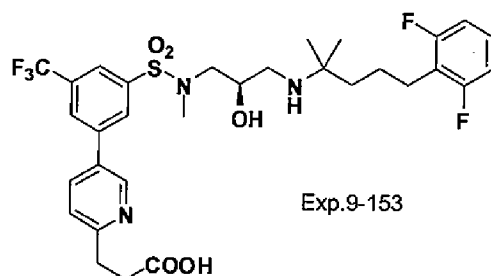
Exp.9-150



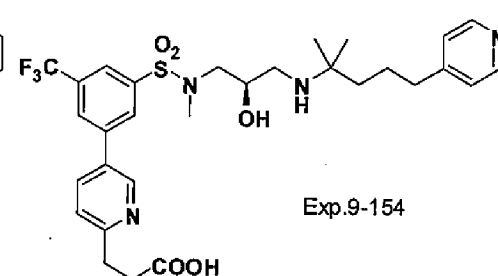
Exp.9-151



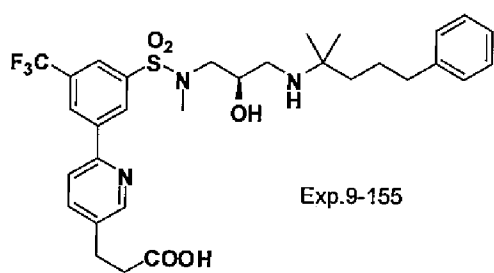
Exp.9-152



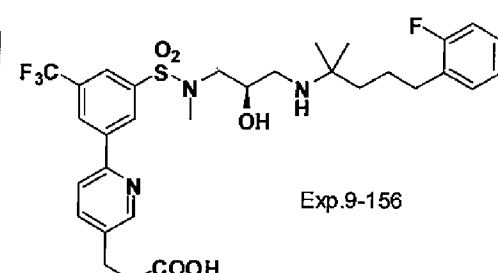
Exp.9-153



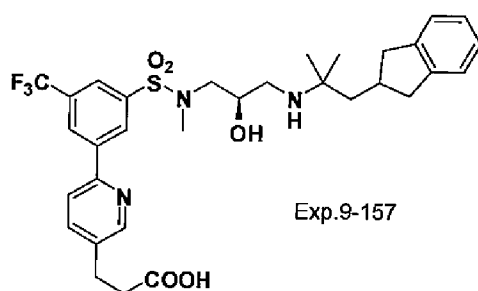
Exp.9-154



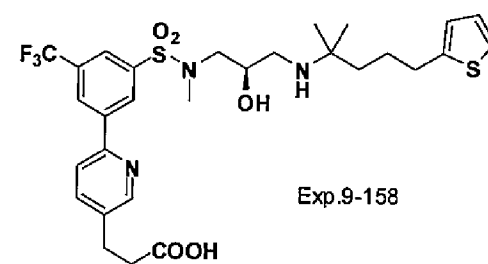
Exp.9-155



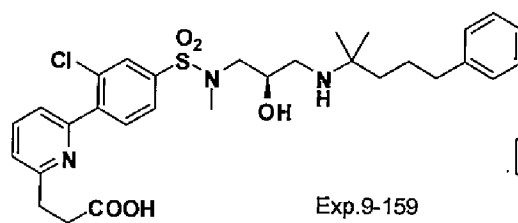
Exp.9-156



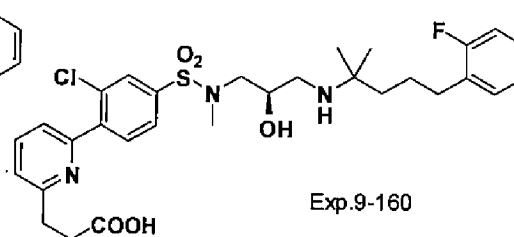
Exp.9-157



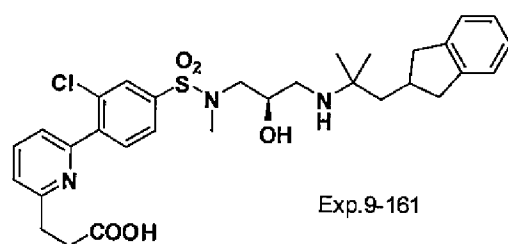
Exp.9-158



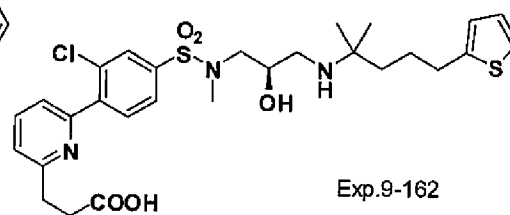
Exp.9-159



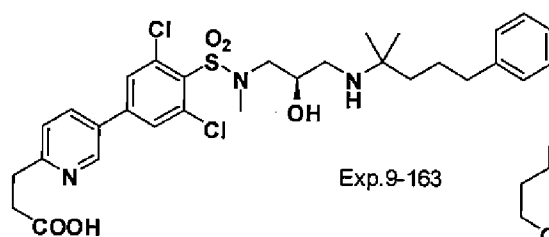
Exp.9-160



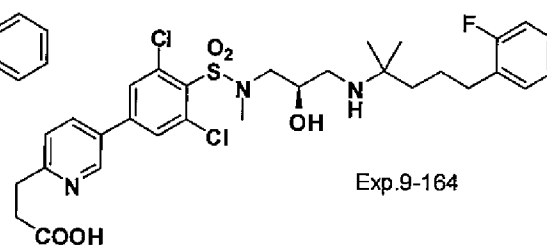
Exp. 9-161



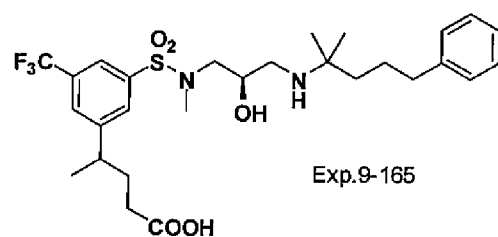
Exp. 9-162



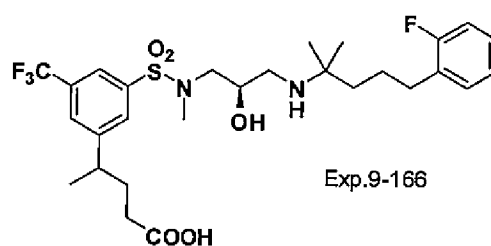
Exp. 9-163



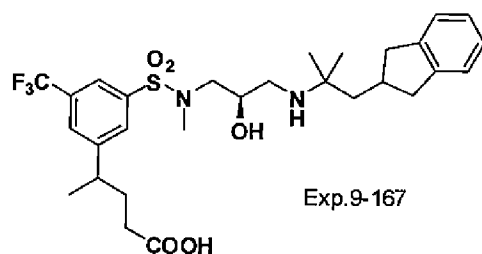
Exp. 9-164



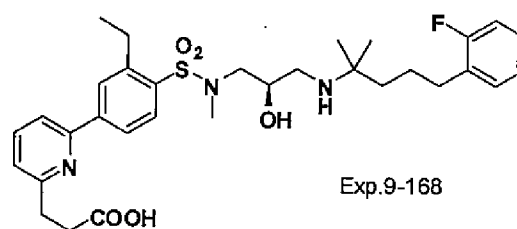
Exp. 9-165



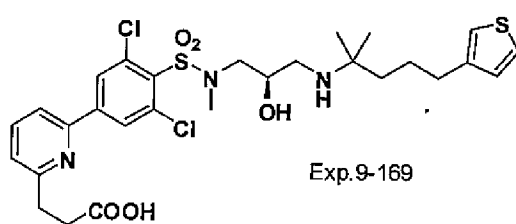
Exp. 9-166



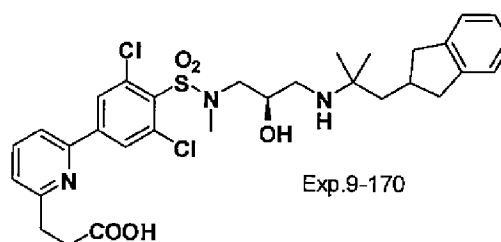
Exp. 9-167



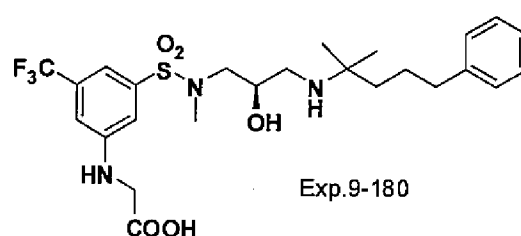
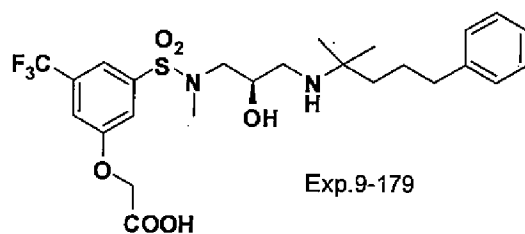
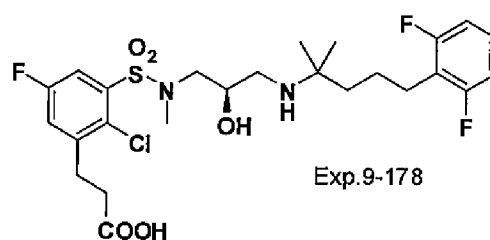
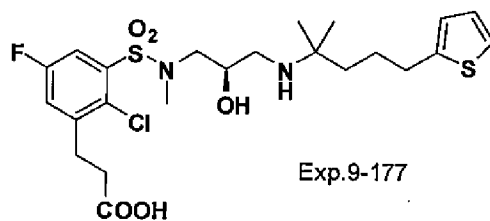
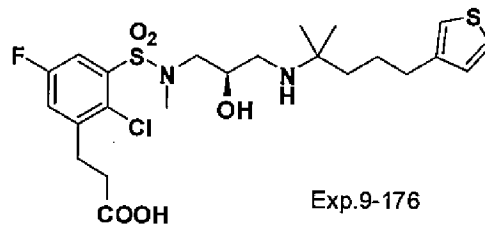
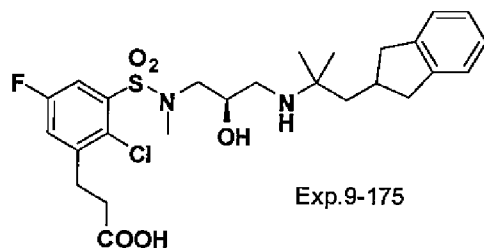
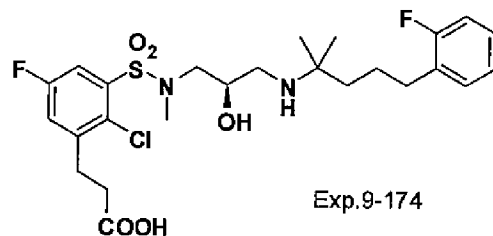
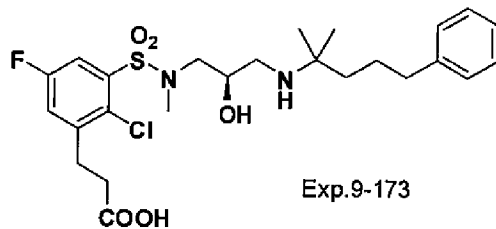
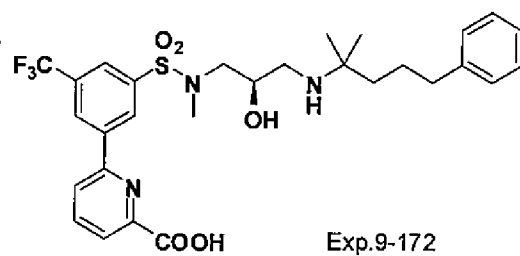
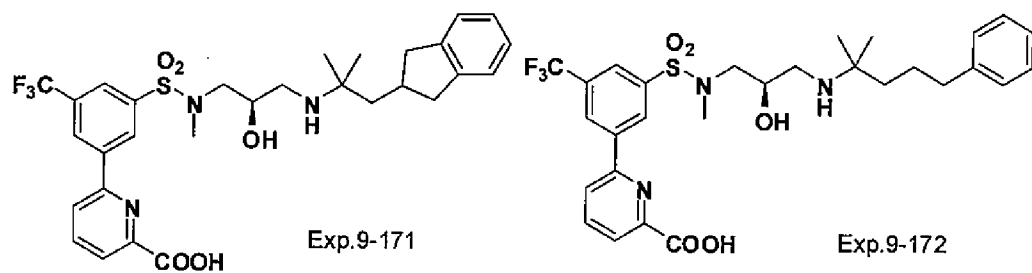
Exp. 9-168



Exp. 9-169



Exp. 9-170



[実施例 9-1] (R)-3-((2-((3-((N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)チオフェン-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-2] (R)-3-((2-((3-((N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルア

ミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 3] (R) - 3 - (3 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 4] (R) - 3 - (3 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) チオフェン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 5] (R) - 3 - (6 - (3 - エチル - 4 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 6] (R) - 3 - (6 - (3 - エチル - 4 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 7] (R) - 3 - (6 - (4 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 3 - エチルフェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 8] (R) - 4 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9 - 9] (R) - 4 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチル

スルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-10] (R) - 4 - (3 - (N - (3 - (5 - (2-クロロフェニル) - 2-メチルペンタン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-11] (R) - 4 - (3 - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-12] (R) - 4 - (3 - (N - (3 - (5 - (2-フルオロフェニル) - 2-メチルペンタン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-13] (R) - 4 - (3 - (N - (3 - (5 - (3-フルオロフェニル) - 2-メチルペンタン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-14] (R) - 4 - (3 - (N - (3 - (5 - (4-フルオロフェニル) - 2-メチルペンタン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-15] (R) - 4 - (3 - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-16] (R) - 4 - (3 - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル

) ブタン酸

[実施例 9-17] (R)-4-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-4-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル

) ブタン酸

[実施例 9-18] (R)-4-(2-クロロ-5-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)

ブタン酸

[実施例 9-19] (R)-4-(2-クロロ-5-(N-(3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)

ブタン酸

[実施例 9-20] (R)-4-(2-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)

ブタン酸

[実施例 9-21] (R)-4-(2-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)

ブタン酸

[実施例 9-22] (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)

フェニル) ブタン酸

[実施例 9-23] (R)-4-(3-(N-(3-(5-(6-フルオロピリジン-3-イル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)

ル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-24] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-25] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-26] 3-(3-(N-((R)-3-(1-(2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-27] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-28] (R)-3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) 安息香酸

[実施例 9-29] (R)-2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) 酢酸

[実施例 9-30] (R)-3'-(N-(3-(1-(3, 4-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 9-31] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(1-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 9-32] (R)-3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 9-33] (R)-3'-(N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-カルボン酸

[実施例 9-34] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3,4-ジメチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 9-35] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(1-(4-イソプロピルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 9-36] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 9-37] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 9-38] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-39] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)

プロピオン酸

[実施例 9-40] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(4-メチルフェニル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-41] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)

酢酸

[実施例 9-42] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)

酢酸

[実施例 9-43] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(4-メチルフェニル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)酢酸

[実施例 9-44] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)

プロピオン酸

[実施例 9-45] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(3-トリフルオロメチルフェニル)プロパン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)

プロピオン酸

[実施例 9-46] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(4-メチルフェニル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)プロピオン酸

[実施例 9-47] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-エチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロ

ピル) -N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸
[実施例 9-48] (R)-3-(3'-(N-(3-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-49] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-50] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(4-メチルチオフェニル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-51] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(4-エチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-52] (R)-2-(3'-(N-(3-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-53] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(1-(4-メトキシフェニル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-54] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-1-(4-メチルチオフェニル) プロパン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-55] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メ

チルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-56] (R) - 3 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 9-57] (R) - 3 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-58] (R) - 2 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-59] (R) - 3 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(2-メチルフェニル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-60] (R) - 3 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(3-メチルフェニル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル) プロピオン酸

[実施例 9-61] (R) - 2 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(2-メチルフェニル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-62] (R) - 2 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(3-メチルフェニル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-4-イル) 酢酸

[実施例 9-63] (R) - 3 - (3' - (N - (2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(3-メチルチオフェン-2-イル) ペンタン-2-イルアミノ) プロピル) - N-メチルスルファモイル) ビフェニル-3-イル)

プロピオン酸

[実施例 9-64] (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-65] (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-66] (R)-3-(3'-(N-(3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-67] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-3-イル)プロピオン酸

[実施例 9-68] (R)-2-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(3-メチルチオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)酢酸

[実施例 9-69] (R)-2-(3'-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)酢酸

[実施例 9-70] (R)-2-(3'-(N-(3-(5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル)酢酸

[実施例 9-71] (R)-2-(3'-(N-(3-(5-(4-フルオロ

ロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 4 - イル) 酢酸

[実施例 9 - 7 2] (R) - 2 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 4 - イル) 酢酸

[実施例 9 - 7 3] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 7 4] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 7 5] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 7 6] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 7 7] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 7 8] (R) - 2 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 4 - イル) 酢酸

[実施例 9 - 7 9] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (5 - (2 - クロロ

フェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 3 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 80] (R) - 2 - (3' - (N - (3 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) ビフェニル - 4 - イル) 酢酸

[実施例 9 - 81] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (5 - (2 - クロロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 82] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 83] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (5 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 84] (R) - 3 - (3' - (N - (3 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 85] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 2 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフェニル - 4 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 86] (R) - 3 - (3' - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (ピリジン - 3 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5' - (トリフルオロメチル) ビフ

ェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-87] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-4-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-88] (R)-3-(4'-(N-(3-(5-(2-クロロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3'-エチルビフェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-89] (R)-3-(3'-エチルー４'- (N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-90] (R)-3-(3'-エチルー４'- (N-(3-(5-(3-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-91] (R)-3-(3'-エチルー４'- (N-(3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-92] (R)-3-(3'-エチルー４'- (N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニルー４－イル) プロピオン酸

[実施例 9-93] (R)-3-(3'-エチルー４'- (N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル) ビフェニルー４－イル

) プロピオン酸

[実施例 9-94] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル

) プロピオン酸

[実施例 9-95] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 9-96] (R)-3-(3'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 9-97] (R)-3-(3'-エチル-4'-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-4-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)ビフェニル-4-イル) プロピオン酸

[実施例 9-98] (R)-4-(5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル)ブタン酸

[実施例 9-99] (R)-4-(5-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)チオフェン-3-イル)ブタン酸

[実施例 9-100] (R)-4-(5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(ト

リフルオロメチル) チオフェン-3-イル) ブタン酸

[実施例 9-101] (R)-4-(5-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル) チオフェン-3-イル) ブタン酸

[実施例 9-102] (R)-3-(3-フルオロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 9-103] (R)-3-(3-フルオロ-5-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 9-104] (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロフェニル) プロピオン酸

[実施例 9-105] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロフェニル) プロピオン酸

[実施例 9-106] (R)-3-(3-フルオロ-5-(N-(3-(5-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 9-107] (R)-4-(3-フルオロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル)-N-メチルスルファモイル) フェニル) ブタン酸

[実施例 9-108] (R)-4-(3-フルオロ-5-(N-(3-(5-

ー（２－フルオロフェニル）－２－メチルペンタン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）ブタン酸
[実施例 9－109] (R)－４－（３－（Ｎ－（３－（１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－５－フルオロフェニル）ブタン酸

[実施例 9－110] (R)－４－（３－フルオロ－５－（Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－（２－メチル－５－（チオフェン－３－イル）ペンタン－２－イルアミノ）プロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）ブタン酸

[実施例 9－111] (R)－４－（３－フルオロ－５－（Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－（２－メチル－５－（チオフェン－２－イル）ペンタン－２－イルアミノ）プロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）ブタン酸

[実施例 9－112] (R)－４－（３－（Ｎ－（３－（５－（２，６－ジフルオロフェニル）－２－メチルペンタン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）－５－フルオロフェニル）ブタン酸

[実施例 9－113] (R)－３－（３－クロロ－５－（Ｎ－（２－ヒドロキシ－３－（２－メチル－５－フェニルペンタン－２－イルアミノ）プロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）プロピオン酸

[実施例 9－114] (R)－３－（３－クロロ－５－（Ｎ－（３－（５－（２－フルオロフェニル）－２－メチルペンタン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）プロピオン酸

[実施例 9－115] (R)－３－（３－クロロ－５－（Ｎ－（３－（１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）－Ｎ－メチルスルファモイル）フェニル）プロピオン酸

[実施例 9－116] (R)－３－（３－クロロ－５－（Ｎ－（２－ヒドロ

キシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例9-117] (R)-3-(3-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例9-118] (R)-3-(3-クロロ-5-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例9-119] (R)-3-(3-クロロ-5-(N-(3-(5-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例9-120] (R)-4-(3-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例9-121] (R)-4-(3-クロロ-5-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例9-122] (R)-4-(3-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例9-123] (R)-4-(3-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-124] (R)-4-(3-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-125] (R)-4-(3-クロロ-5-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-126] (R)-4-(3-エチル-4-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-127] (R)-4-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-エチルフェニル)ブタン酸

[実施例 9-128] (R)-4-(3-エチル-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-129] (R)-4-(3-エチル-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-130] (R)-4-(4-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-エチルフェニル)ブタン酸

[実施例 9-131] (R)-4-(3-エチル-4-(N-(3-(5-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-132] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-133] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-134] (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-135] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-136] (R)-3-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-137] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-138] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-139] (R)-4-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-140] (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-141] (R)-4-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-142] (R)-4-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-143] (R)-4-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-144] (R)-4-(3-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ブタン酸

[実施例 9-145] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-146] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(5-フルオ

ロチオフェン-2-イル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例9-147] (R)-3-(3-(N-(3-(5-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例9-148] (R)-3-(5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-149] (R)-3-(5-(3-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-150] (R)-3-(5-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-151] (R)-3-(5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-152] (R)-3-(5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-153] (R)-3-(5-(3-(N-(3-(5-(2,

6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-154] (R)-3-(5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(ピリジン-4-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-155] (R)-3-(6-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)プロピオン酸

[実施例9-156] (R)-3-(6-(3-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)プロピオン酸

[実施例9-157] (R)-3-(6-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)プロピオン酸

[実施例9-158] (R)-3-(6-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)プロピオン酸

[実施例9-159] (R)-3-(6-(2-クロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-160] (R)-3-(6-(2-クロロ-4-(N-(3-

(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-161] (R)-3-(6-(2-クロロ-4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-162] (R)-3-(6-(2-クロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-163] (R)-3-(5-(3,5-ジクロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-164] (R)-3-(5-(3,5-ジクロロ-4-(N-(3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ピリジン-2-イル)プロピオン酸

[実施例9-165] 4-(3-(N-(R)-2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸

[実施例9-166] 4-(3-(N-(R)-3-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸

[実施例9-167] 4-(3-(N-(R)-3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミ

ノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ペンタン酸

[実施例 9 - 1 6 8] (R) - 3 - (6 - (3 - エチル - 4 - (N - (3 - (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 1 6 9] (R) - 3 - (6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - (チオフェン - 3 - イル) ペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 1 7 0] (R) - 3 - (6 - (3, 5 - ジクロロ - 4 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) ピリジン - 2 - イル) プロピオン酸

[実施例 9 - 1 7 1] (R) - 6 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピコリン酸

[実施例 9 - 1 7 2] (R) - 6 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ピコリン酸

[実施例 9 - 1 7 3] (R) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 9 - 1 7 4] (R) - 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロ - 3 - (N - (3 - (5 - (2 - フルオロフェニル) - 2 - メチルペンタン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) フェニル) プロピオン酸

[実施例 9-175] (R)-3-(2-クロロ-3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 9-176] (R)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-3-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-177] (R)-3-(2-クロロ-5-フルオロ-3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)ペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 9-178] (R)-3-(2-クロロ-3-(N-(3-(5-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-フルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 9-179] (R)-2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルオキシ)酢酸

[実施例 9-180] (R)-2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルアミノ)酢酸

[0314] [実施例 10-1]

(R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

(工程 A) (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-

1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸エチルの合成

(R)-3-ブromo-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (Exp. 2-35) 0.1 M トルエン溶液 (4 mL) をジオキサン (4 mL) に溶解し、トリスジベンジリデンアセトンパラジウム(0) (Ald, 55 mg)、トリ-tert-ブチルホスフィンテトラフルオロボレート (Ald, 46.4 mg)、炭酸セシウム (WAKO, 312.8 mg)、アクリル酸エチル (es 1, Ald, 1.164 mL) を加え 100°C で 9 時間攪拌した。ケムエルト (VARIAN 社製) に通した後、減圧下に溶媒を留去した。残渣を減圧下に溶媒を留去し粗表題化合物 (372.4 mg) を得た。

LCMS: Method B、保持時間 1.57 分、(ES+) 583

[0315] (工程B) (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸エチルの合成

実施例 10-1 工程A で得られた化合物 (372.4 mg) をメタノール (3 mL) に溶解し、10% パラジウム-活性炭 (MERCK, 20 mg) を加え、水素雰囲気下、室温で 1 日間攪拌した。濾過精製し表題化合物 (348.8 mg) を得た。

LCMS: Method B、保持時間 1.54 分、(ES+) 585

[0316] (工程C) (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸の合成

実施例 3-1 工程 B に準じて実施例 10-1 工程 B で得られた化合物より表題化合物を得た。

[0317] [実施例 10-2 ~ 33]

実施例 10-1 に準じて、Exp. 2-35 に替えて SM2、es1 に替えて ES を用いて、それぞれ表 10 [表中、es1 はアクリル酸エチル、es2 は 3-ブテン酸イソブチル、es3 は 4-ペンテン酸エチル、es4 は 5-ヘキサエン酸メチル、および es5 は 3, 3-ジメチル 4-ペンテン酸メチルを意味する] に記載の組合せで反応を行い表題化合物を得た。

[0318]

