

明 細 書

発明の名称：グリシントランスポーター阻害物質

技術分野

[0001] 本発明は、グリシントランスポーター阻害作用を有する化合物に関する。

背景技術

[0002] グルタミン酸受容体の一つであるNMDA受容体は脳内の神経細胞膜上に存在しており、神経の可塑性、認知、注意、記憶など様々な神経生理学的な現象に関わっている。NMDA受容体には複数のアロステリック結合部位が存在し、グリシン結合部位もその一つである（NMDA受容体複合体グリシン結合部位）。NMDA受容体複合体グリシン結合部位はNMDA受容体の活性化に関与していることが報告されている（非特許文献1）。

[0003] グリシン作動性神経のシナプス前終末に活動電位が到達するとシナプス間隙へのグリシンの放出が開始される。放出されたグリシンはシナプス後部の受容体等と結合した後、トランスポーターによりシナプス間隙から取り除かれる。このことよりグリシンのトランスポーターは細胞外液にあるグリシン量を調節することでNMDA受容体の機能を調節していると考えられている。

[0004] グリシントランスポーター（GlyT）は細胞外グリシンの細胞内への再取り込みに関わっているタンパクであり、現在までにGlyT1及びGlyT2の二つのサブタイプの存在が明らかとなっている。GlyT1は主に大脳皮質、海馬及び視床等に発現しており、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、及び睡眠障害等の疾患との関連が報告されている（非特許文献2～4）。

[0005] GlyT1阻害作用を有し、イミダゾリジン-2-オン構造をもつ化合物

は以下の文献において報告がされている（特許文献1，2）。これらの特許文献1，2に記載された化合物は、イミダゾリジンの一方の環内窒素原子に、アミド若しくはカルボニルを介してフェニル基が結合しており、イミダゾリジンの他方の環内窒素原子に、フェニル基が結合しており、イミダゾリジンの環内炭素原子がスピロ炭素原子であることを特徴とする化合物である。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：W02008092878

特許文献2：W02009034062

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Molecular Psychiatry (2004) 9, 984-997

非特許文献2：Current Medicinal Chemistry, 2006, 13, 1017-1044

非特許文献3：Neuropsychopharmacology (2005), 30, 1963-1985

非特許文献4：Expert Opinion on Therapeutic Patents (2004) 14 (2) 201-214

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は、グリシン取り込み阻害作用に基づいた統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定の恐怖症、急性ストレス障害等）、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害等の疾患の予防又は治療に有用な新規な化合物又はその医薬上許容される塩を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

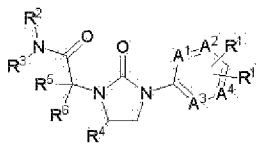
[0009] 本発明者らは Gly T 1 に対し阻害作用を有する新規な骨格の化合物につ

き鋭意検討した結果、下記に示す式で表される化合物であって、イミダゾリジンの一方の環内窒素原子に、窒素含有芳香環基が結合しており、イミダゾリジノンの環内炭素原子がスピロ炭素原子ではないことを特徴とする化合物が優れた G l y T 1 阻害物質であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] 以下、本発明を詳細に説明する。本発明の態様（以下、「本発明化合物」という）は以下に示すものである。

(1) 式 [1]

[0011] [化1]



[0012] (式中、

R^1 、及び $R^{1'}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、又は式 $CONR^7R^8$ (R^7 、及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す) を示し、

R^2 は、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、及び式 $-SO_2NR^9R^{10}$ (R^9 、及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す) から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されても良い）、又はヘテロアリール基若しくは二環ヘテロアリール基（該各ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルカ

ノイル基、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い)を示し、

R⁴は、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、1～3個のハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₆シクロアルキル基、又はフェニル基で置換されても良い)、C₃₋₆シクロアルキル基、又はフェニル基を示し、

R⁵、及びR⁶は、同一又は異なって、水素原子、又はC₁₋₆アルキル基を示し、A¹、A²、A³、及びA⁴は、同一又は異なって、式CH、又は窒素原子を示し、但し、A¹、A²、A³、及びA⁴の1又は2個は窒素原子を示す。)で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

(2)

R¹が、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルキル基、シアノ基、ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキル基で置換されても良い)、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、又は式CONR⁷R⁸(R⁷、及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子、又はC₁₋₆アルキル基を示す)であり、

R^{1'}が、水素原子であり、

R³が、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、ハロC₁₋₆アルキル基、ハロC₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、C₁₋₆アルキル基で置換されても良い)、及び式-SO₂NR⁹R¹⁰(R⁹、及びR¹⁰は、同一又は異なって、水素原子、又はC₁₋₆アルキル基を示す)から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い)、又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い)であり、

R⁴が、C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、C₃₋₆シクロアルキル基、又はフェニル基で置換されても良い)、又はフェニル基である(1)に記載の化合

物又はその医薬上許容される塩。

(3)

R^4 が、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基である(1)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(4)

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基である(1)又は(2)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(5)

R^2 が、水素原子であり、

R^5 、及び R^6 が、共に水素原子である(1)～(4)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(6)

R^1 が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されてもよい)、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、又は式 $CONR^7R^8$ (R^7 、及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す)であり、

$R^{1'}$ が、水素原子である(5)に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(7)

R^1 が、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{3-6} シクロアルキル基であり、

$R^{1'}$ が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{3-6} シクロアルキル基である(1)、及び(3)～(5)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(8)

R^1 はパラ位に結合している(1)～(7)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(9)

A¹、A²、A³及びA⁴のいずれか1個が窒素原子であるか、又はA¹及びA³が共に窒素原子である(1)～(8)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(10)

A¹が、窒素原子であり、

A²、及びA⁴が、共に式CHであり、

A³が、式CH、又は窒素原子である(1)～(8)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(11)

R³が、ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルカノイル基、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い)である(1)、及び(3)～(10)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(12)

R³が、ピリジル基(該ピリジル基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、C₁₋₆アルカノイル基、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い)である(1)、及び(3)～(10)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(13)

R³が、ピリジル基(該ピリジル基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、及びハロC₁₋₆アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い)である(1)、及び(3)～(10)のいずれか1つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(14)

2-[(5S)-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセ

トアミド

2-[(5S)-3-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-エチルピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]

アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド
2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-エチルピリジン-2-イル)アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5R)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロ

ピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5R)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5R)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド
2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド
2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ア

セトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-2-オキソ-5-プロピル-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-2-オキソ-5-プロピル-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-[(5S)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)-3-[5-(プロパン-2-イルオキシ)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド、及び

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド

からなる群から選択される、

(1) に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

(15)

(1) ~ (14) のいずれか 1 つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、医薬組成物。

(16)

(1) ~ (14) のいずれか 1 つに記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害の疾患の予防剤又は治療剤。

発明の効果

[0013] 本発明化合物はグリシントランスポーター (GlyT1) 阻害活性を有する。

発明を実施するための形態

[0014] 本明細書において用いる「 C_{x-y} (x、及び y は自然数を示す)」とは、炭素原子の数が、x 個から y 個であることを示す。

[0015] 本明細書において用いる「 C_{1-6} アルキル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数 1 ~ 6 個のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基を挙げることができる。

[0016] 本明細書において用いる「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは炭素数 3 ~ 6 個のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

[0017] 本明細書において用いる「 C_{1-6} アルコキシ基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数 1 ~ 6 個のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基を挙げることができる。

[0018] 本明細書において用いる「 C_{1-6} アルカノイル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数 1 ~ 6 個のアルカノイル基を意味し、例えばホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ピバロイル基を挙げることができる。

- [0019] 本明細書において用いる「ハロゲン（ハロ）」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素である。
- [0020] 本明細書において用いる「ハロC₁₋₆アルキル基」とはハロゲン原子で置換された直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を意味し、ハロゲン原子の好ましい置換数は1～3個であり、例えばフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基を挙げることができる、トリフルオロメチル基が好ましい。
- [0021] 本明細書において用いる「C₁₋₆アルキルアミノ基」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基が1つ又は2つアミノ基に結合した基を意味し、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基等を挙げることができる。
- [0022] 本明細書において用いる「C₁₋₆アルキルアミン」とは、直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキル基を1つ又は2つ有するアミンを意味し、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、N-エチル-N-メチルアミン等を挙げることができる。
- [0023] 本明細書において用いる「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキルスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、イソブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、イソペンチルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基を挙げることができる。
- [0024] 本明細書において用いる「ハロC₁₋₆アルキルスルファニル基」とはハロゲン原子で置換された直鎖状又は分岐鎖状の炭素数1～6個のアルキルスルファニル基を意味し、ハロゲン原子の好ましい置換数は1～3個であり、例えばフルオロメチルスルファニル基、ジフルオロメチルスルファニル基、トリフルオロメチルスルファニル基、トリクロロメチルスルファニル基を挙げることができる。
- [0025] 本明細書において用いる「ハロC₁₋₆アルコキシ基」とはハロゲン原子で置換

された直鎖状又は分岐鎖状の炭素数 1 ～ 6 個のアルコキシ基を意味し、ハロゲン原子の好ましい置換数は 1 ～ 3 個であり、例えばフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基を挙げることができる。

[0026] 本明細書において用いる「ヘテロアリール基」とは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも 1 個の原子を環内に有する単環のヘテロアリール基を意味する。窒素原子を環内に有する場合、その窒素原子は N オキシドであってもよい。

[0027] ヘテロアリール基は、好ましくは 5, 又は 6 員のヘテロアリール基であり、例えばピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チエニル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基を挙げることができる。

[0028] 本明細書において用いる「二環ヘテロアリール基」とは窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも 1 個の原子を環内に有する二環のヘテロアリール基を意味する。窒素原子を環内に有する場合、その窒素原子は N オキシドであってもよい。

[0029] 二環のヘテロアリール基としては、好ましくは 9, 又は 10 員のヘテロアリール基であり、例えばキノリル基、イソキノリル基、インドリル基を挙げることができる。

[0030] 本明細書中における「医薬上許容される塩」とは、薬剂的に許容することのできる酸付加塩を意味し、用いられる酸としては、硫酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸及びリン酸等の無機酸、或いは、酢酸、シュウ酸、乳酸、クエン酸、リンゴ酸、グルコン酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸及び p-トルエンスルホン酸等の有機酸を挙げることができる。遊離体から当該塩への変換は従来の方法で行うことができる。

[0031] 本発明化合物において、好ましい態様を以下にあげる。

R¹が、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、ハロC₁₋₆アルキル基、シアノ基、

ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、又は式 $CONR^7R^8$ （ R^7 、及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す）である化合物が好ましく、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{3-6} シクロアルキル基である化合物がより好ましい。ここで、ハロ C_{1-6} アルキル基は、トリフルオロメチル基がより好ましく、ハロゲン原子は、塩素原子がより好ましい。 R^1 はパラ位に結合している化合物が好ましい。

$R^{1'}$ が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキル基、又は C_{3-6} シクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、又はハロゲン原子である化合物がより好ましい。 $R^{1'}$ は、水素原子以外である場合、オルト位に結合している化合物が好ましい。

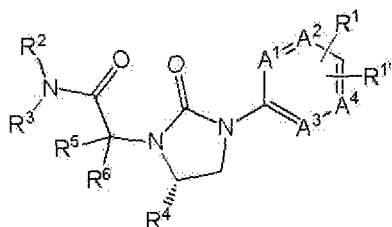
R^2 が、水素原子である化合物が好ましい。

R^3 が、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、及び式 $-SO_2NR^9R^{10}$ （ R^9 、及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す）から選ばれる1～3個の置換基で置換されている）、又はヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルカノイル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されている）である化合物が好ましく、ピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルカノイル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されている）である化合物がより好ましく、ピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の

置換基で置換されている）である化合物がよりさらに好ましい。R³の態様において、フェニル基及びヘテロアリール基（より好ましくは、ピリジル基）の置換基である、ハロC₁₋₆アルキル基は、トリフルオロメチル基がより好ましく、ハロゲン原子は、塩素原子がより好ましい。当該ピリジル基は、4位に置換基を有するピリジン-2-イル基が好ましい。

R⁴が、1～3個のハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₆アルキル基である化合物が好ましく、分岐C₁₋₆アルキル基、又は1～3個のハロゲン原子で置換された直鎖C₁₋₆アルキル基である化合物がより好ましい。R⁴が結合している炭素原子の立体配置は、下記が好ましい。

[0032] [化2]



[0033] R⁵、及びR⁶が、共に水素原子である化合物が好ましい。

A¹、A²、A³及びA⁴のいずれか1個が窒素原子であるか、又はA¹及びA³が共に窒素原子である化合物が好ましく、A¹が、窒素原子であり、A²、及びA⁴が、共に式CHであり、A³が、式CH、又は窒素原子である化合物がより好ましい。

[0034] 本発明化合物は複数の不斉中心を含むことができる。従って前記化合物は光学活性体で存在するとともにそのラセミ体でも存在することができ、さらに複数のジアステレオマーも存在することができる。前記の全ての形態は本発明の範囲内に含まれる。個々の異性体は公知の方法、例えば光学活性な出発物質若しくは中間体の使用、中間体若しくは最終生成物の製造における光学選択的な反応又はジアステレオ選択的な反応、或いは中間体又は最終生成物の製造におけるクロマトグラフィーを用いた分離等により得ることが可能である。さらに、本発明化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合、それらも本発明の範囲内に含まれる。同様に、本発明化合物の水和物又は溶媒和

物の医薬上許容される塩も本発明の範囲内に含まれる。

- [0035] 本発明に係る化合物は、経口又は非経口的に投与することができる。その投与剤型は錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、粉剤、トローチ剤、軟膏剤、クリーム剤、乳剤、懸濁剤、坐剤、注射剤等であり、いずれも慣用の製剤技術（例えば、第15改正日本薬局方に規定する方法等）によって製造することができる。これらの投与剤型は、患者の症状、年齢及び治療の目的に応じて適宜選択することができる。
- [0036] これらの製剤は、本発明の化合物を含有する組成物に薬理的に許容されるキャリアー、すなわち、賦形剤（例えば、結晶セルロース、デンプン、乳糖、マンニトール）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク）、崩壊剤（例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム）、その他薬理的に許容される各種添加剤を配合し、製造することができる。
- [0037] また、本発明の化合物を1以上の他の治療薬、種々の抗精神病薬（antipsychotics）、抗うつ薬、例えば、5HT₃アンタゴニスト、5HT₂アンタゴニスト、セロトニンアゴニスト、NK-1アンタゴニスト、選択的セロトニン再取込阻害薬（SSRI）、セロトニンノルアドレナリン再取込阻害薬（SNRI）、三環系抗うつ薬、ドーパミン作動性抗うつ薬、H₃アンタゴニスト、5HT_{1A}アンタゴニスト、5HT_{1B}アンタゴニスト、5HT_{1D}アンタゴニスト、D₁アゴニスト、M₁アゴニスト、抗けいれん薬、認知機能増強薬、および、その他向精神薬（psychoactive drug）と共に使用してもよい。
- [0038] 本発明の化合物と組み合わせて共に使用してもよい他の治療薬とは、例えばオンダンセトロン（ondansetron）、グラニセトロン（granisetron）、メトクロプラミド（metoclopramide）、スマトリプタン（sumatriptan）、ラウオルシン（rauwolfscine）、ヨヒムビン（yohimbine）、フルオキセチン（fluoxetine）、シタロプラム（citalopram）、エスシタ

ロプラム (escitalopram)、フェモキセチン (femoxetine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、パロキセチン (paroxetine)、インダルピン (indalpine)、サートラリン (sertraline) (登録商標)、ジメルジン (zimeidine)、ベンラファキシン (venlafaxine)、レボキセチン (reboxetine)、ミルナシプラン (Milnacipran)、デュロキセチン (duloxetine)、イミプラミン (imipramine)、アミトリプチリン (amitriptyline)、クロミプラミン (chlomipramine)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、ブプロピオン (bupropion)、アミネプチン (amineptine)、ジバルプロエクス (divalproex)、カルバマゼピン (carbamazepine)、ジアゼパム (diazepam)、リスペリドン (risperidone)、オランザピン (olanzapine)、ジプラシドン (ziprasidone)、アリピプラゾール (aripiprazole)、クエチアピン (quetiapine)、ペロスピロン (perospirone)、クロザピン (clozapine)、ハロペリドール (haloperidol)、ピモジド (pimozide)、ドロペリドール (droperidol)、クロルプロマジン (chlorpromazine)、チオリダジン (thioridazine)、メソリダジン (mesoridazine)、トリフルオペラジン (trifluoperazine)、ペルフェナジン (perphenazine)、フルフェナジン (fluphenazine)、チフルプロマジン (thiethylpromazine)、プロクロルペラジン (prochlorperazine)、アセトフェナジン (acetophenazine)、チオチキセン (thiothixene)、クロルプロチキセン (chlorprothixene)、ラモトリジン (lamotrigine)、ロキサピン (loxapine)、モリンドン (molindone) 等を挙げることができる。これら組み合わせは、同時に (同一の医薬処方にお

