

(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
2022年1月20日(20.01.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/014707 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61K 48/00 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 27/06 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) G01N 33/50 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/026829

(22) 国際出願日: 2021年7月16日(16.07.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

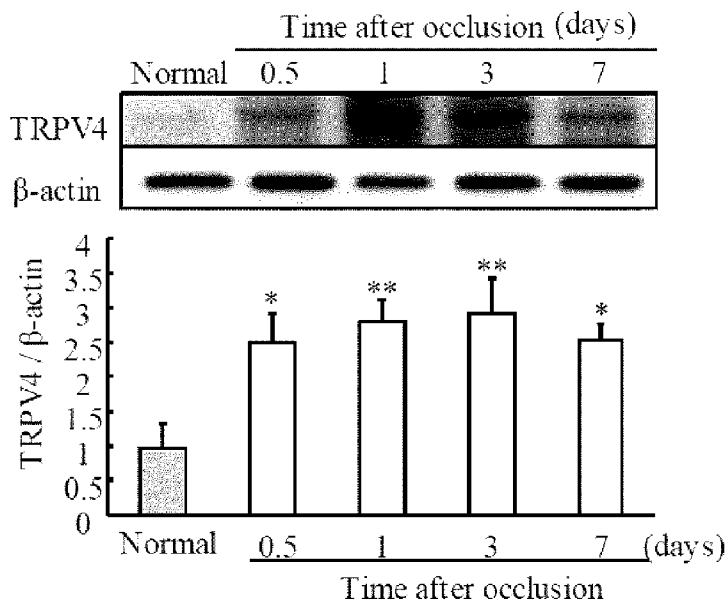
(30) 優先権データ:
63/052,572 2020年7月16日(16.07.2020) US

(71) 出願人: ラクオリア創薬株式会社(RAQUALIA PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒4500003 愛知県名古屋市中村区名駅南一丁目21番19号 Aichi (JP).

(72) 発明者: 大原 健太郎 (OHARA Kentaro); 〒4500003 愛知県名古屋市中村区名駅南一丁目21番19号 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP). 渡邊 修造(WATANABE Shuzo); 〒4500003 愛知県名古屋市中村区名駅南一丁目21番19号 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP). 原 英彰(HARA Hideaki); 〒6308002 奈良県奈良市二条町3-4-25 Nara (JP). 嶋澤 雅光(SHIMAZAWA Masamitsu); 〒5020816 岐阜県岐阜市道三町6番地304 Gifu (JP).

(54) Title: TRPV4 INHIBITOR AS THERAPEUTIC DRUG FOR EYE DISEASE

(54) 発明の名称: 眼疾患の治療薬としてのTRPV4阻害薬



(57) Abstract: The present invention relates to the use of a compound having TRPV4 inhibitory activity, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing these, in the manufacture of a pharmaceutical product for the prevention or treatment of retinal disease that accompanies vascular disorders or cellular disorders. Further, the invention relates to a method of preventing or treating the aforementioned diseases, involving administering said compound or a pharmaceutical composition containing the same to a human or animal. Said compound, pharmaceutically acceptable salt thereof, or pharmaceutical composition containing these may be used in combination with one or more second active drugs. The invention relates to a kit and a pharmaceutical composition, used for the prevention or treatment of the aforementioned diseases and containing a compound having TRPV4 inhibitory activity or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The invention further relates to a marker for diagnosing diseases usefully treated by said compound,

須軽 英仁(SUGARU Eiji); 〒4500003 愛知県名古屋市中村区名駅南一丁目2番19号 ラクオリア創薬株式会社内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 岩谷 龍(IWATANI Ryo); 〒5300003 大阪府大阪市北区堂島2丁目1番31号 京阪堂島ビル6階 Osaka (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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

and a method for screening drugs that prevent or treat the aforementioned diseases.

(57) 要約: 本発明は、TRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物を、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を予防または治療する医薬品の製造に使用することに関する。また、当該化合物、またはそれらを含む医薬組成物を、ヒトまたは動物に投与することを含む、前記疾患の予防または治療方法に関する。当該化合物、それらの薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物は、1種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせて使用してもよい。前記疾患の予防または治療に用いる、TRPV4阻害活性を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物およびキットに関する。さらに、当該化合物による治療が有用な疾患を診断するマーカー、および前記疾患の予防または治療用薬物のスクリーニング方法に関する。

明 細 書

発明の名称：眼疾患の治療薬としてのTRPV4阻害薬

技術分野

[0001] 本発明はヒトを含む動物の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を予防または治療する薬剤を提供することに関する。より具体的には、TRPV4 (transient receptor potential vanilloid 4: 一過性受容体電位バニロイド4) 阻害活性を有する化合物、または薬学的に許容することのできるその塩、またはそれらを含む医薬組成物を、網膜疾患を予防または治療するための医薬品の製造に使用することに関する。また、当該化合物、または、それらを含む医薬組成物を、ヒトまたは動物に投与することを含む、前記疾患の予防または治療方法に関する。当該化合物、それらの薬学的に許容される塩、またはそれらを含む医薬組成物は、1種類以上の第二の活性薬剤と組み合わせて使用してもよい。前記疾患の予防または治療に用いる、TRPV4阻害活性を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物およびキットに関する。さらに、当該化合物による治療が有用な疾患を診断するマーカー、および前記疾患の予防または治療用薬物のスクリーニング方法に関する。

背景技術

[0002] 血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患は、主に、年齢の上昇、高血圧、心血管疾患、脂質異常症、糖尿病、動脈硬化、喫煙などが原因で起こると考えられる。

血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患は、限定されるものではないが、例えば、血流障害および細胞障害の両方を伴う網膜疾患として、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性、網膜色素変性症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症および緑内障が挙げられる。また、血流障害を伴う網膜疾患としては、高血圧網膜症および黒内障が挙げられ、細胞障害を伴う網膜疾患としては、遺伝性視神経症、網膜剥離、転移性脈絡膜腫瘍、脈絡膜黒色腫および脈絡膜血管腫が挙げられる。

また、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患では広範囲に、血流障害、細胞障害、網膜浮腫および病的な血管新生などの網膜障害の症状が関連している。

[0003] 網膜静脈閉塞症 (Retinal Vein Occlusion: RVO)は、網膜内あるいは視神経乳頭表面の動静脈交叉部で静脈が動脈に圧迫され、網膜静脈血管が閉塞する網膜血管疾患である。RVO 患者の網膜では、浮腫や無灌流領域が形成され、急激な視力低下や視野欠損が引き起こされる。静脈閉塞が起きた場所により、病状に差がある。視神経乳頭とは、視細胞と脳を結ぶ視神経が眼球の奥の方に向かって収束していき、1本の太い束となり、脳へ向かうために、眼球の壁（強膜）を突き抜ける一点のことをいう。網膜の静脈は、網膜全体に枝分かれして広がっている静脈が、眼球の後方にある視神経乳頭で1本に集まって網膜中心静脈となっている。網膜内の静脈の枝が閉塞した場合を網膜静脈分枝閉塞症 (Branch Retinal Vein Occlusion: BRVO) と呼び、静脈の根元が閉塞した場合を網膜中心静脈閉塞症 (Central Retinal Vein Occlusion: CRVO) と呼ぶ。

[0004] 網膜静脈分枝閉塞症 (BRVO) は、主に網膜内の動脈と静脈の交叉部の血栓によって、血流が途絶えることで発病する。静脈が詰まると、血管閉塞やうっ血、または、血液の行く手が阻まれ、末梢側（心臓からより遠い方）の静脈から血液があふれ出す。あふれた血液は、網膜内に広がる眼底出血や、血管から染み出た血液成分が網膜内に溜まり網膜が腫れる網膜浮腫（網膜の腫れ）を起こす。

[0005] 網膜中心静脈閉塞症 (CRVO) は根元の静脈が詰まるので、影響は網膜全体に及ぶ。眼底一面に出血や浮腫が広がり、黄斑（網膜のほぼ中央にある視力の最も鋭敏な部分）にも出血や浮腫が強く起きる。症状は一般に、閉塞部位が視神経乳頭に近いほど重い。

[0006] 網膜静脈閉塞症 (RVO) の視覚障害の最も一般的な原因は、黄斑浮腫であり、体液が網膜内の細胞外空間に蓄積して正常な解剖学的構造を破壊し、機械的圧迫により網膜神経変性を引き起こす可能性がある。また、閉塞部位から

末梢側の毛細血管が詰まってしまい、網膜が虚血状態になると、虚血部分に酸素や栄養を送り込もうと、不適切な新生血管の成長を招く。この新生された血管はもろく出血しやすく、血管新生緑内障、硝子体出血、牽引性網膜剥離などの視力を脅かす合併症につながることが多い。また、閉塞部位の毛細血管が消失して黄斑の血流が再開せず、視細胞が消失すると視力喪失が起こる。

[0007] 網膜静脈閉塞症（RV0）は、網膜血管疾患に起因する視力喪失の2番目に多い原因である。網膜浮腫で、特に黄斑（網膜のほぼ中央にある視力の最も鋭敏な部分）に出血や浮腫があると、視力は極端に低下する。Rogersらの報告によれば、RV0は世界で1640万人の成人が罹患している。RV0に関連する黄斑浮腫の不適切な処置により、視力が有意に喪失され、最終的に失明し得る（非特許文献1）。

[0008] 網膜動脈閉塞症は、網膜に血液を送っている動脈が、塞栓または血栓などによって詰まり、網膜の細胞への血流が途絶えてしまう疾患である。細胞が活動するために必要な酸素や栄養は、血液によって供給されているので、血流が途絶えると、その箇所から先の網膜の細胞が壊死する危険にさらされる。血管の閉塞は、中心動脈に起こることもあれば、その分枝に起こることもあるので、網膜中心動脈閉塞症または網膜動脈分枝閉塞症とも呼ばれる。網膜の神経細胞が虚血状態に耐えられる時間内に動脈が再疎通しなければ、その後で血流が戻っても、神経細胞は機能しない。治療は緊急を要する。

[0009] 高血圧網膜症は、高血圧が原因で網膜に損傷が生じる疾患である。高血圧が網膜の毛細血管に損傷を与えると、血管の壁が厚くなり、血管内を流れる血液の量が減少する。その結果として、網膜へ供給される血液の量が減少し、血液の供給が不足した部分に、網膜の損傷が生じる。高血圧網膜症が進行すると網膜の中に血管から漏れ出た血液成分がにじみ出ることがあり、網膜内に溜まって網膜浮腫が起こる。黄斑に浮腫が起こると、視力が大きく損なわれる。また、網膜内に血流が途絶えた部分（虚血部位）ができ、そこに酸素や栄養を届けようとして、新たな血管が伸びてくる（新生血管）。この血

管は大変もろくて破れやすく、出血が硝子体内に広がる硝子体出血や、出血から網膜剥離に至ることもあり、高度の視力障害が残る可能性が高くなる。症状の進行過程は、後述する糖尿病における増殖網膜症以降の経過とほぼ同じである。高血圧網膜症も増殖網膜症となってしまうと、血圧のコントロールとはあまり関係なく、網膜の疾患として単独に進行する。

[0010] 黒内障は、一時的に片目が見えなくなり、「真っ暗になった」という症状が出現する。しかし、しばらくすると、通常は数秒から数分間で、また見えるようになる。このような一時的に目が見えなくなっても、じきに症状が改善する場合は「血流が一時的に悪くなっていた」がその後に元にもどった状態であるので、「一過性黒内障」と呼ばれる。見え方に影響する血管自体は閉塞しておらず、再発を防ぐためには、動脈硬化等による頸動脈の狭窄や一過性脳虚血性発作なども疑うべきである。

一方、完全に見えない状態が続いている場合は、すでに眼の動脈の閉塞が完成してしまっている状態と考えられ、前述の網膜動脈閉塞症に該当する。

[0011] 滲出型加齢黄斑変性は、加齢に伴って黄斑に生じる疾患である。加齢黄斑変性には2つのタイプがあり、脈絡膜新生血管の有無で滲出型と萎縮型に分類される。滲出型加齢黄斑変性は、黄斑部の脈絡膜から新生血管と呼ばれる異常な血管が増殖し、網膜側に伸展してくるタイプである。網膜細胞は新陳代謝を繰り返し、網膜と脈絡膜の間にある網膜色素上皮内で、新陳代謝で生じる老廃物は消化されて消えるが、加齢により、網膜色素上皮の働きが低下すると、消化されない老廃物がブルッフ膜（網膜色素上皮の下にあり、脈絡膜との境目にある膜）に溜まる。老廃物（ドルーセンと呼ばれる白い塊）に対して慢性の弱い炎症が発生し、炎症を鎮めるために血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF）が放出され、その結果、脈絡膜から新生血管が生えてくる。新生血管がブルッフ膜を突き破って網膜色素上皮の下、あるいは網膜色素上皮の上まで侵入して増殖すると、出血や滲出（漏れ出し）が激しくなり、黄斑に浮腫を生じさせ、黄斑の機能を障害する。萎縮型加齢黄斑変性は、網膜色素上皮細胞や脈絡膜毛細管板が萎縮し、網膜が

障害される。

[0012] 網膜色素変性症は、網膜の変性が進行していくまれな疾患である。視細胞が、年齢よりも早く老化して機能しなくなる両眼性の疾患である。網膜動脈が細くなったり、視神経の萎縮などもみられ、視細胞が働かなくなった部分は光を感じ取れず、映像にならない。この病気は遺伝子に関係している。

[0013] 糖尿病網膜症は、糖尿病が原因で網膜に損傷が生じる疾患である。血糖値が高い状態では血管に多くの負担がかかり、血液の流れが悪くなって、細かい血管が密集している網膜は、高血糖の影響を非常に受けやすい。糖尿病網膜症は、次のような段階を経て進行する。単純網膜症の段階では、網膜内の血流が悪くなり始め、毛細血管瘤、血管の壁から血液や血漿成分などが染み出してくる網膜内出血、滲出が現れる。増殖前網膜症の段階では、血管が詰まって網膜の一部に血液が流れていない虚血部分が生じた黄斑虚血や、静脈が異常に腫れあがる静脈異常、血管から染み出た血液成分が網膜内に溜まり網膜が腫れる網膜浮腫や黄斑浮腫が現れる。増殖網膜症の段階では、虚血部分に酸素や栄養を送り込もうと不適切な新生血管の成長を招く。この新生血管は大変もろく、出血を起こしたり、瘢痕を形成したり、血管が破れて硝子体出血が広がると視力に大きな影響を及ぼす。また、新生血管から染み出た成分が刺激となって、薄い膜状の増殖膜が形成され、増殖膜が網膜を牽引して網膜剥離が現れる。また、糖尿病性黄斑浮腫は、糖尿病患者の中等度視力喪失に最も多く見られる原因であって、糖尿病網膜症の一症状である。

[0014] 虚血性視神経症は、視神経への血液供給が妨げられて梗塞が起こり、視神経に損傷が生じる疾患である。視神経梗塞には、非動脈炎型と動脈炎型の2つの病型が存在する。動脈の炎症を伴わずに閉塞が起こる場合（非動脈炎型）も動脈の炎症に伴って閉塞が起こる場合（動脈炎型）もある。内頸動脈の狭窄を伴う場合は、発症前に、前述の「一過性黒内障」の発作を繰り返すことがある。

非動脈炎型の方が高い頻度で発生し、典型的には約50歳以上の患者にみられる。動脈炎型は、視力障害がより重度になる傾向があり、通常はより高齢

、典型的には70歳以上の集団に生じる。視神経乳頭は腫脹および膨隆し、腫脹した視神経線維が視神経表層の細い血管を覆い隠す。しばしば視神経乳頭の周囲に出血がみられる。視神経乳頭は動脈炎型では蒼白、非動脈炎型では充血していることがある。

[0015] 緑内障は、視神経乳頭が眼球内側から押し潰されることで、視神経乳頭の陥凹が進み、正常に機能する視神経が減少する疾患である。一度失われた視神経は元に戻らず、最悪の場合は失明に至る疾患である。視神経が痛められる大きな原因は、高眼圧である。眼に栄養を与えている眼の中の液体（房水）が、虹彩と角膜の間の排出管（隅角）が詰まるなどして通常どおりに排出されず、房水が過剰に溜まったときに、眼圧が上昇し、眼圧が視神経の耐えられる限度を超えてしまうと、視神経に損傷が生じる。また、緑内障に関係しているのは、眼圧だけではない。眼圧が正常な正常眼圧緑内障であっても、視神経乳頭の陥凹が進むことがある。視神経の循環障害（血流が悪くなること）などにより、視神経乳頭の構造が、眼圧に比べ相対的に弱くなっていることが原因と考えられる。上記の網膜静脈閉塞症や糖尿病網膜症などの網膜虚血に起因して血管内皮増殖因子（VEGF）が産生され、虚血状態を補償するために新生血管が形成される血管新生緑内障なども知られている。

[0016] 遺伝性視神経症は、視神経を損傷し、視力障害に加えてときに心臓または神経系の異常を引き起こす遺伝的障害によって生じる。視神経の障害は通常永久的で、進行する場合もある。視神経萎縮が認められる頃には、すでに相当の視神経損傷が生じている。この病気は遺伝子に関係している。

[0017] 網膜剥離は、感覚網膜という光を感じとる層が、その下の網膜色素上皮層から分離する（はがれる）ことである。網膜剥離には、牽引性網膜剥離、滲出性（漿液性）網膜剥離および裂孔原性網膜剥離（網膜裂孔を伴う）の3種類が存在する。牽引性網膜剥離は、糖尿病網膜症などの網膜の血管閉塞性疾患（虚血性疾患）において、新たに発生する新生血管の影響により、網膜と硝子体の間に増殖膜ができ、両者が強く癒着する。そうすると増殖膜が収縮して網膜が牽引され、剥離する。滲出性網膜剥離は、感覚網膜の下に滲出液

が貯留して、そのために網膜が浮き上がって剥離するタイプである。原因には、眼底の炎症、重度のぶどう膜炎、脈絡膜血管腫、および原発性または転移性の脈絡膜癌がある。網膜裂孔は、硝子体と網膜が強く癒着している場合、または、網膜が弱くなっている場合には、収縮する硝子体に引っ張られるかたちで網膜が引き裂かれ、亀裂や穴、つまり網膜裂孔ができることがある。危険因子は、近視、白内障手術の既往、眼外傷、網膜格子状変性などである。裂孔原性網膜剥離が急性で中心視力が脅かされる場合は、緊急治療を要する。

[0018] 転移性脈絡膜腫瘍は、症状が後期まで出現しない傾向があるが、癌による脈絡膜の障害として、視力障害および網膜剥離の諸症状などがある。脈絡膜には血管が多く、網膜の血液供給の半分は脈絡膜に依存しているため、脈絡膜転移の頻度は高い。網膜を侵す癌は、通常脈絡膜に原発する。

[0019] 脈絡膜黒色腫は、脈絡膜のメラノサイトより発生し、眼に発生する癌で最も頻度が高く、症状は後期まで出現しない傾向があるが、視力障害および網膜剥離の諸症状などがある。

[0020] 脈絡膜血管腫は、脈絡膜に発生する良性腫瘍のことである。脈絡膜だけに腫瘍が発生する独立型と、顔や脳にも血管腫が発生するスタージ・ウェーバー症候群に合併したびまん型がある。腫瘍ができた場所に網膜剥離がおきると、視野が欠ける視野欠損や視力低下といった自覚症状があらわれる。

[0021] 現在、網膜疾患には、血管新生および黄斑浮腫に効果のある治療薬として、血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) を抑える薬理作用を有する抗VEGF 薬 (ベバシズマブ、アフリベルセプト、ペガプタニブまたはラニビズマブなど) が使用されている。しかしながら、効果は一時的なので、病状に応じて繰り返し投与する必要がある。

[0022] 血管内皮増殖因子 (VEGF) は、血管内皮細胞、ミューラー細胞、星状細胞、網膜神経節細胞など、多くの細胞によって産生される炎症性、血管新生性、および透過性の因子である。VEGFの過剰産生は、血管透過性をさらに増加させ、網膜および黄斑浮腫を悪化させる (非特許文献2)。

[0023] 糖尿病の場合にも、網膜のミューラー細胞は、組織を損傷から守るために、適応応答をする可能性があり、VEGFは活性化ミューラー細胞によって放出される因子の1つである。低濃度のVEGFは、血管内皮細胞および網膜ニューロンに生存促進効果をもたらすが、VEGFの過剰産生は血管漏出および血管新生を誘発することにより網膜疾患の進行を悪化させる可能性がある。高濃度のVEGFは、内皮細胞過形成を引き起こし、毛細血管の非灌流を引き起こし、血管の拡張と蛇行、血管漏出、限局性出血、微小動脈瘤、網膜前血管新生などを含む糖尿病性網膜症に特徴的な血管機能を誘発する（非特許文献3）。

[0024] また、抗VEGF薬などにより、黄斑浮腫が消失しているにも関わらず、視機能の改善が見られない、または限定的な効果しか見られない場合がある。このような視機能の低下には、黄斑浮腫以外の病態が関与していることが示唆され、中心窩の視細胞が障害されたり、傍中心窩の網膜無灌流領域（retinal nonperfusion area: NPA）が拡大していることが分かってきた（非特許文献4）。

[0025] 抗VEGF薬の臨床試験においても、ETDRS視力表を用いた視力検査において、15文字以上の視力改善が得られた患者の割合は5割～6割程度である上、全体平均の視力改善も効果が限定的であることが報告されている（VIBRANT試験、GALILEO試験）。

したがって、眼疾患を治療するための満たされていないニーズが存在し、より優れた効果が得られる新規なメカニズムを有する薬剤が求められている。

[0026] TRPV4（transient receptor potential vanilloid 4：一過性受容体電位バニロイド4）は、イオンチャネルのTRPファミリーの7つの主要サブファミリーのうちの1つであるTRPV（Vanilloid）ファミリーであり、6回の膜貫通領域を有するCa²⁺およびMg²⁺透過性陽イオンチャネルである。低浸透圧細胞の膨張時に活性化されるため、細胞浸透圧センサーと呼ばれる。TRPV4は熱感受性でもあり、中程度の熱（24～27℃）だけでなく、ホルボールエステル（4 α -PDD）、アラキドン酸（AA）、エンドカンナビノイドおよびアラ

キドン酸のP450チトクローム代謝産物のエポキシエイコサトリエン酸のようないくつかの内因性物質にも反応する。TRPV4は、さまざまな組織に分布し、物理的（細胞の膨張、熱、機械的刺激）および化学的刺激（ホスホリパーゼA2（PLA2）、およびその代謝物であるアラキドン酸など）を含む幅広い刺激によって活性化される。（非特許文献5～8）。

[0027] 動物実験の結果では、TRPV4阻害作用が肺水腫、脳浮腫、痛み、痒み、胃腸障害、血管緊張、内皮機能障害による高血圧や糖尿病、心不全、および気管支収縮、肺高血圧症、急性肺損傷、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群、咳などの呼吸機能の疾患に治療効果があることが示唆されている（非特許文献8、9）。

[0028] 血管系では、TRPV4は血管緊張の調節因子であり、内皮機能障害に起因して高血圧や糖尿病に関与している。TRPV4は、上皮および内皮バリア機能の主要なレギュレーターであり、TRPV4へのシグナル伝達およびシグナル伝達の開放は、これらの重要な保護バリアを破壊する可能性がある（非特許文献8）。

[0029] TRPV4アゴニストの持続的な曝露は、アポトーシスプロセスをトリガーすることによりマウス網膜神経節細胞（retinal ganglion cells：RGC）の生存率を低下させる。これは、Ca（2+）のレベルが低くても、長期間持続すると網膜神経節細胞に毒性があるという報告と一致している（非特許文献10）。

[0030] 現在知られているTRPV4の眼疾患に関する先行技術では、特定のTRPV4阻害薬が眼圧負荷を原因とする緑内障モデルに有効性を示すという報告がある（特許文献1）。

また、糖尿病モデルマウスの硝子体内に、TRPV4阻害薬であるGSK2193874を単回投与では、網膜浮腫が抑制されるという報告（特許文献2）と抑制されないという報告（非特許文献11）の両方があり、技術常識が確立されているわけではない。また網膜の菲薄化は抑制されないことが報告されている（非特許文献11）。

先行技術文献

特許文献

[0031] 特許文献1 : W02013169396

特許文献2 : MX2017011166

非特許文献

[0032] 非特許文献1 : Ophthalmology, 2010, 117: 313-319

非特許文献2 : Survey of ophthalmology, 2018, 63: 816-850

非特許文献3 : Prog Retin Eye Res, 2009, 28: 423-451

非特許文献4 : RETINA, 2018, 38: 272-282

非特許文献5 : Pflugers Arch, 2005, 451: 1-10

非特許文献6 : Handbook of Experimental Pharmacology; Transient Receptor Potential (TRP) Channels, 2007, 179: 189-205

非特許文献7 : Exp Eye Res, 2011, 93: 710-719

非特許文献8 : Int J Biochem Cell Biol, 2016, 78: 217-228

非特許文献9 : Pharmacol Ther, 2017, 177: 9-22

非特許文献10 : J Neurosci, 2011, 31: 7089-7101

非特許文献11 : PLoS ONE, 2019, 14(5): e0212158

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0033] 血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の治療に対して、既存の治療薬および治療法では満たされていない要求があり、より優れた効果が得られる新規なメカニズムを有する薬剤および治療法が求められている。

[0034] RV0では、網膜毛細血管灌流が減少し、網膜虚血および低酸素症を引き起こすことがある。網膜低酸素症は、網膜毛細血管周皮細胞の損失や血管内皮細胞の損傷を引き起こす。網膜虚血は、神経感覚網膜のさまざまな層に損傷を与え、壊死および／またはアポトーシスによる神経節およびミュラー細胞などの細胞死を引き起こし、視覚の機能を喪失する (Survey of ophthalmology, 2018, 63: 816-850)。

[0035] 網膜剥離や滲出型加齢黄斑変性などの様々な網膜疾患では、視細胞が変性して、視覚障害が起きると考えられる。この視細胞変性には、炎症性サイト

カイン (TNF α など) が関わっていることが知られている (Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52: 1384-1391)。

[0036] したがって、網膜無灌流状態の改善および網膜の保護を達成する物質を見いだせば、網膜静脈閉塞症、網膜剥離や滲出型加齢黄斑変性に代表される血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の治療薬になる可能性がある。本願発明者らは、鋭意検討した結果、驚くべきことにTRPV4阻害活性を示す化合物が、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患に有用であることを見出し、検討を重ねて本発明を完成した。

本発明は、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の新規な治療用医薬、および治療方法を提供することを課題とする。

さらに、本発明は、網膜疾患とTRPV4チャネルとの関連に着目し、疾患の診断および治療に有用な疾患マーカー、および該疾患の予防または治療に有効な薬物をスクリーニングする方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0037] 本発明は、上記課題を解決するために、以下の各発明を包含する。本発明の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を予防または治療するための化合物は、既に公知のTRPV4阻害作用を有する化合物であってもよいし、および今後見いだされるTRPV4阻害作用を有する化合物であってもよい。

[0038] [1] 本発明は、ヒトまたは動物において血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を予防または治療する医薬品の製造のためのTRPV4阻害活性を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

[0039] [2] 本発明は、前記網膜疾患が、血流障害を伴う網膜疾患である高血圧網膜症および黒内障からなる群、または細胞障害を伴う網膜疾患である遺伝性視神経症、網膜剥離、転移性脈絡膜腫瘍、脈絡膜黒色腫および脈絡膜血管腫からなる群、または血流障害および細胞障害のいずれも伴う網膜疾患である網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性、網膜色素変性症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症および緑内障からなる群から選択される、[1]に記載の使用を提供する。

[0040] [3] 本発明は、前記網膜疾患が、網膜静脈閉塞症または滲出型加齢黄斑変性である、[1]に記載の使用を提供する。

[0041] [4] 本発明は、前記網膜疾患が、網膜静脈分枝閉塞症または網膜中心静脈閉塞症である、[1]に記載の使用を提供する。

[0042] [5] 本発明の前記網膜疾患を予防または治療するための化合物としては、既に公知のTRPV4阻害作用を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、および今後見いだされるTRPV4阻害作用を有する化合物またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。公知のTRPV4阻害作用を有する化合物の例としては、GSK2798745 (1-(((5S, 7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル) に代表されるW02013012500に開示された化合物、GSK2193874 (3-(1, 4'-ビペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド) に代表されるW02011119704に開示された化合物、HC-067047 (N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド) に代表されるW02013169396に開示された化合物、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、W02019244937に開示されたロズマリン誘導体、W02018055527、W02018055526およびW02018055524に開示されたピロリジンスルホンアミド誘導体、W02017199199に開示された1-(((5S, 7R)-3-(5-シクロプロピルピラジン-2-イル)-7-ヒドロキシ-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル、W02013012500、W02012174342およびW02012174340に開示されたスピロカルバメート誘導体、W02011119701、W02011119704およびW02011119693に開示されたキノリン誘導体、W02011119694に開示されたナフチリジン誘導体、W02011091410に開示されたインドールまたはベンゾチオフェン誘導体、W02009111680、W02009146177、W02009146182、W02010011912、W02010011914およびW02011091407に開示されたジアザビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-

イル誘導体、W02007098393に開示された置換ピペリジン誘導体、W02007082262に開示された置換ピロリジン誘導体、W02015046193に開示された芳香族複素環式アミン誘導体、W02013146754に開示された芳香族複素5員環誘導体、W02012144661に開示された芳香族複素環誘導体、W02015199206に開示された6員環誘導体、特開2009-084209号に開示されたフェニル酢酸系抗炎症剤、Bioorg Med Chem Lett., 2020, 30(8): 127022に記載のTRPV4 阻害薬、Bioorg Med Chem., 2019, 27: 3775-3787に記載のTRPV4阻害薬、ラクオリア創薬により開示されたUS63017891（出願番号）またはPCT/JP2021/17277（出願番号）に記載の化合物(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル；

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(4-ブromチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル

ル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)ニコチノニトリル ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒド

ロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサ

ヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

5-クロロ-3'-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

6-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセ

チル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミ
ド[5,4-c]アゼピン-4-オン；および

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル
)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,
9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

などがある。上記文献に記載の化合物とは、上記文献のそれぞれの請求項に
記載された化合物の全部を意味する。また、上記文献の記載の全ては本願明
細書の記載に取り込まれる。

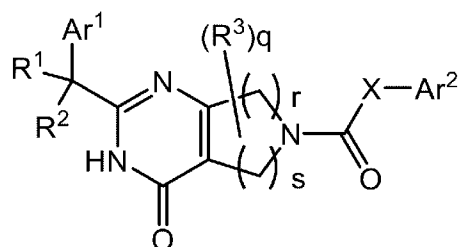
[0043] 好ましくは、本発明の化合物は、以下の式(1)、(2)、(3)、もしくは(4)
で表される化合物、またはその薬学的に許容される塩である。本発明の化
合物は、以下に説明するそれらの溶媒和物、錯体、多形体、異性体、および
同位体標識化合物を含む。