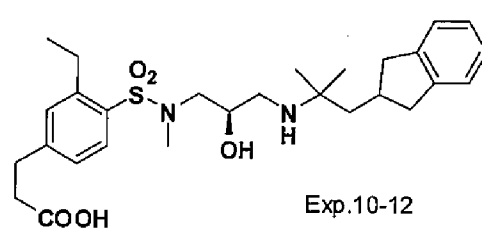
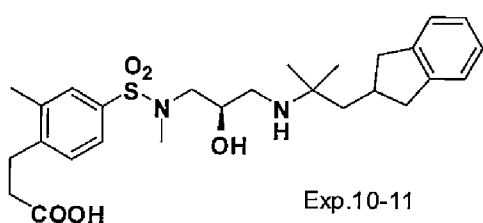
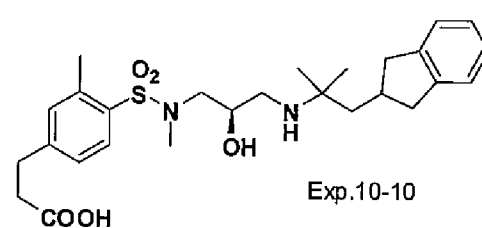
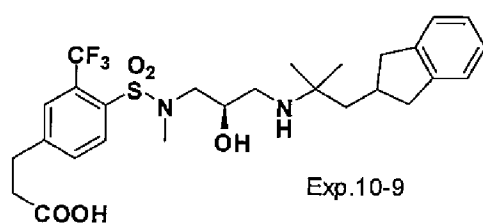
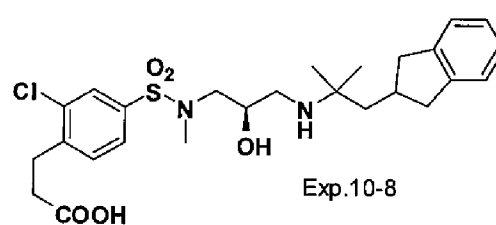
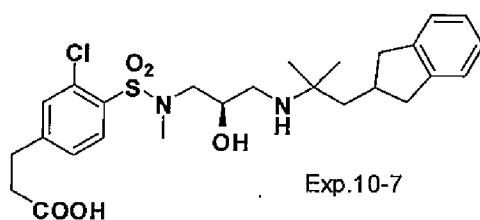
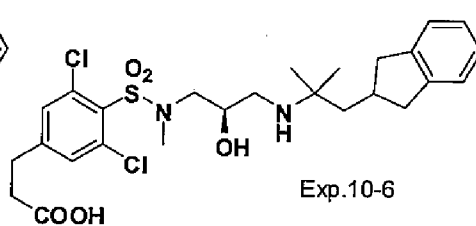
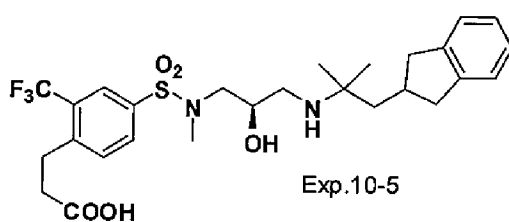
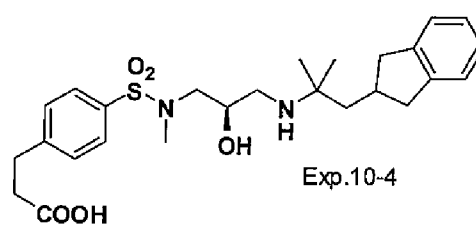
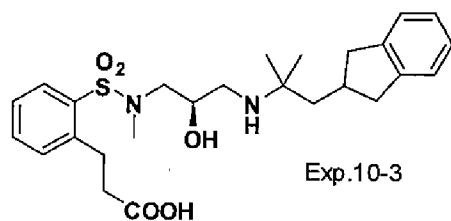
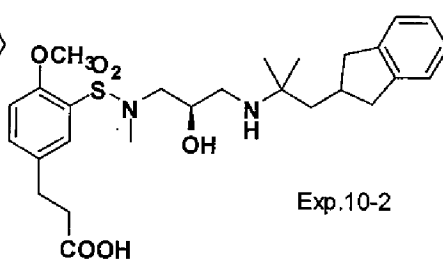
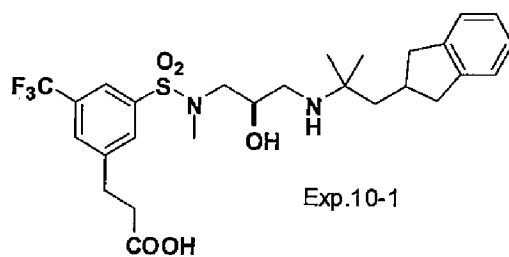
[表10]

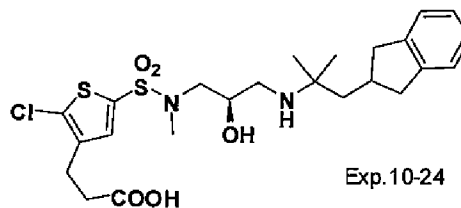
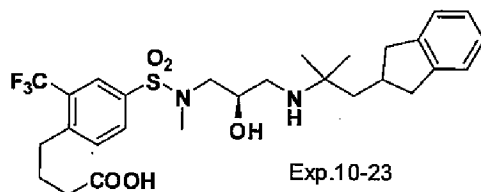
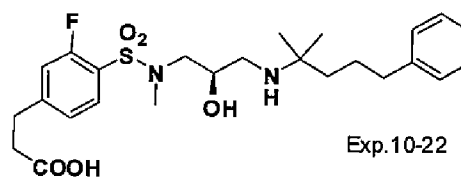
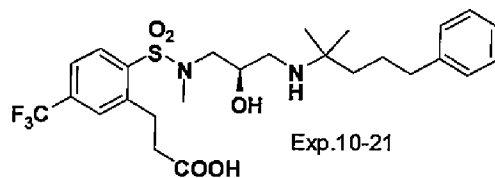
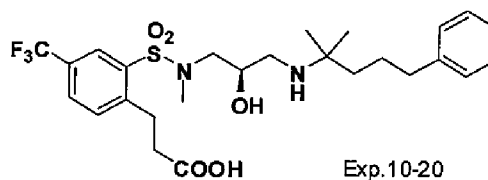
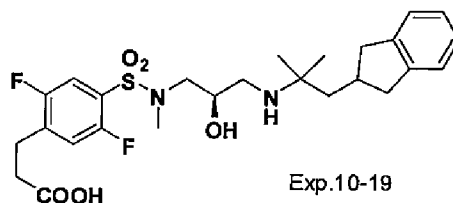
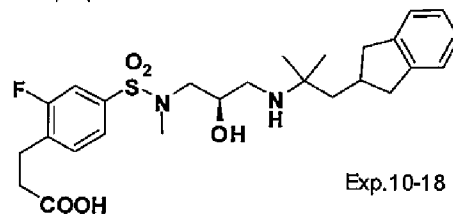
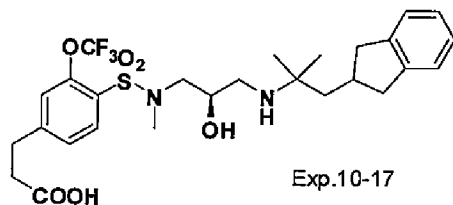
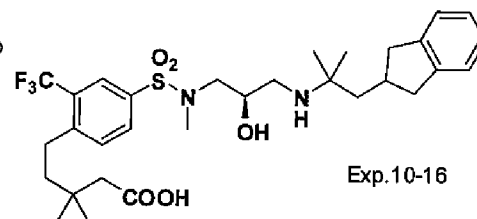
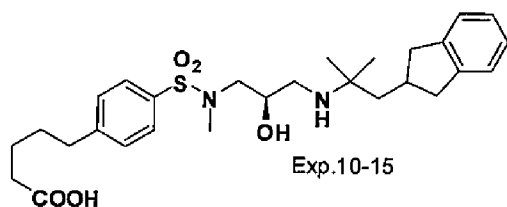
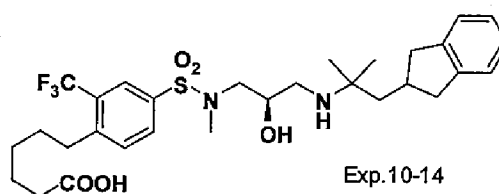
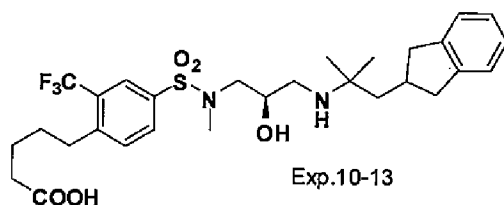
Exp.	SM2	ES	LCMS		
			method	Rtime	Mass
10-1	Exp. 2-35	es1	B	1.43	557
10-2	Exp. 2-38	es1	B	1.24	519
10-3	Exp. 2-4	es1	B	1.23	489
10-4	Exp. 2-6	es1	B	1.25	489
10-5	Exp. 2-27	es1	B	1.25	557
10-6	Exp. 2-18	es1	B	1.21	557
10-7	Exp. 2-23	es1	B	1.17	523
10-8	Exp. 2-24	es1	B	1.26	523
10-9	Exp. 2-26	es1	B	1.24	557
10-10	Exp. 2-20	es1	B	1.21	503
10-11	Exp. 2-21	es1	B	1.20	503
10-12	Exp. 2-16	es1	B	1.26	517
10-13	Exp. 2-27	es3	B	1.40	585
10-14	Exp. 2-27	es4	B	1.48	599
10-15	Exp. 2-6	es3	B	1.34	517
10-16	Exp. 2-27	es5	B	1.60	613
10-17	Exp. 2-28	es1	B	1.25	573
10-18	Exp. 2-31	es1	B	1.22	507
10-19	Exp. 2-29	es1	B	1.25	525
10-20	Exp. 2-33	es1	B	1.33	545
10-21	Exp. 2-34	es1	B	1.34	545
10-22	Exp. 2-30	es1	B	1.12	495
10-23	Exp. 2-27	es2	B	1.26	571
10-24	Exp. 2-39	es1	B	1.37	529
10-25	Exp. 2-35	es2	A	3.17	571
10-26	Exp. 2-17	es1	B	1.33	505
10-27	Exp. 2-25	es1	B	1.43	511
10-28	Exp. 2-22	es1	B	1.36	491
10-29	Exp. 2-25	es2	B	1.46	525
10-30	Exp. 2-17	es2	B	1.43	519
10-31	Exp. 2-42	es2	B	1.34	531
10-32	Exp. 2-42	es1	B	1.45	517
10-33	Exp. 2-19	es1	B	1.24	545

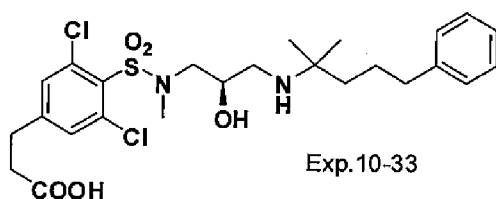
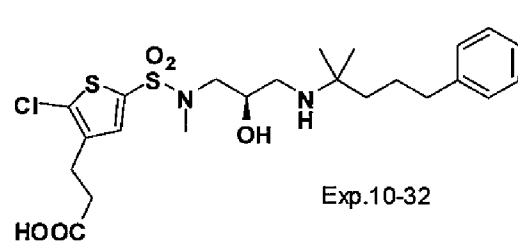
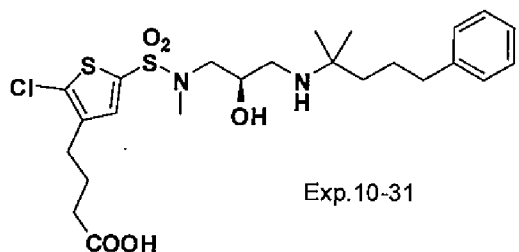
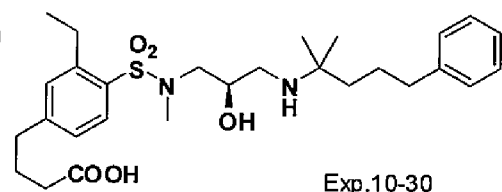
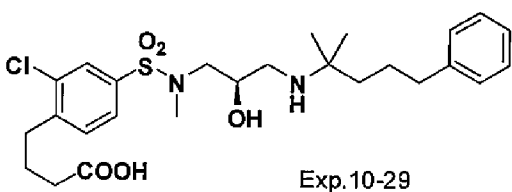
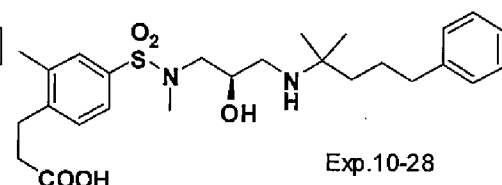
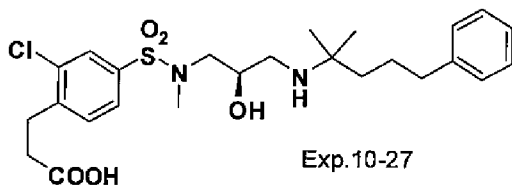
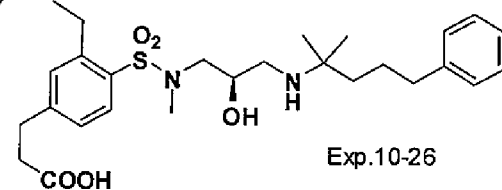
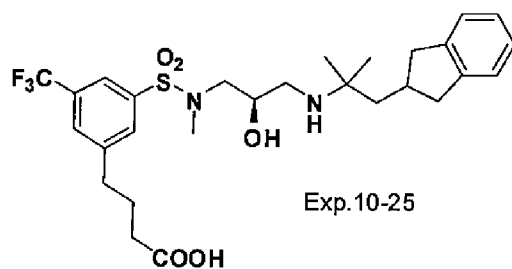
[0319] 実施例 10-1 ~ 10-33 (Exp. 10-1 ~ 10-33) の構造を以下に示す。

[0320]

[1420]







〔実施例 10-2〕 (R)-3-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-メトキシフェニル)プロピオン酸

〔実施例 10-3〕 (R)-3-(2-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-4] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-5] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-6] (R)-3-(3,5-ジクロロ-4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-7] (R)-3-(3-クロロ-4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-8] (R)-3-(2-クロロ-4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-9] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-10] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-メチルフェニル)プロピオン酸