いて、または異なる医薬処方において）、別々に、または連続的に投与されればよい。

[0039] 本発明の化合物の組み合わせによる使用および治療方法に関連する特に有利な点には、個々の成分の通常使用される投与量よりも少ない投与量での同等または改善された効果を挙げることができる。また、精神障害の陽性症状および／または陰性症状および／または認知機能障害に対する治療効果のさらなる増強も期待される。本発明の組み合わせによる使用および治療方法は、ある種の神経弛緩薬での治療に十分に応答しない、または該治療に耐性のある患者の治療においても利益を提供しうる。

[0040] 本発明に係る化合物の投与量は、成人を治療する場合で1日1～2000mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。この投与量は、患者の年齢、体重及び症状によって適宜増減することができる。

[0041] 式[1]の化合物は種々の合成方法によって製造することができる。以下の方法は、本発明化合物の製造法の例示であり、これに限定されるものではない。

[0042] 一般的製造法中、「不活性溶媒」とは例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、トルエン、ベンゼン、キシレン等の炭化水素類、酢酸エチル、ギ酸エチル等のエステル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭素系溶媒、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水又はこれらの混合溶媒等である。

[0043] 「塩基」とは例えば、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リ

チウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属のアミド；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*-ブトキシドなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の低級アルコキシド；ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、メチルリチウムなどのアルキルリチウム；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどのアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩；トリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー7-エン(DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、*N,N*-ジメチルアニリンなどのアミン；ピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性ヘテロ環化合物などである。これらの塩基は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0044] 「酸」とは例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸及び

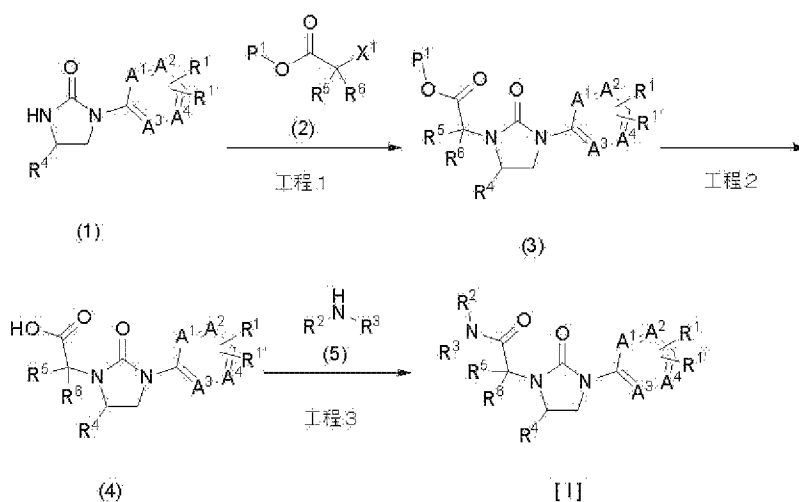
ートルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸などの有機酸である。これらの酸は当業者に公知である種々の反応条件に応じて適宜選択される。

[0045] 一般的製造法中、 X^1 はハロゲン原子又は水酸基を示し、 X^2 は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 P^1 はメチル基、ベンジル基などのエステルの保護基(Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts, 「有機合成における保護基(Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Forth Edition)」; Wiley Interscience参照)を示し、 P^2 は*tert*-ブトキシカル

ボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などの窒素原子の保護基（同上資料参照）を示し、 R^{1a} は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、又はヘテロアリール基を示し、 R^{1b} は C_{1-6} アルキルアミノ基、又はヘテロアリール基を示し、その他は前記と同義である。

一般的製造法 1

[0046] [化3]



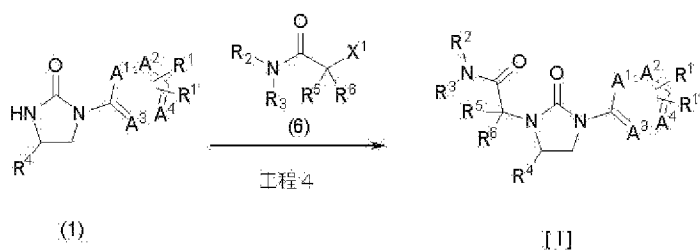
[0047] 工程 1：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（１）と X^1 がハロゲン原子である化合物（２）を反応させることで化合物（３）を得ることができる。又は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（１）と X^1 が水酸基である化合物（２）を、有機リン化合物とアゾ化合物もしくはリンイリド試薬を用いた光延反応により、化合物（３）を得ることができる。ここで有機リン化合物としてはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が、アゾ化合物としてはアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジtertブチル等が、リンイリド試薬としてはシアノメチレントリブチルホスホラン等が挙げられる。

工程 2：Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts, 「有機合成における保護基 (Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition)」に記載の脱保護反応により、化合物（４）を得ることができる。

工程 3：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（４）に対して化合物（５）を用いてアミド化反応を行うことにより本発明化合物〔Ⅰ〕を得ることができる。ここでアミド化反応とは当業者に公知である多くの標準的な手順により実施することができ、例えばクロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチル、ピバロイルクロリド等を用いた混合酸無水物経由のアミド化、又は塩化オキサリル、塩化チオニル等を用いた酸塩化物経由のアミド化、或いは 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（EDC・HCl）、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、シアノリン酸ジエチル、カルボニルジイミダゾール（CDI）、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロリン酸（HATU）、又はベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロホスフェート（BOP 試薬）等の縮合剤を用いたアミド化を挙げることができる。ここで縮合剤を用いたアミド化反応の際、必要に応じて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、ヒドロキシスクシンイミド（HOSu）などの添加剤を使用することができる。

一般的製造法 2

[0048] [化4]



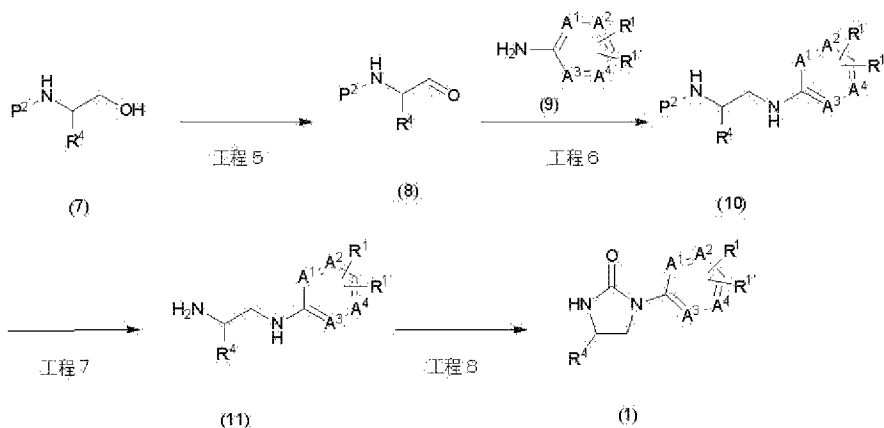
[0049] 工程 4：一般的製造法 1 中の工程 1 と同様の方法により、化合物（１）と化合物（６）から本発明化合物〔Ⅰ〕を得ることができる。

前述の化合物（１）は以下の方法に従って製造することができる。

一般的製造法 3

[0050]

[化5]



[0051] 工程 5：不活性溶媒中、酸化剤を用いたアルコールからアルデヒドへの一般的な酸化反応により、化合物（8）を得ることができる。ここで酸化反応とは IBX、TEMPO、PCC、PDC などの酸化剤を用いた方法やスワーン酸化などが挙げられる。

工程 6：不活性溶媒中、酸存在下又は非存在下、還元剤を用いて化合物（8）と化合物（9）を還元的アミノ化反応に供することで、化合物（10）を得ることができる。ここで還元剤として水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。

工程 7：Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts、「有機合成における保護基（Green's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition）」に記載の脱保護反応により、化合物（11）を得ることができる。

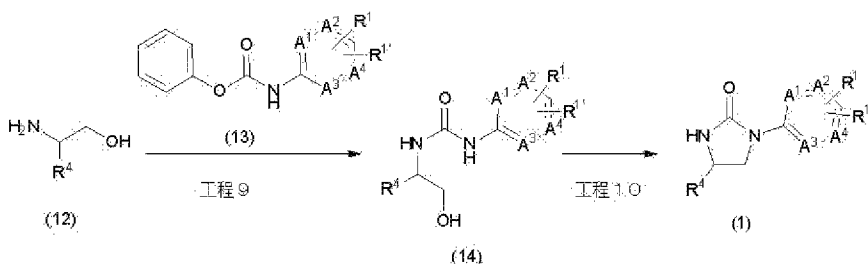
工程 8：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（11）をトリホスゲン、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール等の試薬を用いて環化し、化合物（1）を得ることができる。

前述の化合物（1）は以下の方法に従っても製造することができる。

一般的製造法 4

[0052]

[化6]



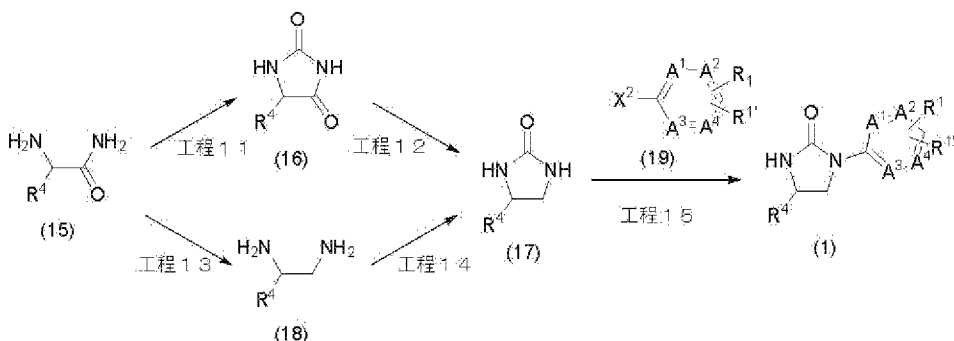
[0053] 工程 9：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（12）に対して例えば化合物（13）やイソシアネートなどを用いることでウレア形成反応を行い、化合物（14）を得ることができる。

工程 10：化合物（14）を分子内環化反応に供することで化合物（1）を得ることができる。この場合の分子内環化反応として、例えば有機リン化合物とアゾ化合物若しくはリンイリド試薬を用いる光延反応を挙げることができる。また塩基の存在下、化合物（14）の水酸基をメシル化、トシル化、又はハロゲン化などにより脱離基に変換してから、分子内環化反応を行っても良い。

前述の化合物（1）は以下の方法に従っても製造することができる。

一般的製造法 5

[0054] [化7]



[0055] 工程 11：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、化合物（15）をトリホスゲン、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸 4-ニトロフェニル等の試薬を用いて環化し、化合物（16）を得ることができる。

工程 12：不活性溶媒中、化合物（16）を還元剤と反応させることで化合物（17）を得ることができる。ここで還元剤とは水素化アルミニウムリチ

ウムや水素化ビス（２－メトキシエトキシ）アルミニウムナトリウムなどが挙げられ、また必要に応じて加熱攪拌や三塩化アルミニウムの使用が好ましい。

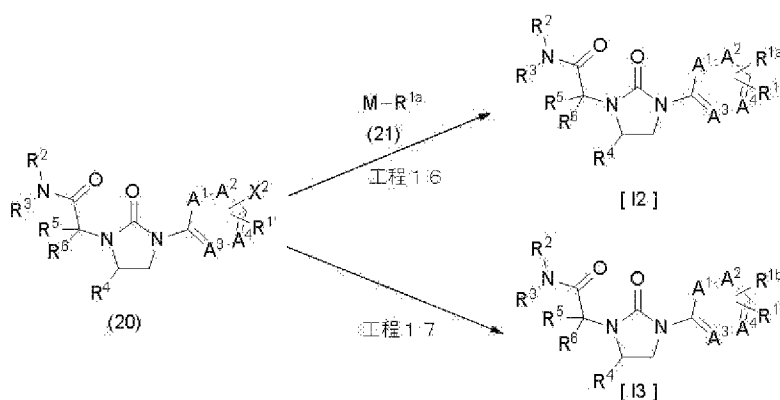
工程１３：工程１２と同様の方法により化合物（１５）から化合物（１８）を得ることができる。

工程１４：工程１１と同様の方法により化合物（１８）から化合物（１７）を得ることができる。

工程１５：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、パラジウム触媒もしくは銅触媒および必要に応じて金属触媒の配位子を使用することで、化合物（１７）と化合物（１９）を反応させ、化合物（１）を得ることができる。ここでパラジウム触媒としては $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 等が挙げられ、銅触媒としては CuI 、 CuBr 等が挙げられる。パラジウム触媒の配位子としては、トリフェニルホスフィン、*Xantphos*、*BINAP*等が挙げられ、また銅触媒の配位子としては、*N,N'*－ジメチルエチレンジアミン、１，２－シクロヘキサンジアミン、フェナントロリン、プロリン等が挙げられる。

一般的製造法 6

[0056] [化8]



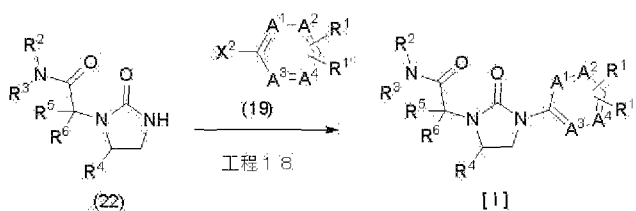
[0057] 工程１６：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、パラジウム、銅、鉄、ニッケルなどの金属触媒および必要に応じて配位子を用いて、化合物（２０）に対して化合物（２１）を反応させることにより、本発明化合物〔１２〕を得ることができる。ここで化合物（２１）は有機金属試薬を示し、例え

ば $R^{1a}MgCl$ などの Grignard 反応剤、 $R^{1a}ZnCl$ などの亜鉛反応剤、 R^{1a} とホウ酸若しくはホウ酸エステルが結合したホウ素反応剤や $R^{1a}SnBu_3$ などのスズ反応剤などが挙げられる。鉄試薬としてはトリス（２，４－ペンタンジオナト）鉄（Ⅲ）、ニッケル試薬としては１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン ニッケル（Ⅱ） クロリドなどが挙げられる。

工程 １７：不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、パラジウム、銅などの金属触媒および必要に応じて配位子を用いて、化合物（２０）に対して C_{1-6} アルキルアミン又は環内に NH 基を有するヘテロアリアル基などを反応させることにより、本発明化合物〔１３〕を得ることができる。

一般的製造法 ７

[0058] [化 9]



[0059] 工程 １８：工程 １５と同様の方法により化合物（２２）から本発明化合物〔１〕を得ることができる。

実施例

[0060] 次に、製造例、実施例及び試験例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0061] 以下の製造例および実施例において、使用したマイクロウェーブ反応装置は B i o t a g e 社 I n i t i a t o r である。

[0062] 以下の製造例および実施例において、カラムクロマトグラフィーを使用して精製した際の「 NH シリカゲルカートリッジ」には B i o t a g e S N A P C a r t r i d g e K P - N H、「シリカゲルカートリッジ」には B i o t a g e S N A P C a r t r i d g e K P - S i l もしくは H P - S i l を使用した。

[0063] 以下の製造例および実施例において、分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）を使用して精製した際の「NHシリカゲル」には和光、NH₂シリカゲル60F254プレートワーク 20cm×20cm、「シリカゲル」にはメルク、シリカゲル60F254、20cm×20cmを使用した。

[0064] 以下の製造例および実施例において、分取高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による精製は以下の条件により行った。ただし、塩基性官能基を有する化合物の場合、本操作でトリフルオロ酢酸を用いたときには、フリー体を得るための中和操作等を行う場合がある。

機械：Gilson社 preparative HPLC system

カラム：資生堂 Capcellpak C18 MGII 5 μ m 20×150mm又はWaters SunFire Prep C18 OBD 5 μ m 30×50mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

グラジエント条件1：0分（A液／B液＝90／10）、22分（A液／B液＝20／80）、25分（A液／B液＝10／90）、流速20mL/min

グラジエント条件2：0分（A液／B液＝80／20）、20分（A液／B液＝5／95）、25分（A液／B液＝1／99）、流速20mL/min

グラジエント条件3：0分（A液／B液＝90／10）、11分（A液／B液＝20／80）、12分（A液／B液＝5／95）、流速40mL/min

グラジエント条件4：0分（A液／B液＝80／20）、10分（A液／B液＝5／95）、11分（A液／B液＝1／99）、流速40mL/min

検出法：UV 254nm

以下の製造例および実施例において、マススペクトル（MS）は、以下の条件により測定した。

MSスペクトル：島津LCMS-2010EV、micromass PI

at form LC、又は島津LCMS-IT-TOF

以下の製造例および実施例の構造確認には、核磁気共鳴スペクトル（NMR）を用いた。核磁気共鳴スペクトル（NMR）は以下の条件により測定した。

NMRスペクトル：[^1H -NMR] 600MHz：JNM-ECA600（日本電子）、500MHz：JNM-ECA500（日本電子）、300MHz：UNITYNOVA300（Varian Inc.）、200MHz：GEMINI2000/200（Varian Inc.）