[0044] すなわち、本発明は、ヒトを含む動物の眼疾患の予防または治療における
使用のための以下の式(1)、(2)、(3)、もしくは(4)で表される化合物、
またはその薬学的に許容される塩（以下、「本発明化合物」と呼ぶことがあ
る）を包含する。

[5-a] US63017891（出願番号）またはPCT/JP2021/17277（出願番号）に記載
の化合物、すなわち、以下の式(1)で表される化合物

「式(1)の化合物」：

[化1]



式(1)

式中、

R¹およびR²は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハ
ロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)シクロア

ルキル、およびフェニル(C₀-C₄)アルキル（ここで、前記(C₃-C₇)シクロアルキルまたはフェニル(C₀-C₄)アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および(C₁-C₆)ハロアルコキシからなる群から独立に選択される1個～4個の置換基で任意に置換されてもよい）からなる群から独立に選択されるか、または、

R¹およびR²は、それらが結合している原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択される0個～4個のヘテロ原子を含んでもよい3～8員環（ここで、前記3～8員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）を形成してもよく；

R³は、水素、フッ素、メチル、エチル、および(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択され；

Xは、化学結合、-N(R⁴)-、-(C(R⁵)(R⁶))_n-、-(C₃-C₈)シクロアルキル-、-C(R⁵)=C(R⁶)-、-C(=O)-、-CR⁴(N(R⁵)(R⁶))-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nO]-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nN(R⁴)]-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nS]-、および-[N(R⁴)(C(R⁵)(R⁶))_n]-からなる群から選択され；

R⁴は、水素または(C₁-C₆)アルキルであり；

R⁵およびR⁶は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、ヒドロキシル(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、および(C₁-C₆)ハロアルコキシからなる群から独立に選択され；

R⁵が2つまたは3つ以上の場合、R⁵は同じかまたは異なっており；

R⁶が2つまたは3つ以上の場合、R⁶は同じかまたは異なっており；

nは、1、2、3、または4であり；

qは、1、2、3、または4であり；

rは、1、2、3、または4であり；

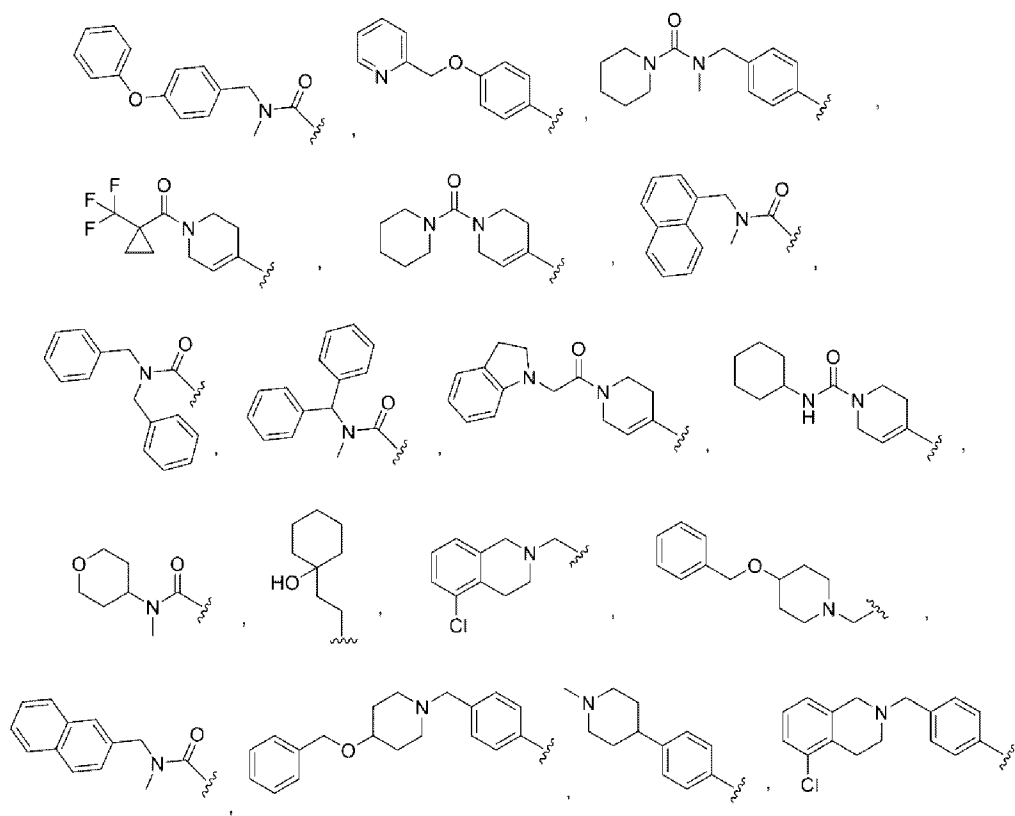
sは、1、2、3、または4であり；

Ar¹は、アリールおよびヘテロアリール（これらは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 (C_1-C_6) アルキルチオ-、 (C_1-C_6) ハロアルキルチオ-、 (C_1-C_6) アルキルスルフィニル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニル、 $-NR^7R^8$ 、トリ (C_1-C_6) アルキルシリル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルケニル、アリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、アリール (C_0-C_6) アルコキシ、ヘテロシリル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシリル (C_0-C_6) アルコキシ、ヘテロアリール (C_0-C_6) アルコキシ、および置換基Qからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）から選択され；

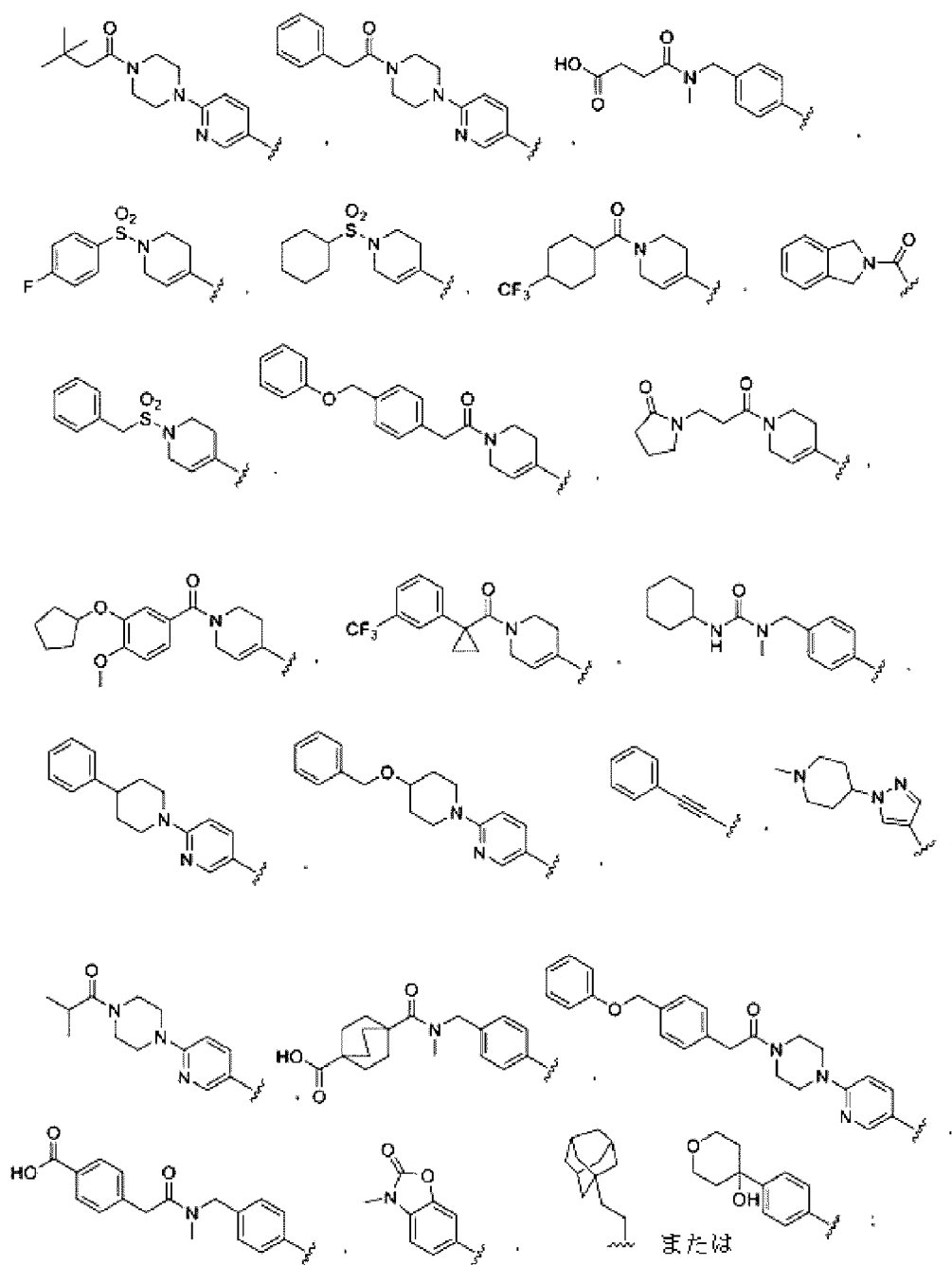
ここで、前記 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルケニル、アリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、アリール (C_0-C_6) アルコキシ、ヘテロシリル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシリル (C_0-C_6) アルコキシ、またはヘテロアリール (C_0-C_6) アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) ハロアルコキシ、フェニル、 $-NR^aR^b$ 、 $R^aR^bN(C_1-C_6)$ アルキル、 $R^aR^bN(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2NR^aR^b$ 、および $R^aR^bNC(=O)(C_1-C_6)$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；ここで、前記 (C_3-C_7) シクロアルキルは、ヒドロキシルまたはシアノで任意に置換されてもよく；

ここで、置換基Qは、

[化2]



[化3]



であり；

前記置換基Qは、ハロゲン、ヒドロキシル、または(C₁-C₆)アルキルで任意に置換されてもよく；

R⁷およびR⁸は、水素、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキ

ル、 (C_1-C_6) ハロアルコキシ (C_1-C_6) アルキル、ベンジル、 $H_2N(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_1-C_6) アルキル $NH(C_1-C_6)$ アルキル、および $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N(C_1-C_6)$ アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

R^7 および R^8 は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～10員環を形成してもよく；ここで、前記3～10員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2(C_1-C_6)$ ハロアルキル、 $-C(=O)(C_1-C_6)$ アルキル、および $-C(=O)(C_1-C_6)$ ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；

R^a および R^b は、水素、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、ヒドロキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、フェニル (C_0-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 $H_2N(C_1-C_6)$ アルキル、 (C_1-C_6) アルキル $NH(C_1-C_6)$ アルキル、および $[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2N(C_1-C_6)$ アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

R^a および R^b は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を形成してもよく；ここで、前記3～7員環は、 (C_1-C_6) アルキルから独立に選択される1個～3個の置換基で任意に置換されてもよく；

Ar^2 は、アリールおよびヘテロアリール（これらは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-COR^9$ 、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-NHSO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_1-C_6) アルキルスルフィニル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニル、 $-NR^9R^{10}$ 、トリ (C_1-C_6) アルキルシリル、 (C_1-C_6) ハロアルキルチオ、 $-SF_5$ 、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、アリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、アリール (C_0-C_6) アルコキシ、フェノキシ、ヘテロアリール (C_0-C_6) アルコキシ、ヘテロシクリル (C_0-C_4) アルキル、およびヘテロシクリル (C_0-C_6) アルコキシからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）から選

択され；ここで、前記(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、アリール(C₆-C₄)アルキル、ヘテロアリール(C₆-C₄)アルキル、アリール(C₆-C₆)アルコキシ、フェノキシ、ヘテロアリール(C₆-C₆)アルコキシ、ヘテロシクリル(C₆-C₄)アルキル、またはヘテロシクリル(C₆-C₆)アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、-NR^cR^d、R^cR^dN(C₁-C₆)アルキル、R^cR^dN(C₁-C₆)アルコキシ、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O)(C₁-C₆)アルコキシ、ベンジロキシ、およびシアノからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；

R⁹およびR¹⁰は、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～10員環を形成してもよく；ここで、前記3～10員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキシ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；および

R^cおよびR^dは、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

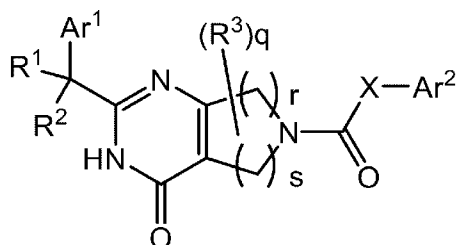
R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および

窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を形成してもよい；
またはその薬学的に許容される塩。

[0045] [5-b] 以下の式（１）で表される化合物。

「式（１）の化合物」：

[化4]



式（１）

式中、

R¹およびR²は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)シクロアルキル、およびフェニル(C₀-C₄)アルキル（ここで、前記(C₃-C₇)シクロアルキルまたはフェニル(C₀-C₄)アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および(C₁-C₆)ハロアルコキシからなる群から独立に選択される1個～4個の置換基で任意に置換されてもよい）からなる群から独立に選択されるか、または、

R¹およびR²は、それらが結合している原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択される0個～4個のヘテロ原子を含んでもよい3～8員環（ここで、前記3～8員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）を形成してもよく；

R³は、水素、フッ素、メチル、エチル、および(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択され；

Xは、化学結合、-N(R⁴)-、-(C(R⁵)(R⁶))_n-、-(C₃-C₈)シクロアルキル-、-C(R⁵)=C(R⁶)-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nO]-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nN(R⁴)]-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nS]-、お

よび $-[N(R^4)(C(R^5)(R^6))_n]$ -からなる群から選択され；

R^4 は、水素または (C_1-C_6) アルキルであり；

R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、ヒドロキシル (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、および (C_1-C_6) ハロアルコキシからなる群から独立に選択され；

n は、1、2、3、または4であり；

q は、1、2、3、または4であり；

r は、1、2、3、または4であり；

s は、1、2、3、または4であり；

Ar^1 は、アリールおよびヘテロアリール（これらは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-COR^7$ 、 $-CONR^7R^8$ 、 $-NHSO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、 (C_1-C_6) アルキルチオ、 (C_1-C_6) アルキルスルフィニル、 (C_1-C_6) アルキルスルホニル、 $-NR^7R^8$ 、トリ (C_1-C_6) アルキルシリル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、アリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、アリール (C_0-C_6) アルコキシ、ヘテロシリル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシリル (C_0-C_6) アルコキシ、およびヘテロアリール (C_0-C_6) アルコキシからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）から選択され；

ここで、前記 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_3-C_7) シクロアルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ、アリール (C_0-C_4) アルキル、ヘテロアリール (C_0-C_4) アルキル、アリール (C_0-C_6) アルコキシ、ヘテロシリル (C_0-C_4) アルキル、ヘテロシリル (C_0-C_6) アルコキシ、またはヘテロアリール (C_0-C_6) アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_7) シクロアルキル、 (C_1-C_6) ハロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) ハロアルコキシ、 R^aR^bN- 、 $R^aR^bN(C_1-C_6)$ アルキル、 $R^aR^bN(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、および $R^aR^bNC(=O)(C_1-C_6)$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；

R⁷およびR⁸は、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

R⁷およびR⁸は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3~10員環を形成してもよく；ここで、前記3~10員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルから独立に選択される1個~6個の置換基で任意に置換されてもよく；

R^aおよびR^bは、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルから独立に選択されるか；または、

R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3~7員環を形成してもよく；

Ar²は、アリールおよびヘテロアリール（これらは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NHSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、(C₁-C₆)アルキルチオ、(C₁-C₆)アルキルスルフィニル、(C₁-C₆)アルキルスルホニル、-NR⁹R¹⁰、トリ(C₁-C₆)アルキルシリル、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、アリール(C₀-C₄)アルキル、ヘテロアリール(C₀-C₄)アルキル、アリール(C₀-C₆)アルコキシ、ヘテロアリール(C₀-C₆)アルコキシ、ヘテロシクリル(C₀-C₄)アルキル、およびヘテロシクリル(C₀-C₆)アルコキシから独立に選択される1個~6個の置換基で任意に置換されてもよい）から選択され；ここで、前記(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、アリール(C₀-C₄)アルキル、ヘテロアリール(C₀-C₄)アルキル、アリール(C₀-C₆)アルコキシ、ヘテロアリール(C₀-C₆)アルコキシ、

ヘテロシクリル(C₀-C₄)アルキル、またはヘテロシクリル(C₀-C₆)アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、R^cR^dN-、R^cR^dN(C₁-C₆)アルキル、R^cR^dN(C₁-C₆)アルコキシ、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O)(C₁-C₆)アルコキシ、およびシアノから独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；

R⁹およびR¹⁰は、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルから独立に選択されるか；または、

R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～10員環を形成してもよく；

ここで、前記3～10員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルから独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；および

R^cおよびR^dは、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルから独立に選択されるか；または、

R^cおよびR^dは、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を形成してもよい；またはその薬学的に許容される塩。

[0046] [5-c] 式(1)の化合物で、より好ましくは、

(R)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-フェニルプロパノイル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(S)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-フェニルプロパノイル)-5,6,7,8-

テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4-イソブチルフェニル)プロパノイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-クロロフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3, 5-ジフルオロフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-フルオロフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-イソプロピルフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3, 5-ジフルオロフェニル)プロパノイル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-(tert-ブチル)フェノキシ)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(1H-インドール-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(5-フルオロ-1H-インドール-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(3-(3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(キノキサリン-6-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2,2-ジフルオロ-2-フェニルアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-フルオロ-2-フェニルアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(2-ヒドロキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(2-メトキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(3-(1H-インドール-3-イル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(3-(3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)プロパノイ

ル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

4-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)エチル)-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-3(4H)-オン ;

(E)-6-(3-(3-クロロフェニル)アクリロイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-((1R*,2R*)-2-フェニルシクロプロパン-1-カルボニル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-((1R*,2R*)-2-(2,5-ジフルオロフェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-(-)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-(+)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-(-)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-(+)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-

フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-(-)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-(-)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(-)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(m-トリル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(-)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(m-トリル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-4-フェニルブタノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(6-メチルピリジン-2-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3

H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロ

フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(ナフタレン-2-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-メトキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(m-トリル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,

6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-4-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ベンゾニトリル ;

4-(1-(6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)ベンゾニトリル ;

(S)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-ヒドロキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(p-トリル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(p-トリル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソプロポキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(2-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(シクロペンチルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3,5-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジ

ン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3,4-ジフルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(2,3-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(2-フルオロ-3-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

2-(1-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-

オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(m-トリル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

3-(1-ヒドロキシ-2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)エチル)ベンゾニトリル；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル)アセチル)-

2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-フルオロ-3-(1-ヒドロキシ-2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)エチル)ベンゾニトリル ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(ピリジン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-ベンジルシクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-ベンジルシクロプロピル)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(m-トリル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(2-メチルチア

ゾール-4-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チアゾール-4-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チアゾール-4-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チアゾール-5-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-メチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-メチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-ブromチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-メチルチアゾール-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-メチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミ

ジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチ
オフエン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリ
ミジン-4(3H)-オン ;

6-((R)-2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-((R/S)-1-フェニル
エチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(2-フェニルプロパ
ン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(2-フェニルプロ
パン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(2-フェニルプロ
パン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(2-フェニルプロパ
ン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシク
ロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロ
ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,5-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシク
ロブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロ
ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

7-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシク
ロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-d]アゼピン-4-オ
ン ;

(R)-7-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロ
プロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-d]アゼピン-4-オン

;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7-テトラヒドロ-4H-ピロロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン ;

(R)-7-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

7-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-(アゼパン-1-イル)ピリジン-4-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-5-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-3,4,

5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-2-イル)シクロプロピル)チ
オフエン-3-カルボニトリル ;

4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニ
ル)-3, 5, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-6(4H)-カルボキサミド
;

6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボニル)-2-(1-フェニルシクロプロピル
) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボニル)-2-(1-フェニ
ルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-
オン ;

6-(5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボニル)-2-(2-フェニ
ルプロパン-2-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-
オン ;

2-ベンジル-6-(5, 6-ジフルオロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボニル)-5
, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
(チオフエン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]
ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-ブromochiオフエン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2
-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド
[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]ア
ゼピン-4-オン ;

6-(2-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニ
ルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-
オン ;

6-(2-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニ

ルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(4-ヒドロキシ-2-ナフトイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-クロロ-2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(3-(1H-インドール-1-イル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(5-クロロチオフェン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(4-シクロプロピルフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(4-クロロフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-クロロフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)

ル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-(tert-ブチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3, 5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-(1H-ピラゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジ

ン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(ナフタレン-1-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(ナフタレン-1-イルメチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(ナフタレン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-

イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼ
ピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)アセチル)-2-
(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジ
ン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)アセチル)-2-
(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジ
ン-4(3H)-オン ;

6-(6-クロロ-1H-インドール-2-カルボニル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-
5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(5-(トリフルオロメチル)-1H-ベンゾ[d]イ
ミダゾール-2-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-
4(3H)-オン ;

6-(3-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボニル)-2-(1-フェニルシ
クロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン
;

6-(2-(2-クロロフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8
-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(3-(2-クロロフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6
,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-クロロフェノキシ)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7
,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ア
セチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(3-(3-クロロフェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6
,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェノキシ)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7
,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-3-(o-トリロキシ)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3,4-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-アセチルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-エチルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-ブromチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(6-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-

c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-2-(1-(3-ブromoフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(2,5-ジクロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(p-トリル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(4-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-クロロ-2-メトキシフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-フェニルピ

リジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロロチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-クロロチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-ブromoフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(ナフタレン-1-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(キノリン-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(4-(ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

ル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(5-メチルピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(4-メチルピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-メチルピリミジン-5-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジ

ン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(5-クロロチオフェン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルフェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルフェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-イソプロピルフェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニ

ル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-
-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-フェニルピリジン-4-イル)アセチル)-2-(1-フェニル
シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-
オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピ
ルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジ
ン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロヘキ
シルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミ
ジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニ
ルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-
オン ;

6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)
-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)アセチル)-2-(1-フェ
ニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)
-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロ
ピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-エチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2
-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド
[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-シクロペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒド
ロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒド
ロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ア

セチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-シクロヘプチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2'-(トリフルオロメチル)-[2, 4'-ビピリジン]-4-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル

)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジ

ン-4(3H)-オン；

6-(2-(3-(5-クロロチオフエン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

3'-(1-ヒドロキシ-2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル；

6-(2-(4'-エトキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(2'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-(ジフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-

(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(5-ブromoピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-ブromochlorofenyl)-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(チオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼ

ピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-エチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-シクロペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフ

ルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-(1-アセチルピペリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(6-クロロピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(6-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-2-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2'-(トリフルオロメチル)-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(6-(3-クロロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(6-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリジン-2-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミ

ド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(ピペリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(2-イソプロピルピリジン-4-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3', 5'-ビス(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-((ジメチルアミノ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-アセチルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-メトキシフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-カルボニル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(6-(シクロヘキセン-1-エン-1-イル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(1'-メチル-1',2',3',6'-テトラヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-6-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(6-シクロヘキシルピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2,2,2-ト

リフルオロエトキシ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3',5'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(6-イソプロピルピリジン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-アミノ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,

4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-メチル-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-ヒドロキシ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-((トリフルオロメチル)チオ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(チアゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(3-メトキシプロピル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-フェネチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(6-(3-(tert-ブチル)フェニル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(6-(3-シクロプロピルフェニル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-

ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-(2-シクロプロピルエチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリミジン-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,

9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-((R)-2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-(トリフルオロメチル)-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-((R)-2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソブチルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(4, 4-ジメチルシクロヘキシル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-(3, 3-ジメチルブチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-N-ベンジル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-N-ベンジル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼ

ピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチルチオフエン-3-カルボキサミド ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチルチオフエン-3-カルボキサミド ;

1-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)エタン-1,2-ジオン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3',5'-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3',5'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2',5'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(2-(オキセタン-3-イル)エチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イ

ル)シクロプロピル)フェニル)ニコチノニトリル ;

(R)-2-(1-(3-(6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-フルオロ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(5'-フルオロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2',3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン

;

6-(2-(2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2', 4'-ジフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(5-ブromoピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(5-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(5-(3-クロロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(4-(2-((3S, 5S)-アダマンタン-1-イル)エチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-((RS)-2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2'-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5

-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3'-((ジメチルアミノ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル))フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(5-(3-フルオロフェニル)ピリジン-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2'-(トリフルオロメチル)-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(6-(3-フルオロフェニル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)シクロプロ

ピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-(4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-[11'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル

)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N,N-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3'-(メチルスルホニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-N-シクロヘキシル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチルチオフエン-3-カルボキサミド

;

(R)-N-ベンジル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-イソプロピルチオフェン-3-カルボキサミド

;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(イソインドリン-2-カルボニル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4''-クロロ-[1,1':4',1'']-テルフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]

ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2,3'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4'-(ジメチルアミノ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)-3-メチルベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3'-(ピペリジン-1-カルボニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル

)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-(ベンジルオキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル

)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(4-メチルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロ

ピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-(1-メチルピペリジン-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-シクロペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(5-シクロペンチルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3

-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(チアゾール-5-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリ

ド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-([3, 3'-ビピリジン]-5-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-(イソチアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(2-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(2-フェノキシフェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(2-フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-(3, 3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6

-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(3-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(イソチアゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-ブromoフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-

c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(プロパ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-([3,3'-ビピリジン]-5-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-(イソチアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-(ピロリジン-1-イルメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-

(4-(ピリジン-3-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-イソプロピル-N-メチルチオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(ピペリジン-1-カルボニル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(2-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)エチル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピル

ルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]
]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン
-3-イル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジ
ン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニ
ルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン
-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン
-3-イル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]
]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7,
8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7,
8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-
-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-
ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-
-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-
ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-(4, 4-ジフル
オロシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒド
ロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(5-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)シクロプロ
ピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5, 6

, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-シクロペンチルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-

(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-([1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H

-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-((トリフルオロメチル)チオ)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-ヒドロキシ-2-(4-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシ

シアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(2-フェノキシピリジン-4-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[

4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-6-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(イソキノリン-6-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-7-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(ピリジン-2-イルメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-ブromoフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロペン

チルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)-N, N-ジメチルニコチンアミド ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 6-テ

トラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサ
ヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)
-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピ
リド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イ
ル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テ
トラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-
イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-
テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(4'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6
-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ
-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4'-フルオロ-[
1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-
ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-
クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピ
リミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-シクロプ
ロピル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキ
サヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(2-メトキシ
ピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-
ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4'-(トリフル
オロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキ

サヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

8-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4, 5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロペンチルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3'-(2-メトキシエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパノイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(6-(4-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(4-(2-フェニルアセチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)ピコリノニトリル ;

(R)-2-(1-(4'-((ジメチルアミノ)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル))フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-((ピリジン-2-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-((トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-

イル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキ

サヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-([1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-クロロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-

(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-([1, 1'-ビフェニル]-2-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル ;

(R)-3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-

4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(2-(インドリン-1-イル)アセチル)-12,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-4-(((3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸；

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(2-フェノキシ

ピリジン-4-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(イソチアゾール-4-イル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-(イソチアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-(イソチアゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(ピペリジン-1-カルボニル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)

フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]
アゼピン-4-オン ;

(R)-N-((3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド ;

(R)-6-(2-(3-(シクロペンテン-1-エン-1-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ナフタレン-1-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ナフタレン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3',5'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

ル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

8,8-ジフルオロ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-N,N-ジベンジル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-N-ベンズヒドリル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチルチオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)

-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-N-(4-フェノキシベンジル)チオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチル-N-(ナフタレン-1-イルメチル)チオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N,N-ジイソプロピルチオフェン-3-カルボキサミド ;

6-((R)-2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-((トランス)-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルボニル))-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(2-(4-(フェノキシメチル)フェニル)アセチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-メチルインドリン-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロパノイル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,

4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-(ベンジルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-(シクロヘキシルスルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-(4-フルオロフェニル)スルホニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2',3'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2',5'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-5-クロロ-3'-(1-ヒドロキシ-2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3',5'-ジ-tert-ブチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(5-イ

ソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-
-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-(5-フ
ェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピ
リミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-ク
ロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリ
ミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2
-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H
-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-ク
ロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリ
ミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセ
チル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ
-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1
-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミ
ド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビ
フェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-
ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2
-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピ
リミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1
-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-

4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(2'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3',4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(1-(1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(1-(3-(シクロペンチルオキシ)-4-メトキシベンゾイル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキ

シ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-N-シクロヘキシル-4-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキサミド ;

(R)-3-シクロヘキシル-1-((3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-1-メチル尿素 ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(4-フェニルピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(6-(4-(ベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-4-(2-(((3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)-2-オキソエチル)安息香酸 ;

(R)-4-(((3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)(メチル)カルバモイル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸 ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(6-(4-(2-(4-(フェノキシメチル)フェニル)アセチル))ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H

-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-(6-(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3',5'-ビス(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3',5'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

ル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド
[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(ベンジルオキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシ
アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピ
リミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘ
キサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-
(2-フェニルオキサゾール-5-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒド
ロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-N-シクロヘキシル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)
フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-
c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-イソプロピルチオフェン-3-カルボキ
サミド ;

(R)-N-ベンジル-N-シクロヘキシル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフル
オロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピ
リミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミ
ド ;

(R)-N, N-ジシクロヘキシル-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチ
ル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5
, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)チオフェン-3-カルボキサミド ;

(R)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)
-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)
シクロプロピル)-N-メチル-N-(ナフタレン-2-イルメチル)チオフェン-3-カル
ボキサミド ;

(R)-N-(tert-ブチル)-5-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フ
ェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]

アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-N-メチルチオフエン-3-カルボキサミド ;
6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシ
クロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-
オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビ
フェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c
]アゼピン-4-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフ
ェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]
アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニ
ルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン
-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-フルオロ-
[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒ
ドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-
(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8
,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-
(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒド
ロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-
(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7
,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-
2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-
4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(S)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(S)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3',4'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2',3'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2',5'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-クロロ-3'-(1-ヒドロキシ-2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ア

セチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3',4'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3',5'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-((トリフルオロメチル)チオ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘ

キサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4, 5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4, 5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4, 5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-8-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4, 5-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4'-((5-クロロ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4'-((4-(ベンジルオキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2

-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(2-フェニルオキサゾロン-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(5-フェニルチアゾール-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-

ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-5-クロロ-3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 5, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)-1-ヒドロキシ-2-オキソエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(2'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-

ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3',4'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3',5'-ジフルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘ

キサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-シクロプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-フェノキシフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-4-フルオロ-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-3-フルオロ-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-3, 4-ジカルボニトリル ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(2',3',4',5'-テトラヒドロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-フルオロ-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-3'-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル

)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル
)シクロプロピル)-[1,1'-ビフェニル]-3,5-ジカルボニトリル ;
(R)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
(R)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
(R)-6-(2-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-シクロヘキシルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-イソプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;
2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリ

ミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(3'-クロロ-4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル))シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-クロロ-3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル))シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-5'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル))シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)-1-ヒドロキシ-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

(R)-3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)-1-ヒドロキシ-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセ

チル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-([1,1'-ビフェニル]-3-カルボニル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-([1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-([1,1'-ビフェニル]-3-イルオキシ)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(3-フェノキシベンゾイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(4-フェノキシベンゾイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

8-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-8-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[4,5-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-((トリフルオロメチル)

チオ)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(ペンタフルオロ-(ラムダ)6-スルファネイル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(ナフタレン-2-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-シクロプロピルフェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(E)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリロイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-シクロヘキシルフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

5-クロロ-3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキシ-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(ナフタレン-1-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(3-(3-(トリフルオロメチル)フ

エニル)プロパノイル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8

, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-イソプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-シクロプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-6-イル)-2-オキソエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

6-(2-(4'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

3'-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル))-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

6-(2-(4'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

5-クロロ-3'-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル))-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(2-フェノキシフェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロ

プロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン
;

6-(2-(3-(tert-ブチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-
3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェ
ニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H
)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメトキシ
)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d
]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-ク
ロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミ
ジン-4(3H)-オン ;

3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,5,7,8-テトラ
ヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフ
ェニル]-4-カルボニトリル ;

6-(2-(4'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-ク
ロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミ
ジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメチル)-
[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]
ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ
)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d
]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェ
ニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H
)-オン ;

6-(2-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

5-クロロ-3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,5,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-6(4H)-イル)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル；

6-(2-(2-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-フェノキシフェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-(トリフルオロメチル)フェノキシ)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；および

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-(フェニルエチニル)チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

より選択される、上記「式(1)の化合物」に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0047] [5-d] 式(1)の化合物で、最も好ましくは、

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロ

ピル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-ブromoチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)ニコチノニトリル ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフ

エニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-

(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ

-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)-2-オキソエチル)-[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル；

5-クロロ-3'-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,4,5,7,8,9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル；

6-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド

[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-シクロプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3'-イソプロポキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ; および

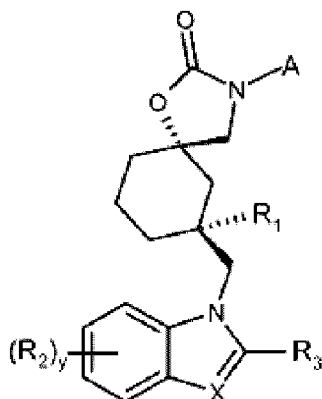
6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

より選択される、上記「式(1)の化合物」に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。

[0048] [5-e] W02013012500に記載の化合物であって、以下の式(2)で表される化合物。

「式(2)の化合物」 :

[化5]



式(2)

[式中、

R₁は、水素、C₁₋₃アルキル、CH₂OH、CH₂-O-CH₃、CH₂OCH₂Ph、CH₂CN、CN、ハロまたはC(O)OCH₃であり；

R₂は、独立に、水素、CN、CF₃、ハロ、SO₂C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルキルまたはC≡CHであり；

R₃は、水素、C₁₋₂アルキル、CF₃またはOHであり；

R₄は、水素、ハロまたはC₁₋₃アルキルであり；

Xは、CR₄またはNであり；

Aは、(CH₂)_n-Hetであり；

あるいは、Aは、(CH₂)_n-(CR_aR_b)-(CH₂)_m-Hetであり；

R_aは、水素またはC₁₋₃アルキルであり、ここで、前記C₁₋₃アルキルは1以上のハロでさらに置換されていてもよく；

R_bは、C₁₋₃アルキルであり；

あるいは、R_aおよびR_bは、それらが結合している炭素原子と一緒にC₃₋₆シクロアルキル基を形成し；

あるいは、R_aおよびR_bにより形成されたC₃₋₆シクロアルキル基の炭素原子の1個が酸素で置換されてオキセタン、テトラヒドロフリルまたはテトラヒドロピラニル基を形成してもよく；

あるいは、R_aおよびR_bにより形成されたC₃₋₆シクロアルキル基の炭素

nは、独立に、0、1または2であり；

mは、独立に、0、1または2であり；

pは、独立に、1または2であり；かつ

yは、1、2または3である]；

またはその薬学的に許容される塩。

[0049] [5-f] 式(2)の化合物で、より好ましくは、

1-({(5S, 7S)-3-[3-(1, 1-ジメチルエチル)-5-イソキサゾリル]-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-((5S, 7S)-3-(3-(2-シアノプロパン-2-イル)イソキサゾール-5-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-3-[5-(1, 1-ジメチルエチル)-3-イソキサゾリル]-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-{[(5S, 7S)-7-メチル-2-オキソ-3-(2-ピリジニルメチル)-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-3-[2-メチル-2-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)プロピル]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-3-[2-(3-エチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル)-2-メチルプロピル]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミ

ダゾール-6-カルボニトリル；

1-[(5S, 7S)-3-{[3-メチル-1-(2-ピリジニル)-3-ピロリジニル]メチル}-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル)メチル]-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-7-メチル-2-オキソ-3-[(1-フェニル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-{[(5S, 7S)-2-オキソ-3-(1-[5-(トリフルオロメチル)-3-ピリジニル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル]-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-3-[4-クロロ-3-(1, 1-ジメチルエチル)-5-イソキサゾリル]-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-7-メチル-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル]-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-({(5S, 7S)-3-[6-(エチルオキシ)-3-ピリジニル]-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル；

1-((5S, 7S)-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5 - エトキシピラジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - メトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (1 - エチル - 5 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((7 S) - 3 - (5 - メトキシピラジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - (ジメチルアミノ) ピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

(2 - (5 - ((5 S, 7 S) - 7 - ((6 - シアノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル) イソキサゾール - 3 - イル) - 2 - メチルプロピル) 炭酸 t e r t - ブチル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (3 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ -

1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-(((5 S, 7 S) -3-(4, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-(((5 S, 7 S) -3-(6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) -2-オキソ-1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-(((5 S, 7 S) -3-(6-エトキシ-4-メチルピリダジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-(((5 S, 7 S) -7-メチル-2-オキソ-3-(2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル) -1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-(((5 S, 7 S) -7-メチル-2-オキソ-3-(3-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) -1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-({ (5 S, 7 S) -3-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル) メチル] -2-オキソ-1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンゾイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-{ [(5 S, 7 S) -3-(2-{3-[1-(エチルオキシ) エチル] -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} -2-メチルプロピル) -2-オキソ-1-オキサー-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メ

チル} - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - { [(5S, 7S) - 7-メチル-3- (5-メチル-2-ピリジニル) - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル } - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - ({ (5S, 7S) - 7-メチル-3- [3- (1-メチルエチル) - 5-イソキサゾリル] - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル } メチル) - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - ({ (5S, 7S) - 7-メチル-3- [3- (2-メチルプロピル) - 5-イソキサゾリル] - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル } メチル) - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - { [(5S, 7S) - 3- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル } - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - { [(5S, 7S) - 3- (3-エチル-5-イソキサゾリル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル } - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - { [(5S, 7S) - 3- (3-シクロプロピル-5-イソキサゾリル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル } - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - { [(5S, 7S) - 7-メチル-2-オキソ-3- (3-フェニル-5-イソキサゾリル) - 1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル } - 1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1 - ({ (5S, 7S) - 3- [3- (1, 1-ジメチルエチル) - 1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル] - 7-メチル-2-オキソ-1-オ

キサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズ
イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 7-メチル-2-オキソ-3- [3- (トリフ
ルオロメチル) - 5-イソキサゾリル] - 1-オキサ-3-アザスピロ [4
. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボ
ニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3- [3- (1-シアノシクロプロピル) - 5
-イソキサゾリル] - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピ
ロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-
カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3- (3- (2-フルオロプロパン-2-イル
) イソキサゾール-5-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3
-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d]
イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3- (3-シクロブチルイソキサゾール-5-
イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5]
デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カル
ボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3- (3- (t e r t-ブチル) - 4-メチル
イソキサゾール-5-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-
アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イ
ミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3- (4- (t e r t-ブチル) オキサゾール
-2-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4
. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6
-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3- (1- (t e r t-ブチル) - 1 H-ピラ
ゾール-4-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピ

ロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (3 - (t e r t-ブチル) -4-フルオロイソキサゾール-5-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (3 - (1, 1-ジフルオロエチル) イソキサゾール-5-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (3 - (t e r t-ブチル) -4-メチルイソキサゾール-5-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (3 - (t e r t-ブチル) -4-フルオロイソキサゾール-5-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (6 - (t e r t-ブチル) ピリダジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (5 - (t e r t-ブチル) ピリミジン-2-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3 - (2 - (t e r t-ブチル) -2H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ

ー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー7ーメチルー3ー(3ー(1ーメチルー1 Hーピラゾールー3ーイル) イソキサゾールー5ーイル) ー2ーオキソー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー3ー(1ー(tertーブチル) ー1 Hー1, 2, 3ートリアゾールー4ーイル) ー7ーメチルー2ーオキソー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー3ー(5ー(tertーブチル) ピラジンー2ーイル) ー7ーメチルー2ーオキソー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー7ーメチルー2ーオキソー3ー(5ー(トリフルオロメチル) ピリミジンー2ーイル) ー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー3ー(6ー(2ーメトキシプロパンー2ーイル) ピリジンー3ーイル) ー7ーメチルー2ーオキソー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー7ーメチルー2ーオキソー3ー(3ー(プロプー1ーエンー2ーイル) イソキサゾールー5ーイル) ー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5] デカンー7ーイル) メチル) ー1 Hーベンゾ [d] イミダゾールー6ーカルボニトリル ;

1ー(((5 S, 7 S) ー3ー(3, 4ージメチルイソキサゾールー5ーイル) ー7ーメチルー2ーオキソー1ーオキサー3ーアザスピロ [4. 5]

デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル;

1-(((5S, 7S)-3-(3, 4-ジメチルイソキサゾール-5-イル)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル;

1-({3-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-インドール-6-カルボニトリル;

1-({3-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-2-(トリフルオロメチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1-({3-[(5-クロロ-1-ベンゾチエン-3-イル)メチル]-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1-{ [3-(1-ベンゾチエン-3-イルメチル)-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1-({ (5S, 7S)-2-オキソ-3-[(2-フェニル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1-({ (5S, 7S)-2-オキソ-3-[(6-フェニル-2-ピリジニル)メチル]-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7-イル}メチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル;

1-[((5S, 7S)-3-{2-メチル-2-[3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル]プロピル}-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デク-7

－イル) メチル] － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ ({ (5 S, 7 S) － 2－オキソ－ 3－ [(4－フェニル－ 1, 3－チアゾール－ 2－イル) メチル] － 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル} メチル) － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ [((5 S, 7 S) － 3－ { [3－ (4－クロロフェニル) － 5－イソキサゾリル] メチル} － 2－オキソ－ 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル) メチル] － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ ({ (5 S, 7 S) － 2－オキソ－ 3－ [(3－フェニル－ 5－イソキサゾリル) メチル] － 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル} メチル) － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ ({ (5 S, 7 S) － 3－ [(1－メチル－ 5－フェニル－ 1 H－ピラゾール－ 3－イル) メチル] － 2－オキソ－ 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル} メチル) － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ { [(5 S, 7 S) － 3－ ({ 4－ [3－メチル－ 4－ (メチルオキシ) フェニル] － 1, 3－チアゾール－ 2－イル} メチル) － 2－オキソ－ 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル] メチル} － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ ({ (5 S, 7 S) － 2－オキソ－ 3－ [(3－フェニル－ 1 H－ 1, 2, 4－トリアゾール－ 5－イル) メチル] － 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル} メチル) － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリル；

1－ ({ (5 S, 7 S) － 2－オキソ－ 3－ [(5－フェニル－ 3－ピリジニル) メチル] － 1－オキサ－ 3－アザスピロ [4. 5] デク－ 7－イル} メチル) － 1 H－ベンズイミダゾール－ 6－カルボニトリルトリフルオロ酢酸塩；

4-クロロ-1-({ (5S, 7S) -3-[2-メチル-2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-({ (5S, 7S) -3-[2-メチル-2-(3-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-({ (5S, 7S) -3-[2-メチル-2-(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) プロピル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-[((5S, 7S) -3-{2-メチル-2-[3-(1-メチルエチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル} -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-({ (5S, 7S) -3-[2-(3-シクロペンチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) -2-メチルプロピル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-[((5S, 7S) -3-{2-メチル-2-[3-(5-ピリミジニル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] プロピル} -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1-[((5S, 7S) -3-{2-[3-(1, 1-ジメチルエチル) -1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル] -2-メチルプロピル} -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - {2 - メチル - 2 - [3 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロピル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 3 - (2 - メチル - 2 - {3 - [(メチルオキシ) メチル] - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル} プロピル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル] メチル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - {2 - メチル - 2 - [3 - (2 - メチルプロピル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル] プロピル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [2 - メチル - 2 - (3 - { [(1 - メチルエチル) オキシ] メチル} - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) プロピル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル} メチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

4 - クロロ - 1 - [((5 S, 7 S) - 2 - オキソ - 3 - { [4 - (3 - フェニル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル] メチル} - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

4 - クロロ - 1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [4 - (3 - シクロペンチル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 2 - オキソ - 3 - { [1 - (2 - ピリジニル) - 3 - ピロリジニル] メチル} - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デ

ク-7-イル) メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 2-オキソ-3- [(1-フェニル-1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] - 1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3- { [1- (4-シアノフェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル} - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3- { [1- (4-クロロフェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル} - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3- { [1- (3-クロロフェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル} - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3- { [1- (4-メチルフェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル} - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3- { [1- (3-シアノフェニル) - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル} - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル) メチル] - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 2-オキソ-3- ({ 1- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル} メチル)

ル) - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル] メチル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [1 - (3 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 3 - ({1 - [3 - (メチルオキシ) フェニル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル} メチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル] メチル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [1 - (3 - メチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [(1 - シクロヘキサニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル} メチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 3 - ({1 - [4 - シアノ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル} メチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル] メチル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [1 - (3 - クロロ - 5 - シアノフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 2 - オキソ - 3 - ({1 - [2 - (トリフルオロメチル) - 4 - ピリジニル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル

ル} メチル) - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル] メチル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [1 - (3, 5 - ジフルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 2 - オキソ - 3 - ({1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル} メチル) - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル] メチル} - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [1 - (3 - シアノ - 5 - フルオロフェニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 7 - メチル - 3 - { [1 - (1 - メチルエチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - ({ (5 R, 7 S) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 3 - [(1 - フェニル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル] - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル} メチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - [((5 S, 7 S) - 3 - { [1 - (5 - クロロ - 3 - ピリジニル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル] メチル} - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル) メチル] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (4 - クロロ - 3 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) イソキサゾール - 5 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 -

オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [4-ブromo-3 - (1, 1-ジメチルエチル) - 5-イソキサゾリル] - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 7-メチル-3 - [2 - (メチルオキシ) - 3-ピリジニル] - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [2, 6-ビス (メチルオキシ) - 3-ピリジニル] - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [4-メチル-6 - (メチルオキシ) - 3-ピリジニル] - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((7 S) - 3 - (3, 5-ジクロロピリジン-2-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (2-エトキシピリミジン-5-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 7-メチル-2-オキソ-3 - (5 - (トリフ

ルオロメチル) ピラジン-2-イル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (2- (t e r t-ブチル) ピリミジン-5-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -7-メチル-3- (5-メチルピラジン-2-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (6-エトキシ-4-メチルピリジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (6-クロロ-4-メチルピリジン-3-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (5-クロロ-3-メチルピリジン-2-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (6-クロロ-4-メトキシピリジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カ

ルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - クロロ - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (4 - メチル - 2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - エトキシ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 5 - フルオロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (2 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (3 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (3 - クロロ - 5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (3 - エチルピリジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル；

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (3, 5 - ジメチルピラジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (3 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ピラジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - メトキシ - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (2 - (t e r t - ブチル) ピリミジン - 5 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 7 - メチル - 3 - [5 - (メチルオキシ) - 2 - ピリジニル] - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル} メチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [6 - (エチルオキシ) - 3 - ピリダジニル] - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デク - 7 - イル} メチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - ピリジニル) - 7 - メ

チル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル
] メチル} -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) -7-メチル-3- [3- (メチルオキシ) -2-
-ピリジニル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク
-7-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) -7-メチル-2-オキソ-3- [6- (トリフ
ルオロメチル) -3-ピリジニル] -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5
] デク-7-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニト
リル ;

1 - (((7 S) -7-メチル-3- (6-メチルピリジン-3-イル)
-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル)
メチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) -3- [4, 6-ビス (メチルオキシ) -3-ピ
リジニル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7
-イル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) -3- [6- (1-メチルエチル) -3-ピリジ
ニル] -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イ
ル} メチル) -1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ((7- (ヒドロキシメチル) -3- (6-メトキシ-4-メチルピ
リジン-3-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5]
デカン-7-イル) メチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カル
ボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -7-メチル-2-オキソ-3- (4- (トリフ
ルオロメチル) ピリジン-3-イル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4.
5] デカン-7-イル) メチル) -1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-
カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3- (2- (ジメチルアミノ) ピリミジン-5
-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5

] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -7-メチル-3-(4-メチルピリジン-3-イル) -2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピラジン-2-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピリミジン-5-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3-(4-メトキシピリジン-3-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) -3-(5-(ジメチルアミノ) ピラジン-2-イル) -7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) -1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) -2-オキソ-3-(チエノ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) メチル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル} -1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - { [トランス) -7-メチル-2-オキソ-3-(チエノ [2, 3-b] ピリジン-3-イル) メチル) -1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル} -1H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - ({ (5 S, 7 S) - 3 - [(3-ブロモチエノ [2, 3-b] ピリジン-2-イル) メチル] - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル} メチル) - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - { [(5 S, 7 S) - 3 - (2-メチル-2- {3- [1- (メチルオキシ) エチル] - 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル} プロピル) - 2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デク-7-イル] メチル} - 1 H-ベンズイミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - ((5-エトキシピラジン-2-イル) メチル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - ((4-エトキシピリジン-2-イル) メチル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - ((5-エトキシピリジン-2-イル) メチル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - ((4-フルオロピリジン-2-イル) メチル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - ((5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) - 7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ [4. 5] デカン-7-イル) メチル) - 1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 7 - メチル - 3 - ((4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 7 - メチル - 3 - ((6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5 - (2 - メトキシプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) プロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

2 - ((2 - (5 - ((5 S, 7 S) - 7 - ((6 - シアノ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 3 - イル) ピラジン - 2 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) エチルジメチルホスフィン酸 ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5' - フルオロ - 4 - メチル - [2, 2' - ビピリジン] - 5 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 7 - メチル - 3 - (4 - メチル - 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ;

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (5 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル ; および

1 - (((5 S, 7 S) - 3 - (6 - シクロプロピル - 4 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 7 - メチル - 2 - オキソ - 1 - オキサ - 3 - アザスピロ [4. 5] デカン - 7 - イル) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル

より選択される、上記「式 (2) の化合物」に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0050] [5-g] 式 (2) の化合物で、最も好ましくは、

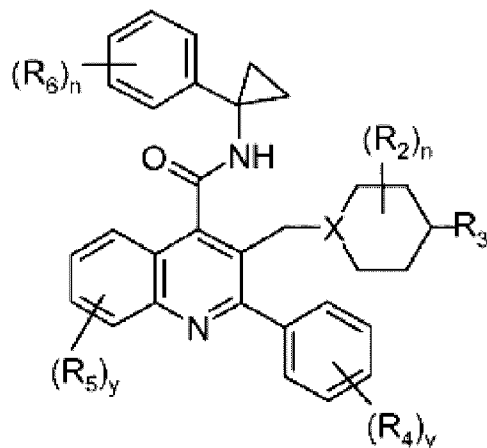
1-(((5S, 7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4. 5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル

またはその薬学的に許容される塩。

[0051] [5-h] W02011119704に記載された化合物であって、以下の式 (3) で表される化合物。

「式 (3) の化合物」 :

[化7]



式 (3)

式中：

R_1 は、独立に C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_2 は、独立にOH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、F、 CH_2OC_{1-4} アルキル、 C
 F_3 、または CF_2H であり；

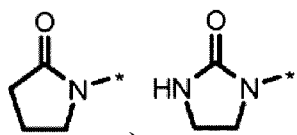
R_3 は、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはヘキサヒドロアゼ
 ピニル（これらはすべて無置換であるか、1つまたは2つの R_2 で置換されてい
 もよい）であるか；

または、 R_3 は $N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは、無置換である
 か、またはOHまたは $-OCH_3$ で置換されてもよく；

R_4 は、独立に CF_3 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、または OC_{1-3} アルキルであり；

R_5 は、独立に

[化8]

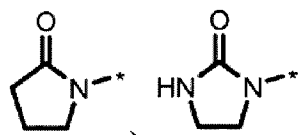


、 SO_2R_1 、 NH_2 、 $NHSO_2R_1$ 、 $NR_1SO_2R_1$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR_1$ 、 $C(O)NHR_2$ 、

ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピロリジニル、モルホリ
 ニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、テ
 トラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、OH、 OCH_2CH_2OH 、 OCH_2CH
 $_2OR_1$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_1 、または CH_2R_7 であり；

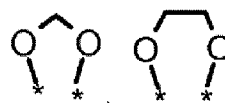
ここで、

[化9]



、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、
 プリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピペラジ
 ニル、またはプリミジニルは、無置換であるか、または1つまたは2つのハロ
 、OH、OR₁、またはR₁で置換されてもよく；

[化10]



または、2つの隣接する R₅ の置換基同士を組み合わせ、
 もよく；

R₆は、独立にハロ、メチル、またはOMeであり；

R₇は、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペリジニルであり；

nは、独立に0、1、または2であり；

Xは、NまたはCであり；

yは、独立に0、1、または2である；

またはその薬学的に許容される塩。

[0052] [5-i] 式(3)の化合物で、より好ましくは、

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロ
 ピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-フェニル-N-(1-フェニルシクロプロ
 ピル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3
 -(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3-クロロフェニル)-N-(1-フェニ
 ルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミドトリフルオロアセテート；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロ

ピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;
3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロ
ピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;
3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-8-フルオロ-N-(1-フェニル
シクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサ
ミド ;
7-ブromo-8-フルオロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(
1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリ
ンカルボキサミド ;
3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-N-(1-フェニルシ
クロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサ
ミド ;
7-(エチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-
フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリン
カルボキサミド ;
6-クロロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニル
シクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサ
ミド ;
6-クロロ-2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-{[4-(4-モルホ
リニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリ
ンカルボキサミド ;
3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-[(
トリフルオロメチル)オキシ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノ
リンカルボキサミド ;
3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロ
ピル)-6-[(トリフルオロメチル)オキシ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル
]-4-キノリンカルボキサミド ;
3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-[(

トリフルオロメチル)オキシ)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-[(トリフルオロメチル)オキシル-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

7-クロロ-6-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-1-フェニルシクロプロピル)-8-[(トリフルオロメチル)オキシル-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-8-[(トリフルオロメチル)オキシ]-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-(エチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1-イルメチル)-6-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(トリフルオロメチル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6,8-ジクロロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-9]キノリン-9-カルボキサミド；

8-(1,4-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-g]キノリン-9-カルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-5-クロロ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

5-クロロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6,8-ジクロロ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-ブromo-6-クロロ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-ブromo-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-ブromo-6-クロロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリン

カルボキサミド；

N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピペリジニル)シクロヘキシル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-(2-メチルフェニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミドトリフルオロアセテート；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(2-メチルフェニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミドトリフルオロアセテート；

6-フルオロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-フルオロ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-エチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-エチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-エチル-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-エチル-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-(エチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,42-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-(エチルオキシ)-N-(1-フェニルシ

クロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

8-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-9-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-7-カルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7,8-ビス(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

8-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-9-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-h]キノリン-7-カルボキサミド ;

7,8-ビス(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-クロロ-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-(エチルオキシ)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルオキシ)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-クロロ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)

フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,42-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1-イルメチル)-6-クロロ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-[(2-メチルプロピル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-[(2-メチルプロピル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-(プロピルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-(プロピルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,42-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-クロロ-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-クロロ-7-(エチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-クロロ-7-(エチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(メチルオキシ)

-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルオキシ)-6-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6,7-ビス(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6,7-ビス(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-[(2,2,2-トリフルオロエチル)オキシ]-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-フルオロ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-フルオロ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]

] -4-キノリンカルボキサミド ;

6-クロロ-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-(プロピルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-クロロ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-7-(プロピルオキシ)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

5-ブromo-7-(エチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

5-ブromo-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

7-ブromo-5-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

7-ブromo-5-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-クロロ-7-[(2-メチルプロピル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-クロロ-7-[(2-メチルプロピル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-クロロ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-クロロ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-クロロ-7-(エチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-クロロ-7-(エチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-8-クロロ-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

8-クロロ-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-クロロ-7-{[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-クロロ-7-{[2-(メチルオキシ)エチルオキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-シアノ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]

シ]-N-(1フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-シアノ-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-メチル-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-メチル-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-6-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(4-メチル-1-ピペラジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[4-(2-メチルプロピル)-1-ピペラジニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(3-(2-メチルプロピル)-1-ピロリジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[4-(1-メチルエチル)-1-ピペラジニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]

-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[4-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-ピロリジニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(3-(2-メチルプロピル)-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(4-メチル-2-オキソ-1-ピロリジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,42-ビピペリジン-1-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(1-ピロリジニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(1-ピロリジニル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(2-メチル-1-プロペン-1-イル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-フェニル-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-クロロ-7-(2-メチルプロピル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-クロロ-7-(2-メチルプロピル)-N-(

1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド ;

7-クロロ-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-(エチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド ;

7-クロロ-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]

ル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(メチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルオキシ)-6-(エチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(エチルスルホニル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

6-{[2-(メチルオキシ)エチル]オキシ}-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルオキシ)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1-イルメチル)-7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチルフェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

7-[(1-メチルエチル)オキシ]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル

)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-{[4-(3,3-ジフルオロ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-({4-[(3S)-3-フルオロ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-キノリンカルボキサミド；

6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-[(4,4-ジフルオロ-1,4'-ビピペリジン-1-イル)メチル]-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-({4-[2-(トリフルオロメチル)-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル}メチル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-{[3-(メチルオキシ)-1,4'-ビピペリジン-1-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-{[(3R)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-({4-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル}メチル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-{[(3S)-3-ヒドロキシ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

ル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-{[4-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]-1-ピペリジニル]メチル}-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-[(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(エチルスルホニル)-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(エチルスルホニル)-3-[(4-フルオロ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)メチル]-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-6-(1H-テトラゾール-5-イル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1-イルメチル)-7-クロロ-6-[(1-メチルエチル)オキシ]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-(エチルオキシ)-6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-[(1-メチルエチル)オキシ]-7-(メチルオキシ)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミド；

2-(3-ブromoフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-4-キノリンカルボキサミド；

6-[(1-メチルエチル)スルホニル]-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド；

2-[4-(メチルオキシ)フェニル]-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-[4-(メチルオキシ)フェニル]-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミド；

ド；

2-[4-(メチルオキシ)フェニル]-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミド；

2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-3-{[4-(4-モルホリニル)-1-ピペリジニル]メチル}-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミド；

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-4-キノリンカルボキサミド；
および

2-(3,4-ジクロロフェニル)-6-(メチルスルホニル)-N-(1-フェニルシクロプロピル)-3-{[4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル]メチル}-4-キノリンカルボキサミド；

より選択される、上記「式（３）の化合物」に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

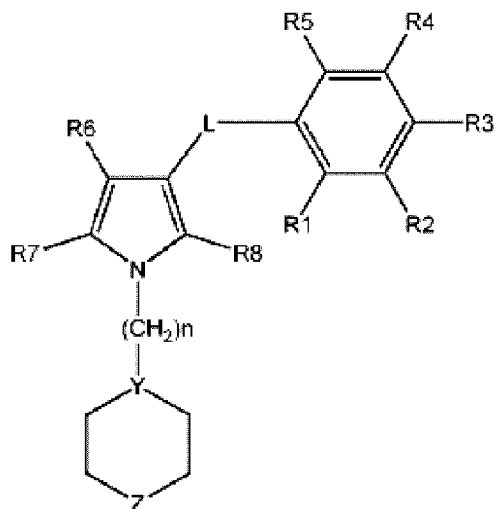
[0053] [5-j] 式（３）の化合物で、最も好ましくは、

3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド
またはその薬学的に許容される塩。

[0054] [5-k] W02013169396に記載された化合物であって、以下の式（４）で表される化合物。

「式（４）の化合物」：

[化11]



式(4)

ここで、LはC(=O)NR₁₀、SO₂NR₁₀、C₁-C₆アルキレン、または結合であり；

Yは、NまたはCR₁₀であり；

Zは、O、NR₁₀、S、SO₂またはC(R₁₀)₂であり；

nは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、カルボキシアルキル、またはアミドのうちの少なくとも1つから独立に選択され；

R₆およびR₇は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールのうちの少なくとも1つから独立に選択されるか、またはR₆およびR₇は、環状環系を介して接続され；

R₈は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり；および

R₁₀は、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシル、アルキルメチレンカーボネート、メチレンカルバミル、チオフェニル、または-S-カルボキシアルキルである；

またはその薬学的に許容される塩。

[0055] [5-1] 式(4)の化合物で、より好ましくは、

N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-

5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド；
3-(2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)安息香酸イソプロピル；
2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-ピロール-3-カルボキサミド；および
N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-1H-インドール-3-カルボキサミド；
より選択される、上記「式（４）の化合物」に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[0056] [5-m] 式（４）の化合物で、最も好ましくは、
N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド
またはその薬学的に許容される塩。

[0057] [5-n] 好ましくは、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、またはその薬学的に許容される塩。

[0058] [6] TRPV4阻害活性を有する化合物が、GSK2798745: 1-(((5S, 7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル、GSK2193874: 3-(1, 4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド、HC-067047: N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、
(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル；
(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2

-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-2-(1-(4-ブromochiofen-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)ニコチノニトリル ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2,3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]

アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(2-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フルオロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-

4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3,4,5,7,8,9-ヘ

キサヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-6-イル)-2-オキソエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

5-クロロ-3'-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル))-3, 4, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

6-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-シクロプロピル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 2-ジフルオロアセ

チル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2, 2-ジフルオロ-2-(3'-イソプロポキシ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ; および

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である[1]~[5]のいずれかに記載の使用。

[0059] [7] TRPV4阻害活性を有する化合物 が、TRPV4 (GeneID: 59341) に結合する、抗体、オリゴヌクレオチド、siRNA又はアプタマーである高分子であることを特徴とする、[1]~[4]のいずれかに記載の使用。

[0060] [8] 1種以上の第二の活性薬剤と組み合わせることを特徴とする、[1]~[7]のいずれかに記載の使用。

[0061] [9] ヒトまたは動物における血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の予防

または治療に用いるTRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[0062] [10] 前記網膜疾患が網膜静脈閉塞症または滲出型加齢黄斑変性である、[9]に記載の医薬組成物。

[0063] [11] 前記網膜疾患が、網膜静脈分枝閉塞症または網膜中心静脈閉塞症である、[9]に記載の医薬組成物。

[0064] [12] TRPV4阻害活性を有する化合物が、[5]～[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、[9]に記載の医薬組成物。

[0065] [13] TRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を、ヒトまたは動物に投与することを含む、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を治療するための方法。

[0066] [14] 前記網膜疾患が網膜静脈閉塞症または滲出型加齢黄斑変性である、[13]に記載の方法。

[0067] [15] 前記TRPV4阻害活性を有する化合物が、[5]～[7]のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、[13]に記載の方法。

[0068] [16] ヒトまたは動物の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の治療における使用のための、TRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

[0069] [17] 上記[5]～[7]のいずれかに記載した化合物を含む、疾患の予防または治療に使用されるキット。

[0070] [18] 上記[9]～[12]のいずれかに記載した医薬組成物と1種類以上の第二の活性薬剤と容器を含む[17]に記載したキット。

[0071] [19] 配列番号1～5のいずれか (Gene Bank ACCESSION : NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431またはNM_001177428) に示されるTRPV4遺伝子の塩基配列中の連続する少なくとも15塩基を有するポリヌクレオチドおよび／または該ポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドである網膜疾患の疾患マーカー。

[0072] [20] 網膜疾患の検出においてプローブまたはプライマーとして使用される

[19]に記載の疾患マーカー。

[0073] [21] 前記配列番号1～5に示されるアミノ酸配列からなるTRPV4蛋白質を認識する抗体である網膜疾患の疾患マーカー。

[0074] [22] 網膜疾患の検出においてプローブとして使用される[21]に記載の疾患マーカー。

[0075] [23] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含む網膜疾患の検出方法：(a)被験者の生体試料から調製されたRNAまたは該RNAから転写された相補的ポリヌクレオチドと[19]または[20]に記載の疾患マーカーとを結合させる工程、(b)該疾患マーカーに結合した生体試料由来のRNAまたは該RNAから転写された相補的ポリヌクレオチドを、上記疾患マーカーを指標として測定する工程、(c)上記(b)の測定結果に基づいて、網膜疾患の罹患を判断する工程。

[0076] [24] 工程(c)における網膜疾患の罹患の判断が、被験者について得られる測定結果を正常者について得られる測定結果と対比して、疾患マーカーへの結合量が増大していることを指標として行われる[23]に記載の網膜疾患の検出方法。

[0077] [25] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含む網膜疾患の検出方法：(a)被験者の生体試料から調製された蛋白質と[21]または[22]に記載の疾患マーカーとを結合させる工程、(b)該疾患マーカーに結合した生体試料由来の蛋白質またはその部分ペプチドを、上記疾患マーカーを指標として測定する工程、(c)上記(b)の測定結果に基づいて、網膜疾患の罹患を判断する工程。

[0078] [26] 工程(c)における網膜疾患の罹患の判断が、被験者について得られる測定結果を正常者について得られる測定結果と対比して、疾患マーカーへの結合量が増大していることを指標として行われる[25]に記載の網膜疾患の検出方法。

[0079] [27] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含むTRPV4遺伝子の発現を抑制する物質のスクリーニング方法：被験物質とTRPV4遺伝子を発現可能な細胞とを接触させる工程、(b)被験物質を接触させた細胞のTRPV4遺伝子の発現量を測定し、該発現量を、被験物質を接触させない対照細胞の上記遺伝子の発現量と比

較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、TRPV4遺伝子の発現量を減少させる被験物質を選択する工程。

[0080] [28] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含むTRPV4蛋白質の発現量を低下させる物質のスクリーニング方法：(a)被験物質とTRPV4蛋白質を発現可能な細胞または該細胞から調製した細胞画分とを接触させる工程、(b)被験物質を接触させた細胞または細胞画分におけるTRPV4蛋白質の発現量を測定し、該発現量を、被験物質を接触させない対照細胞もしくは細胞画分における上記TRPV4蛋白質の発現量と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、TRPV4蛋白質の発現量を低下させる被験物質を選択する工程。

[0081] [29] 下記の工程(a)、(b)、および(c)を含むTRPV4の活性を阻害する物質のスクリーニング方法：(a)被験物質の存在下で、TRPV4リガンドとTRPV4蛋白質とを接触させる工程、(b)被験物質存在下におけるTRPV4蛋白質に対するTRPV4リガンドの結合量を測定し、該結合量を被験物質非存在下でのTRPV4蛋白質に対するTRPV4リガンドの結合量（対照結合量）と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、対照結合量に比して結合量を低下させる被験物質を選択する工程。

[0082] [30] 網膜疾患の予防または治療剤の有効成分を探索するための方法である、[27]～[29]のいずれかに記載のスクリーニング方法。

[0083] [31] TRPV4遺伝子の発現を抑制する物質を有効成分とする網膜疾患の予防または治療剤。

[0084] [32] TRPV4遺伝子の発現を抑制する物質が[27]に記載のスクリーニング方法により得られる、[31]に記載の網膜疾患の予防または治療剤。

[0085] [33] TRPV4蛋白質の発現量を抑制する物質、またはTRPV4の活性を阻害する物質を有効成分とする網膜疾患の予防または治療剤。

[0086] [34] TRPV4蛋白質の発現量を抑制する物質、またはTRPV4の活性を阻害する物質が、[28]または[29]に記載のスクリーニング方法により得られる、[33]に記載の網膜疾患の予防または治療剤。

[0087] 特許文献US63017891（出願番号）、PCT/JP2021/17277（出願番号）、W020130

12500、W02011119704またはW02013169396に記載された下記の各化合物を、便宜的に化合物A、B、CおよびDと表す。

TRPV4阻害薬である化合物A：(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン、（化合物Aの英名は(R)-6-(2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetyl)-2-(1-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4(3H)-oneである。）、化合物B（GSK2798745, CAS 番号1419609-94-1）：1-(((5S,7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル、（化合物Bの英名は1-(((5S,7S)-3-(5-(2-hydroxypropan-2-yl)pyrazin-2-yl)-7-methyl-2-oxo-1-oxa-3-azaspiro[4.5]decan-7-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazole-6-carbonitrile である。）、化合物C（GSK2193874, CAS 番号1336960-13-4）：3-(1,4'-ビペリジン-1'-イルメチル)-7-ブロモ-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド、（化合物Cの英名は3-(1,4'-Bipiperidin-1'-ylmethyl)-7-bromo-N-(1-phenylcyclopropyl)-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-4-quinolinecarboxamide である。）、および化合物D（HC-067047, CAS 番号883031-03-6）：N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、（化合物Dの英名はN-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methyl-1-(3-morpholinopropyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide である。）

図面の簡単な説明

[0088] [図1]マウス網膜静脈閉塞症モデルの病態形成による、TRPV4チャネルの発現について、ウエスタンブロット法による評価を示す図である。データは平均値±標準誤差（N=5）で表す。*P < 0.05, **P < 0.01（Normalに対して）Dunnett's testで検定。

[0089] [図2]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、TRPV4阻害薬である化合物Aを硝子体内

に投与した後の組織学的変化を示す図である。Scale bar = 50 μ m。網膜内顆粒層 (Inner nuclear layer: INL)。網膜外顆粒層 (Outer nuclear layer: ONL)。

[0090] [図3]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物Aを硝子体内に投与した後の網膜内顆粒層 (Inner nuclear layer: INL) の厚さを示す図である。データは平均値±標準誤差 (N=10) で表す。##P < 0.01 (Normalに対して), **P < 0.01, *P < 0.05 (Vehicleに対して) Student' s t-testで検定。

[0091] [図4]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、TRPV4阻害薬である化合物B、CおよびDを硝子体内に投与した後の組織学的変化を示す図である。Scale bar = 50 μ m。網膜内顆粒層 (Inner nuclear layer: INL)。網膜外顆粒層 (Outer nuclear layer: ONL)。

[0092] [図5]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物B、CおよびDを硝子体内に投与した後の網膜内顆粒層 (Inner nuclear layer: INL) の厚さを示す図である。データは平均値±標準誤差 (N=10) で表す。##P < 0.01 (Normalに対して), **P < 0.01 (Vehicleに対して) Student' s t-testで検定。

[0093] [図6]ヒト網膜毛細血管内皮細胞 (Human retinal microvascular endothelial cells: HRMEC)を用いた化合物Aの細胞透過性を示す図である。データは平均値±標準誤差 (N=4) で表す。##P < 0.01 (Controlに対して) Student' s t-testで検定、**P < 0.01 (VEGFに対して) Dunnett' s testで検定、++P < 0.01 (GSK1016790Aに対して) Student' s t-testで検定。

[0094] [図7]ヒト網膜毛細血管内皮細胞 (Human retinal microvascular endothelial cells: HRMEC)を用いた化合物B、CおよびDの細胞透過性を示す図である。データは平均値±標準誤差 (N=4-5) で表す。##P < 0.01 (Controlに対して) Student' s t-testで検定、**P < 0.01 (VEGFに対して) Dunnett' s testで検定。

[0095] [図8]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物Aを硝子体内に投与した後の炎症関連因子であるTNF α (Tumor Necrosis Factor) の発現について、ウェスタンブロット法による評価を示す図である。データは平均値±標準誤差 (N=5

）で表す。##P < 0.01 (Normalに対して) Student' s t-testで検定、**P < 0.01 (Vehicleに対して) Student' s t-testで検定。

[0096] [図9]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物Aを硝子体内に投与した後の網膜の厚さを示す図である。Scale bar = 50 μ m。網膜内顆粒層 (Inner nuclear layer: INL)。網膜外顆粒層 (Outer nuclear layer: ONL)。データは平均値±標準誤差 (N=5) で表す。**P < 0.01 (Vehicleに対して) Turkey' s t-testで検定。

[0097] [図10]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物Aを硝子体内に投与した後の目の血流を示す図である。データは平均値±標準誤差 (N=10) で表す。**P < 0.01 (Vehicleに対して) Student' s t-testで検定。

[0098] [図11]マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物Aを硝子体内に投与した後の網膜の無灌流領域の割合を示す図である。Scale bar = 50 μ m。データは平均値±標準誤差 (N=10) で表す。**P < 0.01 (Vehicleに対して) Student' s t-testで検定。

発明を実施するための形態

[0099] 本明細書中に引用されるすべての特許、特許出願および公報、ならびに他の参考文献は、その全体が参照により本明細書中に組み入れられる。これらの刊行物の開示は、その全体が、本明細書中に記載および請求される発明の日に当業者に公知である技術水準をさらに完全に説明するために、本出願中において参考として援用される。

[0100] 本発明者らは、TRPV4阻害薬が、眼疾患、特に網膜疾患の治療に有効な網膜浮腫の抑制および血管透過性亢進の抑制作用だけでなく、驚くべきことに視機能の予後不良に影響を及ぼすと考えられる炎症性サイトカインの抑制、網膜層構造の菲薄化の抑制、血流量の改善および網膜無灌流状態の改善をする作用を見出した。

[0101] 網膜疾患は、より具体的には、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患であり、血流障害および細胞障害の両方を伴う網膜疾患であってもよい。

血流障害を伴う網膜疾患である高血圧網膜症および黒内障からなる群、ま

たは細胞障害を伴う網膜疾患である遺伝性視神経症、網膜剥離、転移性脈絡膜腫瘍、脈絡膜黒色腫および脈絡膜血管腫からなる群、または血流障害および細胞障害のいずれも伴う網膜疾患である網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性、網膜色素変性症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症および緑内障からなる群から選択される疾患が挙げられる。前記の具体的な疾患は、本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

本発明化合物は、網膜疾患の治療を必要とする患者において、優れた効果が得られる治療剤として有用である。

[0102] TRPV4阻害作用を有する化合物は天然に存在する化合物であってもよいし、人工的に合成された化合物であってもよい。また、低分子化合物であってもよいし、タンパク質、核酸のような高分子化合物であってもよい。

[0103] 具体的には、高分子化合物としては、TRPV4と特異的に結合する抗体またはペプチド、TRPV4を活性化させるリガンドと特異的に結合する抗体またはペプチドなどが挙げられる。抗体はポリクローナル抗体でもモノクローナル抗体でもよい。また、完全な抗体分子でもよく、抗原に特異的に結合し得る抗体フラグメント（例えば、Fab、F(Ab')₂、Fab'、Fv、scFv等）でもよい。抗体はヒト型キメラ抗体またはヒト化抗体が好ましい。特にTRPV4(抗原)に結合することによって抗原が本来有していた機能または活性を阻害する性質を有する中和抗体（抗TRPV4中和抗体）を挙げることができる。

TRPV4の発現を抑制するアンチセンスオリゴヌクレオチドやsiRNA (short interfering RNA) など、TRPV4と特異的に結合するアプタマーなど、TRPV4の活性化を引き起こす物理的または化学的な刺激因子を阻害するアプタマーなどの核酸医薬であってもよい。

[0104] TRPV4と特異的に結合する抗体は、TRPV4もしくはそのフラグメントを抗原として公知の方法により製造することができる。ヒトを含む主要な哺乳動物のTRPV4をコードする塩基配列情報およびアミノ酸配列情報は公知のデータベース（DDBJ/GenBank/EMBL等）から取得することができる。ヒトTRPV4は、tra

nsient receptor potential cation channel subfamily V member 4とも呼ばれ、GenBankアクセッション番号：NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431またはNM_001177428（配列番号1、2、3、4又は5）などの塩基配列に相当することが知られている。これらの遺伝情報および公知の遺伝子組み換え技術を用いて製造した組み換えTRPV4を抗原として用いることができる。TRPV4と特異的に結合するペプチドは、公知の一般的なペプチド合成のプロトコールに従って、固相合成法（Fmoc法、Boc法）または液相合成法により製造することができる。医薬として許容される担体および添加剤などを含むことができる。

[0105] TRPV4と特異的に結合するアプタマーは、SELEX (systemic evolution of ligands by exponential enrichment) と呼ばれるセレクション法によって取得することができる (Biomolecular Engineering 2007_v24_p381-403)。

SELEXで得られたプロトタイプのアプタマーは、鎖長の最小化、修飾核酸の導入、PEGの付加などにより医薬品として仕上げられる (Folia Pharmacol Jpn, 2016, 147: 362-367)。

[0106] 本明細書中で用いる場合、「薬学的に許容される塩」の用語は、医薬品の酸もしくは塩基またはその活性な代謝生成物もしくは残留物を意味する。当業者には公知である通り、化合物の「塩」は、無機酸、有機酸、塩基またはアミノ酸等から誘導することができる。例としては、限定されるものではないが、無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、過塩素酸、リン酸などが挙げられる。有機酸としては、フマル酸、マレイン酸、グリコール酸、乳酸、サリチル酸、コハク酸、トルエン-p-スルホン酸、酒石酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、安息香酸、マロン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ベンゼンスルホン酸などが挙げられる。また、遊離の有効成分が酸性基を含む場合には、塩基としては、炭酸ナトリウムなど（ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩）、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、炭酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、アルミン酸マグネシウムなど（カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩）が挙げられ

る。アミノ酸としては、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニンなどが挙げられる。

[0107] 本発明において予防または治療を施されるヒトまたは動物は、例えば、ヒトや他の哺乳動物が含まれる。哺乳動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター、ヒツジ、サル、ブタ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマなどが挙げられる。また、被験物質を接触、摂取または投与する対象となる被験生物としては、ヒトまたは動物の個体、組織、細胞（培養細胞を含む）などが含まれる。細胞は、限定されるものではなく、ヒト、マウス、ラットなど哺乳動物由来の細胞株、またはこれらの細胞株から派生する細胞株、各種組織由来の初代細胞、幹細胞、ES細胞、iPS細胞を挙げることができる。細胞は眼に関連する細胞が好ましく、このような細胞としては、網膜細胞（視細胞、神経細胞）、色素上皮/脈絡膜細胞などが挙げられる。

[0108] 本発明において「治療」という用語は、本明細書に記載の眼の疾患、障害、症状、またはこのような障害または症状の中の1つ以上の兆候の進行を、反転させ、軽減し、阻害し、またはそれを防止することをいう。また、症状の緩和、QOLの向上も含む。「予防」とは、症状の発症を抑制することを意味する。

[0109] 当業者に理解されるように、本発明において、「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromoおよびヨードを含むことが意図される。同様に、 C_{1-6} における1-6は、1、2、3、4、5または6を有する数と定義される。この定義にしたがって、例えば、 C_{1-6} アルキルにおける C_{1-6} は、1、2、3、4、5または6個の炭素有するアルキル基を指すと定義される。同様に、 C_{2-6} アルケニルは、2、3、4、5または6個の炭素有するアルケニル基を指すと定義される。独立に置換基で置換されると定義される基は、独立に置換基で複数回置換されてもよい。

[0110] 本発明において、用語「アルキル」は、1～6個の炭素原子の直鎖飽和一価炭化水素ラジカル、または3～6個の炭素原子の分岐飽和一価炭化水素ラジカルを意味し、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル(すべての異性体を含む)、ペンチル(すべての異性体を含む)などが含まれる。

- [0111] 本発明において、用語「アルコキシ」は、-O-アルキル基を意味し、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、2-プロポキシ、ブトキシ(すべての異性体を含む)などを含むが、これらに限定されるものではない。
- [0112] 本発明において、用語「シクロアルキル」は、単環式または二環式環を意味し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ノルボルニル、アダマンチル基などを含むが、これらに限定されるわけではない。本明細書において、好ましいシクロアルキルは C_{3-7} モノシクロアルキルであり、より好ましいシクロアルキルは C_{3-6} モノシクロアルキルであり、さらに好ましいシクロアルキルは C_{3-5} モノシクロアルキルである。
- [0113] 本発明において、用語「アリール」は、炭素原子からなる不飽和または部分飽和の単環または二環の5~15員環を意味する。このようなアリールの例には、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2-ジヒドロナフチル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、(1S,4S)-ビスクロ[2.2.2]オクト-2-エニル、および(1R,4S)-ビスクロ[2.2.1]ヘプト-2-エニル等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。本明細書において、好ましいアリールは6~10員の不飽和アリールであり、より好ましいアリールは6~8員の不飽和アリールである。
- [0114] 本発明において、用語「ヘテロアリール」は、O、N、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい、不飽和および部分飽和の単環または二環の5~15員環、好ましくは単環または二環の5~10員環を意味する。本発明において、好ましいヘテロアリールは5~6員のモノヘテロアリールであり、より好ましいヘテロアリールは5~6員のN含有モノヘテロアリールである。
- このようなヘテロアリールの例には、以下に限定されないが、チオフェニル、チアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピラジル、テトラゾリル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラ

ジニル、ピラニル、トリアジニル、およびそのN-オキシドおよびそのS-オキシドなどが挙げられる。

[0115] 本発明において、用語「ヘテロシクリル」は、不飽和複素環部分および飽和複素環部分の両方を含み、不飽和複素環部分(すなわち「ヘテロアリアル」)には、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾイミダゾロニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾロニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾトリアゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、シンノリニル、2,3-ジオキソインドリル、フラニル、フラザニル、フロピリジル、フロピロリル、イミダゾリル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、イミダゾチアゾリル、インダゾリル、インドラジニル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリル、イソキノリル、イソオキサゾロピリジル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサゾリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキセタニル、2-オキソインドリル、オキソイソインドリル、フタラジル、ピラゾリル、ピラゾロピリジル、ピラゾロピリミジニル、ピラジニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピリドピリミジニル、ピロロピリジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラゾロピリジル、テトラゾリル、チアジアゾリル、チアゾリル、チオフエニル、チエノピラジニル、チエノピラゾリル、チエノピリジル、チエノピロリル、トリアゾロピリミジニル、トリアゾリル、およびそれらのN-オキシドおよびS-オキシドが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。本発明において、好ましいヘテロシクリルは、O、N、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでもよい3~6員飽和モノヘテロシクリルであり、より好ましいヘテロシクリルは、5~6員飽和モノヘテロシクリルである。

[0116] 本発明において、用語「アルケニル」は、エテニル、プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどを含む(ただしこれらに限定されない)、少なくとも1

つの二重結合を有する炭化水素ラジカルを意味する。

[0117] 本発明で使用される用語「アルキルチオ」は、直鎖状または分岐状のアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基などが含まれる。*n*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、*sec*-ヘキシルチオ基などがある。

[0118] 本発明で使用される用語「ハロアルキルチオ」は、直鎖または分岐したアルキルチオ基の少なくとも1つの水素原子がハロゲン原子で置換された基を意味し、例えば、モノフルオロメチルチオ基、ジフルオロメチルチオ基、トリフルオロメチルチオ基。トリクロロメチルチオ基、トリブロモメチルチオ基、トリヨードメチルチオ基、クロロフルオロメチルチオ基、ペンタフルオロエチルチオ基、ペンタクロロエチルチオ基、ペンタブロモエチルチオ基、ペンタヨードエチルチオ基、2,2,2-トリクロロエチルチオ基などがある。

[0119] 本発明のある実施形態では、網膜疾患の診断、予防または治療のために、1種以上の第二の活性薬剤と組み合わせて使用される。

「第二の活性薬剤」の例としては、限定されるものではないが、抗VEGF薬（例えば、アフリベルセプト（EYLEA（登録商標）；VEGF Trap）、ラニビズマブ（LUCENTIS（登録商標）；rhuFab V2）、ベバシズマブ（AVASTIN（登録商標）；rhuMab-VEGF）、ブrolシズマブ（BE0VU（登録商標）；scFv）、核酸（例えば、ペガプタニブ（MACUGEN（登録商標）；PEG化RNAアプタマー）およびVEGF RNAに対するsiRNA）、VEGF阻害融合タンパク質（VEGF-Trap；例えば、US7,087,411参照）、VEGF受容体の低分子キナーゼ阻害剤（例えば、スニチニブ、ソラフェニブまたはパゾパニブ）、網膜循環改善薬（例えば、カリジノゲナーゼ、シロスタゾール、またはチクロピジン塩酸塩）、ステロイド（例えば、コルチコステロイド、デキサメタゾン、トリアムシノロン、フルオシノロン、または硝子体内ステロイドインプラント）、非ステロイド性抗炎

症薬（例えば、NSAIDs、ジクロフェナク、プラノプロフェン、ブロムフェナクナトリウムまたはネパフェナク）、プロスタグランジン系薬（プロスタグランジン F₂ α 誘導体；例えばラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、ビマトプロストのようなプロスト系薬、プロスタマイド系薬、プロスタノイド系薬、イソプロピルウノプロストンのようなプロストン系薬）、交感神経遮断薬（例えば、マレイン酸チモロール、ゲル化チモロール、塩酸カルテオロール、ゲル化カルテオロールのような非選択性 β 遮断薬、塩酸ベタキソロールのような交感神経 β 1 選択性 β 遮断薬、塩酸ブナゾシンのような交感神経 α 1 遮断薬、交感神経 α 2 遮断薬、塩酸レボブノロール、ニプラジロールのような交感神経 α β 遮断薬）、交感神経刺激薬（非選択性刺激薬、 α 2 刺激薬；例えば、酒石酸水素エピネフリン、塩酸ジピペフリン、ブリモニジン酒石酸塩）、副交感神経刺激薬（コリン作動薬、コリンエステラーゼ阻害薬；例えば、塩酸ピロカルピン、臭化ジスチグミン）、炭酸脱水酵素阻害薬（例えば、ドルゾラミド塩酸塩、アセタゾラミド、布林ゾラミド）、ROCK阻害薬（例えば、塩酸ファスジル）、カルシウム拮抗薬（例えば、ロメリジン塩酸塩）、EP2アゴニスト（例えば、オミデネパグ イソプロピル）、アデノシン A_{2a} 受容体作動薬、血管強化・止血薬（例えば、アスコルビン酸、カルバゾクロム スルホン酸ナトリウム）、ビタミンB12（例えば、メコバラミン）、暗順応改善薬（例えば、ヘレニエン）、カルシウム拮抗薬（例えば、ニフェジピン、ニルバジピン）、眼底検査薬（例えば、トロピカミド、フェニレフリン塩酸塩）などを用いることができる。

[0120] 本発明は、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患に対してTRPV4チャンネルが関連するという新規な疾患マーカーを提供する。TRPV4遺伝子は、正常状態（対照群）の眼組織に比して、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の眼組織においてその発現が上昇することから、これらの遺伝子およびその発現産物〔蛋白質、(ポリ)(オリゴ)ペプチド〕または抗体は、網膜疾患の解明、診断などに有効に利用することができる。

また、本発明は、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患に対する予防ま

たは治療に有効な薬物をスクリーニングする方法を提供する。

[0121] 本発明のスクリーニング方法を適用する被験物質は特に限定されないが、例えば、核酸、抗体、ペプチド、タンパク、非ペプチド性化合物、合成化合物、発酵生産物、細胞抽出液、細胞培養上清、植物抽出液、哺乳動物の組織抽出液、血漿等が挙げられる。被験物質は、新規な物質であってもよいし、公知の物質であってもよい。これら被験物質は塩を形成してもよく、被験物質の塩としては生理学的に許容される酸や塩基との塩が用いられる。

[0122] TRPV4阻害活性を有する被験物質の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患に対する抑制機能または回復機能を評価する方法：

被験物質は、新規な物質であってもよいし、公知の物質であってもよい。

被験物質が接触、摂取または投与された被験生物から採取された試料中に存在するTRPV4遺伝子発現または機能活性を検出し、その検出結果を対照と比較することにより、被験物質の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患に対する状態、抑制機能または回復機能を評価する方法である。

例えば、被験生物から採取された試料に存在するTRPV4遺伝子について、正常な被験生物の遺伝子発現量または機能活性（対照、プラセボ、ブランク、溶媒のみなど）と血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を有する被験生物の遺伝子発現量または機能活性とを対比し、その変動（増加または減少）または有無を確認することにより、当該被験生物の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の状態を評価することができる。

[0123] 被験生物から採取された試料：

本発明において、被験生物から採取された試料とは、被験生物から単離または取り出した生体試料のことをいい、このような試料としては、網膜、網膜色素上皮、脈絡膜などの眼の一部、血液等の体液、その他各組織または臓器の一部、粉碎液、細胞破碎液またはそれらより取り出された抽出物が挙げられる。継続的な測定の場合の試料としては、細胞破碎液、血液等の体液が好ましく、直接、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の状態を測定する場合は、網膜、網膜色素上皮、脈絡膜が好ましい。

- [0124] 被験物質の添加濃度または摂取濃度は、任意の濃度で行うことができるが、該被験物質による被験対象生物に毒性が生じない濃度で行うのが好ましい。
- [0125] 本発明において、被験生物が細胞である場合、細胞の濃度は限定されるものではないが、細胞回収時に十分な核酸濃度が回収できる濃度が好ましく、終濃度 1.0×10^5 cells/well以上、好ましくは、終濃度 5.0×10^5 cells/well以上である。
- [0126] TRPV4とそのリガンドの結合を阻害する物質を選択する場合、例えば、被験物質とTRPV4とそのリガンドを接触させる工程と、TRPV4とそのリガンドの結合を確認する工程と、TRPV4とそのリガンドの結合を阻害する被験物質を選択する工程とを含むスクリーニング方法を用いることができる。TRPV4は、天然タンパク質および組み換えタンパク質のいずれでもよい。また、TRPV4発現細胞を用いてもよい。TRPV4のリガンドとしては内因性のリガンドであるカンナビノイドや合成化合物のTRPV4アゴニストなどを用いることができる。TRPV4の活性化機構は多岐にわたっており、温度、機械刺激、浸透圧、酸化ストレスや刺激性化学物質などの刺激で活性化されることにより、Ca (2+) が流入する。
- [0127] 被験物質とTRPV4とそのリガンドを接触させる方法は特に限定されない。例えば、TRPV4とそのリガンドを含む反応系を準備し、ここに被験物質を添加する方法が挙げられる。接触時間、接触温度は特に限定されず、適宜選択すればよい。TRPV4とそのリガンドの結合を確認する方法は特に限定されず、TRPV4とそのリガンドの結合レベルを確認できる公知の方法を適宜選択して使用することができる。例えば、ELISA法、蛍光偏光法、フローサイトメトリー、表面プラズモン共鳴などを好適に用いることができる。ELISA法を用いる場合、TRPV4とそのリガンドのいずれか一方を固相化し、そこに他方および被験物質を添加して反応させ、TRPV4とそのリガンドの結合レベルを適当な一次抗体および二次抗体を用いて検出すればよい。
- [0128] 被験物質を接触させない対照群におけるTRPV4とそのリガンドの結合レベル

と比較して、被験物質を接触させた場合にTRPV4とそのリガンドの結合レベルが低下していれば、当該被験物質を目的物質として選択することができる。被験物質がTRPV4とそのリガンドの結合レベルを低下させる程度は特に限定されないが、例えば、被験物質を接触させていない場合の両者の結合レベルと比較して、結合レベルを50%以下に低下させる被験物質であってもよく、25%以下に低下させる被験物質であってもよい。

[0129] TRPV4とそのリガンドの結合によって引き起こされる細胞内シグナル伝達を阻害する物質を選択する場合、例えば、TRPV4発現細胞とそのリガンドを含む培養系に被験物質を添加する工程と、TRPV4の下流のシグナル伝達状態を確認する工程と、TRPV4とそのリガンドの結合によって引き起こされる細胞内シグナル伝達を阻害する物質を選択する工程を含むスクリーニング方法を用いることができる。TRPV4のリガンドとしては、内因性のリガンドであるカンナビノイドや合成化合物のTRPV4アゴニストなどを用いることができる。TRPV4の活性化機構は多岐にわたっており、温度、機械刺激、浸透圧、酸化ストレスや刺激性化学物質などの刺激で活性化されることにより、Ca (2+) が流入する。