[実施例 10-11] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-メチルフェニル)プロピオン酸

[実施例 10-12] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-エチルフェニル)プロピオン酸

[実施例 10-13] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ペンタン酸

[実施例 10-14] (R)-6-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ヘキサン酸

[実施例 10-15] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ペンタン酸

[実施例 10-16] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,3-ジメチルペンタン酸

[実施例 10-17] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-18] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-フルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 10-19] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2,5-ジフルオロフェニル)プロピオン酸

[実施例 10-20] (R)-3-(2-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-21] (R)-3-(2-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-22] (R)-3-(3-フルオロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例 10-23] (R)-4-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸

[実施例 10-24] (R)-3-(2-クロロ-5-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)プロピオン酸

[実施例 10-25] (R)-4-(3-(N-(3-(1-(2,3-ジ

ヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)ブタン酸

[実施例10-26] (R)-3-(3-エチル-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例10-27] (R)-3-(2-クロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[実施例10-28] (R)-3-(4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-メチルフェニル)プロピオン酸

[実施例10-29] (R)-4-(2-クロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例10-30] (R)-4-(3-エチル-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ブタン酸

[実施例10-31] (R)-4-(2-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)ブタン酸

[実施例10-32] (R)-3-(2-クロロ-5-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)チオフェン-3-イル)プロピオン酸

[実施例10-33] (R)-3-(3,5-ジクロロ-4-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)プロピオン酸

[0321] [実施例11-1~14]

実施例 10-1 工程 A および C に準じて E x p. 2-35 に替えて S M 2、e s 1 に替えて E S を用いて、それぞれ表 11 に記載の組合せで反応を行い目的の化合物を得た。

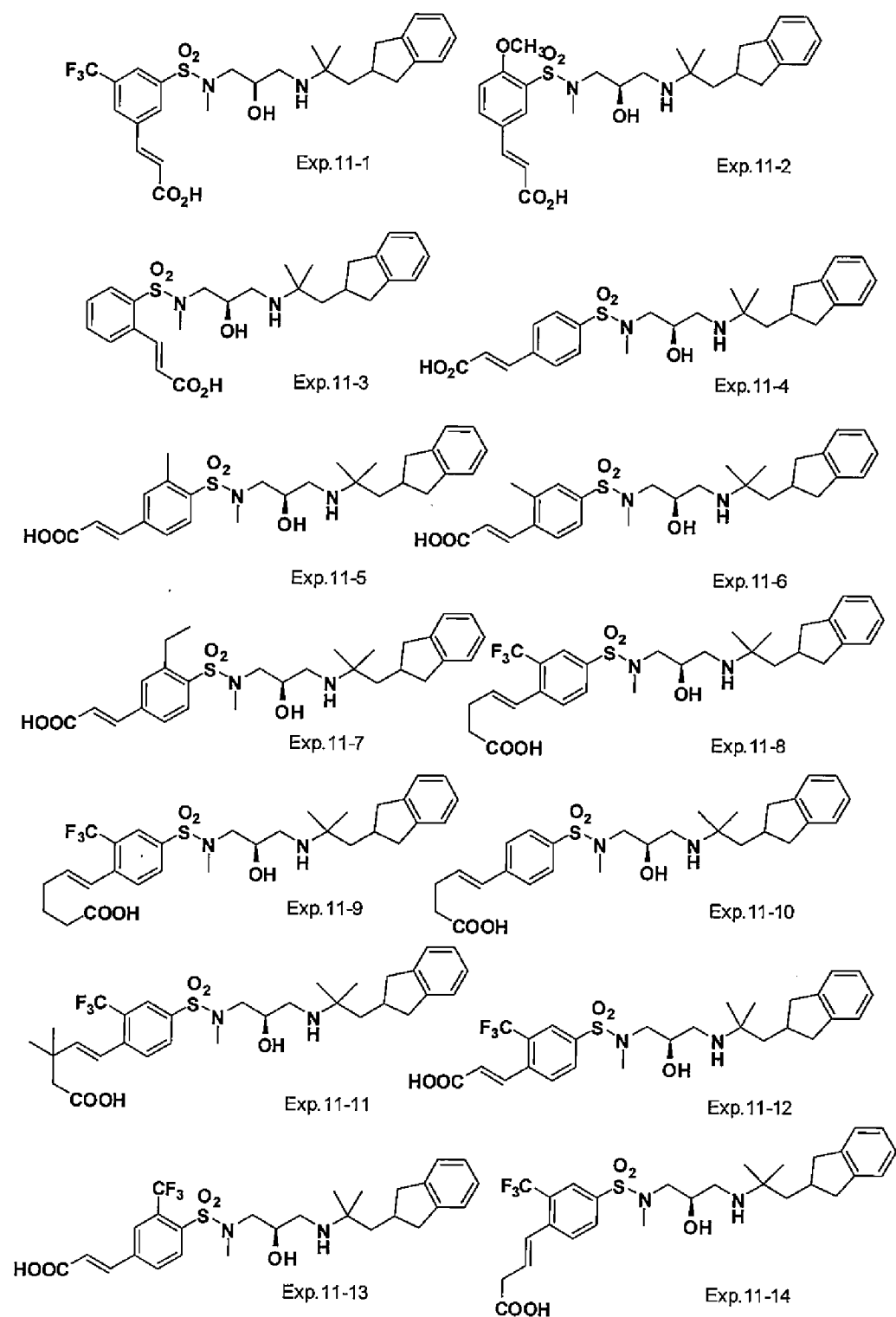
[0322] [表11]

Exp.	SM2	ES	LCMS		
			method	Rtime	Mass
11-1	Exp. 2-35	es1	B	1.43	555
11-2	Exp. 2-38	es1	B	1.24	517
11-3	Exp. 2-4	es1	B	1.28	487
11-4	Exp. 2-6	es1	B	1.28	487
11-5	Exp. 2-20	es1	B	1.24	501
11-6	Exp. 2-21	es1	B	1.28	501
11-7	Exp. 2-16	es1	B	1.34	515
11-8	Exp. 2-27	es3	B	1.40	583
11-9	Exp. 2-27	es4	B	1.45	597
11-10	Exp. 2-6	es3	B	1.31	515
11-11	Exp. 2-27	es5	B	1.51	611
11-12	Exp. 2-27	es1	B	1.39	555
11-13	Exp. 2-26	es1	B	1.37	555
11-14	Exp. 2-27	es2	B	1.39	569

[0323] 実施例 11-1 ~ 11-14 (E x p. 11-1 ~ 11-14) の構造を以下に示す。

[0324]

[化21]



[実施例 11-1] 3-((3-((N-((3-((1-((2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)-2-ヒドロキシエチル)エチル)ベンゾイル)ベンゾ酸

ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 5- (トリフルオロメチル) フェニル) アクリル酸

[実施例 11-2] 3- (3- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 4-メトキシフェニル) アクリル酸

[実施例 11-3] 3- (2- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) フェニル) アクリル酸

[実施例 11-4] 3- (4- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) フェニル) アクリル酸

[実施例 11-5] 3- (4- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 3-メチルフェニル) アクリル酸

[実施例 11-6] 3- (4- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 2-メチルフェニル) アクリル酸

[実施例 11-7] 3- (4- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 3-エチルフェニル) アクリル酸

[実施例 11-8] (R) - 5- (4- (N- (3- (1- (2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-2-イル) - 2-メチルプロパン-2-イルアミノ) - 2-ヒドロキシプロピル) - N-メチルスルファモイル) - 2- (トリフルオロメチル) フェニル) ペント-4-エン酸

[実施例 11-9] (R)-6-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ヘキ-5-エン酸

[実施例 11-10] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)フェニル)ペント-4-エン酸

[実施例 11-11] (R)-5-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-3,3-ジメチルペント-4-エン酸

[実施例 11-12] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸

[実施例 11-13] (R)-3-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸

[実施例 11-14] (R)-4-(4-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)-N-メチルスルファモイル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ブト-3-エン酸

[0325] [実施例 12-1]

(R)-2-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチル-5-フェニルペンタン-2-イルアミノ)プロピル)-N-メチルスルファモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルチオ)酢酸

(工程A) (R) - 2 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) 酢酸メチルの合成

文献 (O r g . L e t t . , 2 0 0 4 , 6 (2 4) , 4 5 8 7 - 4 5 9 0) に記載の方法に準じて、(R) - 3 - ブロモ - N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (E x p . 2 - 3 7 , 4 9 . 1 m g) および 2 - メルカプト酢酸メチルから表題化合物 (4 3 . 5 m g) を得た。

[0326] (工程B) (R) - 2 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) 酢酸の合成

実施例 3 - 1 工程Bに準じて、実施例 1 2 - 1 工程Aにより合成した化合物より表題化合物を得た。

L C M S : M e t h o d B、保持時間 1 . 4 8 分、(E S +) 5 6 3

[0327] [実施例 1 2 - 2] (R) - 2 - (3 - (N - (3 - (1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパン - 2 - イルアミノ) - 2 - ヒドロキシプロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニルチオ) 酢酸

実施例 1 2 - 1 に記載の方法に準じて、E x p . 2 - 3 7 の代わりに E x p . 2 - 3 5 を用いて表題化合物を得た。

L C M S : M e t h o d B、保持時間 1 . 4 6 分、(E S +) 5 7 5

[0328] [実施例 1 3 - 1]

(R) - 6 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル - 5 - フェニルペンタン - 2 - イルアミノ) プロピル) - N - メチルスルファモイル) - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) ヘキ - 5 - イン酸

(工程A) (R) - 6 - (3 - (N - (2 - ヒドロキシ - 3 - (2 - メチル

ルー 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ヘキ-5-イン酸メチルの合成

窒素雰囲気下、(R)-3-ブロモ-N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチルー 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) -N-メチルー 5-(トリフルオロメチル) ベンゼンスルホンアミド (Exp. 2-37, 20 mg)、5-ヘキシン酸メチル (WAKO, 5.4 mg) をジクロロメタン (KANTO, 122 μ L)、トリエチルアミン (WAKO, 14 μ L) に溶解し、室温にて 15 分攪拌した。ジクロロ (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド (KANTO, 1.0 mg)、ヨウ化銅 (WAKO, 1.0 mg) を加え、終夜 45°C で攪拌した。反応混合物に更に 5-ヘキシン酸メチル (5.4 mg)、トリエチルアミン (14 μ L)、ジクロロ (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロライド (1.0 mg) を加え、終夜 45°C で攪拌した。反応混合物にジクロロメタンを加え、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物 (46.9 mg) を得た。

[0329] (工程 B) 実施例 3-1 工程 B に記載の方法に準じて、実施例 13-1 工程 A により合成した化合物より表題化合物を得た。

LCMS: Method B、保持時間 1.39 分、(ES+) 583

[0330] [実施例 13-2]

(R)-5-(3-(N-(2-ヒドロキシ-3-(2-メチルー 5-フェニルペンタン-2-イルアミノ) プロピル) -N-メチルスルファモイル) -5-(トリフルオロメチル) フェニル) ペント-4-イン酸

実施例 13-1 に記載の方法に準じて、5-ヘキシン酸メチルに換えて 4-ペンチン酸メチルを用いて表題化合物を得た。

LCMS: Method B、保持時間 1.35 分、(ES+) 569

[0331] [実施例 14-1]

(R)-3-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-イ

ンデンー２－イル)－２－メチルプロパンー２－イルアミノ)－２－ヒドロキシプロピル)スルファモイル)ビフェニルー４－イル)プロピオン酸

(工程A) *tert*-ブチル ３-ブロモフェニルフルフォニルカルバメートの合成

３-ブロモベンゼンスルホンアミド (1 g)、ジメチルアミノピリジン (51.6 mg)、およびトリエチルアミン (513.6 mg) を塩化メチレン (20 mL) に溶かし、これに二炭酸ジ-*tert*-ブチル (WAKO, 1.107 g) の塩化メチレン (20 mL) 溶液を室温で滴下し終夜攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え 1 N 塩酸水、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮することにより表題化合物を得た。

[0332] (工程B) (S)-*tert*-ブチル ３-ブロモフェニルスルホニル (オキシランー２－イル) カルバメートの合成

実施例 14-1 工程Aにより合成した化合物 (1.28 g)、(S)-グリシドール (283 mg)、およびトリフェニルホスフィン (1 g) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解し、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (772 mg) を加え室温で攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解後水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を乾燥後、溶媒を濃縮しシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題化合物 (1.30 g) を得た。

[0333] (工程C) (R)-３-ブロモ-N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデンー２－イル)-２-メチルプロパンー２-イルアミノ)-２-ヒドロキシプロピル)ベンゼンスルホンアミドの合成

実施例 14-1 工程Bにより合成した化合物 (0.27 g) および am2 (130 mg) を窒素雰囲気下 90°C で終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却後、4 N 塩酸ジオキサソール溶液 (2 mL) を加え室温で 2 時間 30 分攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、有機層を乾燥し溶媒を減圧下に濃縮し、表題化合物を得た。

[0334] (工程D) (R)-３-(3'-(N-(3-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデンー２－イル)-２-メチルプロパンー２-イルアミノ)-

２－ヒドロキシプロピル）スルファモイル）ビフェニルー４－イル）プロピオン酸メチルの合成

実施例３－１工程Ａに準じて、実施例１４－１工程Ｃにより合成した化合物（９６．３ｍｇ）およびｂａ１２（６２．４ｍｇ）より表題化合物を得た。

[0335] （工程Ｅ）（Ｒ）－３－（３’－（Ｎ－（３－（１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）スルファモイル）ビフェニルー４－イル）プロピオン酸の合成