表1-9から1-26中のRT（保持時間）は、以下に示す何れかの条件で、高速液体クロマトグラフ質量分析計（LCMS）を用いて測定した値である。

Condition A

測定機械：Agilent社 Agilent 1290Infinity
及びAgilent 6150

カラム：Waters社 Acquity CSH C18, 1.7 μm ,
 ϕ 2.1 x 50mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル
グラジエント：0分（A液/B液=80/20）、1.2-1.4分（A液/B液=1/99）

流速：0.8 mL/min、検出法：254 nm

Condition B

測定機械：Shimadzu社 LCMS-2010EV

カラム：Shimpack XR-ODS, 2.2 μm , ϕ 2.0 x 30mm

溶媒：A液；0.1%ギ酸含有水、B液；0.1%ギ酸含有アセトニトリル
グラジエント：0分（A液/B液=90/10）、3分（A液/B液=0/100）

流速：0.6 mL/min、検出法：254 nm

Condition C

測定機器：Agilent社 Agilent 1100及びmicromass社 Platform LC

カラム：Waters社 SunFire C18, 2.5 μ m, ϕ 4.6 x 50 mm

溶媒：A液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水、B液；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル

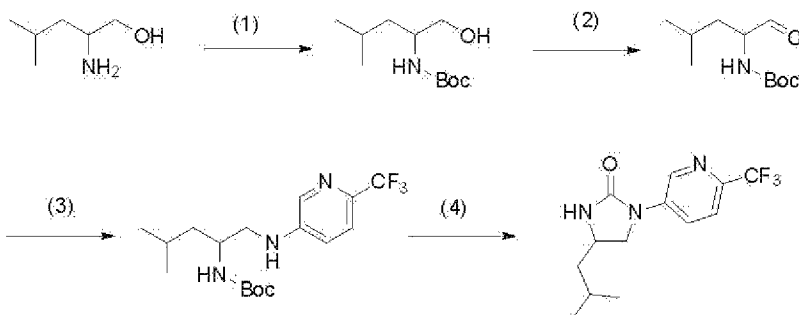
グラジエント：0分（A液／B液＝90／10）、0.5分（A液／B液＝90／10）、5.5分（A液／B液＝20／80）、6.0分（A液／B液＝1／99）、6.3分（A液／B液＝1／99）

流速：1 mL/min、検出法：254 nm

以下の製造例および実施例において、化合物名はACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.) により命名した。

製造例1 4-(2-メチルプロピル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン

[0065] [化10]



[0066] (1) 2-アミノ-4-メチルペンタン-1-オール (2.0 g) のTHF (40 mL) 溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (4.1 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をヘキサン／酢酸エチル (= 5 : 1) の混合溶媒で洗浄し、(1-ヒドロキシ-4-メチルペンタン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (3.7 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 240 ([M+Na] +)

(2) (1-ヒドロキシー-4-メチルペンタン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.7 g) の DMSO (60 mL) 溶液に、2-ヨードキシ安息香酸 (3.5 g) を加え、室温で3時間攪拌した。水を加え、生じた不溶物をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、(4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの粗体を得た。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.96 - 1.00 (m, 6 H), 1.61 - 1.84 (m, 3 H), 3.42 - 4.98 (m, 2 H), 9.60 (s, 1 H)

(3) (4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルの粗体をクロロホルムに溶解し、2-トリフルオロメチル-5-アミノピリジン (1.35 g) および水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (3.52 g) を加え、室温で一晩攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(4-メチル-1- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] アミノ } ペンタン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.58 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 362 ([M+H]⁺)

(4) 4-メチル-1- { [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] アミノ } ペンタン-2-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (2.3 g) のエタノール (30 mL) 溶液に4 M塩酸/1, 4-ジオキササン溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をTHF (20 mL) に溶解し、氷冷の後、トリエチルアミン (2.0 mL) およびトリホスゲン (0.41 g) を加え、30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶

液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をヘキサン／酢酸エチル（＝２：１）で洗浄し、標題化合物（０．５８ｇ）を得た。

(ESI pos.) m/z : 288 ([M+H]⁺)

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.97 – 1.03 (m, 6 H), 1.48 – 1.55 (m, 1 H), 1.61 – 1.66 (m, 1 H), 1.69 – 1.79 (m, 1 H), 3.56 (dd, $J=8.7$, 6.4 Hz, 1 H), 3.94 – 4.01 (m, 1 H), 4.06 – 4.11 (m, 1 H), 5.28 (br. s., 1 H), 7.64 (d, $J=8.7$ Hz, 1 H), 8.37 (dd, $J=8.7$, 2.3 Hz, 1 H), 8.67 (d, $J=2.8$ Hz, 1 H)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

４－（プロパン－２－イル）－１－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕イミダゾリジン－２－オン

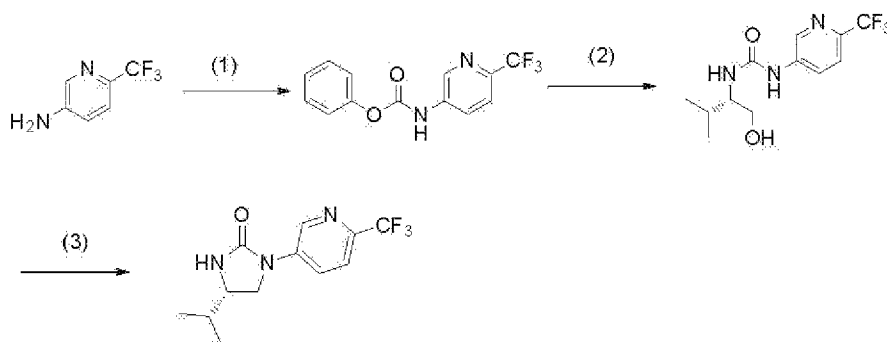
(ESI pos.) m/z : 274 ([M+H]⁺)

１－（６－メトキシピリジン－３－イル）－４－プロピルイミダゾリジン－２－オン

(ESI pos.) m/z : 236 ([M+H]⁺)

製造例２ （４Ｓ）－４－（プロパン－２－イル）－１－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕イミダゾリジン－２－オン

[0067] [化11]



[0068] (１) ２－トリフルオロメチル－５－アミノピリジン（１．９５ｇ）のクロロホルム（１５ｍＬ）溶液にピリジン（２．９ｍＬ）を加え、氷冷し、クロロギ酸フェニル（１．８ｍＬ）を加えた。室温で一晩攪拌し、反応液を減圧

下濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルで洗浄し、[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸フェニル(2.16g)を得た。

(ESI pos.) m/z : 283 ([M+H]⁺)

(2) L-バリノール(200mg)のクロロホルム溶液にトリエチルアミン(0.54mL)および[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸フェニル(600mg)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]尿素(640mg)を得た。

(ESI pos.) m/z : 292 ([M+H]⁺)

(3) 1-[(2S)-1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イル]-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]尿素(640mg)のTHF(10mL)溶液にトリフェニルホスフィン(770mg)およびアゾジカルボン酸ジエチル(2.2M/トルエン溶液、1.3mL)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲルカートリッジおよびNHシリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、得られた固体をイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物(500mg)を得た。これには反応試薬由来の副生成物が含まれていた。

(ESI pos.) m/z : 274 ([M+H]⁺)

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.96 - 1.05 (m, 6 H), 1.76 - 1.86 (m, 1 H), 3.59 - 3.66 (m, 2 H), 3.99 - 4.08 (m, 1 H), 7.64 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=2.5 Hz, 1 H)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

(4R)-4-(プロパン-2-イル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン

(4 S) - 4 - (2-メチルプロピル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 288 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - (シクロヘキシルメチル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 328 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - (ブタン-2-イル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 288 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - フェニル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 308 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - tert-ブチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 288 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - エチル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 260 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (5-フルオロピリジン-2-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 224 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (6-ブロモピリジン-3-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 284 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - ベンジル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 322 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - プロピル - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3

ーイル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 274 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (6-ブロモピリジン-3-イル) - 4-tert-ブチル
イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 298 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - (シクロプロピルメチル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル)
ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 286 ([M+H] +)

(4 S) - 4-プロピル-1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-
イル] イミダゾリジン-2-オン

¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.82 - 0.98 (m, 3 H), 1.23 - 1.64 (m, 4 H), 3.48 - 3.62 (m, 1 H), 3.66 - 3.84 (m, 1 H), 3.98 - 4.14 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.81 (d, J=8.79 Hz, 1 H), 8.17 - 8.28 (m, 1 H), 8.86 - 8.93 (m, 1 H)

(4 R) - 4 - (2-フルオロプロパン-2-イル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 292 ([M+H] +)

(4 R) - 4 - (2-メトキシプロパン-2-イル) - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 304 ([M+H] +)

(4 R) - 4 - [(1 S) - 1-フルオロプロピル] - 1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.06 - 1.16 (m, 3 H), 1.64 - 1.79 (m, 2 H), 3.91 (dd, J=9.29, 5.16 Hz, 1 H), 3.96 - 4.04 (m, 1 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 4.34 - 4.50 (m, 1 H), 5.45 (br. s., 1 H), 7.66 (d, J=8.67 Hz, 1 H), 8.30 - 8.38 (m, 1 H), 8.70 - 8.76 (m, 1 H)

(4 S) - 4-シクロプロピル-1 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 272 ([M+H]⁺)

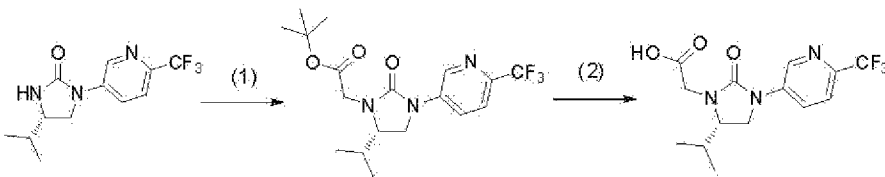
(4 S) - 4 - (2-フルオロ-2-メチルプロピル) - 1 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 306 ([M+H]⁺)

(4 S) - 4 - [2-(ベンジルオキシ)エチル] - 1 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン

製造例3 { (5 S) - 2-オキソ-5-(プロパン-2-イル) - 3 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル } 酢酸

[0069] [化12]



[0070] (1) (4 S) - 4 - (プロパン-2-イル) - 1 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-2-オン (5.6 g) の DMF (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.53 g) を加え、室温で10分間攪拌した。ブromo酢酸 *tert*-ブチル (2.0 mL) を少しずつ加え、室温で2時間攪拌した。水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を相分離カートリッジ (Biotage, Isolute Phase Separator) により有機層を分離し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、{ (5 S) - 2-オキソ-5-(プロパン-2-イル) - 3 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル } 酢酸 *tert*-ブチル (802 mg) を得た。

(ESI pos.) m/z : 388 ([M+H]⁺)

(2) { (5 S) - 2-オキソ-5-(プロパン-2-イル) - 3 - [6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル }

酢酸 *tert*-ブチル (4.44 g) のクロロホルム (20 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (30 mL) を加え、室温で64時間攪拌した。トリフルオロ酢酸 (9 mL) を追加し、さらに1時間攪拌した後、反応液を減圧濃縮した。残渣のうち6.5 g をジエチルエーテルに溶かし、6 M水酸化ナトリウム水溶液および水で抽出した。水層をジエチルエーテルで洗浄した後、1 M塩酸を用いて酸性にした。クロロホルムで抽出した後、相分離カートリッジで有機層を分離し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (2.3 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 332 ([M+H]⁺)

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm 0.90 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 2.06 – 2.16 (m, 1 H), 3.59 (dd, $J=8.9, 6.4$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J=18.2$ Hz, 1 H), 3.86 – 3.92 (m, 1 H), 3.92 – 3.99 (m, 1 H), 4.48 (d, $J=18.2$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 8.30 – 8.37 (m, 1 H), 8.75 (d, $J=2.5$ Hz, 1 H)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

[3 – (6 – メトキシピリジン – 3 – イル) – 2 – オキソ – 5 – プロピルイミダゾリジン – 1 – イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 294 ([M+H]⁺)

{ (5 S) – 2 – オキソ – 5 – (プロパン – 2 – イル) – 3 – [5 – (トリフルオロメチル)ピリミジン – 2 – イル] イミダゾリジン – 1 – イル } 酢酸

(ESI neg.) m/z : 331 ([M–H][–])

[(5 S) – 3 – (5 – クロロピリミジン – 2 – イル) – 2 – オキソ – 5 – (プロパン – 2 – イル) イミダゾリジン – 1 – イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 299 ([M+H]⁺)

2 – { (5 S) – 2 – オキソ – 5 – (プロパン – 2 – イル) – 3 – [6 – (トリフルオロメチル)ピリジン – 3 – イル] イミダゾリジン – 1 – イル } プロパン酸 (ジアステレオマーの混合物)

(ESI pos.) m/z : 346 ([M+H]⁺)

[(5 S) - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 283 ([M+H] +)

[(5 S) - 3 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 5 - t e r t - ブチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 356 ([M+H] +)

{ (5 S) - 5 - (シクロプロピルメチル) - 2 - オキソ - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル} 酢酸

(ESI pos.) m/z : 344 ([M+H] +)

{ (5 S) - 2 - オキソ - 5 - プロピル - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル} 酢酸

(ESI pos.) m/z : 332 ([M+H] +)

[(5 S) - 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 5 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 350 ([M+H] +)

{ (5 S) - 2 - オキソ - 5 - (プロパン - 2 - イル) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 5 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル} 酢酸

(ESI pos.) m/z : 333 ([M+H] +)

[(5 S) - 3 - (5 - メトキシピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 295 ([M+H] +)

[(5 S) - 3 - (5 - エチルピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 293 ([M+H] +)

{ (5 S) - 5 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル} 酢酸

(ESI pos.) m/z : 346 ([M+H] +)

{ (5 S) - 5 - t e r t - ブチル - 2 - オキソ - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

[(5 S) - 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 5 - (2 - メチルプロピル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 364 ([M+H] +)

{ (5 S) - 5 - シクロプロピル - 2 - オキソ - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

(ESI pos.) m/z : 330 ([M+H] +)

{ (5 S) - 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 5 - プロピルイミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

(ESI pos.) m/z : 372 ([M+Na] +)

{ (5 R) - 5 - [(1 S) - 1 - フルオロプロピル] - 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

(ESI pos.) m/z : 390 ([M+Na] +)

[(5 S) - 3 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 5 - プロピルイミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 321 ([M+Na] +)

{ (5 S) - 5 - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

(ESI pos.) m/z : 364 ([M+H] +)

[(5 S) - 5 - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 3 - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 313 ([M+H] +)

[(5 S) - 5 - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 3 - (5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

(ESI pos.) m/z : 297 ([M+H]⁺)

{ (5 S) - 5 - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 2 - オキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

(ESI pos.) m/z : 247 ([M+H]⁺)

[(5 S) - 5 - [(2 S) - ブタン - 2 - イル] - 3 - (5 - クロロ - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル] 酢酸

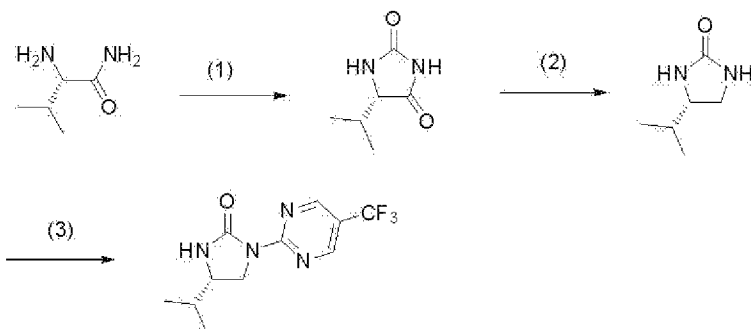
(ESI pos.) m/z : 330 ([M+H]⁺)

{ (5 S) - 5 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロピル) - 2 - オキソ - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] イミダゾリジン - 1 - イル } 酢酸

(ESI pos.) m/z : 364 ([M+H]⁺)

製造例 4 (4 S) - 4 - (プロパン - 2 - イル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 2 - イル] イミダゾリジン - 2 - オン

[0071] [化13]



[0072] (1) L-バリンアミド塩酸塩 (1.0 g) および炭酸水素ナトリウム (3.03 g) のアセトニトリル (100 mL) 懸濁液にクロロギ酸 p-ニトロフェニル (1.32 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。水を加え室温で一晩攪拌した後、減圧下アセトニトリルを留去した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、クロロホルム/メタノール) で精製し、(5 S) - 5 - (プロパン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2, 4 - ジオン (540 mg) を得た

。

(ESI pos.) m/z : 143 ([M+H]⁺)

(2) 水素化アルミニウムリチウム (290 mg) のジエチルエーテル (20 mL) 懸濁液に、氷冷下、(5S) - 5 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2, 4-ジオン (540 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。氷冷した後、水 (1 mL)、4 M水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL)、THF (15 mL)、エタノール (2 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。セラライト (登録商標) をろ過の後、ろ液を減圧下濃縮し、(4S) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン (160 mg) を得た。

(ESI pos.) m/z : 129 ([M+H]⁺)