[0130] TRPV4発現細胞は、内因性のTRPV4を発現する細胞でもよく、組み換えTRPV4を発現する細胞でもよい。例えば、TRPV4発現ベクターと、cAMP応答配列 (CRE: cAMP-responsive element) の下流にレポーター遺伝子連結したベクターを共導入したHEK293細胞を用いることができる。このようなレポーター遺伝子を導入したTRPV4発現細胞を用いる場合、TRPV4の下流のシグナル伝達状態は、レポーター遺伝子の発現レベルを測定することにより確認することができる。レポーター遺伝子は、一般に用いられているものであれば特に限定されず、例えば、ルシフェラーゼ、 β -ガラクトシダーゼ、 β -グルクロニダーゼ、クロラムフェニコールアセチルトランスフェラーゼ、アルカリホスファターゼ、ペルオキシダーゼ、緑色蛍光タンパク質 (GFP) 等をコードする遺伝子が挙げられる。

[0131] 被験物質を接触させない対照群におけるレポーター遺伝子の発現レベルと

比較して、被験物質を接触させた場合の発現レベルが低下していれば、当該被験物質を目的物質として選択することができる。被験物質がレポーター遺伝子の発現レベルを低下させる程度は特に限定されないが、例えば、被験物質を接触させていない場合の発現レベルと比較して、発現レベルを50%以下に低下させる被験物質であってもよく、25%以下に低下させる被験物質であってもよい。

[0132] 本発明において、接触、摂取または投与の投与形態としては、経口投与、眼局所投与（点眼投与、結膜嚢内投与、硝子体内投与、結膜下投与、テノン嚢下投与等）、静脈内投与、腹腔投与、経皮投与等が挙げられ、必要に応じて医薬として許容される添加剤を適宜選択して使用し、投与形態に適した剤型に製剤化することができる。対象が細胞であれば培養液中に被験物質を添加することをいう。

[0133] 投与剤型としては、経口剤の場合、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられ、非経口剤としては、注射剤、点眼剤、眼軟膏、挿入剤等が挙げられる。

[0134] 医薬として許容される組成物に使用される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機又は無機担体物質が挙げられ、例えば、固形製剤における賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤等、又は液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。更に必要に応じて、保存剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加剤が用いられる。

[0135] 例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の場合、乳糖、ブドウ糖、D-マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、デンプン、ショ糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポピドン、デンプン、部分アルファー化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、デンプン、部分アルファー化デンプン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等

の結合剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、含水二酸化ケイ素、硬化油等の滑沢剤；精製白糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン等のコーティング剤；パラオキシ安息香酸エチル、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、ソルビン酸等の保存剤；亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸等の抗酸化剤；食用色素（例えば食用赤色 2 号又は 3 号、食用黄色 4 号又は 5 号等）、 β -カロテン等の着色剤；サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム等の甘味剤；クエン酸、アスパルテーム、アスコルビン酸、メントール等の矯味剤、などを必要に応じて適宜選択して使用し、製剤化することができる。

例えば、液状製剤の場合、精製水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等の溶剤；プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等の溶解補助剤；塩化ベンザルコニウム、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコール、ポビドン、メチルセルロース、モノステアリン酸グリセリン等の懸濁化剤；ベンジルアルコール等の無痛化剤、などを必要に応じて適宜選択して使用し、製剤化することができる。

[0136] 注射剤は、塩化ナトリウム等の等張化剤；リン酸ナトリウム等の緩衝化剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート等の界面活性剤；メチルセルロース等の増粘剤等、などを必要に応じて適宜選択して使用し、製剤化することができる。

[0137] 点眼剤は、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどの等張化剤；リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの緩衝化剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル 40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤；クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウム等の安定化剤；塩化ベンザルコニウム、パラベン等の防腐剤、などを必要に応じて適宜選

択して使用し、製剤化することができる。そのpHは眼科用製剤に許容される範囲内であれば特に問題はなく、好ましくは、pH4～8、さらに好ましくは、pH5～7である。pH調整剤として、普通のpH調整剤、例えば水酸化ナトリウムおよび／または塩酸を使用することができる。

[0138] 眼軟膏は、白色ワセリン、流動パラフィン等の汎用される基剤を使用し、製剤化することができる。

[0139] 挿入剤は、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリル酸等の生体分解性ポリマーを使用して、製剤化することができ、必要に応じて、賦形剤、結合剤、安定化剤、pH調整剤等を必要に応じて適宜選択して使用することができる。

[0140] 眼内インプラント用製剤は、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸・グリコール酸共重合体、ヒドロキシプロピルセルロース等の生体分解性ポリマーを使用して製剤化することができ、必要に応じて、賦形剤、結合剤、安定化剤、pH調整剤等を必要に応じて適宜選択して使用することができる。

[0141] 樹脂容器の材料は、本質的にポリエチレンから成ることが好ましい。容器材料は、ポリエチレン以外の少量の他の材料、例えばポリプロピレン、ポリエチレンテレフタレート、ポリビニルクロリド、アクリル樹脂、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレートおよびナイロン6を含有し得る。前記材料の量は、全容器材料の好ましくは約5～10%を超えない。ポリエチレンは、その密度によって数タイプ、すなわち低密度ポリエチレン(LDPE)、中密度ポリエチレン(MDPE)、高密度ポリエチレン(HDPE)などに分類され、これらのポリエチレンがこの発明に包含される。好ましいポリエチレンはLDPEである。

[0142] 本発明の水性点眼液を詰めて貯蔵するための容器は、使いやすい局所点眼送達に適した全ての容器形態を包含する。結果として、容器は、単一単位用量形態または多用量形態の、例えばボトル、チューブ、アンプル、ピペットおよび流体ディスペンサーから成る群より選択され得る。本発明の好ましい実施形態によれば、水性点眼液は単一用量または単位用量形態内にある。

[0143] 本発明の点眼液用容器は、好ましくは押出ブロー成形法で製造される。押出ブロー成形は、例えば、ポリエチレン多用量ボトルを製造するために一般的に使用されている射出ブロー成形に比べて容器の内面を滑らかにする。滑らかな内面は、射出ブロー成形で製造されたポリエチレン容器に比べてポリエチレン容器内の薬剤の化学的安定性をより良くする。さらに、単一用量容器を使用すると、単一用量容器は成形プロセス中に熱で殺菌され、容器をさらに殺菌する必要がなく、単一用量容器内の薬剤の安定性をも改善する（EP 1 825 855およびEP 1 349 580参照）。一般的に、ブロー成形法で製造された単位用量点眼容器は約1 mLの容積を有し、約0.2～0.5 mLの溶液が充填される。該容器では、多種多様の形状が知られている。典型例は、US 5,409,125およびUS 6,241,124で見られる。

[0144] 本発明の目的のためには単位用量容器が好ましいが、本発明の水性点眼液は、微量の無菌流体を分配するための流体ディスペンサー内または水性点眼液が本質的にポリエチレンから成る容器材料と接触しているいずれの他の容器タイプ内でも可溶、安定かつ生物学的に利用可能なままである。該流体ディスペンサーは、例えばUS 5,614,172に開示されている。

[0145] 保存剤が入っていない本発明の水性点眼液は、単位用量ピペットおよびディスペンサーを含め、上述した適切な容器内で室温にて貯蔵することができる。

[0146] 本発明の実施形態のひとつとしては、本質的にポリエチレンから成る容器内に、0.0001～0.01% (w/v)の化合物またはその薬理学的に許容し得る塩の有効成分と、0.05～0.5% (w/v)の非イオン性界面活性剤と、0.005～0.2% (w/v)の安定化剤とを含み、実質的に保存剤を含まず、かつ必要に応じて、点眼液で常用されている緩衝剤、pH調整剤および等張化剤を含む水性点眼液である。

[0147] 本発明化合物の投与量は、剤型、患者の症状、年齢、体重等に応じて適宜選択できる。例えば、経口投与の場合、0.01～5000 mg、好ましくは0.1～2500 mg、特に好ましくは0.5から1000 mgのものを1日あたり1～数回に分けて

投与することができる。注射剤の場合、0.00001～2000 mg、好ましくは0.0001～1500 mg、特に好ましくは0.001～500 mgのものを1日あたり1～数回に分けて投与することができる。点眼剤の場合、0.00001～10% (w/v)、好ましくは0.0001～5% (w/v)、特に好ましくは0.001～1% (w/v)のものを1日1～数回点眼することができる。眼軟膏剤の場合、0.0001～2000 mgを含有するものを塗布することができる。挿入剤または眼内インプラント用製剤の場合、0.0001～2000 mgを含有するものを挿入またはインプラントすることができる。

[0148] 本発明はまた、別々の薬剤組成物をキット形に組み合わせることもできる。このキットは、通常、例えば分割式ボトルまたは分割式ホイルパッケージのような、別々の組成物を含有するための容器を含むが、別々の組成物を単一の非分割式容器に含めることもできる。キット形は、別々の成分を異なる投与形（例えば、経口的と非経口的）で投与することが好ましい場合、別々の成分を異なる投与間隔で投与する場合、または処方医師によって組み合わせた個々の成分を滴定する必要がある場合に、特に有用である。

[0149] このようなキットの1例はいわゆるブリスターパックを含む。ブリスターパックはパッケージング業界において周知であり、製薬的単位投与形（錠剤、カプセル等）のパッケージングに広く用いられている。ブリスターパックは一般に、好ましくは透明なプラスチック材料のホイルによって覆われた比較的硬質材料のシートから成る。パッケージング・プロセス中に、該プラスチックホイル中に凹みが形成される。これらの凹みはパックされる個々の錠剤またはカプセルのサイズおよび形状を有する。次に、錠剤またはカプセルを凹み中に入れて、凹みが形成された方向とは逆であるホイル面において、比較的硬質材料のシートをプラスチックホイルに対してシールする。その結果、錠剤またはカプセルが該プラスチックホイルと該シートとの間の凹み中にシールされる。好ましくは、シートの強度は、凹みの場所においてシートに開口が形成されるように手で圧力を凹みに加えることによって、錠剤またはカプセルをブリスターパックから取り出すことができるような強度である。次に、錠剤またはカプセルを前記開口によって取り出すことができる。

[0150] また、シリンジ容器に薬剤を予め充填したキット製品（プレフィルドシリンジ）で供給することも可能である。

実施例

[0151] 以下に、比較例、実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではなく、代表例である。

[0152] 式（1）の化合物は、US63017891（出願番号）またはPCT/JP2021/17277（出願番号）に記載のTRPV4阻害薬である。

[0153] 式（1）の化合物は、公知の方法または自体公知の方法で容易に製造できる。例えば、以下に示す製造方法によって製造することができる。（下記製造方法の式（I）は、上記の式（1）に該当する。）

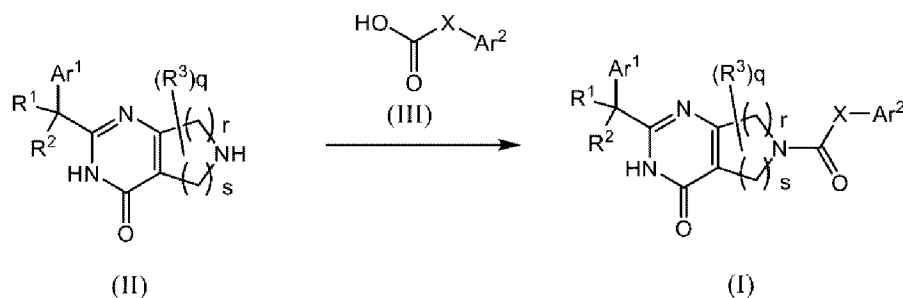
[0154] 式（I）で表されるすべての化合物は、以下に示す一般的な方法に記載されている手順、またはそれらのルーチン的な変更によって調製することができる。

[0155] 以下の一般的な方法において、置換基（ R^1 、 R^2 、 R^3 、 q 、 r 、 s 、 Ar^1 、 Ar^2 、および X ）は、特に明記しない限り、式（I）の化合物について先に定義した通りである。以下の一般的な合成法におけるすべての出発材料は、市販されているか、または中間合成の部分で特に明記されていない限り、当業者に知られている従来の方法で得ることができる。

[0156] 一般的な合成

スキーム1：式（II）の化合物を経由した式（I）の化合物の合成

[化12]



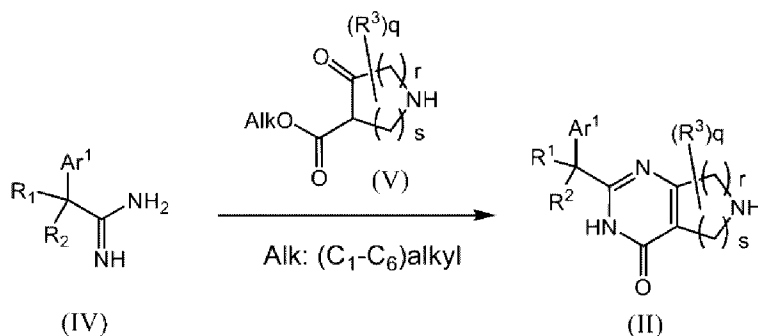
[0157] このスキーム1では、不活性溶媒中、カップリング試薬の存在下または非存在下で、式（II）のアミン化合物と式（III）の酸化合物または酸塩化物をカ

カップリング反応させることにより、式 (I) のアミド化合物を調製することができる。この反応は、活性化されたカルボキシル誘導体を介して行うこともできる。適切なカップリング試薬としては、ペプチド合成に典型的に使用されるものであり、例えば、ホスゲン、トリホスゲン、エチルクロロホルメート、イソブチルクロロホルメート、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、ジエチルホスホリルシアニド (DEPC)、カルボジイミド系縮合剤イミダゾール系縮合剤、ホスホニウム系縮合剤、ウロニウム系およびグアニジニウム系縮合剤、その他のカップリング試薬などが挙げられる。反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、トリエチルアミンなどの塩基の存在下で行うことができる。反応は通常、溶媒の存在下で行われる。使用する溶媒は、反応や試薬に悪影響を及ぼさず、試薬をある程度溶解できるものであれば、特に制限はない。適切な溶媒の例としては、アセトン、ニトロメタン、DMF、NMP、スルホラン、DMSO、2-ブタノン、アセトニトリル、DCM、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素、THF、1,4-ジオキサンなどのエーテル類が挙げられる。この反応は広い範囲の温度で行うことができる。一般的には、 -20°C ($^{\circ}\text{C}$ は摂氏、以下同じ) から 100°C で反応を行うのが便利である。反応に必要な時間は、多くの要因、特に反応温度、使用する試薬や溶媒の性質によって大きく異なる。上記の好ましい条件で反応を行う場合は、通常、5分～1週間である。また、式 (II) の化合物を、塩化オキサリル、オキシ塩化リン、塩化チオニルなどのハロゲン化剤と反応させて、アシルハライド誘導体に変換することもできる。次に、得られたアシルハライド誘導体を、上述のように式 (II) のアミン化合物と反応させて、式 (I) の化合物を提供することができる。ラセミ体の式 (I) の化合物は、キラルカラムを用いて、光学活性体に分離される。例えば、Daicel Chiralpak AD-H、AS-H、IA、IB、IC、Daicel Chiralcel OJ-H、OD-H、OK、OG、OA、OC、OB-Hを含むキラルカラムに、溶離液としてn-ヘキサン、EtOAc、EtOH、イソプロパノール、アセトニトリル、1,4-ジオキサン、THF、MeOH、

メチルtert-ブチルエーテル、DCMを含む添加剤として、例えば、これらに限定されないが、エタノールアミン、ブチルアミン、ジエチルアミン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸を含む添加剤を、0℃から40℃の温度で使用する。

[0158] スキーム2：式(IV)の化合物を経由した式(II)の化合物の合成

[化13]

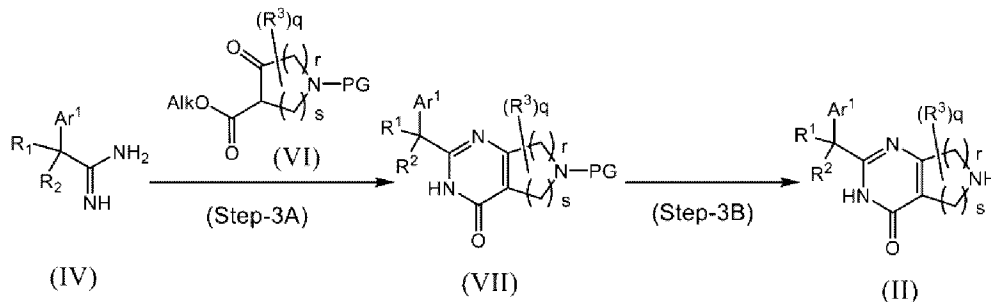


[0159] このスキーム2では、不活性溶媒中、塩基の存在下で、式(V)の化合物と式(IV)のアミジン化合物を環化反応させることにより、対応する式(II)のアミン誘導体を調製することができる。

[0160] 本スキーム2では、メタノール、エタノール、tert-ブタノールなどの有機溶媒中で、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、炭酸カリウムなどの適当な塩基の存在下で、例えば、式(V)の化合物と式(IV)のアミジン化合物を反応させることにより、式(II)の化合物を調製することができる。典型的には、1.0当量のアミジン(IV)と1.0~1.1当量の化合物(V)および1.0~4.5当量のナトリウムメトキシドをメタノール中で常温から還流条件までの範囲で反応させる。

[0161] スキーム3：式(IV)の化合物を経由した式(II)の化合物の合成

[化14]



[0162] PGは、ベンジル、tert-ブチルカルバモイル (Boc)、ベンジルカルバモイル (Cbz)、エチルカルバモイルなどの適切な保護基の略称である。AlkはC₁₋₆アルキル基である。

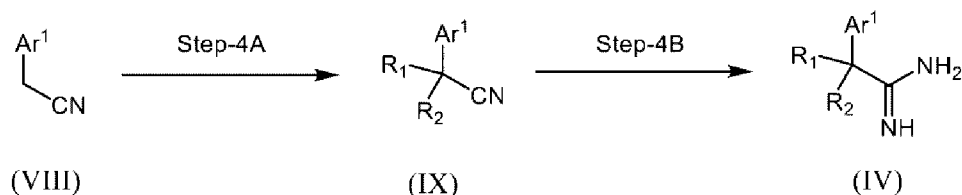
このスキーム3では、不活性溶媒中、塩基の存在下で、式 (VI) のN-保護された化合物と式 (IV) のアミジン化合物を環化反応させた後、式 (VII) のN-保護された化合物を脱保護することにより、式 (II) の対応するアミン誘導体を調製することができる。

[0163] ステップ-3Aでは、式 (VII) の化合物を、式 (IV) のアミジン化合物と式 (VI) のN-保護された化合物から、スキーム2に記載の方法で調製することができる。

[0164] ステップ-3Bでは、T.W.GreeneおよびP.Wutzの「Protecting Groups in Organic Synthesis」に記載されているような標準的な方法論を用いて、式 (VII) の化合物を脱保護することにより、式 (II) の化合物を調製することができる。より具体的には、PGがBocである場合、式 (VII) の化合物は、典型的には、ジクロロメタン、メタノール、酢酸エチル、または1,4-ジオキサンなどの適切な溶媒中で、4Mから6Mの塩酸またはトリフルオロ酢酸などの適切な酸で、周囲温度で1から18時間処理される。PGがベンジルカルバモイルである場合、式 (VII) の化合物は、典型的には、エタノールなどの溶媒中で、適切なパラジウム触媒を用いて、水素雰囲気中で反応させる。また、式 (II) の化合物は、エタノールなどの溶媒中で、木炭上の10%パラジウムなどの適切な金属触媒の存在下で、1-メチル-1, 4-シクロヘキサジエンなどの適切な水素移動試薬を用いて、式 (VII) の化合物から調製することができる。あるいは、式 (VII) の化合物を48%の臭化水素水により周囲温度で3時間処理することもできる。

[0165] スキーム4：式(VIII)の化合物を経由した式(IV)の化合物の合成

[化15]



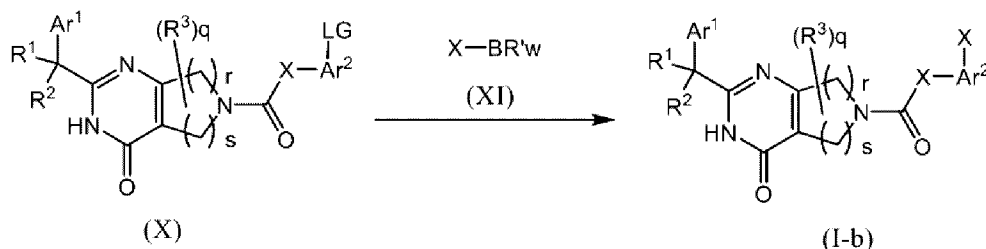
[0166] 本スキーム4では、不活性溶媒中、水酸化ナトリウムなどの無機塩基存在下でハロゲン化アルキルを用いてアルキル化することにより、式 (VIII) のニトリル誘導体を式 (IX) の化合物に変換することができる。さらに、式 (IX) の化合物は、トリメチルアルミニウムと塩化アンモニウムから調製したメチルクロロアルミニウムアミドを適切な溶媒中で反応させることにより、一工程で式 (IV) のアミジン誘導体に変換することができる。

[0167] ステップ-4Aでは、不活性溶媒中で塩基の存在下、例えば既知のアルキル化条件でアルキル化反応を行うことにより、式 (VIII) の化合物から式 (IX) の化合物を調製することができる。好ましい塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミドまたはナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなどのアルカリ土類金属の水酸化物、アルコキシド、炭酸塩、ハロゲン化物または水素化物から選択されるが、これらに限定されるものではない。適切な不活性水溶液、非水溶性有機溶媒の例としては、水；ジエチルエーテルなどのエーテル類、THFまたは1, 4-ジオキサン；DMF；DMSO；DCMなどのハロゲン化炭化水素、1, 2-ジクロロエタンまたはクロロホルム；ヘキサン、ヘプタンまたはトルエンなどの炭化水素；またはこれらの混合物が挙げられる。水-有機共溶媒混合物の場合、好ましい相間移動触媒は、テトラブチルアンモニウムブロマイドなどのテトラアルキルアンモニウムハライド、およびベンジルトリメチルアンモニウムクロライドなどのベンジルトリアルキルアンモニウムハライドから選択される。反応は、 -78°C から 150°C の温度で行うことができる。反応時間は、一般的には5分から96時間である。

[0168] ステップ-4Bでは、式 (IV) の化合物を、式 (IX) の化合物から、文献に記載されている方法を用いて調整することができる。（例えば、「Eur. J. Med. Chem. 1981, 16, 175」または「Tetrahedron Letters 1995, 36, 8761」。）典型的には、式 (IX) の化合物を飽和エタノール性塩化水素水溶液中で攪拌し、得られた混合物を飽和エタノール性アンモニア水溶液で処理する。また、式 (IV) の化合物は、トリメチルアルミニウムと塩化アンモニウムから調製した試薬（メチルクロロアルミニウム）の存在下、トルエンなどの適切な有機溶媒中で、80℃で18時間反応させて、式 (IX) の化合物から調製することができる。

[0169] スキーム5：式 (X) の化合物を経由した式 (I-b) の化合物の合成

[化16]



[0170] このスキーム5において、LGは、0-トリフルオロメタンスルホネート、0-トシレート、0-メシレート、ヨウ素、臭素、または塩素などの適切な脱離基(Leaving Groupの略称)を示し、金属試薬 (XI) のXは、例えば、(C₁-C₁₀)アルキル、(C₁-C₁₀)アルケニル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルケニル、アリール、および非置換または置換基を有するヘテロアリール誘導体から選択されるが、これらに限定されない。式 (I-b) の化合物は、式 (X) の化合物と式 (XI) のボロン酸（またはボロン酸エステル）化合物を、有機溶媒または水-有機共溶媒混合物中で、適切な遷移金属触媒の存在下、塩基の存在または非存在下で、クロスカップリング条件下でクロスカップリング反応させることにより調製することができる。R' wBの表現において、R' はOH、0-低級アルキルまたはフッ素を意味し、wは2または3であり、Bはホウ素原子である。置換基の具体的な表現として、B(OH)₂、B(0-低級アルキル)₂、B(低級アルキル)₂、トリフルオロホウ酸カリウム(BF₃-)(BF₃K)が記載されているが、B(0-低

級アルキル)₂の場合、低級アルキル基間で環状の環を形成してもよい。

[0171] 適切な遷移金属触媒の例としては、以下のものが挙げられる。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド、銅（0）、銅（I）アセテート、銅（I）ブロマイド、銅（I）クロライド、銅（I）アイオダイド、銅（I）オキサイド、銅（I）トリフルオロメタンスルホネート、銅（II）アセテート、銅（II）ブロマイド、銅（II）クロライド、銅（II）アイオダイド。銅（II）酸化物、銅（II）トリフルオロメタンスルホネート、パラジウム（II）アセテート、パラジウム（II）クロライド、ビス（アセトニトリル）ジクロロパラジウム（II）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、[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）ジクロライドが挙げられる。

[0172] 無水溶媒と水-有機共溶媒の混合物に適した有機溶媒の例としては、以下のものが挙げられる。THF；1,4-ジオキサン；DME；DMF；アセトニトリル；メタノール、エタノールなどのアルコール類；DCM、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテルなどが挙げられる。本反応は、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、リン酸カリウムなどの塩基の存在下または非存在下で行うことができる。この反応は、適切な添加剤の存在下で実施することができる。

[0173] このような添加剤の例としては、トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ-2-フリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、2-（ジクロロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、トリフェニルアルシン、塩化テトラブチルアンモニウムテトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸リチウム、塩化リチウム、トリエチルアミン、カリウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ヨウ化ナトリウムなど。反応は、一般的に0℃から200℃が好ましい。

反応時間は、一般的に5分から96時間であることが好ましい。別のケースでは、不活性溶媒中で塩基の存在下、マイクロウェーブシステムで反応を行うことができる。反応は、一般的には100℃から200℃の範囲の温度で行うことができる。反応時間は、一般的には10分から3時間である。

[0174] 化合物の調製における好ましい条件は、例えば、以下の通りである。

- 1) 出発原料 (1.0eq)、ボロン酸誘導体 (1.0~3.0eq)、酢酸パラジウム (I I) (0.2eq)、トリフェニルホスフィン (0.4eq)、1,4-ジオキサン飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1:1v/v)、反応温度・時間: 100~150℃、1~6時間またはマイクロウェーブ (100~150℃、10分~1時間)。
- 2) 出発原料 (1.0 eq.)、ボロン酸誘導体 (1.0~3.0 eq.)、Pd (amphos) Cl₂ (0.1~0.5 eq.)、炭酸カリウム (2.0~4.0 eq.)、1,4-ジオキサン-水 (1:1~3:1 v/v)、反応温度・時間: 80~150℃、1~6時間またはマイクロウェーブ (100~150℃、10分~1時間)。
- 3) 出発原料 (1.0 eq.)、ボロン酸誘導体 (1.0~3.0 eq.)、Pd (PPh₃)₄ (0.1~0.5 eq.)、炭酸カリウム (2.0~4.0 eq.)、DMF、反応温度・時間: 80~150℃、1~6時間またはマイクロウェーブ (100~150℃、10分~1時間)。

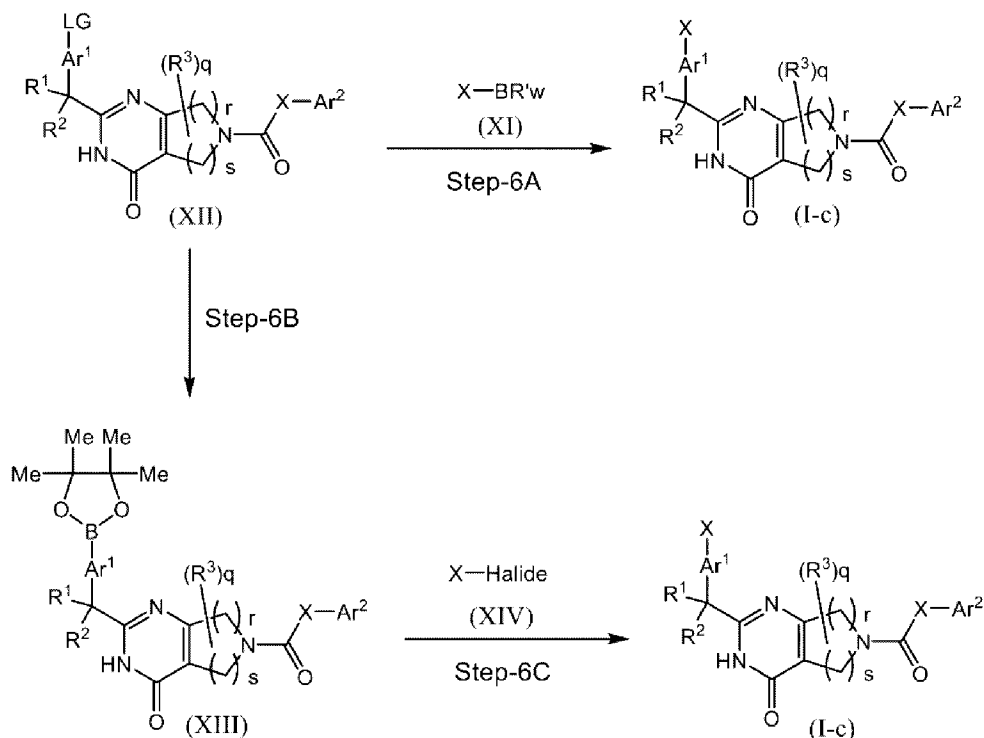
[0175] 上記の鈴木-宮浦クロスカップリング以外にも、R'wB置換基の代わりにトリアルキルチンを用いたStillクロスカップリング反応や、R'wB置換基の代わりに、ハロゲンとして塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる亜鉛-ハロゲンを用いた根岸カップリング反応などを用いることができる。

[0176] 式 (I-b) のエチニル化合物は、式 (XI) の化合物と、式 (XI) の化合物の代わりに置換されたエチニル誘導体から、上記のクロスカップリング条件で菌頭反応により合成される。

式 (I-b) のシアノ誘導体は、式 (XI) の化合物の代わりにシアン化亜鉛を用いて、上記のクロスカップリング条件で合成する。

[0177] スキーム6: 式 (XII) の化合物を経由した式 (I-c) の化合物の合成

[化17]



[0178] スキーム6では、スキーム5の一般合成に従って、式 (XII) の化合物と式 (XI) のボロン酸（またはボロン酸エステル）化合物とのクロスカップリング反応により、式 (I-c) の化合物を調製することができる。さらに、式 (I-b) の化合物は、式 (XIV) のハロゲン化物化合物と、式 (XII) のハロゲン化物化合物から変換された式 (XIII) のボロン酸（またはボロン酸エステル）化合物とから、同様のクロスカップリング反応によって調製することもできる。典型的には、式 (XIII) の化合物は、式 (XII) の化合物とビス(ピナコラト)ジボロンとのクロスカップリング反応により、酢酸カリウムの存在下で、1,4-ジオキサンなどの適当な溶媒中で、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタン付加物を80℃で1～6時間反応させて調製することができる。