実施例１４－１工程Ｄにより合成した化合物をメタノール（２ｍＬ）に溶かし、２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、室温で１０５分攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルおよび１Ｎ塩酸で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後乾燥し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣を精製し表題化合物を得た。

LCMS Method A、保持時間３．１３分、（ES⁺）５５１

[実施例１４－２]（Ｒ）－３’－（Ｎ－（３－（１－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－イルアミノ）－２－ヒドロキシプロピル）スルファモイル）ビフェニルー３－カルボン酸

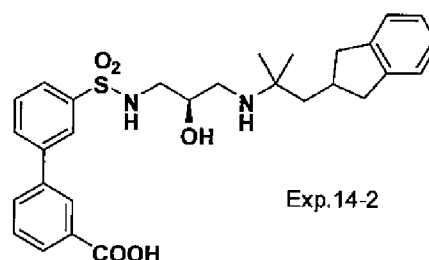
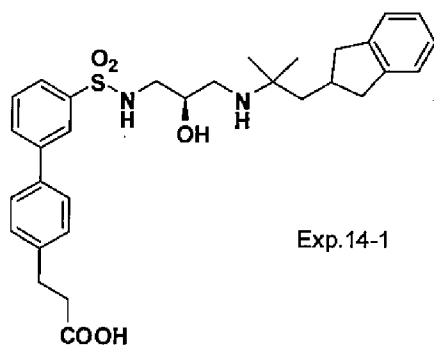
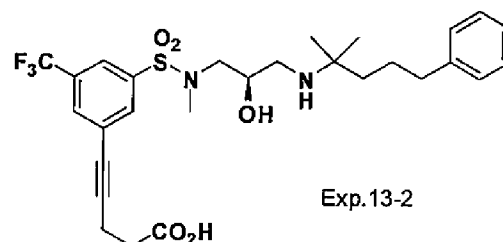
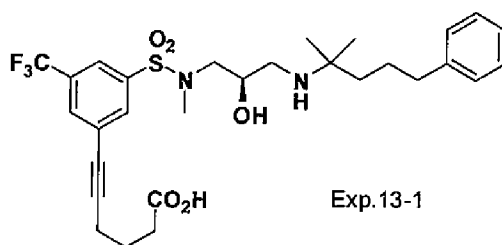
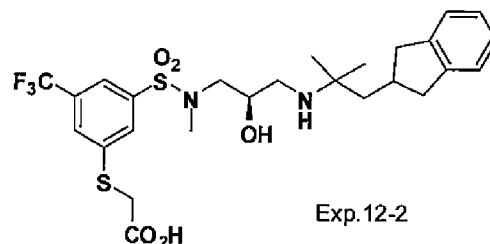
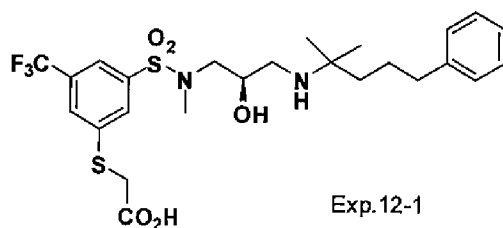
実施例１４－１工程Ｄおよび工程Ｅに準じて、実施例１４－１工程Ｃの化合物とｂａ２より表題化合物を得た。

LCMS Method A、保持時間３．０４分、（ES⁺）５２３

以下に、実施例１２－１（Exp. １２－１）及び１２－２（Exp. １２－２）、実施例１３－１（Exp. １３－１）及び１３－２（Exp. １３－２）、並びに実施例１４－１（Exp. １４－１）及び１４－２（Exp. １４－２）の構造を示す。

[0336]

[化22]



[0337] [参考例 1-1] 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-アミン

(工程A) メチル 2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) アセテートの合成

窒素雰囲気下、2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) 酢酸 (Lanc、19.6g、111mmol) をメタノール (100mL) に溶解して氷浴で冷却したものに、攪拌しながら塩化チオニル (9.7mL、133mmol) をゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を取り去り、さらに30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を氷冷した重炭酸ナトリウム水溶液に攪拌しながら少しずつ加えた。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出して得た有機層を水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を濃縮することにより、表題化合物を21.2g得た (収率100%)

）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.50 (2H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.65 (2H, dd, $J=7.2\text{ Hz}$, 15.4 Hz), 2.88 (1H, m), 3.14 (2H, dd, 7.8 Hz , 15.4 Hz), 3.69 (3H, s), 7.1–7.2 (4H, m)

[0338] (工程B) 1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オール合成

窒素雰囲気下、3.0Mメチルリチウムジメトキシエタン溶液 (Ald、89mL、267mmol) を氷浴で冷却したものに、攪拌しながら参考例1-1工程Aの化合物 (21.2g、111mmol) をテトラヒドロフラン (100mL) に溶解したものをゆっくりと滴下した。滴下終了後、氷浴を取り去り、さらに45分間攪拌した。反応終了後、攪拌しながら飽和塩化アンモニウムをゆっくり滴下した。反応混合物を酢酸エチルで1回抽出して得た有機層を水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を濃縮することにより、表題化合物を21.0g得た (収率100%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.30 (6H, s), 1.79 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.5–2.7 (3H, m), 3.0–3.2 (2H, m), 7.1–7.2 (4H, m)

[0339] (工程C) N-(1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-イル) アセトアミド合成

窒素雰囲気下、アセトニトリル (38mL) を氷浴で冷却し、攪拌しながら濃硫酸 (11mL) を加えて45分間攪拌した。引き続き反応溶液を氷冷下で攪拌しながら、参考例1-1工程Bの化合物 (21.0g、110mmol) を氷酢酸 (32mL) に溶解したものを約10分間で滴下した。滴下終了後、氷浴を取り去りさらに45分間攪拌した。反応終了後、反応溶液に氷水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を水で1回、次いで5N水酸化ナトリウム水溶液で1回、最後に飽和食塩水で3回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を濃縮することにより

得られた粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝１：２）により精製し、表題化合物を２０．９ｇ得た（収率８２．３％）。

L C M S M e t h o d B、保持時間１．５６分、（E S +）２３２．２

[0340] （工程D）１－（２，３－ジヒドロ－１H－インデン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－アミンの合成

参考例１－１工程Cの化合物（２０．９ｇ、９０．３mmol）、水酸化カリウム（４０．５ｇ、７２２mmol）、及びエチレングリコール（２２０mL）の混合物を１９０℃で約１日間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却して水を加えた。反応混合物を酢酸エチルで２回抽出し、得られた有機層を水で１回洗浄した。次にこの有機層を１N塩酸で２回抽出し、得られた水層を酢酸エチルで２回洗浄した。この水層に５N水酸化ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルで２回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で２回洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を濃縮することにより、表題化合物を１４．３ｇ得た（収率８３．６％）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) １．１７（６H, s）, １．７１（２H, d, $J=9.2\text{ Hz}$ ）, ２．５－２．７（３H, m）, ３．０５－３．１５（２H, m）, ７．１－７．２（４H, m）

[0341] [参考例１－２～８]

参考例１－１に準じて、対応するカルボン酸より合成した。なお、参考例６は対応するエステルより参考例１－１工程B～Dに準じて合成した。

[0342] [参考例１－９] ５－（２－フルオロフェニル）－２－メチルペンタン－２－アミン

（工程A）２－（２－フルオロフェニル）アセトアルデヒドの合成

窒素雰囲気下、２－（２－フルオロフェニル）エタノール（Ald, １．０g）をジクロロメタン（KANTO, ２０mL）に溶解し、Dess-Martin試薬（Alfa Aesar, ３．６４g）を加え、室温にて３

時間攪拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を減圧濃縮することにより、表題化合物の粗生成物を得た。

[0343] (工程B) 4-(2-フルオロフェニル)-2-ブテン酸エチルの合成

参考例1-9工程Aにより合成した粗化合物を窒素雰囲気下、エタノール(KANTO, 11 mL)に溶解し、ジエチルホスホ酢酸エチル(TCI, 1.7 mL)、ナトリウムエトキシド(WAKO, 3.34 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を減圧濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物(957.4 mg)を得た。

[0344] (工程C) 4-(2-フルオロフェニル)ブタン酸エチルの合成

参考例1-9工程Bにより合成した化合物(957.4 mg)をエタノール(KANTO, 30 mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭(MERCK, 176 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で2時間30分攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物(964.1 mg)を得た。

[0345] (工程D) 5-(2-フルオロフェニル)-2-メチル-2-ペンタノールの合成

参考例1-1工程Bに準じ、参考例1-9工程Cにより合成した化合物より表題化合物の粗生成物(862.8 mg)を得た。

[0346] (工程E) 2-クロロ-N-(5-(2-フルオロフェニル)-2-メチルペンタン-2-イル)アセトアミドの合成

参考例1-9工程Dにより合成した粗生成物(862.8 mg)をクロロアセトニトリル(TCI, 1.04 mL)及び酢酸(KANTO, 0.84 mL)に溶解させ、氷冷下で攪拌しながら濃硫酸(WAKO, 0.25 mL)を滴下した。室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を減圧濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物（1.11g）を得た。

[0347] （工程F）5-（2-フルオロフェニル）-2-メチルペンタン-2-アミンの合成

工程Fで得られた2-クロロ-N-（5-（2-フルオロフェニル）-2-メチルペンタン-2-イル）アセトアミド（1.11g）を酢酸（KANTO, 1.6mL）及びエタノール（KANTO, 8.0mL）に溶解させ、チオウレア（WAKO, 372mg）を加え、100℃で終夜攪拌した。室温まで冷却後、5N NaOH水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。次いで、有機層を水で洗浄し、1N HCl水溶液で抽出した。水層を酢酸エチルで洗浄後、5N NaOH水溶液を加え塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、反応溶液を濃縮することにより、表題化合物（167.3mg）を得た。

[0348] [参考例1-10~12]

参考例1-9に準じて対応するアルコールより合成した。

[0349] [参考例1-13]

参考例1-1工程B~Dに準じて、対応するエステルより合成した。

[0350] [参考例1-14~16]

参考例1-1に準じて対応するカルボン酸より合成した。

[0351] [参考例1-17] 2-メチル-5-（ピリジン-2-イル）ペンタン-2-アミン

文献（J. Med. Chem., 1987, Vol. 30, No. 1, 185-193）および文献（J. Med. Chem., 1989, Vol. 32, No. 8, 1820-1835）に準じて、2-ブロモピリジン（WAKO, 2.0g）から表題化合物（530.6mg）を得た。

[0352] [参考例1-18~20]

参考例 1-17 に準じて、対応するピリジン誘導体より合成した。

[0353] [参考例 1-21] 1-(4-エチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-アミン

(工程 A) 1-エチル-4-(2-メチルアリル)ベンゼンの合成

窒素雰囲気下、マグネシウム (WAKO, 263 mg)、ヨウ素 (WAKO, 1 mg) にテトラヒドロフラン (KANTO, 8.1 mL) を加え、1-ブロモ-4-エチルベンゼン (TCI, 2.0 g) のテトラヒドロフラン (KANTO, 5.5 mL) 溶液を加え、室温にて 30 分攪拌した。反応溶液を 0°C に冷却し、ヨウ化銅 (WAKO, 205 mg)、3-クロロ-2-メチル-1-プロペン (WAKO, 1.32 mL) を加え、室温にて 1 時間 30 分攪拌した。反応液を冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、硫酸ナトリウムを加えた。反応混合物を濾過し、減圧濃縮することにより得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題化合物 (500 mg) を得た。

[0354] (工程 B) 1-(4-エチルフェニル)-2-メチルプロパン-2-アミンの合成

参考例 1-1 工程 C および工程 D に準じて、参考例 1-21 工程 A により得られた化合物より表題化合物を得た。

[0355] [参考例 1-22]

参考例 1-1 に準じて、対応するカルボン酸より合成した。

[0356] [参考例 1-23]

参考例 1-21 に準じて、1-ブロモ-4-tert-ブチルベンゼンより合成した。

[0357] [参考例 1-24~26]

参考例 1-1 に準じて、対応するカルボン酸より得た。

[0358] [参考例 1-27]

参考例 1-17 に準じて、対応するピリジン誘導体より合成した。

[0359] [参考例 1-28~30]

参考例 1-1 に準じて、対応するカルボン酸より得た。

[0360] [参考例 1-31]

(工程 A) 5-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチル-2-ペンタノールの合成

文献 (J. Fluorine Chem., 2003, 124, 159-168) に準じて、2-メチル-5-(チオフェン-2-イル)-2-ペンタノール (2.0 g) から、表題化合物 (221.6 mg) を得た。

[0361] (工程 B) 5-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-2-メチルペンタン-2-アミンの合成

参考例 1-9 工程 E および工程 F に準じて、参考例 1-31 工程 A により得られた化合物より得た。

[0362] [参考例 1-32]

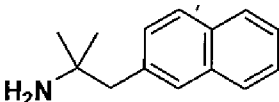
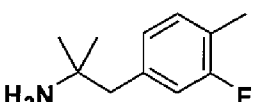
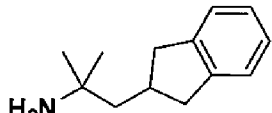
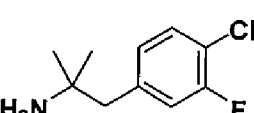
参考例 1-9 に準じて、対応するアルコールより得た。

[0363] [参考例 1-33]