(3) (4S) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン (100 mg)、2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリミジン (142 mg)、Pd₂(dba)₃ (40 mg)、Xantphos (45 mg)、およびtert-ブトキシナトリウム (70 mg) のトルエン (2 mL) 溶液を100℃で1時間攪拌した。反応液をカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲルカートリッジおよびシリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (47 mg) を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.95 - 1.02 (m, 6 H), 1.75 - 1.85 (m, 1 H), 3.50 - 3.61 (m, 1 H), 3.87 (dd, J=11.1, 6.6 Hz, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 5.17 (br. s., 1 H), 8.84 (s, 2 H)

同様の方法により、以下の化合物を合成した。

(4S) - 1 - (5-クロロピリミジン-2-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 241 ([M+H]⁺)

6 - [(4S) - 2-オキソ-4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-1-イル] ピリジン-3-カルボニトリル

(ESI pos.) m/z : 231 ([M+H]⁺)

(4S) - 4 - (プロパン-2-イル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル

) ピラジン-2-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 275 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (5-フルオロピリミジン-2-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 225 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 292 ([M+H] +)

(4 S) - 4 - (プロパン-2-イル) - 1 - [2-(トリフルオロメチル) ピリミジン-5-イル] イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 275 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 240 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (5-メトキシピリミジン-2-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 237 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - (5-エチルピリミジン-2-イル) - 4 - (プロパン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 235 ([M+H] +)

(4 S) - 1 - [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 4 - (2-メチルプロピル) イミダゾリジン-2-オン

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.95 - 1.01 (m, 6 H), 1.47 - 1.56 (m, 1 H), 1.61 - 1.77 (m, 2 H), 3.76 - 3.85 (m, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 4.07 - 4.19 (m, 1 H), 5.12 (br. s., 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H)

(4 S) - 1 - [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] - 4 - プロピルイミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 314 ([M+Na]⁺)

(4S) -1- (5-クロロ-3-フルオロピリジン-2-イル) -4-ア

ロピルイミダゾリジン-2-オン

(ESI pos.) m/z : 258 ([M+H]⁺)

(4S) -4- (シクロピロピルメチル) -1- [3-フルオロ-5- (ト

リフルオロメチル) ピリジン-2-イル] イミダゾリジン-2-オン

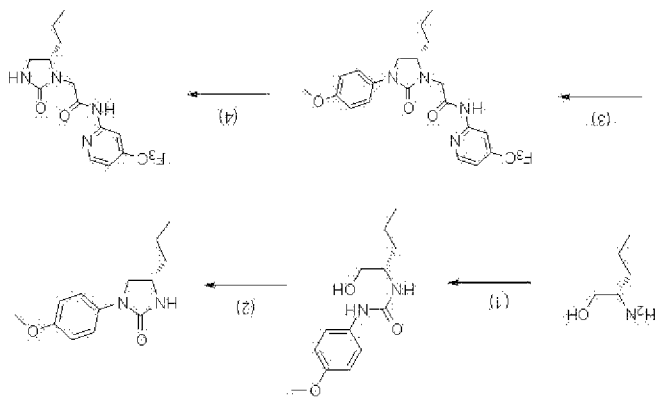
(ESI pos.) m/z : 304 ([M+H]⁺)

製造例 5 2- [(5S) -2-オキノ-5-アロピルイミダゾリジン-1

-イル] -N- [4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アセト

アミド

[0073] [化14]



[0074] (1) 窒素雰囲気下、(2S) -2-アミノペンタン-1-オール (500

mg) のTHF (6 mL) 溶液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、イソ

シアン酸4-メトキシフェニル (657 mg) のTHF (4 mL) 溶液を滴

下した。徐々に室温まで昇温しながら17時間攪拌した後、メタノールを加

え、溶媒を減圧下留去し、1- [(2S) -1-ヒドロキシペンタン-2-

イル] -3- (4-メトキシフェニル) 尿素 (1.17 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 253 ([M+H]⁺)

(2) 窒素雰囲気下、1- [(2S) -1-ヒドロキシペンタン-2-イル

] -3- (4-メトキシフェニル) 尿素 (550 mg) およびtert-ブ

トキシカリウム (593 mg) のTHF (25 mL) 溶液を氷冷し、p-ト

ルエンスルホニルクロリド (672 mg) のTHF (10 mL) 溶液を滴下

した。氷冷下 1 時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。相分離カートリッジにて有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル＝88：12～0：100）にて精製し、さらにクロロホルム／ヘキサンより結晶化を行った。固体をろ取し、(4S)-1-(4-メトキシフェニル)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オン (34 mg) を得た。またろ液を減圧下濃縮し、(4S)-1-(4-メトキシフェニル)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オン (254 mg) を得た。

(ESI pos.) m/z : 235 ($[M+H]^+$)

(3) (4S)-1-(4-メトキシフェニル)-4-プロピルイミダゾリジン-2-オン (32 mg) の DMF (1.5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%、27 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。2-クロロ-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド (39 mg) を加え、15 時間攪拌した後、反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製し、さらに得られた固体をイソプロピルエーテルにて洗浄し、2-[(5S)-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド (19 mg) を得た。

(ESI pos.) m/z : 437 ($[M+H]^+$)

(4) 2-[(5S)-3-(4-メトキシフェニル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド (137 mg) のアセトニトリル (3 mL) 懸濁液を氷冷し、硝酸アンモニウムセリウム (340 mg) の水 (3 mL) 溶液を滴下した。室温で 2 時間攪拌した後、硝酸アンモニウムセリウム (100 mg) の水 (0.5 mL) 溶液を追加し、室温で 10 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別した後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカー

トリップジ、クロロホルム／メタノール＝98：2～80：20）にて精製し

、標題化合物（76mg）を得た。

(ESI pos.) m/z : 331 ([M+H]⁺)

同様の方法により、以下の化合物を得た。

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)

-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル} アセト

アミド

(ESI pos.) m/z : 315 ([M+H]⁺)

N-(4-シクロピロピルピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)

-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル

} アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 321 ([M+H]⁺)

2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミ

ミダゾリジン-1-イル}-4-[(1S)-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミ

ミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 371 ([M+Na]⁺)

N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)

-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 297 ([M+H]⁺)

N-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)

-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 311 ([M+H]⁺)

2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)-2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)

-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 331 ([M+H]⁺)

N-(4-シクロピロピルピリジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-5-[(1S)

-1-フルオロピロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

ト

(ESI pos.) m/z : 303 ([M+H]⁺)

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-オキソ-1-
 (テロバペン-2-イル) イミダゾール-1-イル] アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 297 ([M+H]⁺)

2-{ (5S)-5-[(2S)-2-オキソ-1-
 (ピリジン-4-イル) アセトアミド

ト

(ESI pos.) m/z : 333 ([M+Na]⁺)

2-{ (5S)-5-[(2S)-2-オキソ-1-
 (ピリジン-4-イル) アセトアミド

セトアミド

(ESI pos.) m/z : 317 ([M+H]⁺)

2-{ (5S)-5-[(2S)-2-オキソ-1-
 (ピリジン-4-イル) アセトアミド

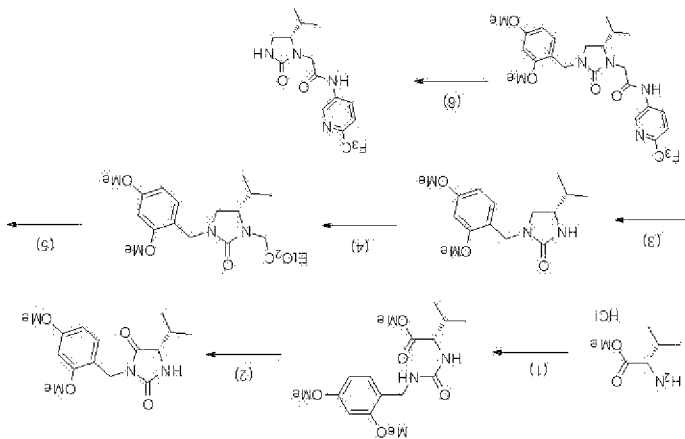
イル] アセトアミド

(ESI pos.) m/z : 345 ([M+H]⁺)

製造例 6 2-[(5S)-2-オキソ-5-(テロバペン-2-イル) イミ
 ダゾール-1-イル]-N-(トリフルオロメチル) ピリジン-3

-イル] アセトアミド

[化15] [0075]



[0076] (1) L-バリンメチルエステル塩酸塩 (2.6 g) およびトリエチルアミン (1.6 g) のクロロホルム (30 mL) 溶液にイソシアン酸 2,4-ジメトキシベンジル (3.0 g) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、メチル N-[(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-L-バリナート (4.2 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 325 ([M+H]⁺)

(2) メチル N-[(2,4-ジメトキシベンジル)カルバモイル]-L-バリナート (4.2 g) およびトリエチルアミン (1.3 g) のメタノール溶液を加熱還流下 5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (NHシリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、(5S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (4.3 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 293 ([M+H]⁺)

(3) (5S)-3-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-2,4-ジオン (4.3 g) の THF (300 mL) 溶液に水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム (65%、トルエン溶液) を加え、過熱還流下 3 時間攪拌した。氷冷した後、硫酸ナトリウム 10 水和物を加え、攪拌した。ろ過の後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、(4S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン (2.4 g) を得た。

(4) (4S)-1-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン (2.4 g) の DMF (35 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%、380 mg) を加え、20 分攪拌した。ブROMO酢酸エチル (1.14 mL) を加え、90℃で 1 時間攪拌した。ブROMO

酢酸エチル（１．１４ｇ）および水素化ナトリウム（６０％、３８０ｍｇ）を加え、さらに９０℃で１時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル）にて精製し、〔（５Ｓ）－３－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソ－５－（プロパン－２－イル）イミダゾリジン－１－イル〕酢酸エチル（１．５ｇ）を得た。

(ESI pos.) m/z : 365 ([M+H] +)

(５) 〔（５Ｓ）－３－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソ－５－（プロパン－２－イル）イミダゾリジン－１－イル〕酢酸エチル（８５０ｍｇ）のメタノール（１０ｍＬ）溶液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．６ｍＬ）を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に２Ｍ塩酸（２．６ｍＬ）を加え、反応液を減圧下濃縮した。これにDMF（１０ｍＬ）、５－アミノ－２－トリフルオロメチルピリジン（３８０ｍｇ）、HATU（８９０ｍｇ）、およびジイソプロピルエチルアミン（３００ｍｇ）を加え、８０℃で３時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、２－〔（５Ｓ）－３－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソ－５－（プロパン－２－イル）イミダゾリジン－１－イル〕－Ｎ－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕アセトアミド（９００ｍｇ）を得た。

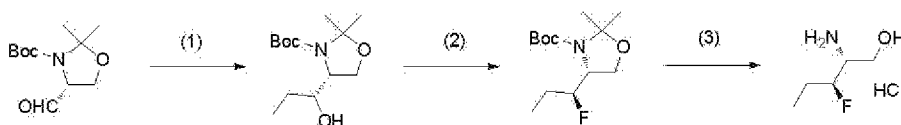
(ESI pos.) m/z : 481 ([M+H] +)

(６) ２－〔（５Ｓ）－３－（２，４－ジメトキシベンジル）－２－オキソ－５－（プロパン－２－イル）イミダゾリジン－１－イル〕－Ｎ－〔６－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル〕アセトアミド（９００ｍｇ）にトリフルオロ酢酸（２０ｍＬ）を加え、室温で３時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（３１０ｍｇ）を得た。

(ESI pos.) m/z : 331 ([M+H] +)

製造例 7 (2R, 3S) - 2 - アミノ - 3 - フルオロペンタン - 1 - オール塩酸塩

[0077] [化16]



[0078] (1) 窒素雰囲気下、(4R) - 4 - ホルミル - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (14.0 g) の THF (250 mL) 溶液をドライアイス / アセトン浴で冷却し、エチルマグネシウムブロミド (24 mL、3 M / ジエチルエーテル溶液) を滴下した。徐々に 0℃ に昇温しながら 3 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた。分液の後、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥の後、乾燥剤をろ別、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン / 酢酸エチル = 92 : 8 ~ 37 : 63) にて精製し、(4R) - 4 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (11.14 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 282 ([M+Na] +)

(2) 窒素雰囲気下、(4R) - 4 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (10.0 g) のクロロホルム (200 mL) 溶液を氷冷し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (6.1 mL) を滴下し、氷冷下 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン / 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 60 : 40) で精製し、((4R) - 4 - [(1S) - 1 - フルオロプロピル] - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチル (4.74 g) を得た。

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (t, J=7.22 Hz, 3 H), 1.28 -

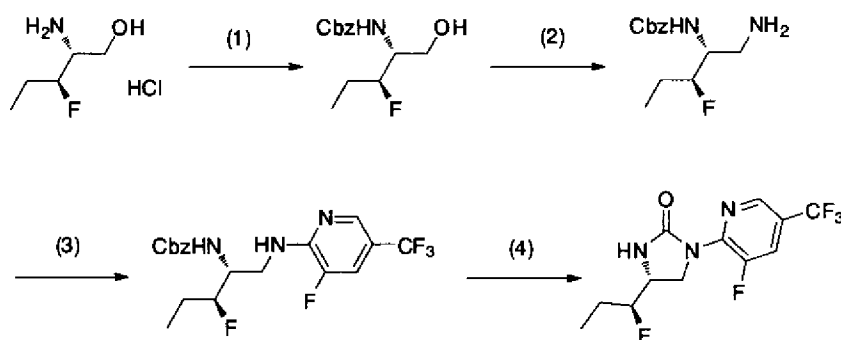
1.62 (m, 17 H), 3.72 - 4.01 (m, 3 H), 4.30 - 4.63 (m, 1 H)

(3) ((4R)-4-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.9 g) に 5~10% HCl / メタノール溶液 (70 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下溶媒を留去し、標題化合物 (2.96 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 122 ([M+H]⁺)

製造例 8 ((4R)-4-[(1S)-1-フルオロプロピル]-1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]イミダゾリジン-2-オン

[0079] [化17]



[0080] (1) ((2R,3S)-2-アミノ-3-フルオロペンタン-1-オール塩酸塩 (2.0 g) の THF (60 mL) 溶液を氷冷し、炭酸カリウム (4.4 g) の水 (6 mL) 溶液およびクロロギ酸ベンジル (2.4 g) の THF (6 mL) 溶液を加え、室温で一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル=88:12~0:100) にて精製し、[(2R,3S)-3-フルオロ-1-ヒドロキシペンタン-2-イル]カルバミン酸ベンジル (2.5 g) を得た。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.88 (t, J=7.43 Hz, 3 H), 1.45 - 1.65 (m, 2 H), 3.36 - 3.50 (m, 2 H), 3.59 - 3.70 (m, 1 H), 4.30 - 4.44 (m, 1 H), 4.65 - 4.71 (m, 1 H), 4.95 - 5.04 (m, 2 H), 7.12 - 7.36 (m, 5

H)

(2) [(2R, 3S) - 3-フルオロ-1-ヒドロキシペンタン-2-イル] カルバミン酸ベンジル (2.4 g) のクロロホルム (40 mL) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (2 mL) およびメタンスルホニルクロリド (0.8 mL) を加え、30分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下溶媒を留去し、残渣をDMF (40 mL) に溶かした。アジ化ナトリウム (3.06 g) を加え、60℃で2時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別し、減圧下溶媒を留去した。残渣をTHF (50 mL) に溶かし、トリフェニルホスフィン (3.59 g) および水 (10 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、クロロホルム/メタノール=98:2~80:20) にて精製し、[(2R, 3S) - 1-アミノ-3-フルオロペンタン-2-イル] カルバミン酸ベンジル (2.34 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 255 ([M+H]⁺)

(3) [(2R, 3S) - 1-アミノ-3-フルオロペンタン-2-イル] カルバミン酸ベンジル (2.2 g) および2, 3-ジフルオロ-5-トリフルオロメチルピリジン (1.74 g) のアセトニトリル (45 mL) 溶液に炭酸カリウムを加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で洗浄後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル=95:5~20:80) にて精製し、[[(2R, 3S) - 3-フルオロ-1-{ [3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ } ペンタン-2-イル] カルバミン酸ベンジル (2.95 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 418 ([M+H]⁺)

(4) [(2R, 3S) - 3-フルオロ-1- { [3-フルオロ-5-(ト

リトルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミノ} ペンタソ-2-イル] カ
ルバミン酸ベンジル (2.85 g) の THF (35 mL) 溶液に水素化ナト
リウム (約 60%, 546 mg) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液に
水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶
媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、
ヘキサソ/酢酸エチル=80:20~40:60) にて精製し、標題化合物
(2.07 g) を得た。

(ESI pos.) m/z : 310 ([M+H] +)

同様の方法により、以下の化合物を得た。

(4S) -4- [(2S) -ブタソ-2-イル] -1- [3-フルオロ-5
- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル] アミダゾリジン-2-オンソ
(ESI pos.) m/z : 306 ([M+H] +)
(4S) -4- [(2S) -ブタソ-2-イル] -1- (5-クロロピリ
ジン-2-イル) アミダゾリジン-2-オンソ