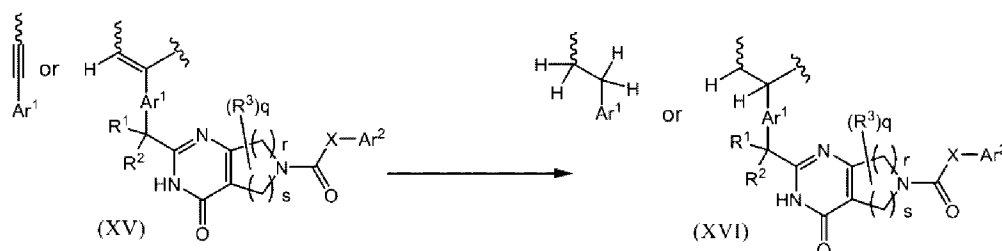
[0179] ステップ-6Aでは、上記のクロスカップリング条件で、式 (XI) の化合物と、式 (XI) の化合物の代わりに置換されたエチニル誘導体から、菌頭反応によって式 (I-b) のエチニル化合物を合成する。

[0180] 式 (I-b) のシアノ誘導体は、式 (XI) の化合物の代わりにシアニ化亜鉛を

用いて、上記のクロスカップリング条件で合成する。

[0181] スキーム7：式(XV)の化合物を経由した式(XVI)の化合物の合成

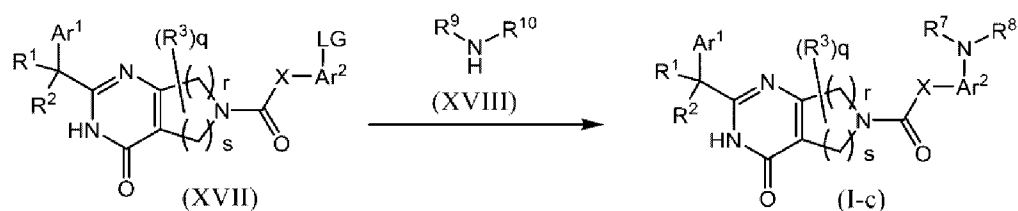
[化18]



[0182] 式 (I-b) の上記X部位が式 (XV) のように不飽和または三重結合の一部を含む場合、メタノール、エタノール、THFなどの溶媒中、水素ガスと5~10%の炭素上のパラジウム、炭素上の水酸化パラジウム、酸化白金 (IV) などの適当な金属触媒の存在下で水素化反応を行うことにより、式 (XV) の化合物を式 (XVI) の飽和化合物に変換することができる。

[0183] スキーム8：式 (XVII) の化合物を経由した式 (I-c) の化合物の合成

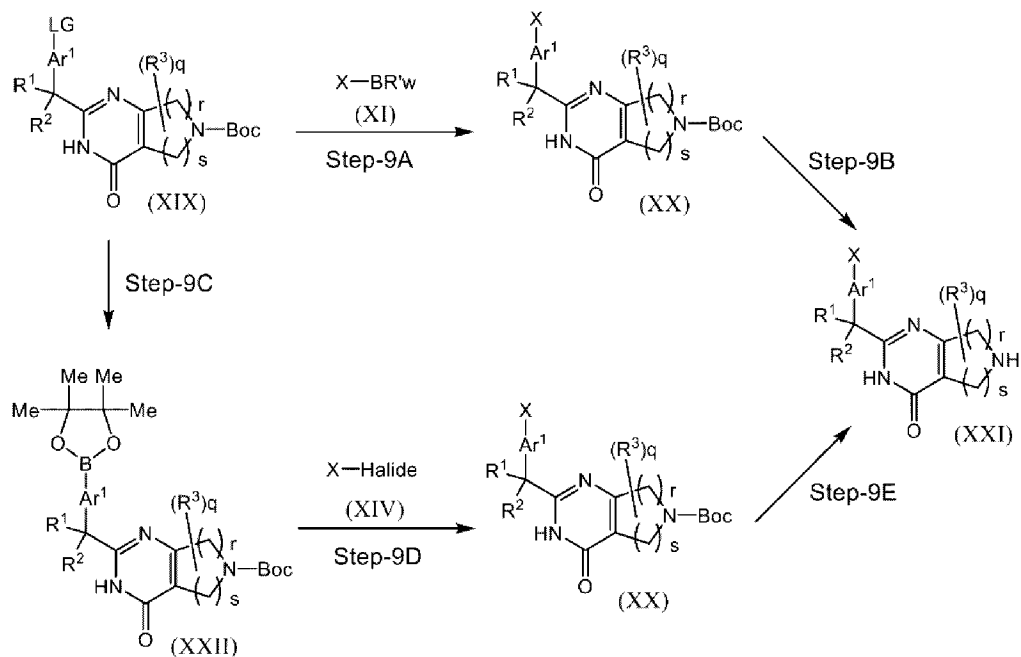
[化19]



[0184] 本スキーム8では、式(XVII)の化合物とアミン(HNR^9R^{10}) (XVIII)との置換反応により、式(I-c)の化合物を調製することができる。典型的には、式 (I-c) の化合物は、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、N, N-ジメチルアセトアミドまたは1-メチル-2-ピロリジノンなどの適切な溶媒中で、必要な第1級または第2級アミン (HNR^9R^{10}) (XVIII) を周囲温度または高温のいずれかで添加することによって調製することができる。反応速度を上げるためにマイクロウェーブを使用してもよい。

[0185] スキーム9：式(XIX)の化合物を経由した式(XXI)の化合物の合成

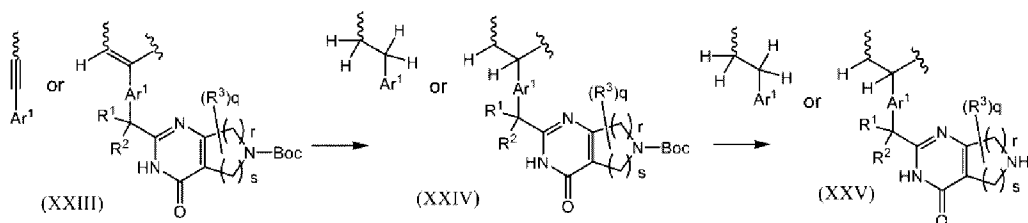
[化20]



[0186] 本スキーム9では、スキーム5で説明したのと同じ一般的な合成法に従って、式 (XX) のN-Boc誘導体を調製することができる。一般式 (XX) の化合物は、一般式 (XIX) の化合物と一般式 (XI) のボロン（またはボロン酸エステル）化合物とのクロスカップリング反応によって調製することができる。さらに、一般式 (XX) の化合物は、式 (XIV) のハロゲン化物化合物と式 (XIX) の化合物から変換された式 (XXII) のボロン酸エステル化合物との同様のクロスカップリング反応によっても調製することができる。最後に、一般式 (XX) のN-Boc化合物は、スキーム3のN-Boc脱保護条件に従って、一般式 (XXI) のN-H化合物に変換することができる。

[0187] スキーム10：式(X)の化合物を経由した式(XII)の化合物の合成

[化21]

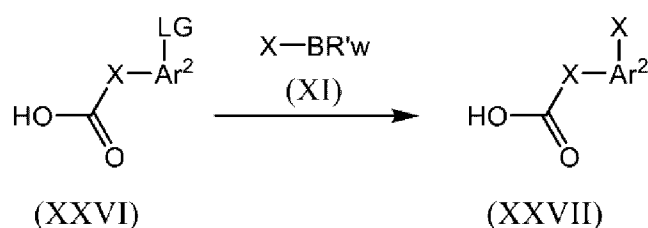


[0188] 式 (XX) の上記X部位が式 (XXIII) のように不飽和または三重結合の一部

を含む場合、メタノール、エタノール、THFなどの溶媒中で、水素ガスと5～10%の炭素上のパラジウム、炭素上の水酸化パラジウム、酸化白金（IV）などの適切な金属触媒の存在下で水素化反応を行うことにより、式（XXIII）の化合物を式（XXIV）の飽和化合物に変換することができる。最後に、式（XXIV）のN-Boc化合物は、スキーム3のN-Boc脱保護条件に従って、式（XXV）のN-H化合物に変換することができる。

[0189] スキーム11：式（XXVI）の化合物を経由した式（XXVII）の化合物の合成

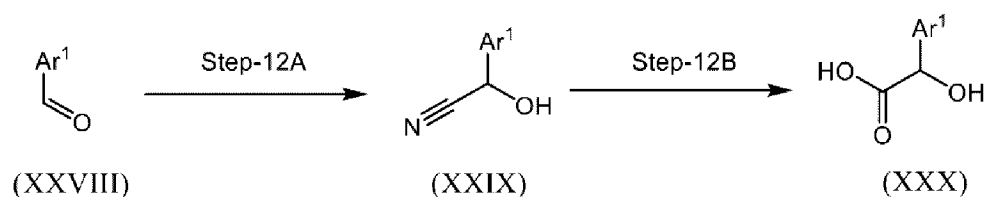
[化22]



[0190] このスキーム11では、スキーム5で説明したのと同じ一般的な合成法に従って、一般式（XXVII）の酸化合物を調製することができる。

[0191] スキーム12：式（XXVIII）の化合物を経由した式（XXX）の化合物の合成

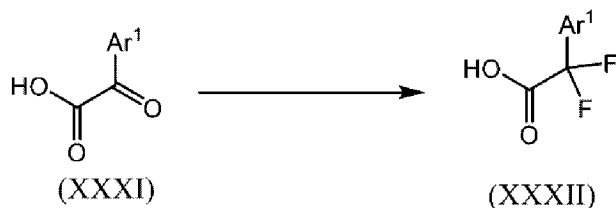
[化23]



[0192] 本スキーム12では、ステップ-12Aにおいて、一般式（XXIX）のシアノヒドリン化合物を酸加水分解することにより、一般式（XXX）の化合物を調製することができる。一般式（XXIX）のシアノヒドリン化合物は、ステップ-12Bにおいて、適当なルイス酸（例えば、チタンテトライソプロポキシド）の存在下で、一般式（XXVIII）の化合物とトリメチルシリルシアニドから調製することができる。

[0193] スキーム13：式（XXXI）の化合物を経由した式（XXXII）の化合物の合成

[化24]



[0194] 本スキーム13では、適当なフッ素化試薬（例えば、N,N-ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド）の存在下で、一般式（XXXI）の化合物をフッ素化反応させることにより、一般式（XXXII）の化合物を調製することができる。

[0195] 化合物の調製

式（I）の化合物ならびにその薬学的に許容される誘導体および塩の合成は、上記のスキーム1から13の概要に従って同様に達成することができる。特に示さない限り、置換基は式（I）の化合物について上記で定義されている通りである。出発物質は、市販されているか、または当業者に知られている方法で市販の物質から作られる。

したがって、上記の式（1）の化合物は、スキーム1から13に従って、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、容易に製造できる。

[0196] 式（2）、（3）または（4）の化合物は、本技術分野で公知の方法（例えば、W02013012500、W02011119704、W02013169396など）を用いて調製することができる。

式（2）、（3）または（4）の各化合物の好ましい例として、便宜的に化合物B、CおよびDと表すことがある。

化合物B（GSK2798745）：1-(((5S,7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル、

化合物C（GSK2193874）：3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド、および

化合物D (HC-067047) : N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド。

[0197] 文献に記載されたアンチセンスオリゴヌクレオチドである 5' -CATCACCAGG ATCTGCCATACTG-3' (配列番号 6) を便宜的に化合物Eと表す(Behavioural Brain Research, 2010, 208: 194-201)。siRNAである 5' -UCUACCAGUACUAUGGCU Ud(TT)-3' (配列番号 7) ; 3' -d(TT)AGAUGGUCAUGAUACCGAA-5' (配列番号 8) を、便宜的に化合物Fと表す(Gut, 2010, 59: 481-488)。

実施例 1

[0198] TRPV4阻害活性 (in vitro) :

TRPV4チャネルの阻害活性は、ヒトTRPV4チャネルを発現させた細胞に、Ca (2+) 感受性蛍光色素Fluo-4 (Invitrogen, USA) を添加し、試験化合物を添加後、低張緩衝液(90 mM D-マンニトールおよび1.26 mM CaCl₂の蒸留水溶液) を添加して、低張誘発性活性化の阻害を細胞内カルシウムの変化としてFDSS 装置(浜松ホトニクス, 日本)を使用して測定する。IC₅₀は3 μM以下である。

実施例 2

[0199] 硝子体内投与後の眼球組織中の薬物濃度 :

マウスにTRPV4阻害薬またはマキュエイド (登録商標) を硝子体内投与し、投与 1 時間後および／または24時間後に、麻酔下にて後大静脈および腹大動脈より放血してマウスを安楽死させて、眼球を摘出する。眼球組織中の薬物濃度をLC/MS/MS法を用いて測定する。また、上記と同様の方法でウサギを用いて測定することがある。

[0200] TRPV4阻害薬は眼球組織中に、投与 1 時間後および／または投与 24 時間後に残存している。好ましくは指標として投与するマキュエイド (登録商標) の眼球組織中濃度に比べて高濃度に残存している。

[0201] 眼における血流障害および細胞障害を伴う眼疾患モデルとしては、例えば、以下の試験が挙げられる。

実施例 3

[0202] マウス網膜静脈閉塞症モデルの病態形成 :

8週齢雄性ddYマウスに、ケタミン（120 mg/kg）およびキシラジン（6 mg/kg）の混合麻酔液を筋肉内投与し麻酔を施す。その後、光増感剤であるローズベンガル（20 mg/kg）0.15 mLを尾静脈内に投与し、マウス右眼の視神経乳頭から3乳頭径離れた静脈にレーザー（波長532 nm）を照射することで網膜静脈を閉塞させ、病態を形成させる。レーザー照射には、眼底撮影装置であるMicron4（Phoenix Research lab., CA, USA）のアタッチメントを用いて、所定のレーザー照射条件下（波長532 nm、スポットサイズ50 μ m、照射時間5秒、レーザー出力50 mW）で、1本の静脈に対して10回から15回のレーザー照射を行い閉塞させる。レーザー照射を行わない正常状態のマウスも用意する。

血管閉塞0.5, 1, 3, 7日後に、頸椎脱臼によりマウスを安楽死させた後、眼球を摘出し、網膜を単離して、TRPV4チャネルの発現変化について、ウェスタンブロット法により評価する。

[0203] 結果を図1に示す。血管閉塞0.5, 1, 3, 7日後のマウス網膜静脈閉塞症モデルにおけるTRPV4チャネルの発現は、0.5日後から7日後まで、正常状態のマウスに比べて2～3倍の発現の増加が持続する。

実施例 4

[0204] 網膜静脈閉塞症に対する組織学的評価：

実施例3と同様の方法により、マウスの眼の静脈にレーザー（波長532 nm）を照射することで、網膜静脈を閉塞させる。

[0205] レーザー照射後、直ちにTRPV4阻害薬の投与を行い、照射24時間後に眼球を摘出して、網膜組織病理標本を作成する。HE（ヘマトキシリン・エオジン）染色を行い、網膜内顆粒層（Inner nuclear layer: INL）の厚さを測定する。その他、必要に応じて他の染色（TUNEL染色等）を行い、解析を行う場合がある。

TRPV4阻害薬の投与は、硝子体内投与（局所投与）で実施する。事前に投与用溶液の条件検討を行い、硝子体内投与濃度を決定する。ただし、全身投与可能な条件を満たす場合は、群構成に全身投与を盛り込む場合がある。硝子

体内投与は、単回で2 μ L/眼とし、全身投与は、別途検討の上で、投与回数と投与量を決定する。

[0206] 群構成は、

- ・ 正常（左眼）+ Vehicleの硝子体内投与群
- ・ 病態（右眼）+ Vehicleの硝子体内投与群
- ・ 病態（右眼）+ TRPV4阻害薬の硝子体内投与（High dose）群
- ・ 病態（右眼）+ TRPV4阻害薬の硝子体内投与（Middle dose）群

上記の群構成に加え、事前検討の結果を踏まえて、以下（１）（２）のいずれかの群を盛り込む。

- ・ 選択肢（１）：

病態（右眼）+ TRPV4阻害薬の硝子体内投与（Low dose）群

- ・ 選択肢（２）：

病態（右眼）+ Vehicleの全身投与群

病態（右眼）+ TRPV4阻害薬の全身投与群

[0207] 本明細書では効果を抑制率で表すことがある。抑制率とは、対照群による数値の変化分（増加分または減少分）を実験群がどのくらい抑制できたかを表す指標で、百分率（％）などで表記される。

[0208] 実施例3と同様の方法により、網膜静脈を閉塞させたマウス網膜静脈閉塞症モデルでは、血管閉塞による浮腫が原因で、網膜内顆粒層（Inner nuclear layer: INL）の厚さが亢進している。TRPV4阻害薬（25 μ M, 250 μ M）またはVehicleを2 μ L硝子体内単回投与後に、この網膜浮腫をTRPV4阻害薬が回復させるかどうかを評価する。

[0209] TRPV4阻害薬による網膜内顆粒層（INL）の厚さの亢進に対する抑制率は、Vehicle群に比べて通常30%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上である。

TRPV4阻害薬が化合物A：(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オンの場合の結果を図2および図3に示す。化合物A（25

μM , 250 μM)の硝子体内単回投与により、網膜内顆粒層 (INL) の厚さの亢進に対して、有意な抑制が確認できる。化合物Aの25 μM および250 μM 硝子体内投与により、網膜内顆粒層 (INL) の厚さの亢進に対する抑制率はそれぞれ40%および76%であり、網膜浮腫は顕著に抑制される。

[0210] TRPV4阻害薬が化合物B、CおよびDの場合の結果を図4および図5に示す。

各化合物B、CおよびDは下記に示す化合物である。

化合物B (GSK2798745) : 1-(((5S, 7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル、

化合物C (GSK2193874) : 3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド、および

化合物D (HC-067047) : N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド。

[0211] マウス網膜静脈閉塞症モデルに化合物B、CおよびDを各々250 μM 硝子体内に投与する。網膜内顆粒層 (INL) の厚さの亢進に対する抑制率は、Vehicle群に比べて各々62%、59%および64%である。TRPV4阻害薬の投与により、網膜浮腫は顕著に抑制される。

実施例 5

[0212] ヒト網膜毛細血管内皮細胞 (Human retinal microvascular endothelial cells: HRMEC) を用いた細胞透過性の評価:

ヒト網膜毛細血管内皮細胞 (Human retinal microvascular endothelial cells: HRMEC) をTranswellインサート上に 1.0×10^5 cells/mLの密度で播種する。培地は1日おきに交換し、7日間細胞を培養する。経上皮電気抵抗 (Transendothelial electrical resistance ; TEER) は測定装置およびカップ形状の電極 (Endohm-6 ; World Precision Instruments, USA) を用いて測定する。細胞にTRPV4阻害薬 (終濃度 : 1 μM , 10 μM) または評価用bufferを添加して1時間後に、VEGF (終濃度 : 10 ng/mL) またはTRPV4アゴニストであるGS

K1016790A（終濃度：10 nM）を添加し、添加24時間後に経上皮電気抵抗値（TEER値）を測定する。経上皮電気抵抗値（TEER値）は、細胞のタイトジャンクションなどのバリア機能を評価する指標である。

[0213] TRPV4阻害薬が化合物Aの場合の結果を図6に示す。ヒト網膜毛細血管内皮細胞において、VEGFの添加またはTRPV4アゴニストであるGSK1016790Aの添加により、経上皮電気抵抗値（TEER値）が減少する。経上皮電気抵抗値（TEER値）の減少は、バリア機能が低下し、細胞の透過性の増大を示すと考えられる。VEGF添加群またはTRPV4アゴニスト添加群による各々の血管透過性亢進に対して、TRPV4阻害薬添加群による血管透過性亢進の抑制率は、通常30%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上である。

TRPV4阻害薬である化合物A（終濃度：1 μ M, 10 μ M）の添加により、経上皮電気抵抗値の減少が有意に抑制される。血管透過性亢進の抑制率は50%以上である。したがって、ヒト網膜血管内皮細胞において、TRPV4阻害薬である化合物Aの添加により、血管透過性の亢進が顕著に抑制される。

[0214] TRPV4阻害薬が化合物B、CおよびDの場合の結果を図7に示す。ヒト網膜毛細血管内皮細胞において、経上皮電気抵抗値（TEER値）を測定する。VEGF添加群による血管透過性亢進に対して、TRPV4阻害薬添加群の化合物B、CおよびD（終濃度：10 μ M）により、血管透過性亢進は有意に抑制され、抑制率は30%以上である。TRPV4阻害薬により、血管透過性の亢進は顕著に抑制される。

実施例 6

[0215] 炎症関連因子であるTNF α （Tumor Necrosis Factor alpha）の発現：

実施例3と同様な方法により、マウスの眼の静脈にレーザーを照射することで網膜静脈を閉塞させる。

レーザー照射直後にTRPV4阻害薬（250 μ M）を2 μ L硝子体内に投与する。血管閉塞1日後に頸椎脱臼によりマウスを安楽死させた後、眼球を摘出し、網膜を単離し、ウェスタンブロット法により評価を行う。

[0216] 網膜静脈を閉塞させたマウス網膜静脈閉塞症モデルでは、炎症関連因子（

炎症性サイトカイン)であるTNF α の発現が増加している。TNF α 発現増加に対するTRPV4阻害薬による抑制率は、Vehicle群に比べて通常30%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上である。

[0217] TRPV4阻害薬が化合物Aの場合の結果を図8に示す。マウス網膜静脈閉塞症モデルに、化合物A (250 μ M) を血管閉塞直後に硝子体内投与した場合、TNF α 発現増加の抑制率は50%以上である。TRPV4阻害薬の投与により、炎症関連因子であるTNF α の発現増加は顕著に抑制される。

実施例 7

[0218] 血管閉塞7日後には、網膜がダメージを受けて網膜層構造が菲薄化し、血流量が低下して、網膜無灌流領域が存在している。これをTRPV4阻害薬が回復させるかどうかを評価する。

マウス網膜静脈閉塞症モデルにおける、血管閉塞7日後の後期薬物投与による検討：

実施例3と同様の方法により、マウスの眼の静脈にレーザーを照射することで網膜静脈を閉塞させる。

投与方法は、血管閉塞7日後にTRPV4阻害薬 (250 μ M)またはVehicleを2 μ L硝子体内に投与する。投与1日後(血管閉塞8日後)に、光干渉断層計 (Optical coherence tomography: OCT)を用いて網膜層の撮影およびレーザースペックルを用いた眼内血流量を測定する。

その後、PBSで溶解した分子量 2×10^6 のFITC-dextran (fluorescein-conjugated dextran) 溶液を20 mg/匹で尾静脈内投与する。投与後、頸椎脱臼によりマウスを安楽死させた後、眼球を摘出し、4%パラホルムアルデヒド含有0.1 Mリン酸緩衝液 (pH 7.4)中で12時間固定する。固定した眼球は、網膜を分離し、網膜を強膜から完全に剥離する。その後、網膜を四分円に切り、平面状態にしてFluoromountで封入し、網膜伸展標本作製する。その後、HS オールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-710; Keyence, 日本)を使用し撮影する。

[0219] 1) 組織評価：網膜菲薄化の抑制 (網膜保護作用)

網膜菲薄化の抑制率は、Vehicle群に対して通常30%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上である。

[0220] TRPV4阻害薬が化合物Aの場合の結果を図9に示す。化合物A (250 μ M)の硝子体内投与による、網膜菲薄化の抑制率は30%以上である。TRPV4阻害薬の投与により、マウス網膜静脈閉塞症モデルの網膜の菲薄化は顕著に抑制される。

[0221] 2) 血流量の評価

病態下血流量に比べてTRPV4阻害薬による血流量の改善率は、Vehicle群に対して通常10%以上、好ましくは20%以上、より好ましくは30%以上である。

[0222] TRPV4阻害薬が化合物Aの場合の結果を図10に示す。化合物Aの硝子体内投与による、眼の血流量低下の改善率は30%以上である。TRPV4阻害薬の投与により、マウス網膜静脈閉塞症モデルの眼の血流低下は顕著に改善される。

[0223] 3) 無灌流領域の評価

網膜の無灌流領域の抑制率は、Vehicle群に対して通常30%以上、好ましくは50%以上、より好ましくは70%以上、最も好ましくは90%以上である。

[0224] TRPV4阻害薬が化合物Aの場合の結果を図11に示す。化合物Aの硝子体内投与による、網膜の無灌流領域の抑制率は50%以上である。TRPV4阻害薬の投与により、マウス網膜静脈閉塞症モデルの網膜の無灌流領域の割合は顕著に抑制される。

実施例 8

[0225] レーザー誘発脈絡膜血管新生 (CNV) モデル (滲出型加齢黄斑変性モデル) :

動物 (マウスなど) の右眼にミドリンP点眼液 (登録商標、参天製薬) を点眼し散瞳する。例えば、雄性C57BL/6Jマウスを使用する場合、麻酔下で、レーザー光凝固装置 (MC500, NIDEK Co., Ltd., 日本) を用いて所定のレーザー照射条件下 (波長532 nm、スポットサイズ50 μ m、照射時間100 msec、レーザー出力120 mW) で、視神経乳頭の周囲円周上に等間隔に8箇所レーザー照射を行う。

光凝固後に、TRPV4阻害薬を右眼の硝子体内投与（2 μ L投与）または経口投与/皮下投与/腹腔内投与する。クラビット（登録商標、第一三共）点眼液0.5%を右眼に点眼後、眼底カメラを用いて速やかに眼底撮影を行う。

レーザー照射7日後および14日後にマウスを麻酔し、フルオレサイト静注（登録商標、日本アルコン）を10倍希釈して尾静脈内へ投与し、眼底カメラを用いて速やかに蛍光眼底撮影を行う。

レーザー照射15日後の網膜電図（ERG）測定後、マウスを麻酔し、尾静脈内にFITC-dextranを投与する。マウスから眼球を摘出し固定後、顕微鏡下で脈絡膜フラットマウント標本を作製する。脈絡膜フラットマウント標本は、共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて撮影し、撮影した画像を解析ソフト（OLYMPUS FLUOVIEW FV1000、日本）を用いて、脈絡膜血管新生(CNV)面積を算出する。

[0226] TRPV4阻害薬の投与により、CNV面積は非処置群に比べて有意に減少する。

[0227] なお、本発明は上述した各実施形態および実施例に限定されるものではなく、異なる実施形態にそれぞれ開示された技術的手段を適宜組み合わせて得られる実施形態についても本発明の技術的範囲に含まれる。請求の範囲は、全体としての説明と一致する最も広い解釈が与えられるべきである。

産業上の利用可能性

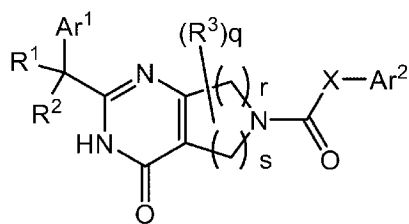
[0228] 本発明のTRPV4阻害薬は、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の予防または治療に有用である。

請求の範囲

- [請求項1] ヒトまたは動物において血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を予防または治療する医薬品の製造のためのTRPV4阻害活性を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項2] 前記網膜疾患が、血流障害を伴う網膜疾患である高血圧網膜症および黒内障からなる群、または細胞障害を伴う網膜疾患である遺伝性視神経症、網膜剥離、転移性脈絡膜腫瘍、脈絡膜黒色腫および脈絡膜血管腫からなる群、または血流障害および細胞障害のいずれも伴う網膜疾患である網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、滲出型加齢黄斑変性、網膜色素変性症、糖尿病網膜症、虚血性視神経症および緑内障からなる群から選択される、請求項1に記載の使用。
- [請求項3] 前記網膜疾患が、網膜静脈閉塞症または滲出型加齢黄斑変性である、請求項1に記載の使用。
- [請求項4] 前記網膜疾患が、網膜静脈分枝閉塞症または網膜中心静脈閉塞症である、請求項1に記載の使用。
- [請求項5] TRPV4阻害活性を有する化合物が、以下の式(1)、(2)、(3)、(4)で表される化合物、GSK2798745: (1-(((5S, 7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル)に代表されるW02013012500に開示された化合物、GSK2193874: (3-(1,4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド)に代表されるW02011119704に開示された化合物、HC-067047: (N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド)に代表されるW02013169396に開示された化合物、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893もしくはPF-05214030、またはその薬学的に許容される塩である、請

求項 1 に記載の使用。

[化1]



式 (1)

式中、

R¹およびR²は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)シクロアルキル、およびフェニル(C₀-C₄)アルキル（ここで、前記(C₃-C₇)シクロアルキルまたはフェニル(C₀-C₄)アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、および(C₁-C₆)ハロアルコキシからなる群から独立に選択される1個～4個の置換基で任意に置換されてもよい）からなる群から独立に選択されるか、または、

R¹およびR²は、それらが結合している原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から独立に選択される0個～4個のヘテロ原子を含んでもよい3～8員環（ここで、前記3～8員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）を形成してもよく；

R³は、水素、フッ素、メチル、エチル、および(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択され；

Xは、化学結合、-N(R⁴)-、-(C(R⁵)(R⁶))_n-、-(C₃-C₈)シクロアルキル-、-C(R⁵)=C(R⁶)-、-C(=O)-、-CR⁴(N(R⁵)(R⁶))-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nO]-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nN(R⁴)]-、-[(C(R⁵)(R⁶))_nS]-、および-[N(R⁴)(C(R⁵)(R⁶))_n]-からなる群から選択され；

R^4 は、水素または(C_1-C_6)アルキルであり；

R^5 および R^6 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ、ヒドロキシル(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)アルコキシ(C_1-C_6)アルキル、(C_1-C_6)ハロアルキル、および(C_1-C_6)ハロアルコキシからなる群から独立に選択され；