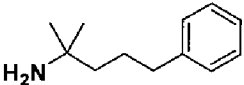
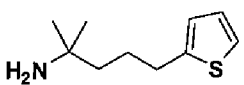
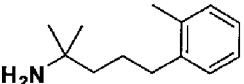
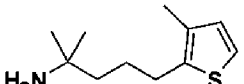
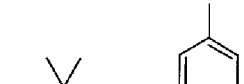
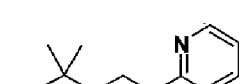
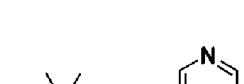
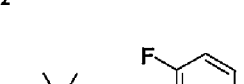
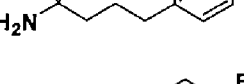
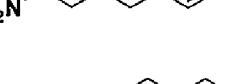
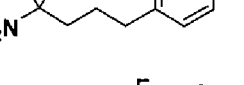
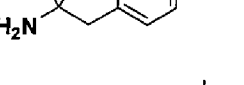
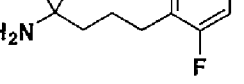
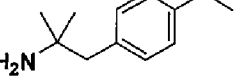
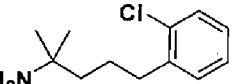
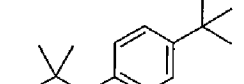
参考例 1-17 に準じて、対応するピリジン誘導体より合成した。

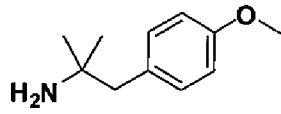
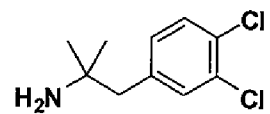
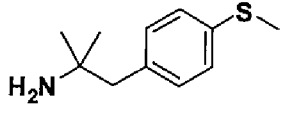
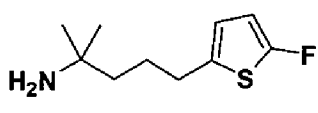
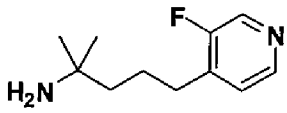
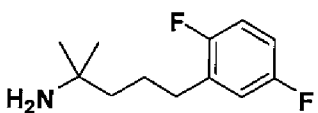
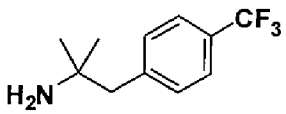
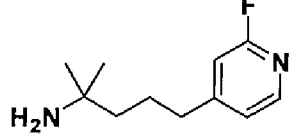
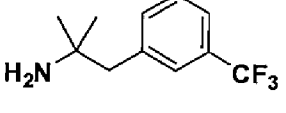
参考例 1-1 ~ 33 の構造を表 12 及び表 13 に示す。(表 12 中、参考例 1-1 ~ 参考例 1-4 を、それぞれ、am1 ~ am4 として示し、表 13 中、参考例 1-5 ~ 参考例 1-33 を、それぞれ、am5 ~ am33 として示した。)

[0364] [表12]

AM	Str.	AM	Str.
am1		am3	
am2		am4	

[0365] [表13]

AM	Str.	AM	Str.
am5		am15	
am6		am16	
am7		am17	
am8		am18	
am9		am19	
am10		am20	
am11		am21	
am12		am22	
am13		am23	
am14		am24	

AM	Str.	AM	Str.
am25		am30	
am26		am31	
am27		am32	
am28		am33	
am29			

[0366] [参考例 2-1]

3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチル (b a 9)

(工程 A) 4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メチルの合成

4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸 (WAKO, 1.0 g) をメタノール (10 mL) に溶解し、濃硫酸 (10 滴) を加え 3 時間還流した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、表題化合物 (618 mg) を得た。

[0367] (工程 B) 3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)安息香酸メチルの合成

参考例 2-1 工程 A により合成した 4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸メ

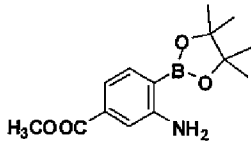
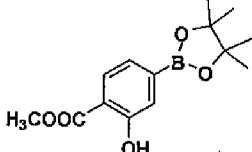
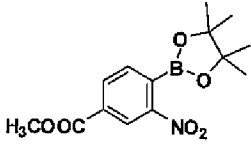
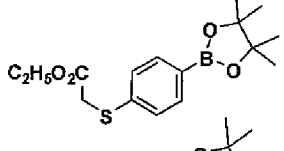
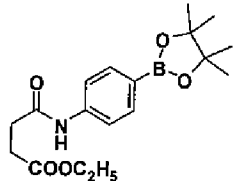
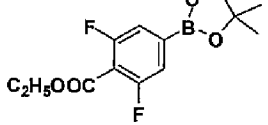
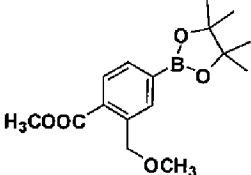
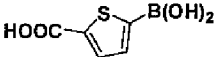
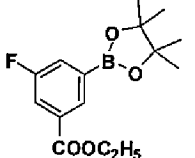
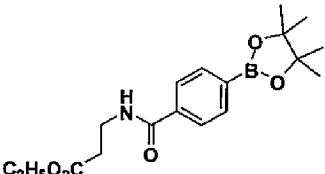
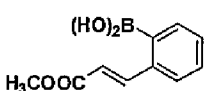
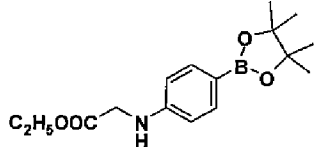
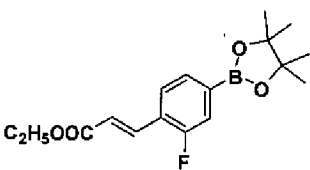
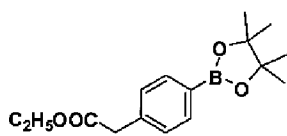
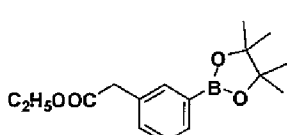
チル（618mg）をジメチルスルホキシド（15mL）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボラン（Ald, 673mg）、ビス1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノフェロセン）パラジウム（II）ジクロリド・塩化メチレン錯体（Ald, 216mg）、酢酸カリウム（WAKO, 780mg）を加え、80℃で3時間攪拌した。反応液を冷却し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（377mg）を得た。

[0368] 表14および表15に示すボロン酸エステル（ba1～ba72）のうち、Sp1欄にIM2-1と記載したものは参考例2-1の工程AおよびBに準じて、対応するカルボン酸またはエステルより調製した。

[0369]

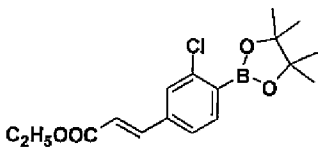
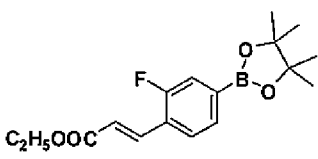
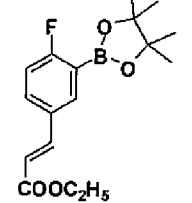
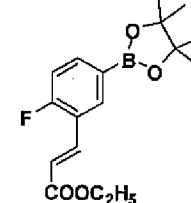
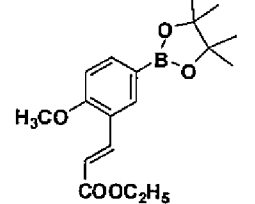
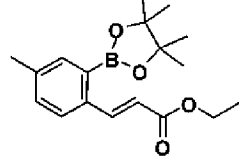
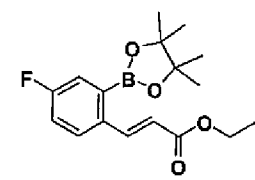
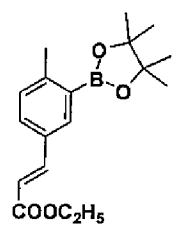
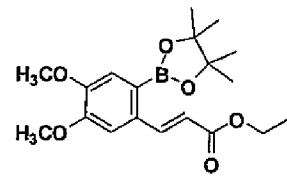
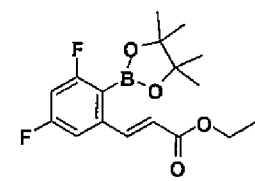
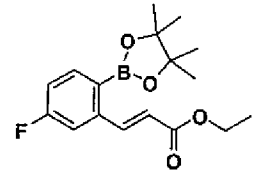
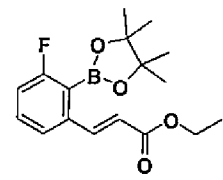
[表14]

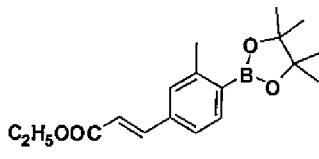
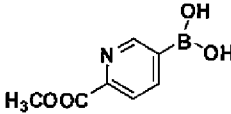
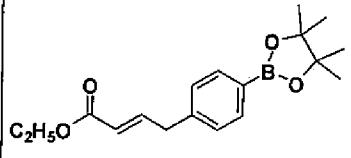
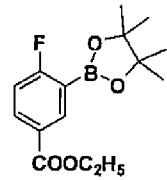
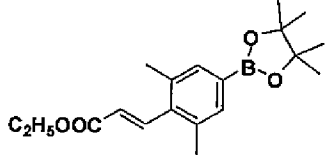
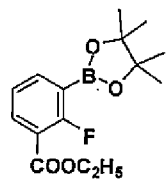
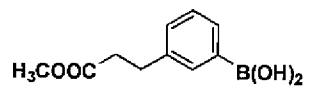
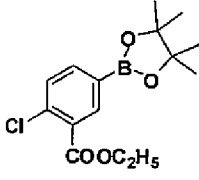
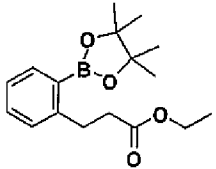
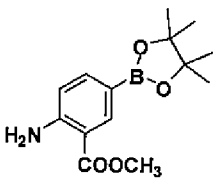
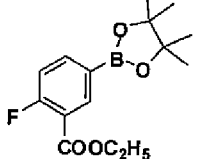
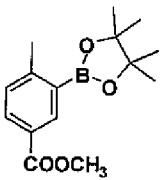
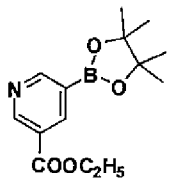
BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba1		WAKO	ba9		IM2-1
ba2		WAKO	ba10		IM2-1
ba3		WAKO	ba11		Combi
ba4		IM2-1	ba12		Combi
ba5		IM2-1	ba13		Combi
ba6		IM2-1	ba14		IM2-1
ba7		IM2-1	ba15		IM2-1
ba8		IM2-1			

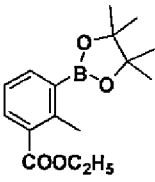
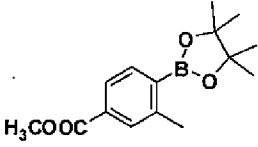
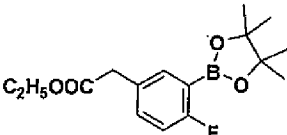
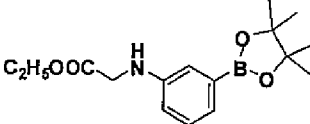
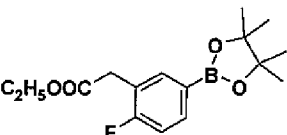
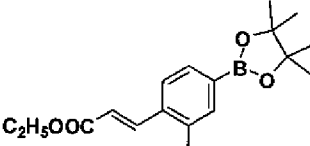
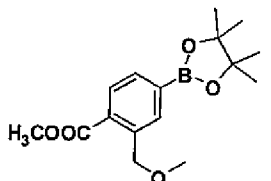
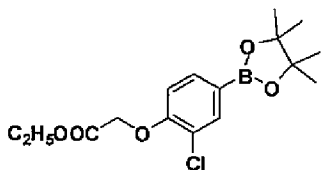
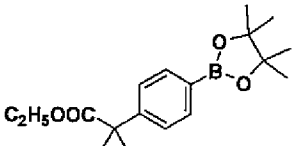
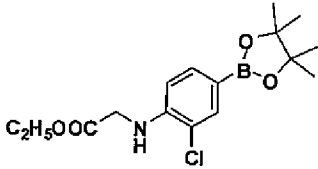
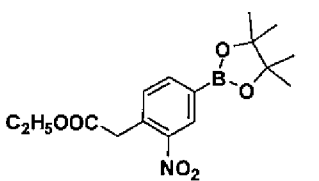
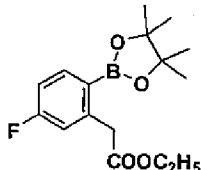
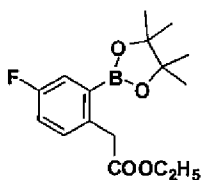
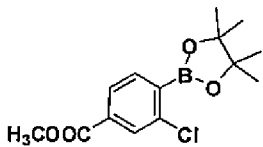
BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba16		IM2-1	ba23		IM2-1
ba17		IM2-1	ba24		IM2-1
ba18		IM2-1	ba25		IM2-1
ba19		IM2-1	ba26		Frontier
ba20		IM2-1	ba27		IM2-1
ba21		Combi	ba28		IM2-1
ba22		IM2-1	ba29		IM2-1
			ba30		IM2-1

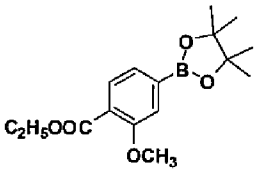
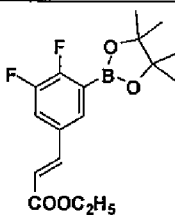
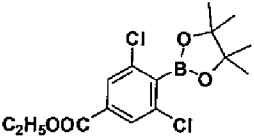
[0370]

[表15]