(ESI pos.) m/z : 255 ([M+H] +)

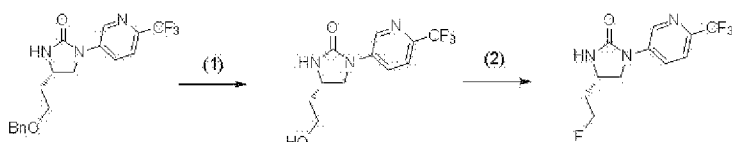
(4S) -4- [(2S) -ブタソ-2-イル] -1- (5-フルオロピリ
ミジン-2-イル) アミダゾリジン-2-オンソ
(ESI pos.) m/z : 239 ([M+H] +)
(4S) -4- [(2S) -ブタソ-2-イル] -1- [5- (トリフルオ
ロメチル) ピリミジン-2-イル] アミダゾリジン-2-オンソ

(ESI pos.) m/z : 289 ([M+H] +)

(4S) -4- [(2S) -ブタソ-2-イル] -1- (5-クロロ-3-
フルオロピリジン-2-イル) アミダゾリジン-2-オンソ
(ESI pos.) m/z : 277 ([M+H] +)
製造例 9 (4S) -4- (2-フルオロエチル) -1- [6- (トリフル
オロメチル) ピリジン-3-イル] アミダゾリジン-2-オンソ

[0081]

[化18]



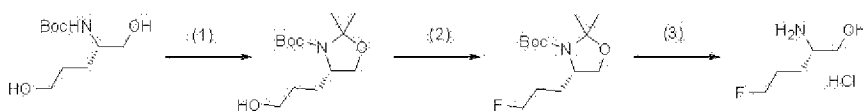
[0082] (1) (4S)-4-[(2-(ベンジルオキシ)エチル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン (1.12 g) のメタノール (25 mL) 溶液に水酸化パラジウム (120 mg) を加え、系内を水素ガスで置換し、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過した後、ろ液を減圧下濃縮し、得られた固体を酢酸エチルで洗浄することで (4S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン (235 mg) を得た。

(2) (4S)-4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン (0.10 g) のクロロホルム (10 mL) 懸濁液を氷冷し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (0.144 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル=4:1~0:100) にて精製し、標題化合物 (0.05 g) を得た。

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.86 – 2.01 (m, 2 H), 3.65 (dd, $J=7.9, 5.2$ Hz, 1 H), 3.89 – 3.941 (m, 1 H), 4.10 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 4.60 (dd, $J=39.2, 4.5$ Hz, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.82 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.21 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1 H).

製造例 10 (2S)-2-アミノ-5-フルオロペンタン-1-オール塩酸塩

[0083] [化19]



[0084] (1) [(2S)-1, 5-ジヒドロキシペンタン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチル (9.45 g)、2, 2-ジメトキシプロパン (48 mL)、および p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (0.41 g) のクロロホルム (100 mL) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧下溶媒を留去した。酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル＝10：1～0：100）にて精製し、(4S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.05 g) を得た。

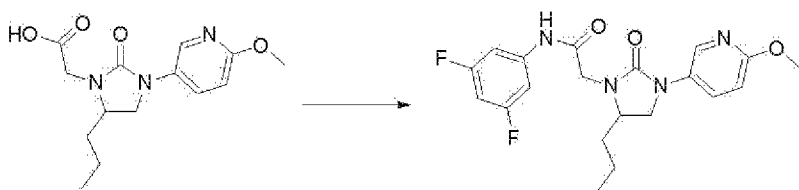
(ESI pos.) m/z : 282 ([M+Na] +)

(2) (4S)-4-(3-ヒドロキシプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.05 g) のクロロホルム (40 mL) 溶液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、ビス(2-メトキシエチル)アミノ硫黄三フッ化物 (2.77 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲルカートリッジ、ヘキサン／酢酸エチル＝10：1～2：1）にて精製し、(4S)-4-(3-フルオロプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (900 mg) を得た。

(3) 製造例 7 (3) と同様の方法により、(4S)-4-(3-フルオロプロピル)-2, 2-ジメチル-1, 3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (900 mg) から標題化合物 (580 mg) を粗体として得た。

実施例 1 N-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-[3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

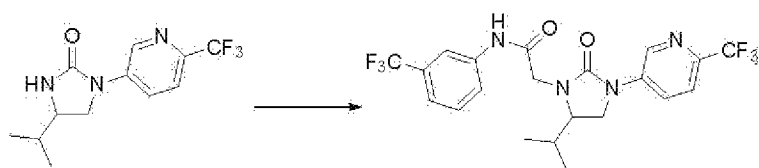
[0085] [化20]



[0086] [3-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル] 酢酸 (100 mg) のクロロホルム (2 mL) 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.06 mL)、HATU (142 mg)、および 3,5-ジフルオロアニリン (48 mg) を加え、室温で一晩撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (114 mg) を得た。

実施例 2 2-{2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)-3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-1-イル}-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

[0087] [化21]

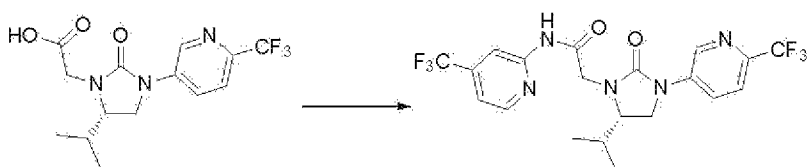


[0088] 4-(プロパン-2-イル)-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-2-オン (50 mg) の DMF (1.5 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60%、22 mg) を加え、室温で 15 分間撹拌した。2-クロロ-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (52 mg) を加え、室温で 21 時間撹拌した。反応液に水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。相分離カートリッジにより有機層を分離し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (NH カートリッジ、およびシリカゲルカートリッジ、ヘキサン/酢酸エチル) および分取 HPLC で精製し、標題化合物 (79 mg) を得

た。

実施例3 2- { (5S) - 2-オキソ-5-(プロパン-2-イル) - 3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-1-イル} -N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

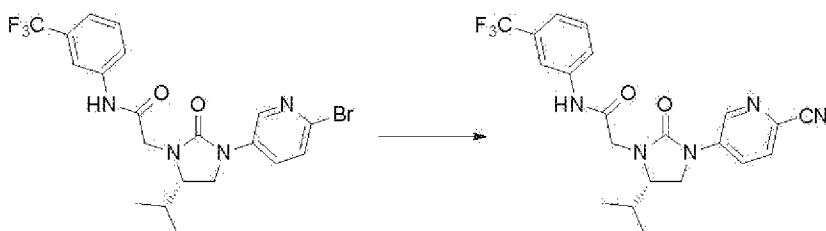
[0089] [化22]



[0090] { (5S) - 2-オキソ-5-(プロパン-2-イル) - 3-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-1-イル} 酢酸 (200 mg) のクロロホルム (2.5 mL) 溶液に塩化オキサリル (57 μ L) およびDMF (0.05 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣 (236 mg) を得た。このうち半分をクロロホルム (0.5 mL) に溶かし、トリエチルアミン (158 μ L) を加えた。氷冷下、2-アミノ-4-トリフルオロメチルピリジン (40 mg) のクロロホルム (1 mL) 溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLCおよびPTLC (ヘキサン/酢酸エチル=1:1) で精製し、標題化合物 (20 mg) を得た。

実施例4 2-[(5S) - 3-(6-シアノピリジン-3-イル) - 2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル] -N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

[0091] [化23]

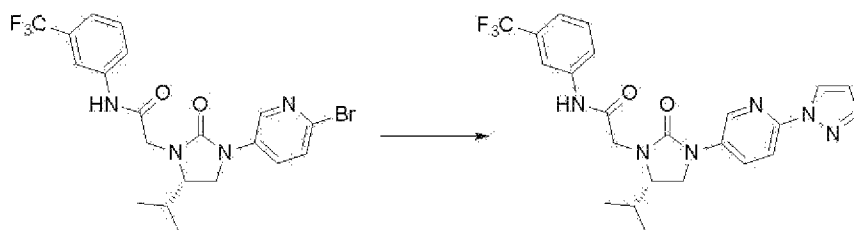


[0092] 2-[(5S) - 3-(6-ブロモピリジン-3-イル) - 2-オキソ-

5-（プロパン-2-イル）イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]アセトアミド（150mg）、シアン化亜鉛（91mg）、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ （8.5mg）、Xantphos（11mg）、およびN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン（14 μ L）のDMF（2mL）溶液を、マイクロウェーブ照射下、180℃で30分撹拌した。シアン化亜鉛（91mg）を追加し、さらに同条件にて30分間撹拌した。NHシリカゲルを加え、撹拌した後、ろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCで精製し、標題化合物（47mg）を得た。

実施例5 2- {（5S）-2-オキソ-5-（プロパン-2-イル）-3-[6-（1H-ピラゾール-1-イル）ピリジン-3-イル]イミダゾリジン-1-イル} -N-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]アセトアミド

[0093] [化24]

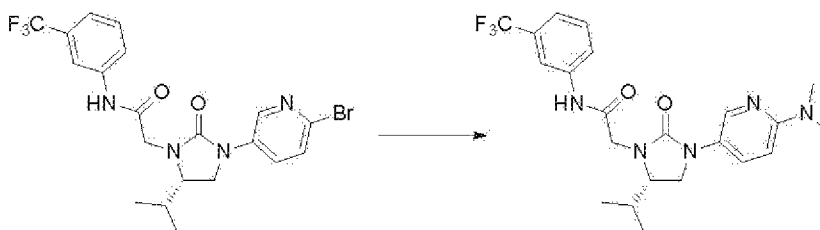


[0094] 2-[（5S）-3-（6-ブロモピリジン-3-イル）-2-オキソ-5-（プロパン-2-イル）イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]アセトアミド（150mg）、ピラゾール（105mg）、トランス-1,2-ビス（メチルアミノ）シクロヘキサン（18mg）、ヨウ化銅（I）（12mg）、および炭酸セシウム（302mg）の1,4-ジオキサン（2mL）溶液を120℃で2時間撹拌した。セライトろ過の後、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取HPLCおよびPTLC（ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）で精製し、標題化合物（74mg）を得た。

実施例6 2-[（5S）-3-[6-（ジメチルアミノ）ピリジン-3-イル]-2-オキソ-5-（プロパン-2-イル）イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-（トリフルオロメチル）フェニル]アセトアミド

ル] -N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

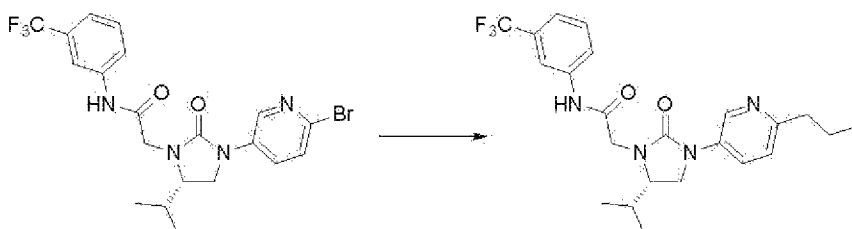
[0095] [化25]



[0096] 2-[(5S)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (250 mg)、ジメチルアミン (2 M/THF 溶液、1.3 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (24 mg)、BINAP (32 mg)、およびカリウム *tert*-ブトキシド (87 mg) のトルエン (5 mL) 溶液を 120°C で 2 時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧下濃縮した。残渣を分取 HPLC および PTL C (ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 1) で精製し、標題化合物 (34 mg) を得た。

実施例 7 2-[(5S)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)-3-(6-プロピルピリジン-3-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド

[0097] [化26]

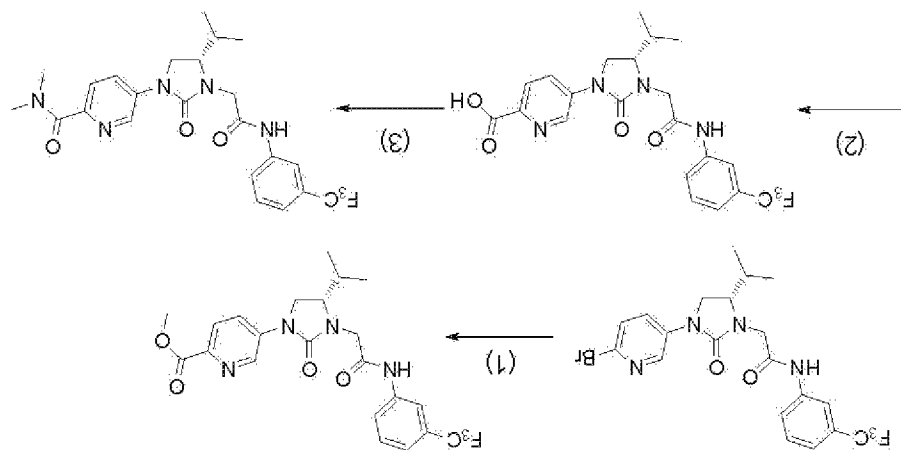


[0098] 2-[(5S)-3-(6-ブロモピリジン-3-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (50 mg) とトリス (2, 4-ペンタンジオナト) 鉄 (III) (55 mg) の THF (1 mL) および NMP (0.1 mL) 懸濁液に臭化 *n*-プロピルマグネシウム (2 M/TH

F、0.31 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、乾燥剤をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。標題化合物(24 mg)を得た。

実施例 8 N, N-ジメチル-5-[(4S) -2-オキソ-3-(2-オキソ-2-キニン-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エチル)-4-(4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド

[0099] [化27]



[0100] (1) 2-[(5S) -3-(6-プロモピリジン-3-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトアミド (100 mg)、炭酸カリウム(43 mg)、およびPd(PPh₃)₄(24 mg)のDMF/エタノール(2:1、2.1 mL)懸濁液を、一酸化炭素ガス雰囲気下、80℃で1.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで洗浄し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。減圧下濃縮した後、残渣を分取HPLCで精製し、5-[(4S) -2-オキソ-3-(2-オキソ-2-キニン-2-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エチル)-4-(4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル)ピリジン-2-カルボキサミド(50 mg)を得た。

(ESI pos.) m/z : 465 ([M+H]⁺)

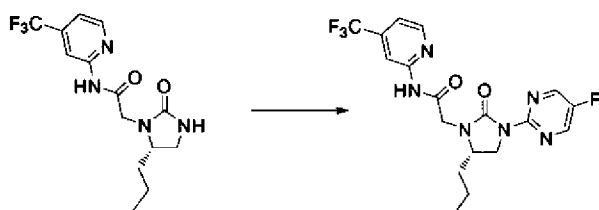
(2) 5-[(4S)-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エチル)-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸メチル (50 mg) のメタノール/水 (2 : 1, 1.5 mL) 溶液に 6 M 水酸化ナトリウム水溶液 (27 μ L) を加え、室温で 1 時間、60℃で 1 時間攪拌した。2 M 塩酸を加えて酸性にした後、クロロホルムで抽出した。減圧下濃縮し、5-[(4S)-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エチル)-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 (43 mg) を得た。

(ESI pos.) m/z : 451 ([M+H]⁺)

(3) 実施例 1 と同様の方法で 5-[(4S)-2-オキソ-3-(2-オキソ-2-{[3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ}エチル)-4-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]ピリジン-2-カルボン酸 (43 mg) とジメチルアミン (THF 溶液) より標題化合物 (33 mg) を得た。

実施例 9 2-[(5S)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

[0101] [化28]

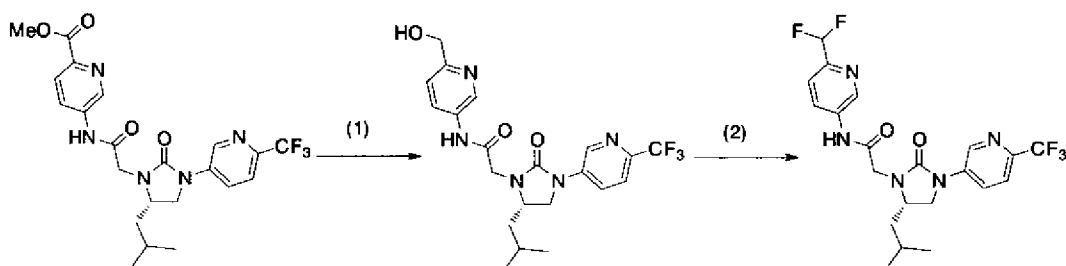


[0102] 2-[(5S)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド (70 mg)、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (33 mg)、Pd₂(dba)₃ (22 mg)、Xantphos (24 mg)、およびtert-ブ

トキシナトリウム (30 mg) のトルエン溶液を 80℃ で 2 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別し、減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 HPLC にて精製し、標題化合物 (27 mg) を得た。

実施例 10 N- [6- (ジフルオロメチル) ピリジン-3-イル] -2- { (5S) -5- (2-メチルプロピル) -2-オキソ-3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

[0103] [化29]