R^5 が2つまたは3つ以上の場合、 R^5 は同じかまたは異なっており；

R^6 が2つまたは3つ以上の場合、 R^6 は同じかまたは異なっており；

n は、1、2、3、または4であり；

q は、1、2、3、または4であり；

r は、1、2、3、または4であり；

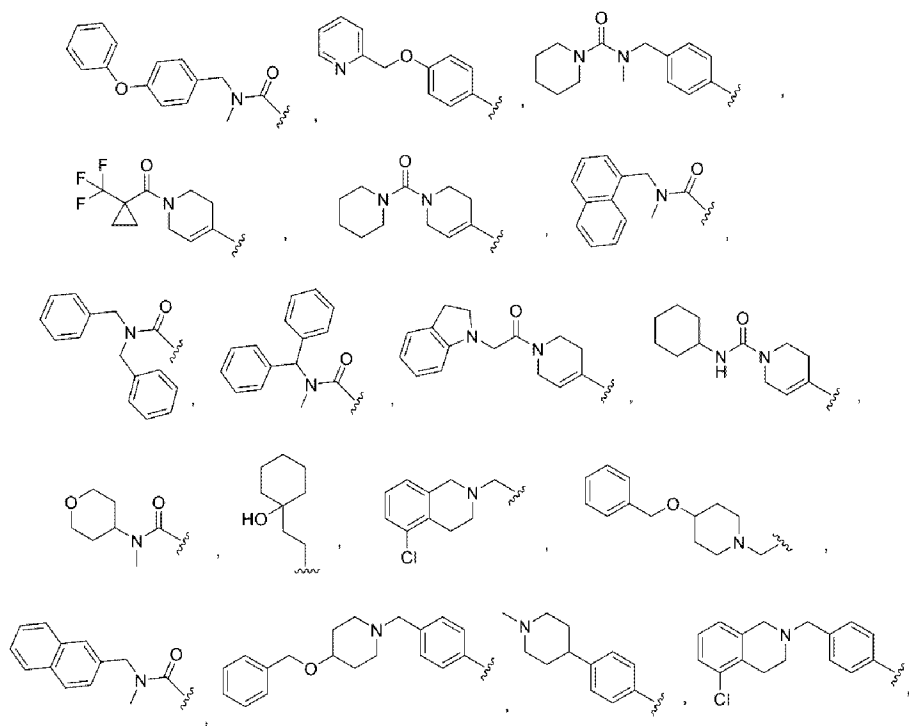
s は、1、2、3、または4であり；

Ar^1 は、アリーールおよびヘテロアリーール（これらは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^8$ 、 $-NHSO_2$ 、 R^7 、 $-SO_2NR^7R^8$ 、(C_1-C_6)アルキルチオ-、(C_1-C_6)ハロアルキルチオ-、(C_1-C_6)アルキルスルフィニル、(C_1-C_6)アルキルスルホニル、 $-NR^7R^8$ 、トリ(C_1-C_6)アルキルシリル、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_3-C_7)シクロアルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルケニル、アリーール(C_0-C_4)アルキル、ヘテロアリーール(C_0-C_4)アルキル、アリーール(C_0-C_6)アルコキシ、ヘテロシリル(C_0-C_4)アルキル、ヘテロシリル(C_0-C_6)アルコキシ、ヘテロアリーール(C_0-C_6)アルコキシ、および置換基Qからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい）から選択され；

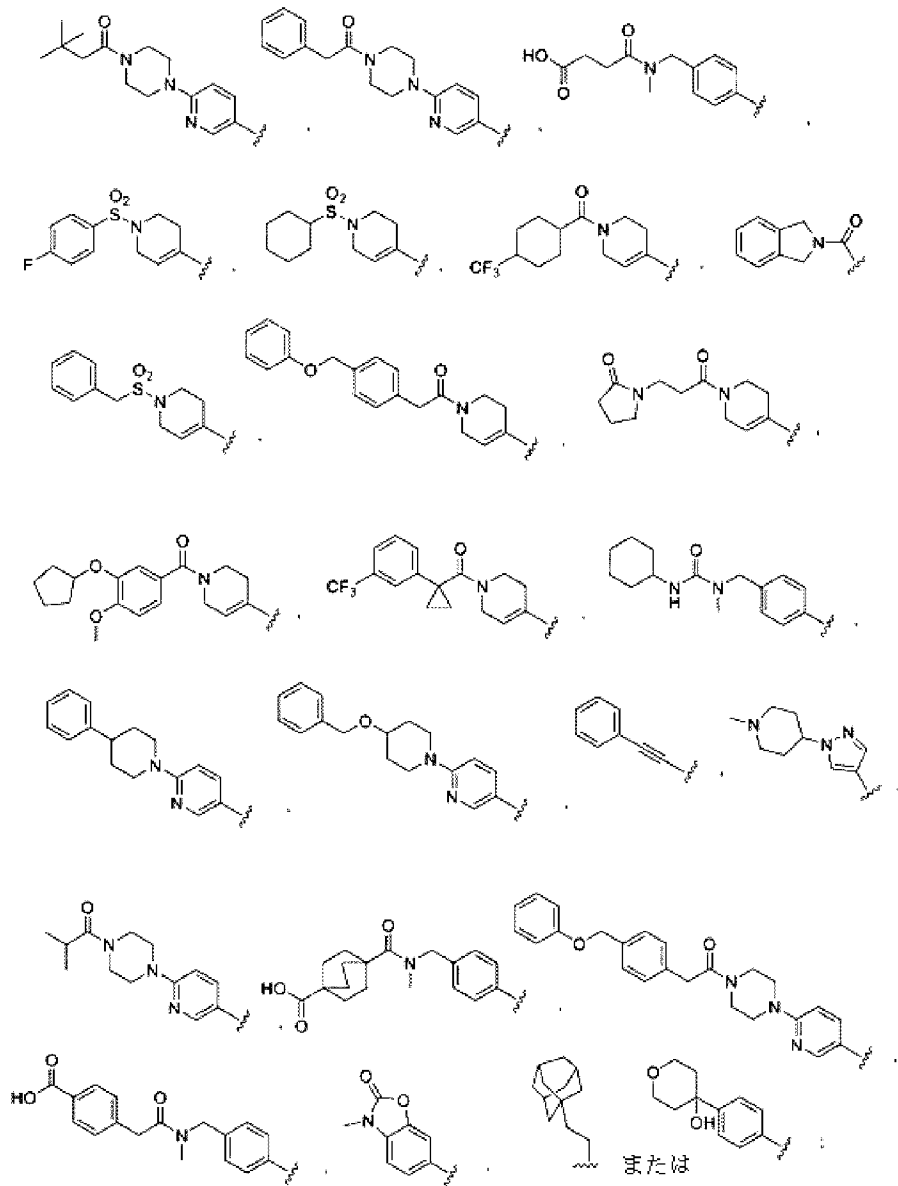
ここで、前記(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(C_3-C_7)シクロアルコキシ、(C_1-C_6)アルコキシ、(C_1-C_6)アルケニル、アリーール(C_0-C_4)アルキル、ヘテロアリーール(C_0-C_4)アルキル、アリーール(C_0-C_6)アルコキシ、ヘテロシリル(C_0-C_4)アルキル、ヘテロシリル(C_0-C_6)アルコキシ、またはヘテロアリーール(C_0-C_6)アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、(C_1-C_6)アルキル、(C_3-C_7)シクロアルキル、(

C_1-C_6)ハロアルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルキル、 (C_1-C_6) アルコキシ (C_1-C_6) アルコキシ、 (C_1-C_6) ハロアルコキシ、フェニル、 $-NR^aR^b$ 、 $R^aR^bN(C_1-C_6)$ アルキル、 $R^aR^bN(C_1-C_6)$ アルコキシ、 $-C(=O)NR^aR^b$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2NR^aR^b$ 、および $R^aR^bNC(=O)(C_1-C_6)$ アルコキシからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；ここで、前記 (C_3-C_7) シクロアルキルは、ヒドロキシルまたはシアノで任意に置換されてもよく；ここで、置換基Qは

[化2]



[化3]



であり；

前記置換基Qは、ハロゲン、ヒドロキシル、または(C₁-C₆)アルキルで任意に置換されてもよく；

R⁷およびR⁸は、水素、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、(C₃-C₇)シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、ベンジル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル

、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

R⁷およびR⁸は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～10員環を形成してもよく；ここで、前記3～10員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく；

R^aおよびR^bは、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、フェニル(C₀-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルからなる群から独立に選択されるか；または、

R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を形成してもよく；ここで、前記3～7員環は、(C₁-C₆)アルキルから独立に選択される1個～3個の置換基で任意に置換されてもよく；

Ar²は、アリールおよびヘテロアリール（これらは、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、-COR⁹、-CONR⁹R¹⁰、-NHSO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、(C₁-C₆)アルキルチオ-、(C₁-C₆)アルキルスルフィニル、(C₁-C₆)アルキルスルホニル、-NR⁹R¹⁰、トリ(C₁-C₆)アルキルシリル、(C₁-C₆)ハロアルキルチオ-、-SF₅、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、アリール(C₀-C₄)アルキル、ヘテロアリール(C₀-C₄)アルキル、アリール(C₀-C₆)アルコキシ、フェノキシ、ヘテロアリール(C₀-C₆)アルコキシ、ヘテロシクリル(C₀-C₄)アルキル、およびヘテロシクリル(C₀-C₆)アルコキシからなる

群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよい)から選択され;ここで、前記(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₃-C₇)シクロアルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ、アリール(C₀-C₄)アルキル、ヘテロアリール(C₀-C₄)アルキル、アリール(C₀-C₆)アルコキシ、フェノキシ、ヘテロアリール(C₀-C₆)アルコキシ、ヘテロシクリル(C₀-C₄)アルキル、またはヘテロシクリル(C₀-C₆)アルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₇)シクロアルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルコキシ、-NR^cR^d、R^cR^dN(C₁-C₆)アルキル、R^cR^dN(C₁-C₆)アルコキシ、-C(=O)NR^cR^d、R^cR^dNC(=O)(C₁-C₆)アルコキシ、ベンジルオキシ、およびシアノからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく;

R⁹およびR¹⁰は、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルからなる群から独立に選択されるか;または、

R⁹およびR¹⁰は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～10員環を形成してもよく;ここで、前記3～10員環は、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ、(C₁-C₆)ハロアルキル、-SO₂(C₁-C₆)アルキル、-SO₂(C₁-C₆)ハロアルキル、-C(=O)(C₁-C₆)アルキル、および-C(=O)(C₁-C₆)ハロアルキルからなる群から独立に選択される1個～6個の置換基で任意に置換されてもよく;および

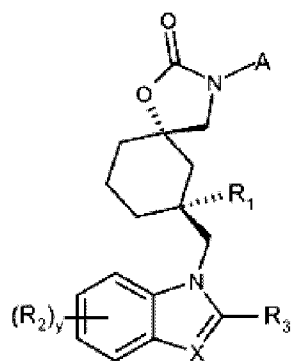
R^cおよびR^dは、水素、(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルキル、ヒドロキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルコキシ(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)ハロアルコキシ(C₁-C₆)アルキル、H₂N(C₁-C₆)アルキル、(C₁-C₆)アルキルNH(C₁-C₆)アルキル、および[(C₁-C₆)アルキル]₂N(C₁-C₆)アルキルから

なる群から独立に選択されるか；または、

R^c および R^d は、それらが結合している窒素原子と共に、酸素、硫黄、および窒素から選択されるヘテロ原子を含んでもよい3～7員環を形成してもよい；

またはその薬学的に許容される塩。

[化5]



式 (2)

[式中、

R_1 は、水素、 C_{1-3} アルキル、 CH_2OH 、 CH_2-O-CH_3 、 CH_2OCH_2Ph 、 CH_2CN 、 CN 、ハロまたは $C(O)OCH_3$ であり；

R_2 は、独立に、水素、 CN 、 CF_3 、ハロ、 SO_2C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルキルまたは $C\equiv CH$ であり；

R_3 は、水素、 C_{1-2} アルキル、 CF_3 または OH であり；

R_4 は、水素、ハロまたは C_{1-3} アルキルであり；

X は、 CR_4 または N であり；

A は、 $(CH_2)_n-Het$ であり；

あるいは、 A は、 $(CH_2)_n-(CR_aR_b)-(CH_2)_m-Het$ であり；

R_a は、水素または C_{1-3} アルキルであり、ここで、前記 C_{1-3} アルキルは1以上のハロでさらに置換されていてもよく；

R_b は、 C_{1-3} アルキルであり；

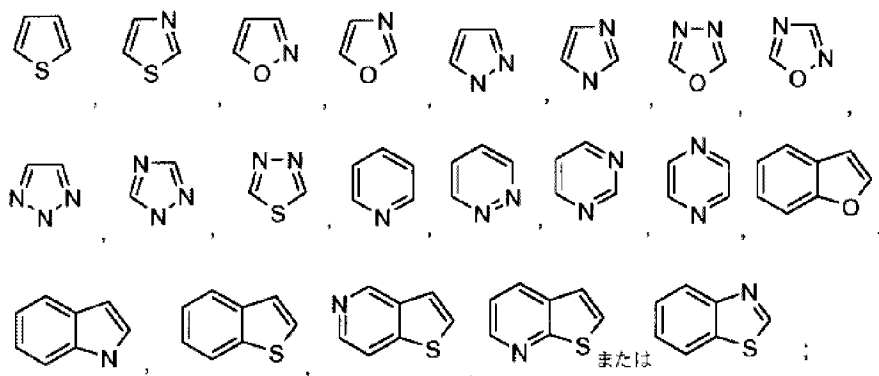
あるいは、 R_a および R_b は、それらが結合している炭素原子と一緒に C_{3-6} シクロアルキル基を形成し；

あるいは、 R_a および R_b により形成された C_{3-6} シクロアルキル基の炭素原子の1個が酸素で置換されてオキセタン、テトラヒドロフリルまたはテトラヒドロピラニル基を形成してもよく；

あるいは、 R_a および R_b により形成された C_{3-6} シクロアルキル基の炭素原子の1個が窒素で置換されてピロリジニルまたはピペリジニル基を形成してもよく；

H e t は、

[化6]



であり、

ここで、H e t は、ハロ、 C_{1-5} アルキル、CN、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_{3-6} シクロアルキル、 $(CH_2)_n-O-C_{1-3}$ アルキル、 $(CH_2)_n$ -フェニル、 $(CH_2)_n$ -ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、 $CH(CH_3)-O-C_{1-3}$ アルキル、 $CH(OH)-C_{1-5}$ アルキル、 $C(CH_3)_2-R_5$ 、 $C(O)N(CH_3)_p$ 、 $N(C_{1-3}アルキル)_p$ 、 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、オキセタン、オキセタン- CH_3 、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、またはピラゾリルから選択される1個、2個または3個の置換基で置換されていてもよく；

前記H e t 上のフェニル、ピラゾリル、およびピリジル置換基は、

ハロ、CN、 OCH_3 、 C_{1-3} アルキルまたは CF_3 から選択される1個または2個の置換基でさらに置換されていてもよく；

かつ、前記Het上の C_{1-5} アルキルおよび C_{3-6} シクロアルキル置換基は、CNまたはOHでさらに置換されていてもよく；

R_5 は、CN、 $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $(\text{CH}_2)_m-\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ アルキル、または $\text{O}-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-\text{R}_6$ であり；

R_6 は、 C_{1-4} アルキルまたは $\text{P}(\text{O})_2(\text{CH}_3)_2$ であり；

n は、独立に、0、1または2であり；

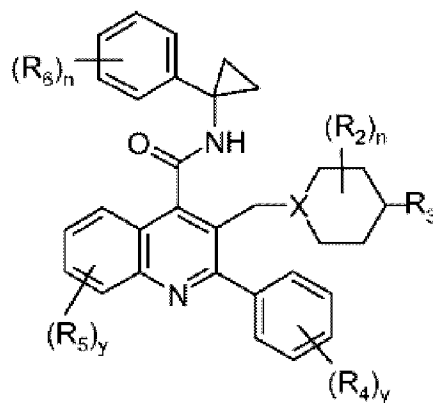
m は、独立に、0、1または2であり；

p は、独立に、1または2であり；かつ

y は、1、2または3である]；

またはその薬学的に許容される塩。

[化7]



式(3)

式中：

R_1 は、独立に C_{1-6} アルキルまたは C_{3-6} シクロアルキルであり；

R_2 は、独立にOH、 OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキル、 CH_2OH 、F、 $\text{CH}_2\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 CF_3 、または CF_2H であり；

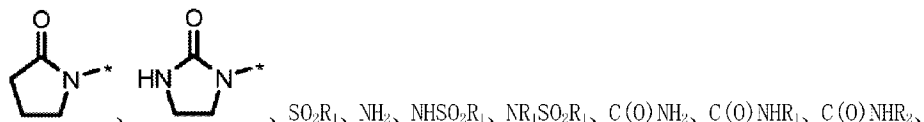
R_3 は、モルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、またはヘキサヒドロアゼピニル（これらはすべて無置換であるか、1つまたは2つの R_2 で置換されていてもよい）であるか；

または、 R_3 は $N(C_{1-6}\text{アルキル})_2$ であり、ここで、 C_{1-6} アルキルは、無置換であるか、またはOHまたは $-OCH_3$ で置換されてもよく；

R_4 は、独立に CF_3 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、または OC_{1-3} アルキルであり；

R_5 は、独立に

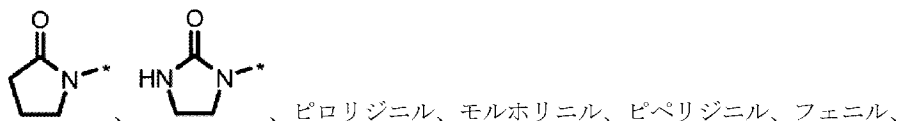
[化8]



ハロ、シアノ、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-4} アルケニル、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジニル、フェニル、ピリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、ピリミジニル、OH、 OCH_2CH_2OH 、 $OCH_2CH_2OR_1$ 、 OCF_3 、 OCH_2CF_3 、 OCH_2CN 、 OR_1 、または CH_2R_7 であり；

ここで、

[化9]



ピリジル、ピラゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、ピロリル、ピペラジニル、またはピリミジニルは、無置換であるか、または1つまたは2つのハロ、OH、 OR_1 、または R_1 で置換されてもよく；

[化10]



もよく；

R_6 は、独立にハロ、メチル、またはOMeであり；

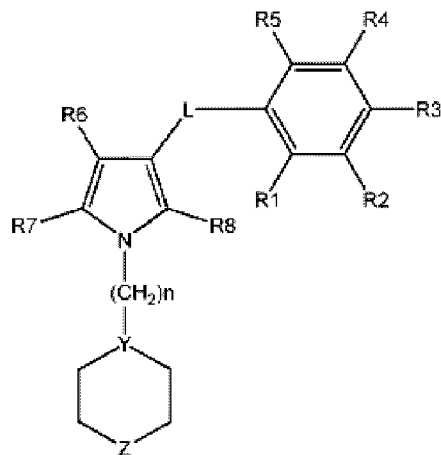
R_7 は、ピロリジニル、モルホリニル、またはピペリジニルであり；

n は、独立に0、1、または2であり；

X は、NまたはCであり；

yは、独立に0、1、または2である；
 またはその薬学的に許容される塩。

[化11]



式 (4)

ここで、LはC(=O)NR₁₀、SO₂NR₁₀、C₁-C₆アルキレン、または結合であり；

Yは、NまたはCR₁₀であり；

Zは、0、NR₁₀、S、SO₂またはC(R₁₀)₂であり；

nは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

R₁、R₂、R₃、R₄、およびR₅は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、カルボキシル、カルボキシアルキル、またはアミドのうちの少なくとも1つから独立に選択され；

R₆およびR₇は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールのうちの少なくとも1つから独立に選択されるか、またはR₆およびR₇は、環状環系を介して接続され；

R₈は、水素、アルキル、ハロアルキル、ヘテロアリール、またはアリールであり；および

R₁₀は、水素、アルキル、ハロアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシル、アルキルメチレンカーボネート、メチレンカルバミル、チオフェニル、または-S-カルボキシアルキルである；

またはその薬学的に許容される塩。

[請求項6]

TRPV4阻害活性を有する化合物が、GSK2798745: 1-(((5S, 7S)-3-(5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピラジン-2-イル)-7-メチル-2-オキソ-1-オキサ-3-アザスピロ[4.5]デカン-7-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-カルボニトリル、GSK2193874: 3-(1, 4'-ビピペリジン-1'-イルメチル)-7-ブromo-N-(1-フェニルシクロプロピル)-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-キノリンカルボキサミド、HC-067047: N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド、GSK3395879、GSK3527497、GSK205、GSK3491943、RN-1734、RN-1747、RN-9893、PF-05214030、

(R)-1-(3'-(1-(6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)シクロプロパン-1-カルボニトリル；

(R)-2-(1-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-(ベンゾフラン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン；

(R)-2-(1-(4-ブromothiophen-2-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン；

(R)-2-(1-(5-シクロヘキシルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2

-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-5-(3-(1-(6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-4-オキソ-4, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-3H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-2-イル)シクロプロピル)フェニル)ニコチノニトリル ;

(R)-6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(2, 3-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-(ベンゾフラン-2-イル)フェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセ

チル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-
-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-
メチル-1H-インダゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,
8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(1-
メチル-1H-インダゾール-5-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,
8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-(2-
メトキシピリジン-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-
ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-クロ
ロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピ
リミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(3-フル
オロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]
ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-クロ
ロフェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピ
リミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソ
プロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒ
ドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-フェ
ニルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリ
ド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(チオフ
ェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]

ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-(3-クロロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-(4'-(ベンジルオキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(キノリン-3-イル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

ル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(イソチアゾール-4-イル)フェニル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-(ピリジン-3-イル)フェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(3-イソプロピルフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル

)-2-(1-(4-イソプロピルチオフェン-2-イル)シクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-イソプロピルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

(R)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-(4'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-6-(2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-4-オン ;

3'-(2-(2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-4-オキソ-3, 4, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-6-イル)-2-オキソエチル)-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルボニトリル ;

5-クロロ-3'-(2-オキソ-2-(4-オキソ-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 4, 5, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-6H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-6-イル)エチル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-カルボニトリル ;

6-(2-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3, 5, 6, 7, 8, 9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5, 4-c]アゼピン-

4-オン ;

6-(2-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-(tert-ブチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-(4-イソプロピルチオフエン-2-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-クロロ-5'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(3-クロロフェニル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(3'-シクロプロピル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,2-ジフルオロアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン ;

6-(2-(4'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-ヒドロキシアセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン ;

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-(トリフルオロメチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

6-(2,2-ジフルオロ-2-(3'-イソプロポキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-フェニルシクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；および

6-(2-ヒドロキシ-2-(3'-(トリフルオロメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)アセチル)-2-(1-(5-フェニルピリジン-3-イル)シクロプロピル)-3,5,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-4H-ピリミド[5,4-c]アゼピン-4-オン；

より選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である請求項1～5のいずれか1項に記載の使用。

[請求項7] TRPV4阻害活性を有する化合物が、TRPV4 (GeneID: 59341) に結合する抗体、オリゴヌクレオチド、siRNA、またはアプタマーである高分子であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の使用。

[請求項8] 1種以上の第二の活性薬剤と組み合わせることを特徴とする、請求項1～7のいずれか1項に記載の使用。

[請求項9] ヒトまたは動物における血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の予防または治療に用いるTRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

[請求項10] 前記網膜疾患が網膜静脈閉塞症または滲出型加齢黄斑変性である、

請求項 9 に記載の医薬組成物。

[請求項11] 前記網膜疾患が、網膜静脈分枝閉塞症または網膜中心静脈閉塞症である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

[請求項12] TRPV4阻害活性を有する化合物が、請求項 5 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

[請求項13] TRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩の有効量を、ヒトまたは動物に投与することを含む、血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患を治療するための方法。

[請求項14] 前記網膜疾患が網膜静脈閉塞症または滲出型加齢黄斑変性である、請求項 1 3 に記載の方法。

[請求項15] 前記TRPV4阻害活性を有する化合物が、請求項 5 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 3 に記載の方法。

[請求項16] ヒトまたは動物の血流障害または細胞障害を伴う網膜疾患の治療における使用のための、TRPV4阻害活性を有する化合物またはその薬学的に許容される塩。

[請求項17] 請求項 5 ～請求項 7 のいずれか 1 項に記載した化合物を含む、疾患の予防または治療に使用されるキット。

[請求項18] 請求項 9 ～請求項 1 2 のいずれか 1 項に記載した医薬組成物と 1 種類以上の第二の活性薬剤と容器とを含む請求項 1 7 に記載したキット。

[請求項19] 配列番号 (Gene Bank ACCESSION : NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431またはNM_001177428) に示されるTRPV4遺伝子の塩基配列中の連続する少なくとも15塩基を有するポリヌクレオチドおよび／または該ポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドである網膜疾患の疾患マーカー。

[請求項20] 網膜疾患の検出においてプローブまたはプライマーとして使用され

る請求項 19 に記載の疾患マーカー。

[請求項21] 前記配列番号 1 ～ 5 に示されるアミノ酸配列からなるTRPV4蛋白質を認識する抗体である網膜疾患の疾患マーカー。

[請求項22] 網膜疾患の検出においてプローブとして使用される請求項 21 に記載の疾患マーカー。

[請求項23] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含む網膜疾患の検出方法：(a)被験者の生体試料から調製されたRNAまたは該RNAから転写された相補的ポリヌクレオチドと請求項 19 または 20 に記載の疾患マーカーとを結合させる工程、(b)該疾患マーカーに結合した生体試料由来のRNAまたは該RNAから転写された相補的ポリヌクレオチドを、上記疾患マーカーを指標として測定する工程、(c)上記(b)の測定結果に基づいて、網膜疾患の罹患を判断する工程。

[請求項24] 工程(c)における網膜疾患の罹患の判断が、被験者について得られる測定結果を正常者について得られる測定結果と対比して、疾患マーカーへの結合量が増大していることを指標として行われる請求項 23 に記載の網膜疾患の検出方法。

[請求項25] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含む網膜疾患の検出方法：(a)被験者の生体試料から調製された蛋白質と請求項 21 または 22 に記載の疾患マーカーとを結合させる工程、(b)該疾患マーカーに結合した生体試料由来の蛋白質またはその部分ペプチドを、上記疾患マーカーを指標として測定する工程、(c)上記(b)の測定結果に基づいて、網膜疾患の罹患を判断する工程。

[請求項26] 工程(c)における網膜疾患の罹患の判断が、被験者について得られる測定結果を正常者について得られる測定結果と対比して、疾患マーカーへの結合量が増大していることを指標として行われる請求項 25 に記載の網膜疾患の検出方法。

[請求項27] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含むTRPV4遺伝子の発現を抑制する物質のスクリーニング方法：被験物質とTRPV4遺伝子を発現可能な細

胞とを接触させる工程、(b)被験物質を接触させた細胞のTRPV4遺伝子の発現量を測定し、該発現量を、被験物質を接触させない対照細胞の上記遺伝子の発現量と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、TRPV4遺伝子の発現量を減少させる被験物質を選択する工程。

[請求項28] 下記の工程(a)、(b)および(c)を含むTRPV4蛋白質の発現量を低下させる物質のスクリーニング方法：(a)被験物質とTRPV4蛋白質を発現可能な細胞または該細胞から調製した細胞画分とを接触させる工程、(b)被験物質を接触させた細胞または細胞画分におけるTRPV4蛋白質の発現量を測定し、該発現量を、被験物質を接触させない対照細胞もしくは細胞画分における上記TRPV4蛋白質の発現量と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、TRPV4蛋白質の発現量を低下させる被験物質を選択する工程。

[請求項29] 下記の工程(a)、(b)、および(c)を含むTRPV4の活性を阻害する物質のスクリーニング方法：(a)被験物質の存在下で、TRPV4リガンドとTRPV4蛋白質とを接触させる工程、(b)被験物質存在下におけるTRPV4蛋白質に対するTRPV4リガンドの結合量を測定し、該結合量を被験物質非存在下でのTRPV4蛋白質に対するTRPV4リガンドの結合量（対照結合量）と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、対照結合量に比して結合量を低下させる被験物質を選択する工程。

[請求項30] 網膜疾患の予防または治療剤の有効成分を探索するための方法である、請求項27～29のいずれか1項に記載のスクリーニング方法。

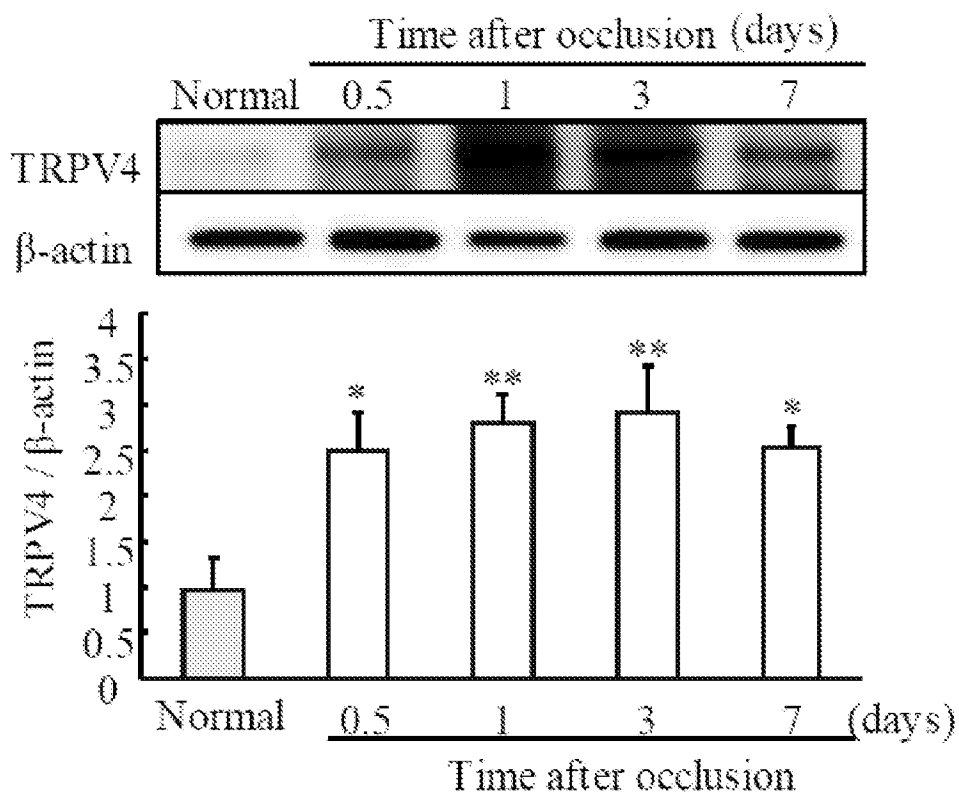
[請求項31] TRPV4遺伝子の発現を抑制する物質を有効成分とする網膜疾患の予防または治療剤。

[請求項32] TRPV4遺伝子の発現を抑制する物質が請求項27に記載のスクリーニング方法により得られる、請求項31に記載の網膜疾患の予防または治療剤。

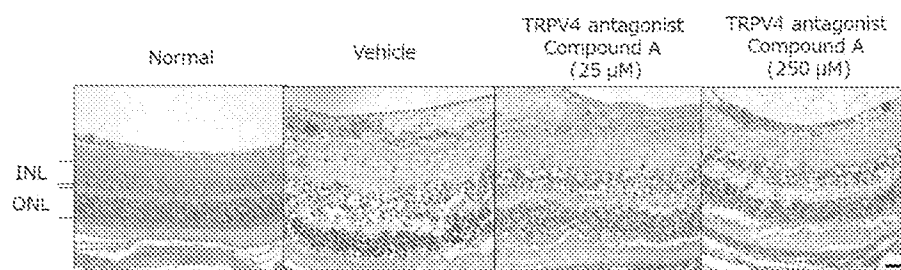
[請求項33] TRPV4蛋白質の発現量を抑制する物質、またはTRPV4の活性を阻害する物質を有効成分とする網膜疾患の予防または治療剤。

[請求項34] TRPV4蛋白質の発現量を抑制する物質、またはTRPV4の活性を阻害する物質が、請求項28または29に記載のスクリーニング方法により得られる、請求項33に記載の網膜疾患の予防または治療剤。