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba31		IM2-1	ba37		IM2-1
ba32		IM2-1	ba38		IM2-1
ba33		IM2-1	ba39		IM2-1
ba34		IM2-1	ba40		IM2-1
ba35		IM2-1	ba41		IM2-1
ba36		IM2-1	ba42		IM2-1

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba43		IM2-1	ba50		Combi
ba44		IM2-1	ba51		IM2-1
ba45		IM2-1	ba52		IM2-1
ba46		Combi	ba53		IM2-1
ba47		IM2-1	ba54		IM2-1
ba48		IM2-1	ba55		IM2-1
ba49		Frontier			

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba56		IM2-1	ba63		IM2-1
ba57		IM2-1	ba64		IM2-1
ba58		IM2-1	ba65		IM2-1
ba59		IM2-1	ba66		IM2-1
ba60		IM2-1	ba67		IM2-1
ba61		IM2-1	ba68		IM2-1
ba62		IM2-1	ba69		IM2-1

BA	Str.	Spl	BA	Str.	Spl
ba70		IM2-1	ba72		IM2-1
ba71		IM2-1			

[0371] [試験例 1]

ヒトカルシウム感知受容体 (CaSR) を安定発現する HEK293 細胞 (HEK293/hCaSR 細胞) を使用した。HEK293/hCaSR 細胞を培養液 [0.5 mg/mL のジェネティシン、50 単位/mL のペニシリン及び 50 µg/mL のストレプトマイシン並びに 10% のウシ胎児血清 (FBS) を含有する DMEM 培地 (以上、インビトロジェン社製)] を使用して、セミコンフルエントになるまで 5% 二酸化炭素ガスを満たした 37°C インキュベータ内にて培養を行った。

[0372] 培養した細胞を予め 37°C に保温しておいたリン酸緩衝液生理食塩水 (PBS (-)、大日本住友製薬社製) にて洗浄後、10 mM のエチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含有する PBS (-) を加えて 37°C インキュベータ内で 10 分間保温後に培養液を加えて細胞を剥がし、細胞懸濁液を遠沈管に回収した。細胞を 1,500 rpm にて 3 分間の遠心で回収後、0.2% の Pluronic F-127 (Molecular Probes 社製) 及び 5 µM の Fura2-AM (同仁化学研究所製) を含有する Ca アッセイバッファー [20 mM の HEPES 緩衝液 (pH 7.4)、115 mM の塩化ナトリウム、5.4 mM の塩化カリウム、0.8 mM の塩化マグネシウム、0.8 mM の塩化カルシウム、13.8 mM の D (+)-グルコース (以上、和光純薬工業社製) 及び 0.1% のウシ血清アルブミン (SIGMA 社製)] に細胞密度が 5×10^6 個/mL となるように懸濁した。37°C で

30分間保温後、細胞をCaアッセイバッファーで2回洗浄後にCaアッセイバッファーに細胞密度が 1×10^6 個/ $60 \mu\text{L}$ となるように懸濁した。細胞懸濁液を96ウェルUVマイクロプレート（コーニング社製）に1ウェル当たり $60 \mu\text{L}$ 分注し、細胞プレートとした。

[0373] Caアッセイバッファーで試験化合物を終濃度の5倍に希釈調製し96ウェル丸底マイクロプレート（コーニング社製）に1ウェル当たり $80 \mu\text{L}$ ずつ分注したサンプルプレート、また7.5mMの塩化カルシウムを含有するCaアッセイバッファー（リガンド溶液）を96ウェル丸底マイクロプレートに1ウェル当たり $80 \mu\text{L}$ ずつ分注したリガンドプレート、及び細胞プレートを予め電源を入れて庫内を 37°C に保温しておいたFunctional Drug Screening System (FDSS) 4000（浜松ホトニクス社製）にセットし、以下の通り測定を行った。細胞プレートを180秒間保温後、2秒間隔で蛍光強度の測定（励起波長； 340 nm 及び 380 nm 、測定波長； 500 nm ）を開始した。40秒間の測定後、サンプルプレートから $20 \mu\text{L}$ の試験化合物液を細胞プレートに添加して引き続き160秒間の測定を行った後、リガンドプレートから $20 \mu\text{L}$ のリガンド溶液を細胞プレートに添加して引き続き100秒間の測定を行った。

[0374] 細胞内Ca変化量は、リガンド溶液添加後の 340 nm と 380 nm の励起で得られる蛍光強度比（ 340 nm 励起時の蛍光強度/ 380 nm 励起時の蛍光強度）の最大値と、リガンド溶液添加前の蛍光強度比の差をピーク高として表現した。また、試験化合物液として化合物を含まないCaアッセイバッファーを用いて測定したピーク高を阻害率0%、さらにリガンド溶液として塩化カルシウムを含まないCaアッセイバッファーを用いて測定したピーク高を阻害率100%として各試験化合物の阻害率（CaSRアンタゴニスト活性）を計算した。

[0375] 試験化合物（化合物番号：Exp. 3-5、Exp. 3-8、Exp. 3-10、Exp. 3-23、Exp. 3-30、Exp. 3-48、Exp. 3-49、Exp. 3-50、Exp. 3-53、Exp. 3-54、E

x p. 3-55、Exp. 3-58、Exp. 3-59、Exp. 3-60
) は、細胞内CaアッセイによるIC₅₀値が0.3 μM以下である。さらに別の試験化合物（化合物番号：Exp. 3-1、Exp. 3-6、Exp. 3-7、Exp. 3-9、Exp. 3-11、Exp. 3-12、Exp. 3-14、Exp. 3-15、Exp. 3-17、Exp. 3-19、Exp. 3-21、Exp. 3-22、Exp. 3-24、Exp. 3-25、Exp. 3-26、Exp. 3-27、Exp. 3-28、Exp. 3-29、Exp. 3-31、Exp. 3-33、Exp. 3-35、Exp. 3-39、Exp. 3-40、Exp. 3-46、Exp. 3-47、Exp. 3-51、Exp. 3-52、Exp. 3-56、Exp. 3-57、Exp. 3-67、Exp. 3-81、Exp. 3-86）は、細胞内CaアッセイによるIC₅₀値が1.0~0.3 μMである。更に別の試験化合物（化合物番号：Exp. 3-13、Exp. 3-16、Exp. 3-18、Exp. 3-20、Exp. 3-32、Exp. 3-34、Exp. 3-36、Exp. 3-43、Exp. 3-44、Exp. 3-63、Exp. 3-71、Exp. 3-76、Exp. 3-78、Exp. 3-84、Exp. 3-85、Exp. 3-87、Exp. 3-90、Exp. 3-91）は、細胞内CaアッセイによるIC₅₀値が3.0~1.0 μMである。

[0376] 試験化合物（化合物番号：Exp. 3-92、Exp. 3-93、Exp. 3-106、Exp. 3-114、Exp. 3-116、Exp. 3-124、Exp. 3-126、Exp. 3-128、Exp. 3-130、Exp. 3-133、Exp. 3-140、Exp. 3-147、Exp. 3-154、Exp. 3-178、Exp. 3-180、Exp. 3-185、Exp. 3-187、Exp. 3-193、Exp. 3-197、Exp. 3-201、Exp. 3-203~205、Exp. 3-213、Exp. 3-220、Exp. 3-223、Exp. 3-228、Exp. 3-231、Exp. 5-16、Exp. 5-18、Exp. 5-21、Exp. 5-23、Exp. 5-29、Exp. 5-30、Exp. 5-58、Ex

p. 5-59、Exp. 5-62、Exp. 5-74、Exp. 5-77、
Exp. 6-1、Exp. 6-6、Exp. 8-1、Exp. 8-5、Exp.
8-24、Exp. 9-55、Exp. 9-56、Exp. 9-73、
Exp. 9-75、Exp. 9-82~85、Exp. 9-89、Exp.
9-90、Exp. 9-92、Exp. 9-98~101、Exp. 9-1
13~115、Exp. 9-118~121、Exp. 9-123~125
、Exp. 9-132~134、Exp. 9-138~140、Exp. 9
-142~146、Exp. 9-148~153、Exp. 9-155~1
59、Exp. 9-161、Exp. 9-163~168、Exp. 9-1
73、Exp. 9-179、Exp. 9-180、Exp. 10-14、E
xp. 11-1、Exp. 14-2) は、細胞内CaアッセイによるIC₅₀
値が0.3 μ M以下である。さらに別の試験化合物(化合物番号: Exp.
3-98、Exp. 3-99、Exp. 3-101、Exp. 3-102、
Exp. 3-105、Exp. 3-108、Exp. 3-113、Exp.
3-115、Exp. 3-117、Exp. 3-118、Exp. 3-12
0、Exp. 3-122、Exp. 3-123、Exp. 3-127、Exp.
3-129、Exp. 3-132、Exp. 3-135、Exp. 3-
136、Exp. 3-138、Exp. 3-139、Exp. 3-141~
146、Exp. 3-148~150、Exp. 3-157、Exp. 3-
160~164、Exp. 3-166、Exp. 3-168~176、Exp.
3-179、Exp. 3-186、Exp. 3-195、Exp. 3-
202、Exp. 3-207、Exp. 3-209、Exp. 3-210、
Exp. 3-212、Exp. 3-214~217、Exp. 3-222、
Exp. 3-224、Exp. 3-226、Exp. 3-227、Exp.
3-229、Exp. 3-230、Exp. 5-13~15、Exp. 5-
19、Exp. 5-20、Exp. 5-22、Exp. 5-24~28、E
xp. 5-31、Exp. 5-32、Exp. 5-36、Exp. 5-37
、Exp. 5-39~41、Exp. 5-45、Exp. 5-53、Exp

. 5-55~57、Exp. 5-60、Exp. 5-61、Exp. 5-63、Exp. 5-66、Exp. 5-68、Exp. 5-69、Exp. 5-71、Exp. 5-73、Exp. 5-76、Exp. 5-80、Exp. 5-82~85、Exp. 6-2、Exp. 6-3、Exp. 6-5、Exp. 6-7、Exp. 7-2、Exp. 8-3、Exp. 8-4、Exp. 8-6、Exp. 8-9~12、Exp. 8-15、Exp. 8-16、Exp. 8-18、Exp. 8-24、Exp. 9-1、Exp. 9-3、Exp. 9-4、Exp. 9-8、Exp. 9-9、Exp. 9-12~15、Exp. 9-18~20、Exp. 9-28、Exp. 9-29、Exp. 9-32、Exp. 9-36、Exp. 9-57、Exp. 9-58、Exp. 9-64~67、Exp. 9-69~72、Exp. 9-77、Exp. 9-78、Exp. 9-81、Exp. 9-91、Exp. 9-95、Exp. 9-96、Exp. 9-103、Exp. 9-106~108、Exp. 9-111、Exp. 9-112、Exp. 9-116、Exp. 9-117、Exp. 9-122、Exp. 9-126~131、Exp. 9-135~137、Exp. 9-141、Exp. 9-160、Exp. 9-162、Exp. 9-171、Exp. 9-172、Exp. 9-174、Exp. 10-1、Exp. 10-5、Exp. 10-8、Exp. 10-13、Exp. 10-16、Exp. 10-23~25、Exp. 10-29~32、Exp. 11-8、Exp. 11-9、Exp. 11-11~14、Exp. 14-1) は、細胞内CaアッセイによるIC₅₀値が1.0~0.3 μ Mである。更に別の試験化合物(化合物番号: Exp. 3-95~97、Exp. 3-100、Exp. 3-103、Exp. 3-109、Exp. 3-112、Exp. 3-119、Exp. 3-121、Exp. 3-125、Exp. 3-131、Exp. 3-137、Exp. 3-151、Exp. 3-153、Exp. 3-155、Exp. 3-156、Exp. 3-165、Exp. 3-177、Exp. 3-183、Exp. 3-189、Exp. 3-191、Exp. 3-192、Exp. 3-194

、Exp. 3-199、Exp. 3-200、Exp. 3-208、Exp. 3-211、Exp. 3-218、Exp. 3-221、Exp. 5-2~9、Exp. 5-11~12、Exp. 5-17、Exp. 5-33~35、Exp. 5-38、Exp. 5-42~44、Exp. 5-46~52、Exp. 5-54、Exp. 5-64、Exp. 5-65、Exp. 5-67、Exp. 5-81、Exp. 7-1、Exp. 8-2、Exp. 8-19、Exp. 9-2、Exp. 9-31、Exp. 9-76、Exp. 9-86、Exp. 9-87、Exp. 9-94、Exp. 9-97、Exp. 9-102、Exp. 9-104、Exp. 9-105、Exp. 9-110、Exp. 9-173、Exp. 9-175~178、Exp. 10-9、Exp. 10-12、Exp. 10-21、Exp. 10-26、Exp. 10-27、Exp. 11-7) は、細胞内CaアッセイによるIC₅₀値が3.0~1.0 μ Mである。

[0377] [試験例2]

化合物の細胞毒性を、ヒト前骨髄性白血病細胞HL-60を使って評価した。

HL-60は、10% ウシ胎児血清 (GIBCO)、30mg/L カナマイシン (GIBCO) 含有RPMI 1640培地 (GIBCO) で継代培養し、試験時、 6.4×10^5 細胞/mLに調整したHL-60細胞懸濁液を50 μ L/ウェルずつ、96ウェルプレートに播種した。

Exp. 3-5、Exp. 3-6、Exp. 3-8、Exp. 3-30、Exp. 3-31、Exp. 3-49、およびExp. 3-57の各化合物を10mM濃度でDMSOに溶解し、さらに最終濃度の2倍濃度となるように10%ウシ胎児血清、30mg/Lカナマイシン含有RPMI 1640培地で希釈し、これを50 μ L/ウェルずつHL-60細胞懸濁液に添加・混和して5% CO₂インキュベーター中で培養した。化合物の最終濃度は10~100 μ Mとした。