[0104] (1) 5- [({ (5S) -5- (2-メチルプロピル) -2-オキソ-3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセチル) アミノ] ピリジン-2-カルボン酸 メチル (160 mg) の THF (2 mL) 溶液に水素化ホウ素リチウム (27 mg) を加え、室温で 18 時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取 HPLC で精製し、N- [6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] -2- { (5S) -5- (2-メチルプロピル) -2-オキソ-3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド (43 mg) を得た。

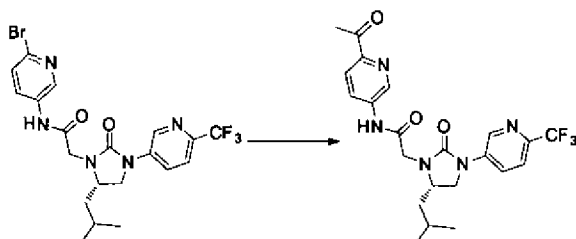
(ESI pos.) m/z : 452 ([M+H] +)

(2) N- [6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル] -2- { (5S) -5- (2-メチルプロピル) -2-オキソ-3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

(35 mg) の DMSO (1 mL) 溶液に 2-ヨードキシ安息香酸 (26 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。水および酢酸エチルを加え、ろ過した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤をろ別後、減圧下溶媒を留去した。残渣をクロロホルム (1 mL) に溶かし、氷冷の後、ジエチルアミノサルファートリフルオリド (0.08 mL) を加えた。室温で 3 日間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、残渣を P T L C (シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル = 1 : 1、および N H シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、イソプロピルエーテルで固体を洗浄し、標題化合物 (3.8 mg) を得た。

実施例 11 N- (6-アセチルピリジン-3-イル) -2- { (5 S) -5- (2-メチルプロピル) -2-オキソ-3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

[0105] [化30]

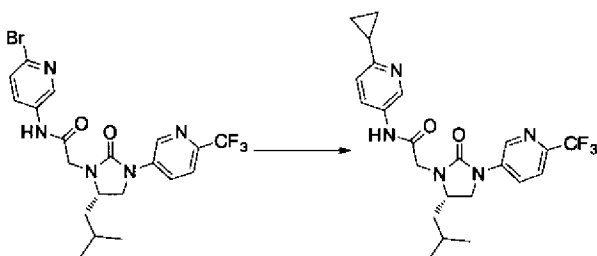


[0106] N- (6-ブロモピリジン-3-イル) -2- { (5 S) -5- (2-メチルプロピル) -2-オキソ-3- [6- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド (78 mg)、トリブチル (1-エトキシビニル) スズ (145 mg)、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (22 mg)、およびヨウ化銅 (I) (6.3 mg) のアセトニトリル (1.5 mL) 懸濁液をマイクロウェーブ照射下、150℃で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。相分離カートリッジで有機層を分離し、減圧下溶媒を留去した。残渣を分取 H P L C で精製し、得られた生成物に 1 M H C l (1.5 mL) を加え、室温で 10 分攪拌した。飽和炭酸水素ナトリ

ウムで塩基性にした後、クロロホルムで抽出し、減圧下溶媒を留去し、標題化合物（60 mg）を得た。

実施例 12 N-（6-シクロプロピルピリジン-3-イル）-2- {（5S）-5-（2-メチルプロピル）-2-オキソ-3- [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド

[0107] [化31]



[0108] N-（6-ブromoピリジン-3-イル）-2- {（5S）-5-（2-メチルプロピル）-2-オキソ-3- [6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル] イミダゾリジン-1-イル} アセトアミド（50 mg）、シクロプロピルボロン酸（17 mg）、酢酸パラジウム（1.1 mg）、トリフェニルホスフィン（2.6 mg）、および炭酸カリウム（41 mg）のトルエン／水（＝20：1、1.5 mL）溶液を110℃で9時間攪拌した。シクロプロピルボロン酸（35 mg）を追加し、110℃でさらに6時間、80℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を分取HPLCで精製した。さらにPTLC（NHシリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）で精製し、得られた固体をイソプロピルエーテルで洗浄し、標題化合物（2.5 mg）を得た。

[0109] 実施例 1 から 12 で示した化合物と、同様の方法で合成した化合物の構造式とそれらの機器データを表 1-1 から 1-26 に示した。表中の実施例の欄に記載された数字は、その化合物が上記実施例 1 から 12 の内、どの実施例と同様な方法で合成されたかを示したものである。また、立体配置の欄は、本発明化合物を式 [I] として表現した場合の R⁴が結合している炭素原子の立体配置を示しており、「racemate」はラセミ混合物であることを示す。

[0110]

[表1-1]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
1	1		racemate	405([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CH ₂ Cl ₂ /CDCl ₃) δ ppm: 0.98 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.33 - 1.42 (m, 2 H), 1.51 - 1.57 (m, 1 H), 1.81 - 1.89 (m, 1 H), 3.52 (dd, J=8.7, 7.3 Hz, 1 H), 3.77 - 3.86 (m, 2 H), 3.92 (s, 3 H), 3.96 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 4.13 (d, J=15.6 Hz, 1 H), 6.53 (t, J=8.7, 2.3 Hz, 1 H), 6.77 (d, J=8.2 Hz, 1 H), 7.09 - 7.15 (m, 2 H), 8.03 (dd, J=8.2, 2.8 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 8.64 (br. s., 1 H)
2	2		racemate	489([M+H] ⁺)	
3	2		racemate	475([M+H] ⁺)	
4	2		racemate	443([M+H] ⁺)	
5	2		racemate	457([M+H] ⁺)	
6	2		R	475([M+H] ⁺)	
7	2		S	475([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CH ₂ Cl ₂ /CDCl ₃) δ ppm: 0.89 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.21 - 1.35 (m, 2 H), 2.22 - 2.32 (m, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.80 - 3.97 (m, 2 H), 3.89 - 4.06 (m, 1 H), 4.08 - 4.15 (m, 1 H), 7.34 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.28 - 8.37 (m, 1 H), 8.71 (br. s., 1 H), 8.89 (d, J=2.9 Hz, 1 H)
8	2		S	529([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CH ₂ Cl ₂ /CDCl ₃) δ ppm: 0.93 - 1.89 (m, 13 H), 3.58 - 3.83 (m, 1 H), 3.84 - 4.04 (m, 2 H), 4.07 - 4.16 (m, 2 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.38 - 7.44 (m, 1 H), 7.83 - 7.89 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 8.27 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
9	2		S	489([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CH ₂ Cl ₂ /CDCl ₃) δ ppm: 0.86 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.4 Hz, 3 H), 1.23 - 1.35 (m, 1 H), 1.37 - 1.47 (m, 1 H), 1.87 - 2.06 (m, 1 H), 3.65 (dd, J=9.5, 8.6 Hz, 1 H), 3.81 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 4.01 - 4.08 (m, 2 H), 4.07 - 4.12 (m, 1 H), 7.35 - 7.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.64 - 7.72 (m, 2 H), 7.86 (s, 1 H), 8.29 - 8.37 (m, 1 H), 8.70 (br. s., 1 H), 8.79 (d, J=2.5 Hz, 1 H)

[0111]

[表1-2]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
10	2		S	489([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.01 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 1.46 – 1.88 (m, 3 H), 3.61 (dd, J=8.9, 7.6 Hz, 1 H), 3.93 – 4.02 (m, 2 H), 4.08 – 4.13 (m, 1 H), 4.16 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.35 – 7.40 (m, 1 H), 7.41 – 7.47 (m, 1 H), 7.64 – 7.71 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.26 – 8.34 (m, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 8.78 (d, J=2.9 Hz, 1 H)
11	2		S	447([M+Na] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.87 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 – 2.25 (m, 1 H), 3.79 – 3.92 (m, 2 H), 3.99 – 4.14 (m, 3 H), 7.28 – 7.49 (m, 3 H), 7.58 – 7.69 (m, 1 H), 7.83 (br. s., 1 H), 8.15 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.22 – 8.35 (m, 1 H), 9.05 (br. s., 1 H)
12	2		S	509([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 3.53 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J=9.3, 7.6 Hz, 1 H), 4.16 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.26 (t, J=9.3 Hz, 1 H), 4.98 (dd, J=9.3, 7.6 Hz, 1 H), 7.22 – 7.40 (m, 7 H), 7.46 – 7.52 (m, 1 H), 7.59 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 8.27 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
13	2		S	489([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.05 (s, 9 H), 3.63 (dd, J=9.5, 5.4 Hz, 1 H), 3.72 (dd, J=9.5, 5.0 Hz, 1 H), 4.00 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 4.06 (t, J=9.5 Hz, 1 H), 4.34 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.35 – 7.40 (m, 1 H), 7.41 – 7.46 (m, 1 H), 7.66 – 7.71 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.33 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.76 – 8.82 (m, 2 H)
14	2		S	461([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.00 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.64 – 1.73 (m, 1 H), 1.92 – 2.00 (m, 1 H), 3.59 – 3.64 (m, 1 H), 3.90 – 3.96 (m, 1 H), 4.01 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.06 – 4.16 (m, 2 H), 7.33 – 7.38 (m, 1 H), 7.40 – 7.46 (m, 1 H), 7.63 – 7.70 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.32 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.56 (br. s., 1 H), 8.79 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
15	2		S	485([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.19 – 2.30 (m, 1 H), 3.58 (dd, J=8.9, 6.4 Hz, 1 H), 3.83 – 3.89 (m, 1 H), 3.90 – 3.95 (m, 1 H), 4.00 – 4.11 (m, 2 H), 7.31 – 7.48 (m, 3 H), 7.64 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.06 – 8.15 (m, 1 H), 8.40 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.84 (br. s., 1 H)
16	2		S	443([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.20 – 2.31 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.86 – 3.99 (m, 3 H), 4.13 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.52 – 6.60 (m, 1 H), 7.10 – 7.18 (m, 2 H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.75 – 8.83 (m, 2 H)
17	1		S	475([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.20 – 2.29 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=8.5, 5.6 Hz, 1 H), 3.87 – 4.05 (m, 3 H), 4.28 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.26 – 7.30 (m, 1 H), 7.55 – 7.59 (m, 1 H), 7.61 – 7.64 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.12 – 8.21 (m, 1 H), 8.36 – 8.45 (m, 2 H), 8.76 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
18	3		S	476([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.92 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.20 (t, J=1.0 Hz, 1 H), 3.61 – 3.70 (m, 1 H), 3.91 – 4.03 (m, 3 H), 4.32 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.88 (t, J=8.1 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.40 – 8.46 (m, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H)

[0112]

[表1-3]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
19	3		S	476([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.19 - 2.25 (m, 1 H), 3.61 - 3.68 (m, 1 H), 3.92 - 3.98 (m, 2 H), 4.06 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.23 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.40 - 8.43 (m, 1 H), 8.44 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.85 (br. s., 1 H)
20	4		S	432([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.89 - 4.01 (m, 2 H), 4.04 - 4.14 (m, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.62 - 7.73 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.30 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.59 (br. s., 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
21	5		S	473([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.26 (td, J=6.9, 3.1 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J=7.6, 5.2 Hz, 1 H), 3.87 - 3.94 (m, 2 H), 3.97 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.16 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 6.45 - 6.49 (m, 1 H), 7.33 - 7.47 (m, 2 H), 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.99 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.19 - 8.25 (m, 1 H), 8.52 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.91 (br. s., 1 H)
22	6		S	450([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.97 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 - 2.25 (m, 1 H), 3.07 (s, 6 H), 3.55 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1 H), 3.72 - 3.88 (m, 3 H), 4.15 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 6.55 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.45 (m, 2 H), 7.64 - 7.72 (m, 1 H), 7.80 - 7.88 (m, 2 H), 8.12 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 9.19 (br. s., 1 H)
23	7		S	449([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.96 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.65 - 1.81 (m, 2 H), 2.15 - 2.28 (m, 1 H), 2.69 - 2.80 (m, 2 H), 3.55 - 3.65 (m, 1 H), 3.83 - 3.93 (m, 2 H), 3.96 - 4.14 (m, 2 H), 7.05 - 7.18 (m, 1 H), 7.28 - 7.42 (m, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.01 - 8.09 (m, 1 H), 8.57 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 9.10 (br. s., 1 H)
24	3		S	432([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 - 2.30 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=7.4, 4.5 Hz, 1 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H), 4.18 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.38 - 7.45 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.32 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.87 (br. s., 1 H)
25	3		S	491([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 1 H), 3.90 - 3.97 (m, 2 H), 3.99 - 4.04 (m, 1 H), 4.08 - 4.14 (m, 1 H), 6.96 - 7.01 (m, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 2 H), 7.59 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
26	3		S	507([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 - 2.31 (m, 1 H), 3.63 - 3.68 (m, 1 H), 3.91 - 3.97 (m, 2 H), 4.00 - 4.05 (m, 1 H), 4.10 - 4.14 (m, 1 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 7.62 - 7.66 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 8.34 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.62 (br. s., 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
27	3		S	441([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.21 - 2.31 (m, 1 H), 3.60 - 3.69 (m, 1 H), 3.89 - 3.96 (m, 2 H), 3.98 - 4.05 (m, 1 H), 4.07 - 4.14 (m, 1 H), 7.06 - 7.14 (m, 1 H), 7.24 (t, J=8.3 Hz, 1 H), 7.31 - 7.36 (m, 1 H), 7.61 - 7.73 (m, 2 H), 8.33 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)

[表1-4]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
28	3		S	435([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 2.27 - 2.31 (m, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 3.63 (dd, J=8.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.86 - 3.97 (m, 2 H), 4.01 - 4.14 (m, 2 H), 6.88 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.24 (br. s., 1 H), 8.27 - 8.34 (m, 1 H), 8.82 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
29	3		S	467([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.18 - 2.27 (m, 1 H), 3.63 (dd, J=8.1, 6.2 Hz, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.87 - 4.03 (m, 3 H), 4.31 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 6.59 (dd, J=8.9, 3.1 Hz, 1 H), 6.79 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=3.3 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.45 (br. s., 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
30	3		S	475([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 3.60 - 3.71 (m, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.63 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.77 - 8.85 (m, 2 H)
31	3		S	450([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 - 2.32 (m, 1 H), 2.95 (s, 3 H), 3.63 (dd, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 3.98 - 4.08 (m, 1 H), 4.07 - 4.19 (m, 1 H), 6.46 - 6.52 (m, 1 H), 6.73 - 6.79 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.16 (br. s., 1 H), 8.34 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
32	3		S	485([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 - 2.31 (m, 1 H), 3.06 (s, 3 H), 3.63 - 3.71 (m, 1 H), 3.88 - 3.98 (m, 2 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 4.10 - 4.18 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.65 - 7.73 (m, 2 H), 7.83 - 7.90 (m, 1 H), 8.05 - 8.10 (m, 1 H), 8.31 - 8.37 (m, 1 H), 8.75 - 8.82 (m, 1 H), 8.84 (s, 1 H)
33	2		S	523([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 2.34 (dd, J=13.5, 8.7 Hz, 1 H), 3.29 (dd, J=13.5, 9.0 Hz, 1 H), 3.85 (dd, J=8.3, 6.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, J=8.1 Hz, 1 H), 4.04 - 4.09 (m, 1 H), 4.15 - 4.19 (m, 1 H), 4.23 - 4.31 (m, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.27 - 7.39 (m, 4 H), 7.41 - 7.48 (m, 1 H), 7.59 - 7.75 (m, 2 H), 7.84 (s, 1 H), 8.15 - 8.23 (m, 1 H), 8.36 (br. s., 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
34	2		S	475([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.02 (d, J=7.2 Hz, 3 H), 1.36 - 1.48 (m, 2 H), 1.58 - 1.68 (m, 1 H), 1.86 - 1.96 (m, 1 H), 3.62 (dd, J=8.1, 7.0 Hz, 1 H), 3.82 - 3.88 (m, 1 H), 4.01 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 4.06 - 4.18 (m, 2 H), 7.34 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 8.31 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.57 (br. s., 1 H), 8.78 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
35	5		S	507([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.24 - 2.30 (m, 1 H), 3.62 - 3.69 (m, 1 H), 3.89 - 3.96 (m, 2 H), 4.01 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.21 (s, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 1 H), 7.80 - 7.83 (m, 1 H), 7.88 - 7.73 (m, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.38 - 8.40 (m, 1 H), 8.49 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.86 (br. s., 1 H)
36	3		S	437([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.98 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.17 - 2.27 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.83 - 3.92 (m, 2 H), 3.96 - 4.05 (m, 2 H), 6.61 - 6.65 (m, 1 H), 6.91 - 6.98 (m, 1 H), 7.17 (s, J=8.3 Hz, 1 H), 7.25 - 7.23 (m, 1 H), 7.62 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 - 8.32 (m, 2 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H)