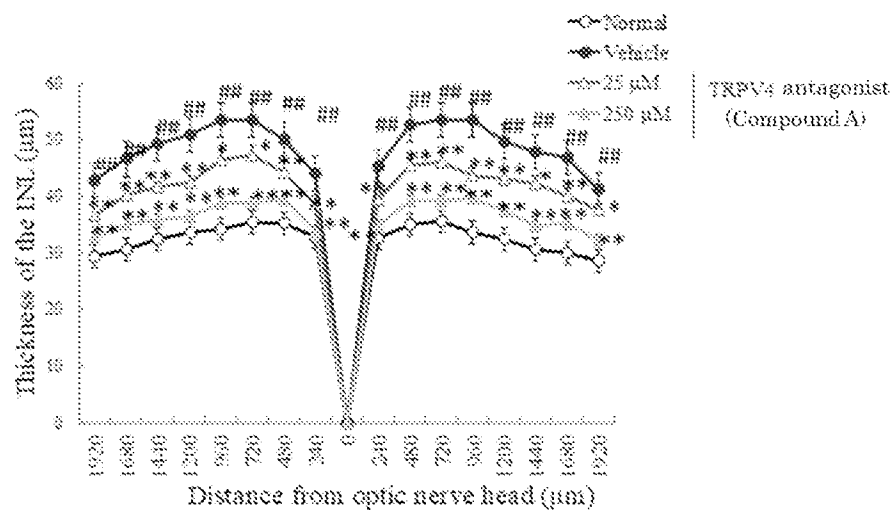
[図1]



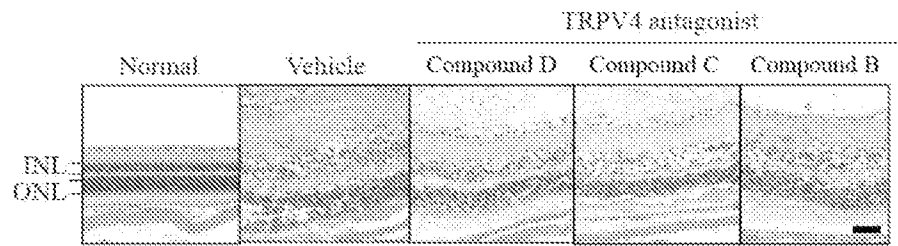
[図2]



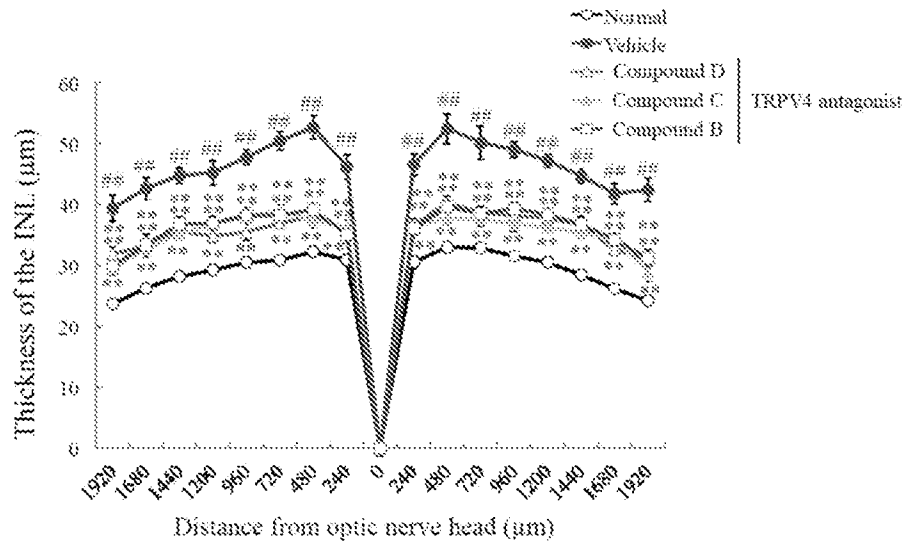
[図3]



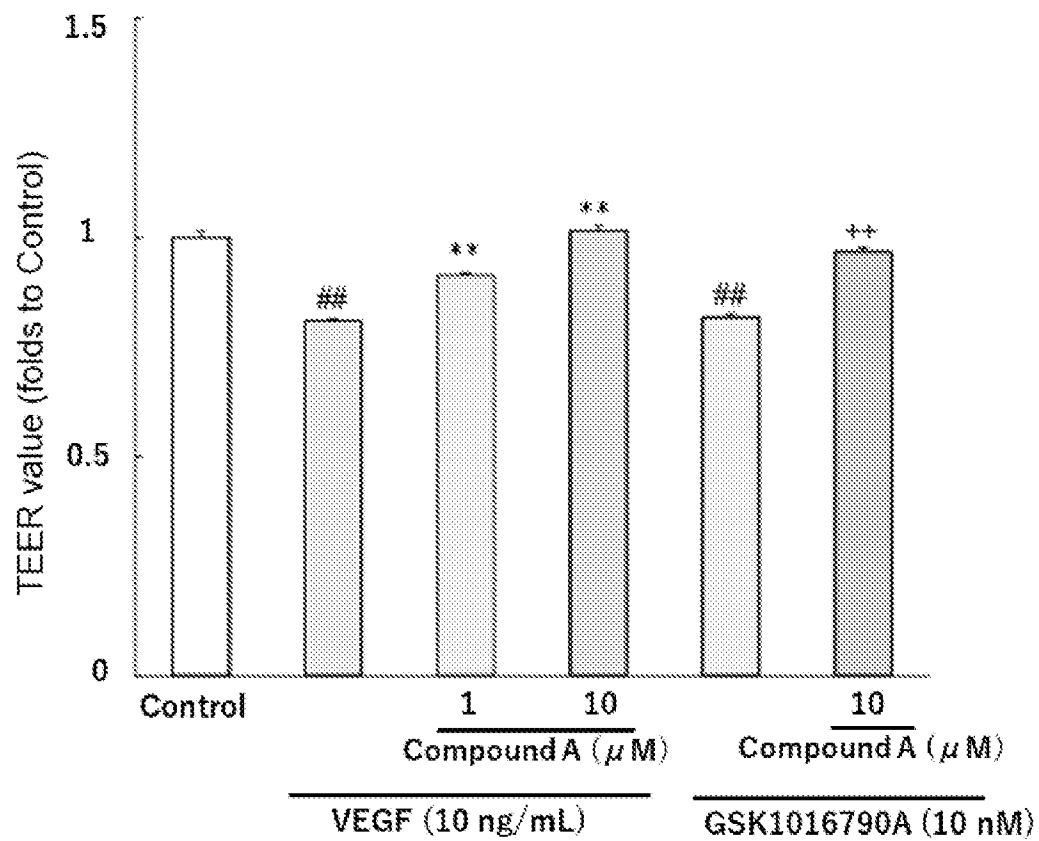
[図4]



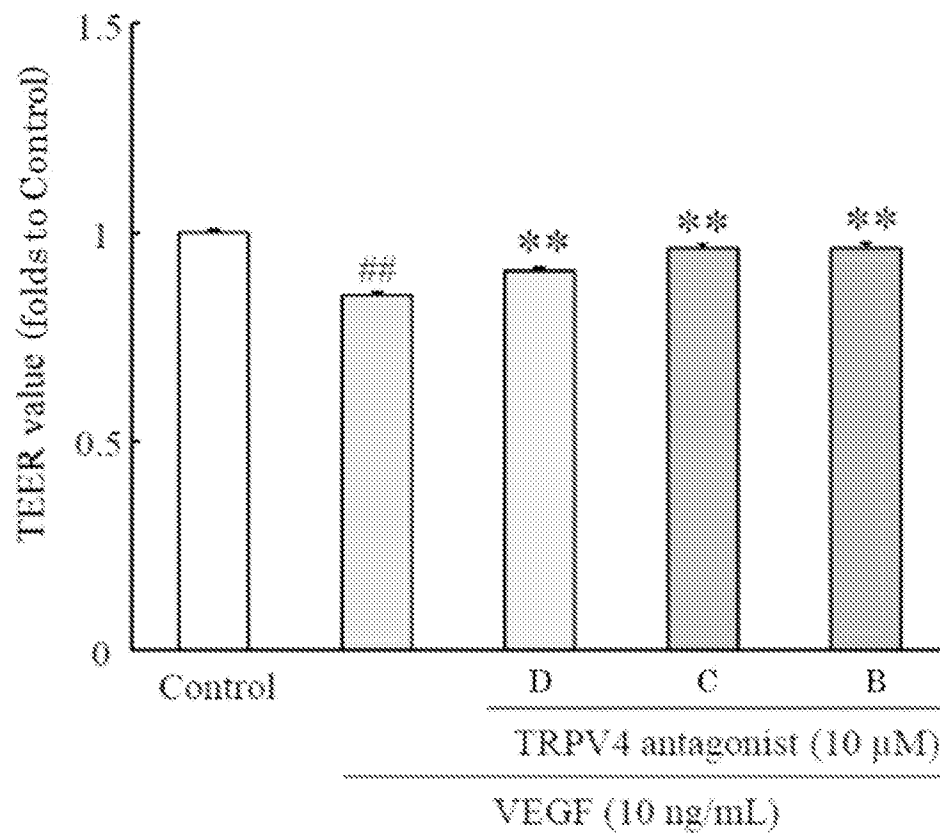
[図5]



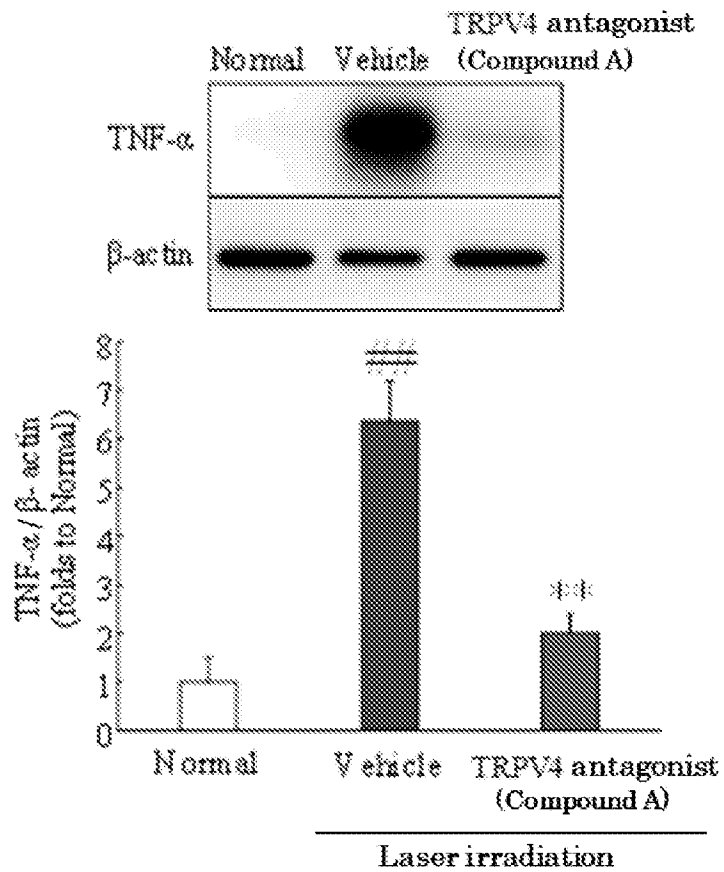
[図6]



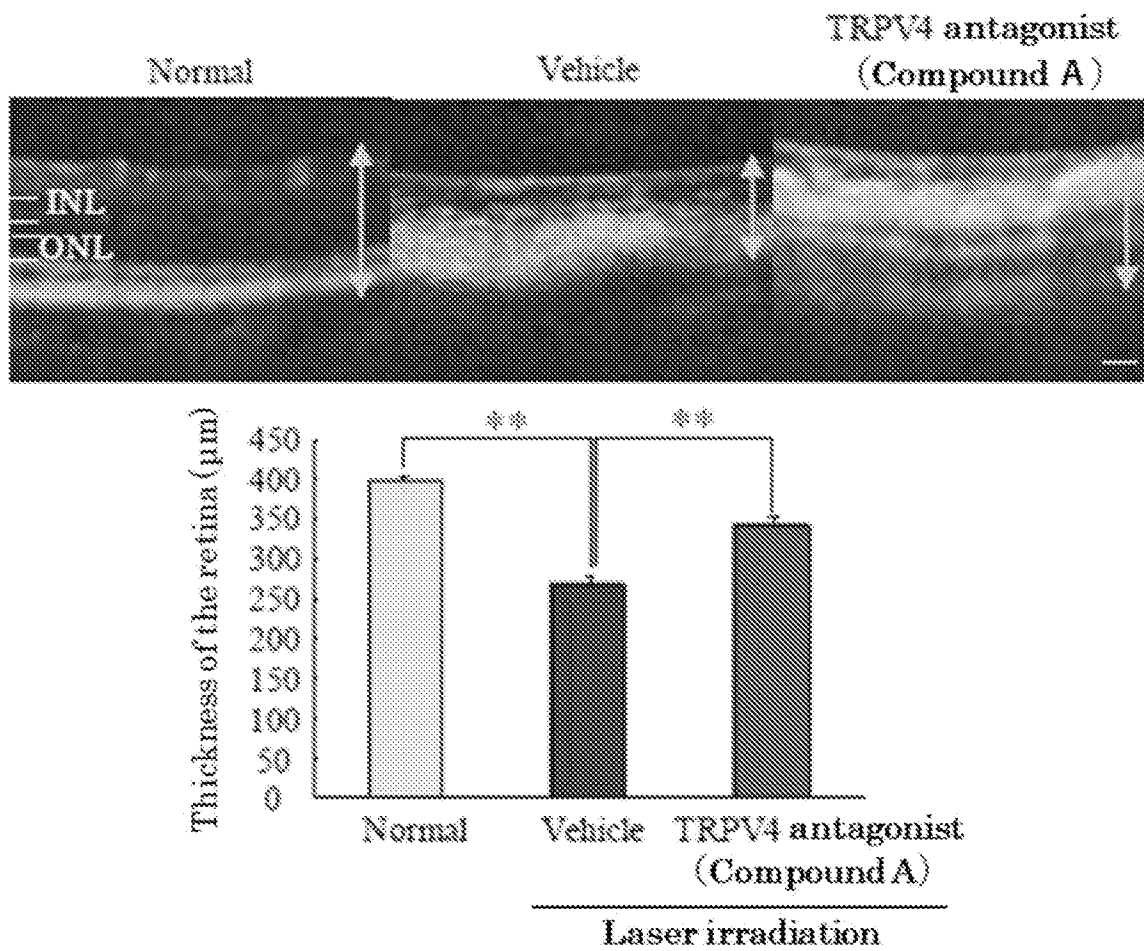
[図7]



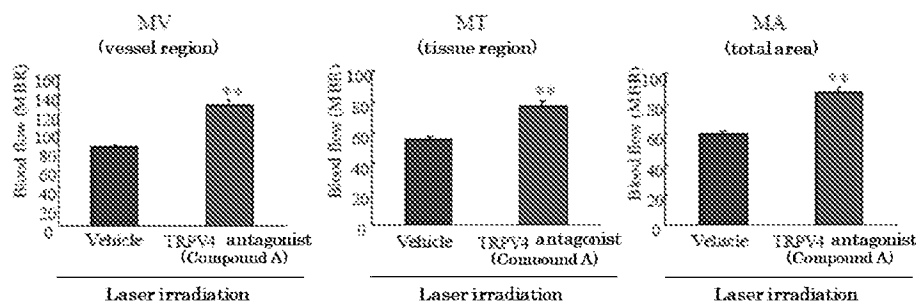
[図8]



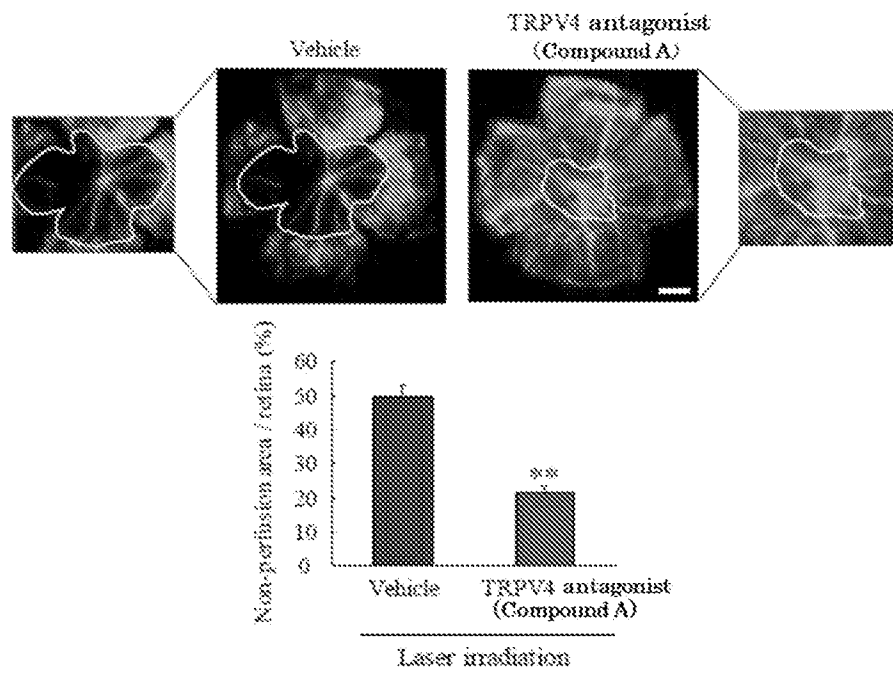
[図9]



[図10]



[図11]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/026829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K39/395(2006.01)i, A61K48/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/06(2006.01)i, G01N33/50(2006.01)i
 FI: A61K45/00ZNA, A61K31/497, A61K31/4709, A61K31/5377, A61P27/02, A61P27/06, A61K39/395D, A61K39/395N, A61K48/00, G01N33/50Z

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)

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/4709, A61K31/497, A61K31/5377, A61K39/395, A61K48/00, A61P27/02, A61P27/06, G01N33/50

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2021
Registered utility model specifications of Japan	1996-2021
Published registered utility model applications of Japan	1994-2021

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
 Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(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	WO 2013/169396 A1 (THE UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 14 November 2013 (2013-11-14), claims, paragraphs [0028], [0031], [0077], [0144], [0206], [0207], examples	1-3, 5-18 4
X A	MX 2017011166 A (UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO) 07 March 2019 (2019-03-07), claims, examples, English translated abstract	1-3, 5-18 4
X	JP 2014-518214 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED) 28 July 2014 (2014-07-28), claims 9, 10, example 147, table 1	9-12, 16-18
X	WO 2011/119704 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 29 September 2011 (2011-09-29), claims 4, 5, page 1, first paragraph	9-12, 16-18



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
 29 September 2021

Date of mailing of the international search report
 12 October 2021

Name and mailing address of the ISA/
 Japan Patent Office
 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
 Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

 Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/026829

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/026829

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Invention 1: Claims 1-18

Document 1 (WO 2013/169396) indicates that a TRPV4 antagonist such as compound 1 (corresponding to the "compound D" in the present invention) which is N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-2-methyl-1-(3-morpholinopropyl)-5-phenyl-1H-pyrrole-3-carboxamide not only decreases intraocular pressure by modulating fluid production in the anterior eye, but also protects retinal ganglion nerve cells in the posterior eye from cell death, thereby being capable of treating ocular diseases such as retinopathies including diabetic retinopathy, glaucoma and wet age-related macular degeneration (the claims, paragraphs [0028], [0031], [0077], [0144], [0206] and [0207], the examples). Claims 1-3 lack novelty in light of document 1, and thus do not have a special technical feature. However, claim 4 dependent on claim 1 has the special technical feature wherein "the retinal disease is branch retinal vein occlusion or central retinal vein occlusion". Therefore, claims 1-4 are classified as invention 1.

Claims 5-8 are dependent on claim 1 and are related to the invention in claim 1, and thus are classified as invention 1.

Further, claims 9-18 are substantially the same as or similarly closely related to claim 1, and thus are classified as invention 1.

Invention 2: Claims 19, 20, 23 and 24

Claims 19, 20, 23 and 24 cannot be said to share a same or corresponding special technical feature with claim 4 classified as invention 1.

In addition, claims 19, 20, 23 and 24 are not dependent on claim 1.

Further, claims 19, 20, 23 and 24 are not substantially the same as or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1.

Therefore, claims 19, 20, 23 and 24 cannot be classified as invention 1.

Claims 19, 20, 23 and 24 have the special technical feature of a "retinal disease marker that is a polynucleotide having at least 15 consecutive nucleotides in the nucleotide sequence of the TRPV4 gene represented by SEQ ID NO: (Gene Bank Accession: NM_021625, NM_147204, NM_001177433, NM_001177431 or NM_001177428) or a polynucleotide complementary to said polynucleotide", and thus are classified as invention 2.

Invention 3: Claims 21, 22, 25 and 26

Claims 21, 22, 25 and 26 cannot be said to share a same or corresponding special technical feature with claim 4 classified as invention 1 or claims 19, 20, 23 and 24 classified as invention 2.

In addition, claims 21, 22, 25 and 26 are not dependent on any of claim 1 and claims 19, 20, 23 and 24.

Further, claims 21, 22, 25 and 26 are not substantially the same as or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1 or 2.

Therefore, claims 21, 22, 25 and 26 cannot be classified as invention 1 or 2.

Claims 21, 22, 25 and 26 have the special technical feature of a "retinal disease marker that is an antibody recognizing the TRPV4 protein consisting of the amino acid sequence represented by any of said SEQ ID NOs: 1-5", and thus are classified as invention 3.

Invention 4: Claims 27-34

Claims 27-34 cannot be said to share a same or corresponding special

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/026829

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Further, claims 27-34 are not substantially the same as or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1, 2 or 3.

Therefore, claims 27-34 cannot be classified as invention 1, 2 or 3.

Claims 27 and 30-32 have the special technical feature of a "method for screening a substance suppressing expression of a TRPV4 gene, the method comprising steps (a), (b) and (c) indicated below: bringing a test substance into contact with a cell capable of expressing a TRPV4 gene; (b) measuring the expression level of the TRPV4 gene from the cell that has been in contact with the test substance and comparing the expression level with an expression level of said gene in a control cell without being in contact with the test substance; and (c) selecting a test substance decreasing the expression level of the TRPV4 gene on the basis of the comparison result in said (b)", claims 28, 30, 33 and 34 have the special technical feature of a "method for screening a substance decreasing the expression level of a TRPV4 protein, the method comprising steps (a), (b) and (c) indicated below: (a) bringing a test substance into contact with a cell capable of expressing a TRPV4 protein or a cell fraction prepared from the cell; (b) measuring the expression level of the TRPV4 protein in the cell or cell fraction that has been in contact with the test substance and comparing the expression level with an expression level of the TRPV4 protein in a control cell or cell fraction without being in contact with the test substance; and (c) selecting a test substance decreasing the expression level of the TRPV4 protein on the basis of the comparison result in said (b)", and claims 29, 30, 33 and 34 have the special technical feature of a "method for screening a substance inhibiting TRPV4 activity, the method comprising steps (a), (b) and (c) indicated below: (a) bringing a TRPV4 ligand into contact with a TRPV4 protein in the presence of a test substance; (b) measuring the level of binding of the TRPV4 ligand to the TRPV4 protein in the presence of the test substance and comparing the level of binding with a level of binding (control level of binding) of the TRPV4 ligand to the TRPV4 protein in the absence of the test substance; and (c) selecting a test substance decreasing the level of binding compared to the control level of binding on the basis of the comparison result in said (b)", and thus said claims are classified as invention 4.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/026829

WO 2013/169396 A1	14 November 2013	US 2015/0133411 A1 US 2013/0303539 A1 US 2017/0065602 A1 EP 2847164 A1
MX 2017011166 A	07 March 2019	(Family: none)
JP 2014-518214 A	28 July 2014	WO 2013/012500 A1 claims 9, 10, example 147, page 32 EP 2721016 A1 EP 3121177 A1 US 2014/0121206 A1
WO 2011/119704 A1	29 September 2011	(Family: none)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

A61K 45/00(2006.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i;
 A61K 39/395(2006.01)i; A61K 48/00(2006.01)i; A61P 27/02(2006.01)i; A61P 27/06(2006.01)i;
 G01N 33/50(2006.01)i
 FI: A61K45/00 ZNA; A61K31/497; A61K31/4709; A61K31/5377; A61P27/02; A61P27/06; A61K39/395 D;
 A61K39/395 N; A61K48/00; G01N33/50 Z

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 (IPC))

A61K45/00; A61K31/4709; A61K31/497; A61K31/5377; A61K39/395; A61K48/00; A61P27/02; A61P27/06;
 G01N33/50

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 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2021年
 日本国実用新案登録公報 1996-2021年
 日本国登録実用新案公報 1994-2021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)

JSTplus/JMEDplus/JST7580 (JDreamIII); Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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	WO 2013/169396 A1 (THE UNIVERSITY OF UTAH RESEARCH FOUNDATION) 14.11.2013 (2013-11-14) 特許請求の範囲、段落0028、0031、0077、0144、0206、0207、実施例	1-3, 5-18 4
X A	MX 2017011166 A, (UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO), 2019.03.07 特許請求の範囲、実施例、要約英文訳	1-3, 5-18 4
X	JP 2014-518214 A (グラクソスミスクライン、インテリクチュアル、プロパティ、 ナンバー2、リミテッド) 28.07.2014 (2014-07-28) 請求項9及び10、実施例147、表1	9-12, 16-18
X	WO 2011/119704 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 29.09.2011 (2011-09-29) 請求項4及び5、第1頁第1段落	9-12, 16-18

☐ 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
 “I” 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抵
 触するものではなく、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

29.09.2021

国際調査報告の発送日

12.10.2021

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 〒100-8915
 日本国
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員 (特許庁審査官)

菊池 美香 4U 3954

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

方法：(a)被験物質とTRPV4蛋白質を発現可能な細胞または該細胞から調製した細胞画分とを接触させる工程、(b)被験物質を接触させた細胞または細胞画分におけるTRPV4蛋白質の発現量を測定し、該発現量を、被験物質を接触させない対照細胞もしくは細胞画分における上記TRPV4蛋白質の発現量と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、TRPV4蛋白質量の発現量を低下させる被験物質を選択する工程。」という特別な技術的特徴を有し、請求項29、30、33、34は、「下記の工程(a)、(b)、および(c)を含むTRPV4の活性を阻害する物質のスクリーニング方法：(a)被験物質の存在下で、TRPV4リガンドとTRPV4蛋白質とを接触させる工程、(b)被験物質存在下におけるTRPV4蛋白質に対するTRPV4リガンドの結合量を測定し、該結合量を被験物質非存在下でのTRPV4蛋白質に対するTRPV4リガンドの結合量（対照結合量）と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、対照結合量に比して結合量を低下させる被験物質を選択する工程。」という特別な技術的特徴を有しているので、発明4に区分する。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。
請求項1-18

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

第三欄

発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1-18

文献1（WO 2013/169396）には、N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-メチル-1-(3-モルホリノプロピル)-5-フェニル-1 H-ピロール-3-カルボキサミドである化合物1（本願発明における「化合物D」に相当）等のTRPV4アンタゴニストは、前眼における流体産生を調節して眼圧を低下させるだけでなく、後眼における網膜神経節神経細胞を細胞死から保護し、よって糖尿病性網膜症等の網膜症、緑内障、湿潤性加齢黄斑変性等の眼疾患を治療可能である旨が記載されており（特許請求の範囲、段落0028、0031、0077、0144、0206、0207、実施例）、請求項1-3は、文献1により新規性が欠如しているため、特別な技術的特徴を有しない。しかしながら、請求項1の従属請求項である請求項4は、「前記網膜疾患が、網膜静脈分枝閉塞症または網膜中心静脈閉塞症である」という特別な技術的特徴を有している。したがって、請求項1-4を発明1に区分する。

また、請求項5-8は請求項1の従属請求項であり、請求項1に対して発明の連関を有しているので、発明1に区分する。

さらに、請求項9-18は請求項1と実質同一又はそれに準ずる関係にあるので、発明1に区分する。

（発明2）請求項19、20、23、24

請求項19、20、23、24は、発明1に区分された請求項4と、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項19、20、23、24は、請求項1の従属請求項でもない。

さらに、請求項19、20、23、24は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項19、20、23、24は発明1に区分できない。

そして、請求項19、20、23、24は、「配列番号（Gene Bank ACCESSION：NM_021625、NM_147204、NM_001177433、NM_001177431またはNM_001177428）に示されるTRPV4遺伝子の塩基配列中の連続する少なくとも15塩基を有するポリヌクレオチドおよび／または該ポリヌクレオチドに相補的なポリヌクレオチドである網膜疾患の疾患マーカー。」という特別な技術的特徴を有しているので、発明2に区分する。

（発明3）請求項21、22、25、26

請求項21、22、25、26は、発明1に区分された請求項4、又は、発明2に区分された請求項19、20、23、24と、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項21、22、25、26は請求項1、及び、請求項19、20、23、24のいずれの従属請求項でもない。

さらに、請求項21、22、25、26は、発明1又は発明2に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項21、22、25、26は発明1又は発明2のいずれにも区分できない。

そして、請求項21、22、25、26は、「前記配列番号1-5に示されるアミノ酸配列からなるTRPV4蛋白質を認識する抗体である網膜疾患の疾患マーカー。」という特別な技術的特徴を有しているので、発明3に区分する。

（発明4）請求項27-34

請求項27-34は、発明1に区分された請求項4、発明2に区分された請求項19、20、23、24、又は、発明3に区分された請求項21、22、25、26と、同一の又は対応する特別な技術的特徴を有しているとはいえない。

また、請求項27-34は請求項1、請求項19、20、23、24、又は、請求項21、22、25、26のいずれの従属請求項でもない。

さらに、請求項27-34は、発明1、発明2、又は発明3に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項27-34は発明1、発明2、又は発明3のいずれにも区分できない。

そして、請求項27、30-32は、「下記の工程(a)、(b)および(c)を含むTRPV4遺伝子の発現を抑制する物質のスクリーニング方法：被験物質とTRPV4遺伝子を発現可能な細胞とを接触させる工程、(b)被験物質を接触させた細胞のTRPV4遺伝子の発現量を測定し、該発現量を、被験物質を接触させない対照細胞の上記遺伝子の発現量と比較する工程、(c)上記(b)の比較結果に基づいて、TRPV4遺伝子の発現量を減少させる被験物質を選択する工程。」という特別な技術的特徴を有し、請求項28、30、33、34は、「下記の工程(a)、(b)および(c)を含むTRPV4蛋白質の発現量を低下させる物質のスクリーニング

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2013/169396 A1	14. 11. 2013	US 2015/0133411 A1 US 2013/0303539 A1 US 2017/0065602 A1 EP 2847164 A1	
MX 2017011166 A	07. 03. 2019	(ファミリーなし)	
JP 2014-518214 A	28. 07. 2014	WO 2013/012500 A1 Claims 9 and 10, Example 147, p. 32 EP 2721016 A1 EP 3121177 A1 US 2014/0121206 A1	
WO 2011/119704 A1	29. 09. 2011	(ファミリーなし)	