化合物添加24時間後、Alamar Blue試薬 (BIOSOURCE

）を $10 \mu\text{L}$ / ウェルずつ添加し、さらに4時間培養。蛍光プレートリーダー（励起波長： 544 nm 、測定波長： 590 nm ）を用いて各試料の蛍光を測定した。細胞生存率は以下に示す計算式によって算出した。

$$\text{細胞生存率 (\%)} = (S - B) / (N - B) \times 100$$

S = 化合物で処理した細胞における蛍光強度

N = DMSOのみで処理した細胞における蛍光強度

B = Blankでの蛍光強度

[0378] 次いで各化合物濃度の細胞生存率のうち、50%阻害濃度（ IC_{50} ）の前後2濃度の細胞生存率を用いて2点検量線を作成し、Excelグラフ（Microsoft社）より50%阻害濃度（ IC_{50} ）を算出した。評価した化合物はいずれも IC_{50} が $30 \mu\text{M}$ 以上の低い細胞毒性を示し、安全な化合物であることが確認された。

[0379] [試験例3]

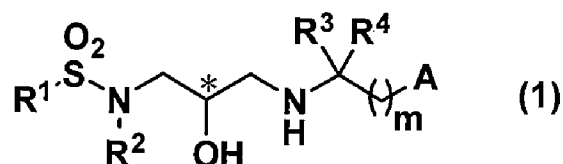
Exp. 3-49、Exp. 3-57、Exp. 3-93、Exp. 3-95、Exp. 3-102、Exp. 3-106、Exp. 8-5、Exp. 10-1、およびExp. 10-25の化合物を1~20% DMSO、5% Cremophor EL、10~40% PEG300などを含む生理食塩水または蒸留水に、溶解または懸濁し、7週齢から10週齢のSD-IGS雄性ラット（日本チャールス・リバー株式会社）に、 $0.1 \sim 100 \text{ mg/kg}$ の用量を静脈内投与（尾静脈または大腿静脈）または経口投与した。その後、経時的に鎖骨下静脈から採血し血清を分離後、血中PTH濃度をRat Intact PTH ELISA Kit（Immutopics社製）にて測定し、血中PTH濃度増加作用を評価した。評価した化合物は、静脈内投与の場合、5分後に正常値の2倍以上にPTH濃度を増加させ、30分後には正常値まで低下させる事を確認した。PTH濃度の増加は化合物の投与量に依存的であった。また化合物を投与されたラットでは、死亡または異常所見を示した個体は認められず、これら化合物の安全性が確認

された。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（1）：

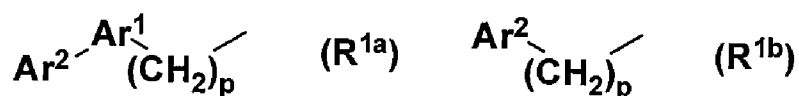
[化23]



[式中、Aは置換されてもよいアリール基を示し；

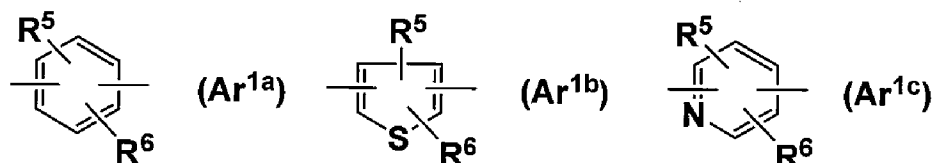
R¹は下記一般式（R^{1a}）および（R^{1b}）：

[化24]



[一般式（R^{1a}）、および（R^{1b}）中、Ar¹は下記一般式（Ar^{1a}）、（Ar^{1b}）または（Ar^{1c}）：

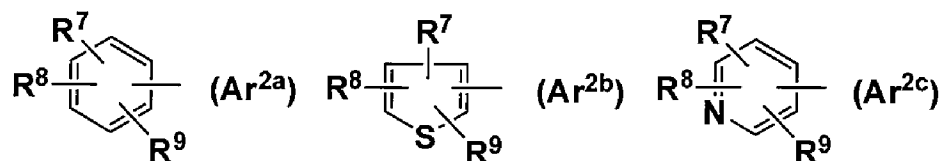
[化25]



[式中R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、またはシアノ基を示す。]を示し；

Ar²は下記一般式（Ar^{2a}）、（Ar^{2b}）、または（Ar^{2c}）：

[化26]



[式中R⁷およびR⁸はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級ア

ルコキシ基、置換されてもよいアミノ基、ニトロ基、シアノ基、 SOCH_3 基、 SO_2CH_3 基、低級アシル基、または R^7 と R^8 が一つになって $-\text{COOCH}_2-$ または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ を示し；

R^9 は水素原子または $-\text{J}-\text{COOR}^{10}$ を示し；Jは共有結合、炭素数1から5までのいずれかである置換されてもよいアルキレン、炭素数2から5までのいずれかである置換されてもよいアルケニレン、または炭素数2から5までのいずれかである置換されてもよいアルキニレンを示し、該アルキレン、アルケニレン、アルキニレンは化学的に許容される任意の1つの炭素原子が酸素原子、硫黄原子、 NR^{11} 、 CONR^{11} 、または NR^{11}CO に置換されてもよく； R^{11} は水素原子、低級アルキル基を示し； R^{10} は水素原子または低級アルキル基を示す。]を示し；

pは0または1を示す。]を示し；

R^2 は水素原子または低級アルキル基を示し；

R^3 および R^4 はそれぞれ独立して低級アルキル基または一つになって炭素数2から6のいずれかであるアルキレンを示し；

*は不斉炭素を示し；

mは1～3の整数を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] Aが置換されてもよいフェニル、置換されてもよいチオフェン-イル、ナフタレン-2-イル、または2,3-ジヒドロインデン-2-イルであり、 R^2 、 R^3 および R^4 が、メチル基であり、 $m=1$ である請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項3] Aが、フェニル、置換されてもよいフェニル、置換されてもよいチオフェン-イル、または置換されてもよいピリジン-イルであり、 R^2 、 R^3 および R^4 が、メチル基であり、 $m=3$ である請求項1に記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R^7 および R^8 がそれぞれ独立して水素原子、フッ素原子、塩素原

子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基またはトリフルオロメトキシ基である請求項 1～3 のうちいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

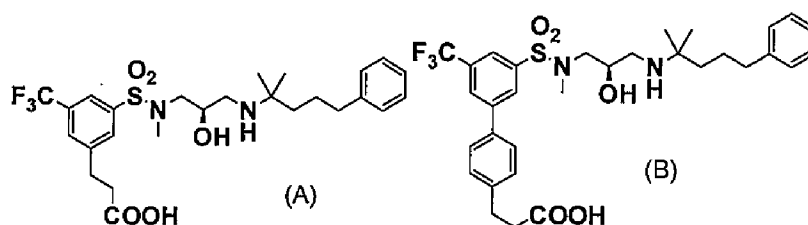
[請求項5] R^9 が $CH_2CH_2COOR^{10}$ 、 $CH_2CH_2CH_2COOR^{10}$ または $CH=CHCOOR^{10}$ である請求項 1～4 のうちいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

[請求項6] R^1 が(R^{1a})であり、 $p=0$ であり、 Ar^1 が(Ar^{1a})または(Ar^{1b})であり、 R^5 が水素原子または塩素原子であり、 R^6 フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である、請求項 1～5 のうちいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

[請求項7] R^1 が(R^{1b})であり、 $p=0$ であり、 Ar^2 が(Ar^{2a})または(Ar^{2b})であり、 R^7 が水素原子、塩素原子、またはフッ素原子であり、 R^8 がフッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、またはトリフルオロメトキシ基である、請求項 1～5 のうちいずれか 1 項に記載の化合物またはその塩。

[請求項8] 下記 (A) または (B) の式で表される化合物またはその塩。

[化27]



[請求項9] 請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又は薬学上許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

[請求項10] PTH分泌促進剤である請求項 9 に記載の医薬。

[請求項11] 骨疾患の予防及び／又は治療のために用いる請求項 9 に記載の医薬。

。

[請求項12] 骨疾患が原発性骨粗鬆症及び／又は続発性骨粗鬆症である請求項 1

1に記載の医薬。

[請求項13] 骨疾患が骨折及び／又は再骨折である請求項11に記載の医薬。

[請求項14] 骨疾患が、骨軟化症、線維性骨炎、無形成骨、透析性骨症、副甲状腺機能低下症、多発性骨髄腫などの腫瘍に起因する骨量減少症、ステロイドなどの薬剤投与に起因する骨量減少症、炎症に起因する骨量減少症及び関節炎、歯周病、癌骨転移、高カルシウム血症、骨ページェット病、硬直性脊椎炎、骨形成不全症、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損など）、慢性関節リウマチ、変形性関節症、又は関節組織の破壊である請求項11に記載の医薬。

[請求項15] 外科的医療行為の際の、骨再生促進のために用いる請求項9に記載の医薬。

[請求項16] 外科的医療行為が骨修復術及び／又は骨再建術である請求項15に記載の医薬。

[請求項17] 外科的医療行為が、関節置換術、脊柱管修復術（脊椎融合術、脊柱管固定術、後方腰椎椎体間固定術（PLIF）、後側方腰椎固定術（PLF）、経椎間孔腰椎椎体間固定術（TLIF）など）、脊柱管拡大術、骨切り術、骨延長術、歯科再建術、頭蓋欠損補填術、頭蓋形成術、骨性支持による腸骨スペーサー固定術、異種間骨移植術、同種間骨移植術、自家骨移植術、骨移植代替療法、原発性悪性腫瘍、又は骨転移巣の外科摘出後の骨修復術若しくは骨再建術である請求項15に記載の医薬。

[請求項18] 血中PTH濃度を増加させることによって改善し得る疾患の予防及び／又は治療のために用いる請求項10に記載の医薬。

[請求項19] 血中PTH濃度を増加させることによって改善し得る疾患が、特発性副甲状腺機能低下症、変形性脊椎症、好中球減少症、血小板減少症、疥癬、脱毛症である請求項18に記載の医薬。

[請求項20] 請求項1から8のいずれか1項に記載の化合物又は薬学上許容されるその塩を有効成分として含むカルシウム感知受容体アンタゴニスト

o

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/060060

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C311/18, A61K31/18, A61K31/195, A61K31/196, A61K31/197, A61K31/198, A61K31/216, A61K31/235, A61K31/381, A61K31/44, A61K31/4436, A61P5/20, A61P17/00, A61P17/14, A61P19/00, A61P19/10, C07C311/29, C07C311/41,

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

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 10-500938 A (Vertex Pharmaceuticals Inc.), 27 January, 1998 (27.01.98), Example 6 & US 6127372 A & EP 749421 A & WO 1995/024385 A1	1 2-20
A	JP 2006-501282 A (Elan Pharmaceuticals, Inc.), 12 January, 2006 (12.01.06), & US 2006/0128786 A1 & EP 1542964 A & WO 2004/029019 A2	1-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 August, 2009 (17.08.09)

Date of mailing of the international search report
01 September, 2009 (01.09.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/060060

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07C311/18(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i,
A61K31/196(2006.01)i, A61K31/197(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i,
A61K31/216(2006.01)i, A61K31/235(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4436(2006.01)i, A61P5/20(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i,
A61P19/10(2006.01)i, C07C311/29(2006.01)i, C07C311/41(2006.01)i,
C07D213/36(2006.01)i, C07D213/55(2006.01)i, C07D213/79(2006.01)i,
C07D213/83(2006.01)i, C07D333/24(2006.01)i, C07D333/34(2006.01)i,
C07D409/12(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

C07D213/36, C07D213/55, C07D213/79, C07D213/83, C07D333/24, C07D333/34,
C07D409/12

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. C07C311/18, A61K31/18, A61K31/195, A61K31/196, A61K31/197, A61K31/198, A61K31/216, A61K31/235, A61K31/381, A61K31/44, A61K31/4436, A61P5/20, A61P17/00, A61P17/14, A61P19/00, A61P19/10, C07C311/29, C07C311/41, C07D213/36, C07D213/55, C07D213/79, C07D213/83, C07D333/24, C07D333/34, C07D409/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 9 年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 10-500938 A（バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド）1998.01.27, 実施例6 & US 6127372 A & EP 749421 A & WO 1995/024385 A1	1 2-20
A	JP 2006-501282 A（イーラン ファーマスーティカルズ、インコーポレイテッド）2006.01.12, & US 2006/0128786 A1 & EP 1542964 A & WO 2004/029019 A2	1-20

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 8 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

0 1 . 0 9 . 2 0 0 9

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

本堂 裕司

4 H

9 0 4 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 4 3

発明の属する分野の分類

C07C311/18(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/195(2006.01)i,
A61K31/196(2006.01)i, A61K31/197(2006.01)i, A61K31/198(2006.01)i,
A61K31/216(2006.01)i, A61K31/235(2006.01)i, A61K31/381(2006.01)i,
A61K31/44(2006.01)i, A61K31/4436(2006.01)i, A61P5/20(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/14(2006.01)i, A61P19/00(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, C07C311/29(2006.01)i,
C07C311/41(2006.01)i, C07D213/36(2006.01)i, C07D213/55(2006.01)i,
C07D213/79(2006.01)i, C07D213/83(2006.01)i, C07D333/24(2006.01)i,
C07D333/34(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i