[表1-5]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
37	3		S	499([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.87 (d, J=8.6 Hz, 3 H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.17 ~ 2.39 (m, 1 H), 3.56 ~ 3.67 (m, 1 H), 3.88 ~ 3.89 (m, 2 H), 3.99 ~ 4.11 (m, 2 H), 6.71 ~ 6.78 (m, 1 H), 7.00 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 7.57 ~ 7.14 (m, 1 H), 7.17 ~ 7.37 (m, 5 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.39 (br. s., 1 H), 8.72 ~ 8.89 (m, 1 H)
38	3		S	499([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.53 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 ~ 2.34 (m, 1 H), 2.79 (s, 3 H), 3.62 ~ 3.67 (m, 1 H), 3.80 ~ 3.89 (m, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 7.43 ~ 7.53 (m, 2 H), 7.64 ~ 7.73 (m, 2 H), 7.81 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 8.19 ~ 8.25 (m, 1 H), 8.34 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 8.67 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.82 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
39	3		S	483([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.24 ~ 2.34 (m, 1 H), 3.65 (dd, J=8.1, 5.2 Hz, 1 H), 3.89 ~ 3.99 (m, 2 H), 4.04 ~ 4.14 (m, 2 H), 7.32 ~ 7.47 (m, 5 H), 7.52 (s, 1 H), 7.56 ~ 7.60 (m, 2 H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.35 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.46 (br. s., 1 H), 8.77 ~ 8.84 (m, 1 H)
40	3		S	476([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.20 ~ 2.29 (m, 1 H), 3.67 (dd, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 3.87 ~ 4.06 (m, 3 H), 4.17 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.28 ~ 7.34 (m, 1 H), 7.69 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.26 ~ 8.32 (m, 1 H), 8.82 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 9.17 (br. s., 1 H)
41	3		S	428([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 ~ 2.31 (m, 1 H), 3.67 (dd, J=7.6, 4.3 Hz, 1 H), 3.91 ~ 3.97 (m, 2 H), 4.00 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.16 (s, J=15.7 Hz, 1 H), 6.82 (dd, J=8.7, 3.3 Hz, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.09 ~ 8.16 (m, 1 H), 8.29 ~ 8.28 (m, 1 H), 8.30 ~ 8.35 (m, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
42	3		S	477([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.84 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.08 ~ 2.22 (m, 1 H), 3.62 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 1 H), 3.91 ~ 3.98 (m, 1 H), 4.00 ~ 4.06 (m, 1 H), 4.34 (d, J=17.8 Hz, 1 H), 4.89 (d, J=17.8 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.33 ~ 8.41 (m, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H), 8.76 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.86 (d, J=5.0 Hz, 1 H)
43	3		S	482([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.88 (d, J=8.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=8.6 Hz, 3 H), 2.13 ~ 2.26 (m, 1 H), 3.56 (dd, J=9.1, 5.9 Hz, 1 H), 3.84 ~ 4.01 (m, 2 H), 4.11 ~ 4.24 (m, 2 H), 7.37 ~ 7.46 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.37 ~ 8.47 (m, 1 H), 8.71 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.95 (br. s., 1 H)
44	5		S	457([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.91 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 ~ 2.28 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 3.59 ~ 3.70 (m, 1 H), 3.85 ~ 3.85 (m, 2 H), 4.02 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.08 ~ 4.18 (m, 1 H), 7.29 ~ 7.33 (m, 2 H), 7.38 ~ 7.40 (m, 1 H), 7.40 ~ 7.46 (m, 1 H), 7.66 ~ 7.75 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.34 (dd, J=9.1, 2.9 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.82 (br. s., 1 H)
45	5		S	487([M+H] ⁺)	¹ H NMR (800 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 0.91 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=8.6 Hz, 3 H), 2.23 ~ 2.31 (m, 1 H), 2.96 (s, 3 H), 3.62 ~ 3.71 (m, 1 H), 3.93 ~ 3.97 (m, 2 H), 4.01 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.31 ~ 7.40 (m, 2 H), 7.41 ~ 7.47 (m, 1 H), 7.66 ~ 7.73 (m, 1 H), 7.81 ~ 7.89 (m, 2 H), 8.39 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 8.81 (br. s., 1 H)

[0115]

[表1-6]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
46	7		S	435([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.30 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 2.19 – 2.30 (m, 1 H), 2.82 (q, J=7.4 Hz, 2 H), 3.62 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 1 H), 3.81 – 3.96 (m, 3 H), 4.16 (d, J=15.3 Hz, 1 H), 7.18 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.32 – 7.38 (m, 1 H), 7.40 – 7.46 (m, 1 H), 7.65 – 7.71 (m, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.04 – 8.12 (m, 1 H), 8.56 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.99 (br. s., 1 H)
47	7		S	421([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.18 – 2.27 (m, 1 H), 2.54 (s, 3 H), 3.61 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.80 – 3.96 (m, 3 H), 4.15 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.33 – 7.38 (m, 1 H), 7.39 – 7.46 (m, 1 H), 7.64 – 7.71 (m, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 8.02 – 8.09 (m, 1 H), 8.52 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.96 (br. s., 1 H)
48	8		S	478([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.21 – 2.29 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 3.15 (s, 3 H), 3.61 – 3.67 (m, 1 H), 3.86 – 3.96 (m, 2 H), 3.98 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 4.14 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.34 – 7.39 (m, 1 H), 7.40 – 7.46 (m, 1 H), 7.64 – 7.69 (m, 1 H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 8.09 – 8.17 (m, 1 H), 8.75 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.83 (br. s., 1 H)
49	1		S	477([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.17 – 2.28 (m, 1 H), 3.85 – 3.94 (m, 2 H), 4.03 – 4.17 (m, 2 H), 4.27 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 8.40 – 8.47 (m, 2 H), 8.82 – 8.87 (m, 3 H)
50	3		S	425([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.20 – 2.32 (m, 1 H), 3.56 – 3.67 (m, 1 H), 3.87 – 3.95 (m, 2 H), 3.97 – 4.04 (m, 1 H), 4.05 – 4.12 (m, 1 H), 6.96 – 7.06 (m, 2 H), 7.42 – 7.54 (m, 2 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.44 (br. s., 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
51	3		S	441([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.19 – 2.33 (m, 1 H), 3.60 – 3.69 (m, 1 H), 3.89 – 3.96 (m, 2 H), 3.97 – 4.04 (m, 1 H), 4.06 – 4.14 (m, 1 H), 7.28 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.47 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.32 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.53 (br. s., 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
52	3		S	432([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.21 – 2.31 (m, 1 H), 3.66 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.86 – 4.02 (m, 3 H), 4.16 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.56 – 7.72 (m, 5 H), 8.26 – 8.33 (m, 1 H), 8.83 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.99 (br. s., 1 H)
53	3		S	491([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.21 – 2.34 (m, 1 H), 3.61 – 3.69 (m, 1 H), 3.89 – 3.97 (m, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 4.08 – 4.15 (m, 1 H), 7.18 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.55 (d, J=9.1 Hz, 2 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.62 (br. s., 1 H), 8.81 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
54	3		S	483([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.12 – 2.24 (m, 1 H), 3.69 (dd, J=8.9, 6.0 Hz, 1 H), 3.88 – 4.03 (m, 2 H), 4.27 – 4.39 (m, 2 H), 7.68 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.37 – 8.45 (m, 1 H), 8.73 (d, J=2.5 Hz, 1 H)

[0116]

[表1-7]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
55	3		S	438([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.87 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.20 – 2.29 (m, 1 H), 3.65 (dd, J=8.1, 5.2 Hz, 1 H), 3.87 – 4.01 (m, 6 H), 4.12 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.94 – 6.99 (m, 1 H), 7.00 – 7.05 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 8.30 – 8.37 (m, 1 H), 8.71 (br. s., 1 H), 8.79 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
56	3		S	433([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 – 2.28 (m, 1 H), 3.67 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 1 H), 3.87 – 4.00 (m, 2 H), 4.07 – 4.21 (m, 2 H), 7.67 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.37 – 8.45 (m, 1 H), 8.55 – 8.61 (m, 1 H), 8.75 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 9.03 (s, 1 H)
57	3		S	438([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.18 – 2.27 (m, 1 H), 3.63 (dd, J=8.5, 5.6 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.89 – 4.03 (m, 3 H), 4.20 – 4.31 (m, 1 H), 6.50 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.54 – 7.60 (m, 1 H), 7.62 – 7.73 (m, 2 H), 8.24 (br. s., 1 H), 8.37 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.78 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
58	3		S	438([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 – 2.32 (m, 1 H), 3.60 – 3.69 (m, 1 H), 3.88 – 3.97 (m, 5 H), 3.99 – 4.06 (m, 1 H), 4.08 – 4.15 (m, 1 H), 6.73 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.31 – 8.39 (m, 2 H), 8.79 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
59	3		S	476([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.21 – 2.33 (m, 1 H), 3.68 (dd, J=7.8, 5.0 Hz, 1 H), 3.88 – 4.05 (m, 3 H), 4.20 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 – 8.35 (m, 2 H), 8.70 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H)
60	3		S	438([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 – 2.31 (m, 1 H), 3.61 – 3.69 (m, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.90 – 3.98 (m, 2 H), 4.00 – 4.06 (m, 1 H), 4.10 – 4.16 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.77 – 7.84 (m, 1 H), 8.08 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 8.32 – 8.39 (m, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 8.78 (d, J=2.9 Hz, 1 H)
61	3		S	442([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 – 2.24 (m, 1 H), 3.60 – 3.69 (m, 1 H), 3.89 – 3.99 (m, 2 H), 4.04 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.21 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 7.04 – 7.10 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.39 – 8.45 (m, 1 H), 8.67 (br. s., 1 H), 8.73 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
62	3		S	443([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.13 – 2.26 (m, 1 H), 3.80 – 3.91 (m, 2 H), 4.00 – 4.14 (m, 2 H), 4.18 – 4.28 (m, 1 H), 7.24 – 7.26 (m, 1 H), 8.40 – 8.46 (m, 2 H), 8.58 (s, 2 H), 8.97 (br. s., 1 H)
63	3		S	422([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.15 – 2.26 (m, 1 H), 2.36 (s, 3 H), 3.59 – 3.67 (m, 1 H), 3.89 – 4.03 (m, 3 H), 4.25 – 4.32 (m, 1 H), 6.86 – 6.91 (m, 1 H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.00 (br. s., 1 H), 8.13 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 8.40 – 8.49 (m, 2 H), 8.72 (d, J=2.9 Hz, 1 H)

[0117]

[表1-8]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z (ESI neg.) m/z	¹ H-NMR
64	3		S	426([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.17 – 2.27 (m, 1 H), 3.59 – 3.68 (m, 1 H), 3.89 – 3.98 (m, 2 H), 4.03 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.37 – 7.49 (m, 1 H), 7.66 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.11 – 8.22 (m, 2 H), 8.43 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.63 (br. s., 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
65	3		S	442([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.91 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 – 2.26 (m, 1 H), 3.61 – 3.69 (m, 1 H), 3.89 – 3.98 (m, 2 H), 4.04 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.22 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 7.02 – 7.10 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.40 – 8.45 (m, 1 H), 8.69 (br. s., 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
66	3		S	489([M+H] ⁺)	
67	3		S	425([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.88 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.21 – 2.32 (m, 1 H), 3.61 – 3.68 (m, 1 H), 3.89 – 3.96 (m, 2 H), 3.98 – 4.04 (m, 1 H), 4.07 – 4.14 (m, 1 H), 6.77 – 6.85 (m, 1 H), 7.10 – 7.16 (m, 1 H), 7.21 – 7.30 (m, 1 H), 7.46 – 7.53 (m, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.27 – 8.35 (m, 1 H), 8.60 (br. s., 1 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
68	3		S	421([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.22 – 2.30 (m, 1 H), 2.34 (s, 3 H), 3.64 (dd, J=7.6, 4.7 Hz, 1 H), 3.87 – 3.98 (m, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 6.91 – 6.97 (m, 1 H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.27 – 7.32 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.25 – 8.38 (m, 2 H), 8.80 (d, J=2.5 Hz, 1 H)
69	3		S	486([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.89 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.19 – 2.29 (m, 1 H), 3.64 (dd, J=8.7, 5.8 Hz, 1 H), 3.94 – 4.08 (m, 3 H), 4.18 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 5.04 (s, 2 H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.54 – 7.60 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2 H), 7.93 (s, 1 H), 8.15 – 8.21 (m, 1 H), 8.86 – 8.91 (m, 1 H), 8.98 (s, 1 H)
70	3		S	433([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.17 – 2.26 (m, 1 H), 3.61 – 3.70 (m, 1 H), 3.88 – 3.99 (m, 2 H), 4.07 – 4.13 (m, 1 H), 4.14 – 4.21 (m, 1 H), 7.26 – 7.28 (m, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J=8.9, 2.7 Hz, 1 H), 8.43 – 8.49 (m, 2 H), 8.76 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 9.00 (br. s., 1 H)
71	3		S	476([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.15 – 2.26 (m, 1 H), 3.58 – 3.69 (m, 1 H), 3.86 – 3.99 (m, 2 H), 4.08 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.17 – 4.25 (m, 1 H), 7.66 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1 H), 8.25 – 8.33 (m, 1 H), 8.41 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.51 – 8.57 (m, 1 H), 8.74 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.90 (br. s., 1 H)
72	3		S	442([M+H] ⁺)	¹ H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.90 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.03 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.14 – 2.27 (m, 1 H), 3.58 – 3.68 (m, 1 H), 3.88 – 3.99 (m, 2 H), 4.04 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 4.21 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 7.64 – 7.71 (m, 2 H), 8.10 – 8.19 (m, 1 H), 8.24 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.64 (br. s., 1 H), 8.74 (d, J=2.9 Hz, 1 H)

[0118]

[表1-9]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
73	3		S	494 ([M+H] ⁺)	1.164 condition A
74	3		S	477 ([M+H] ⁺)	1.079 condition A
75	2		S	499 ([M+H] ⁺)	1.155 condition A
76	2		S	500 ([M+H] ⁺)	1.126 condition A
77	3		S	477 ([M+H] ⁺)	1.066 condition A
78	2		S	432 ([M+H] ⁺)	2.63 condition C
79	2		S	476 ([M+H] ⁺)	2.80 condition C
80	4		S	446 ([M+H] ⁺)	1.081 condition A
81	7		S	449 ([M+H] ⁺)	0.750 condition A
82	3		S	426 ([M+H] ⁺)	1.001 condition A

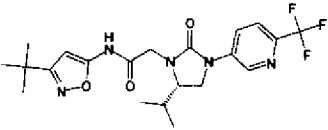
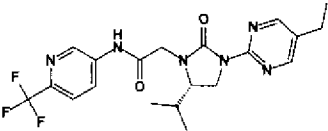
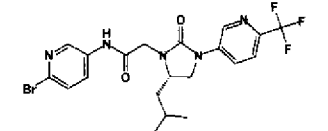
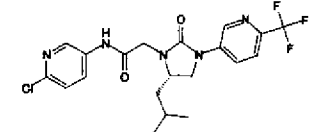
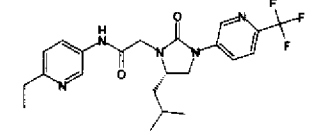
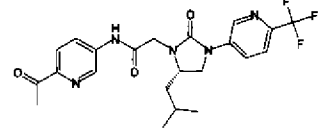
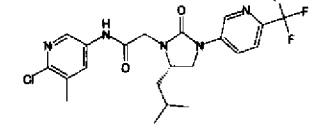
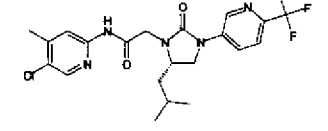
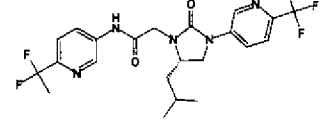
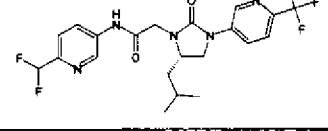
[0119] [表1-10]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
83	3		S	438 ([M+H] ⁺)	0.740 condition A
84	2		S	441 ([M+H] ⁺)	1.221 condition A
85	2		S	426 ([M+H] ⁺)	0.885 condition A
86	3		S	446 ([M+H] ⁺)	1.052 condition A
87	3		S	490 ([M+H] ⁺)	1.146 condition A
88	3		S	452 ([M+H] ⁺)	0.933 condition A
89	3		S	490 ([M+H] ⁺)	1.096 condition A
90	4		S	447 ([M+H] ⁺)	1.044 condition A
91	3		S	476 ([M+H] ⁺)	1.037 condition A
92	3		S	466 ([M+H] ⁺)	1.098 condition A

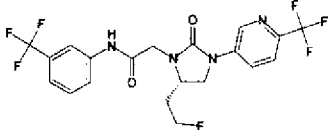
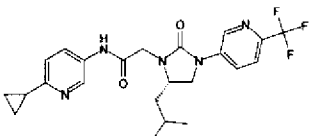
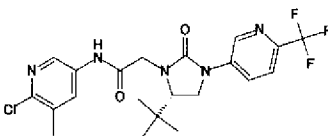
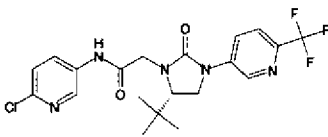
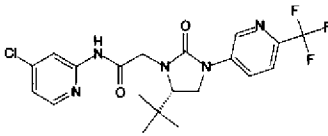
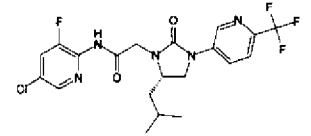
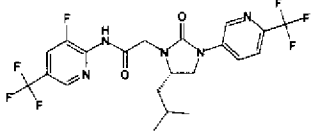
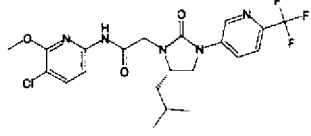
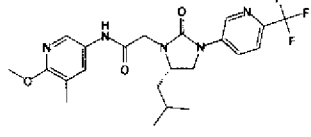
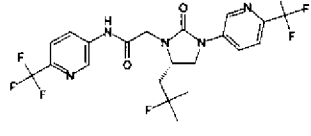
[0120] [表1-11]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
93	1		S	439 ([M+H] ⁺)	0.922 condition A
94	1		S	437 ([M+H] ⁺)	0.977 condition A
95	7		S	450 ([M+H] ⁺)	0.702 condition A
96	3		S	436 ([M+H] ⁺)	0.994 condition A
97	3		S	458 ([M+H] ⁺)	0.947 condition A
98	3		S	454 ([M+H] ⁺)	1.109 condition A
99	3		S	456 ([M+H] ⁺)	1.135 condition A
100	3		S	456 ([M+H] ⁺)	1.061 condition A
101	3		S	490 ([M+H] ⁺)	1.061 condition A
102	1		S	427 ([M+H] ⁺)	1.87 condition C

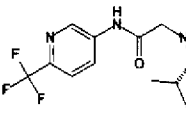
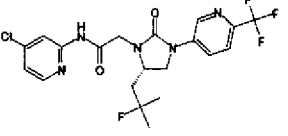
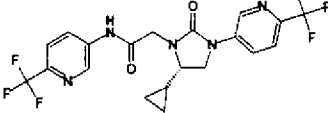
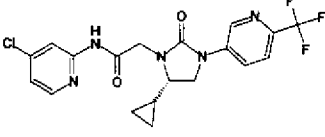
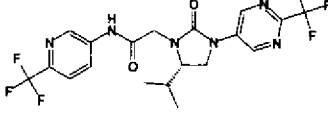
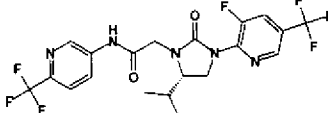
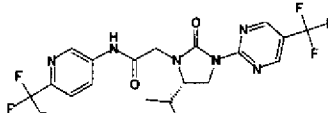
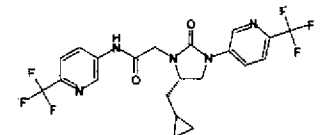
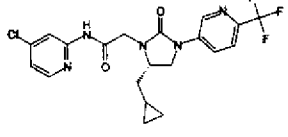
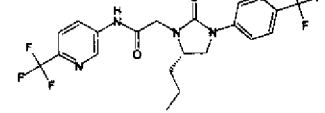
[0121] [表1-12]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
103	3		S	454 ([M+H] ⁺)	1.098 condition A
104	1		S	437 ([M+H] ⁺)	0.918 condition A
105	3		S	500 ([M+H] ⁺)	1.076 condition A
106	3		S	456 ([M+H] ⁺)	1.90 condition B
107	7		S	450 ([M+H] ⁺)	1.48 condition B
108	11		S	464 ([M+H] ⁺)	1.84 condition B
109	3		S	470 ([M+H] ⁺)	1.96 condition B
110	3		S	470 ([M+H] ⁺)	2.06 condition B
111	10		S	486 ([M+H] ⁺)	1.95 condition B
112	10		S	472 ([M+H] ⁺)	1.88 condition B

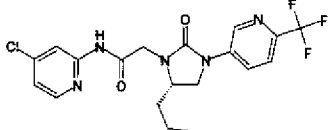
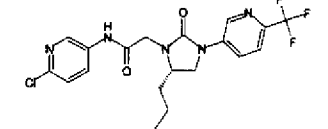
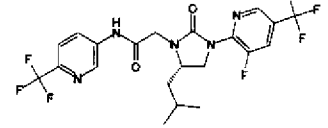
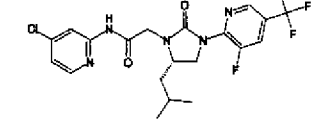
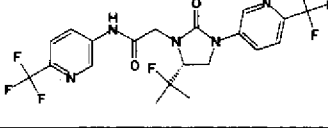
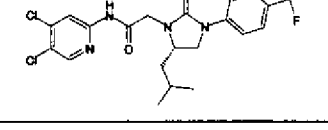
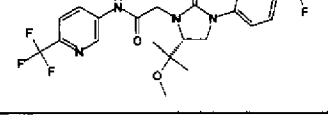
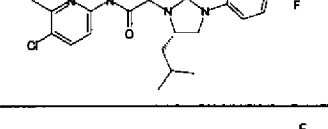
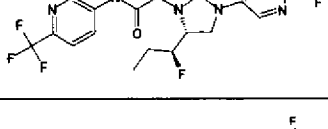
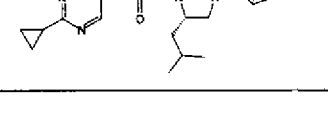
[0122] [表1-13]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
113	2		S	479 ([M+H] ⁺)	1.92 condition B
114	12		S	462 ([M+H] ⁺)	0.813 condition A
115	3		S	470 ([M+H] ⁺)	1.081 condition A
116	3		S	456 ([M+H] ⁺)	1.037 condition A
117	3		S	456 ([M+H] ⁺)	1.121 condition A
118	3		S	474 ([M+H] ⁺)	1.063 condition A
119	3		S	508 ([M+H] ⁺)	1.113 condition A
120	3		S	486 ([M+H] ⁺)	1.195 condition A
121	3		S	466 ([M+H] ⁺)	1.078 condition A
122	1		S	508 ([M+H] ⁺)	1.92 condition B

[0123] [表1-14]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
123	9		S	443 ([M+H] ⁺)	1.74 condition B
124	1		S	474 ([M+H] ⁺)	1.92 condition B
125	3		S	474 ([M+H] ⁺)	1.024 condition A
126	3		S	440 ([M+H] ⁺)	1.034 condition A
127	9		S	477 ([M+H] ⁺)	1.87 condition B
128	9		S	494 ([M+H] ⁺)	1.97 condition B
129	9		S	477 ([M+H] ⁺)	1.82 condition B
130	3		S	488 ([M+H] ⁺)	1.073 condition A
131	3		S	454 ([M+H] ⁺)	1.088 condition A
132	3		S	476 ([M+H] ⁺)	1.068 condition A

[0124] [表1-15]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
133	3		S	442 ([M+H] ⁺)	1.084 condition A
134	3		S	442 ([M+H] ⁺)	1.003 condition A
135	3		S	508 ([M+H] ⁺)	1.162 condition A
136	3		S	474 ([M+H] ⁺)	1.188 condition A
137	2		R	494 ([M+H] ⁺)	1.016 condition A
138	3		S	480 ([M+H] ⁺)	1.230 condition A
139	2		R	506 ([M+H] ⁺)	1.021 condition A
140	3		S	470 ([M+H] ⁺)	1.193 condition A
141	2		R	494 ([M+H] ⁺)	1.026 condition A
142	3		S	463 ([M+H] ⁺)	1.010 condition A

[0125] [表1-16]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
143	3		S	488 ([M+H] ⁺)	1.114 condition A
144	2		S	480 ([M+H] ⁺)	1.131 condition A
145	2		S	508 ([M+H] ⁺)	1.100 condition A
146	1		S	454 ([M+H] ⁺)	1.009 condition A
147	1		S	466 ([M+H] ⁺)	0.985 condition A
148	2		R	506 ([M+H] ⁺)	1.076 condition A
149	2		S	494 ([M+H] ⁺)	12.16 condition A
150	2		R	494 ([M+H] ⁺)	1.068 condition A
151	2		S	506 ([M+H] ⁺)	1.188 condition A
152	2		S	472 ([M+H] ⁺)	1.133 condition A

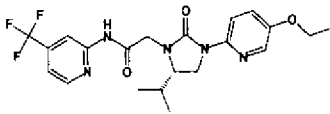
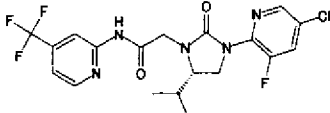
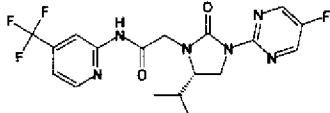
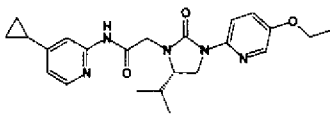
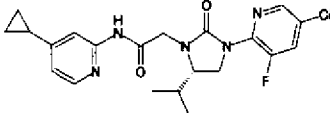
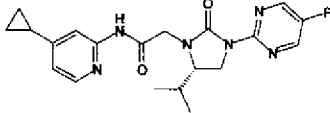
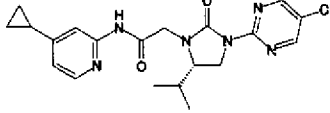
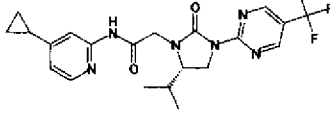
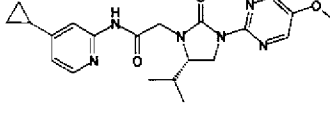
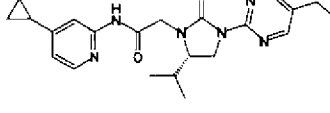
[0126] [表1-17]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
153	2		R	512 ([M+H] ⁺)	1.123 condition A
154	2		S	460 ([M+H] ⁺)	2.27 condition B
155	2		R	494 ([M+H] ⁺)	1.075 condition A
156	1		R	472 ([M+H] ⁺)	0.969 condition A
157	1		R	484 ([M+H] ⁺)	0.924 condition A
158	3		S	443 ([M+H] ⁺)	1.015 condition A
159	3		S	409 ([M+H] ⁺)	0.958 condition A
160	3		S	403 ([M+H] ⁺)	0.788 condition A
161	9		S	427 ([M+H] ⁺)	0.943 condition A
162	3		S	460 ([M+H] ⁺)	1.114 condition A

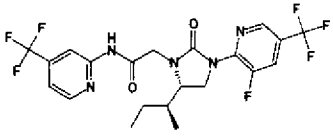
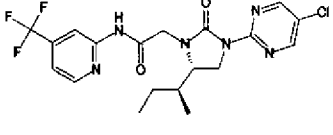
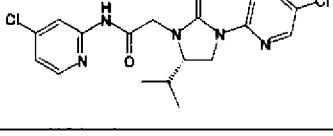
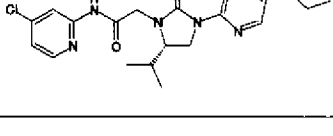
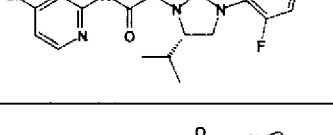
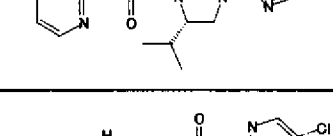
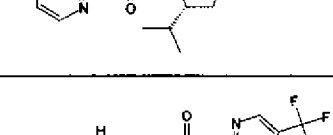
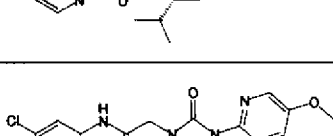
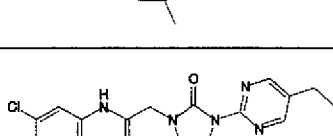
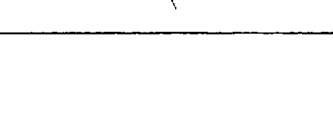
[0127] [表1-18]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
163	3		S	443 ([M+H] ⁺)	1.029 condition A
164	3		S	454 ([M+H] ⁺)	0.986 condition A
165	3		S	437 ([M+H] ⁺)	0.906 condition A
166	3		S	466 ([M+H] ⁺)	0.943 condition A
167	3		S	449 ([M+H] ⁺)	0.886 condition A
168	3		S	448 ([M+H] ⁺)	0.890 condition A
169	9		S	426 ([M+H] ⁺)	1.109 condition A
170	9		S	442 ([M+H] ⁺)	1.194 condition A
171	9		S	476 ([M+H] ⁺)	1.218 condition A
172	9		S	438 ([M+H] ⁺)	1.038 condition A

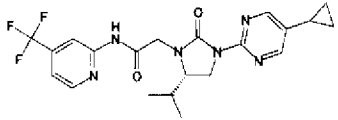
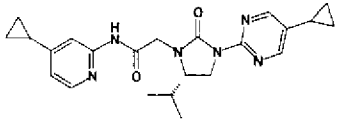
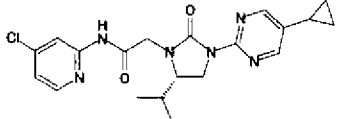
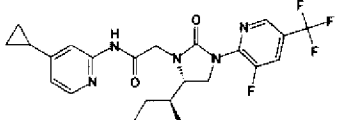
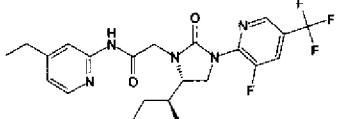
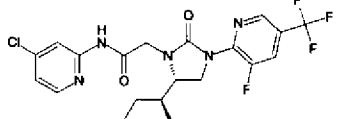
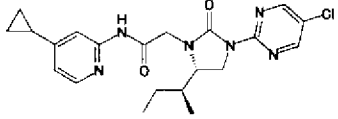
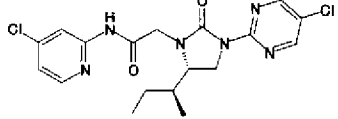
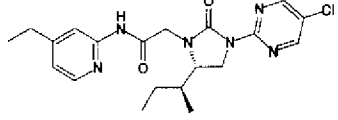
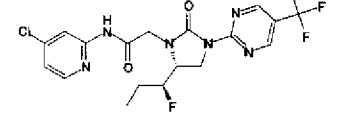
[0128] [表1-19]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
173	9		S	452 ([M+H] ⁺)	1.107 condition A
174	9		S	460 ([M+H] ⁺)	1.109 condition A
175	9		S	427 ([M+H] ⁺)	0.927 condition A
176	9		S	424 ([M+H] ⁺)	0.861 condition A
177	9		S	432 ([M+H] ⁺)	0.861 condition A
178	9		S	399 ([M+H] ⁺)	0.843 condition A
179	9		S	415 ([M+H] ⁺)	0.727 condition A
180	9		S	449 ([M+H] ⁺)	0.812 condition A
181	9		S	411 ([M+H] ⁺)	0.637 condition A
182	9		S	409 ([M+H] ⁺)	0.707 condition A

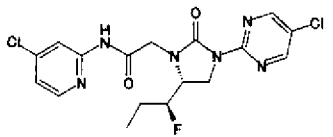
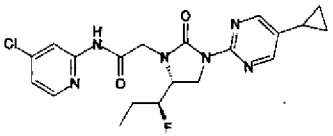
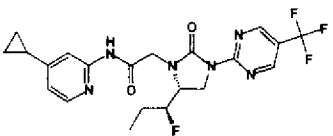
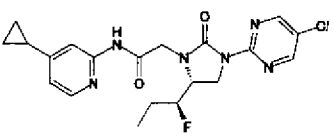
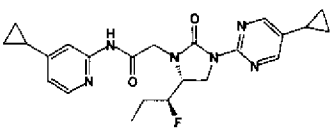
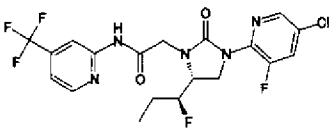
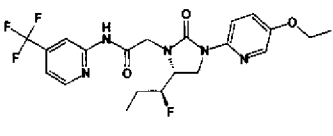
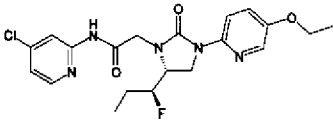
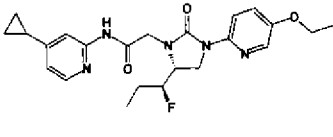
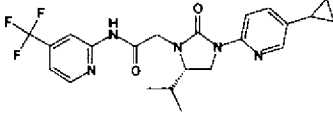
[0129] [表1-20]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
183	2		S	508([M+H] ⁺)	2.39 condition B
184	2		S	457([M+H] ⁺)	2.18 condition B
185	9		S	408([M+H] ⁺)	1.162 condition A
186	9		S	418([M+H] ⁺)	1.059 condition A
187	9		S	426([M+H] ⁺)	1.063 condition A
188	9		S	393([M+H] ⁺)	0.864 condition A
189	9		S	409([M+H] ⁺)	0.937 condition A
190	9		S	443([M+H] ⁺)	0.995 condition A
191	9		S	405([M+H] ⁺)	0.852 condition A
192	9		S	403([M+H] ⁺)	0.907 condition A

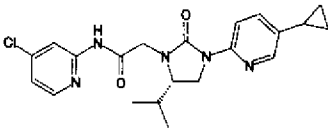
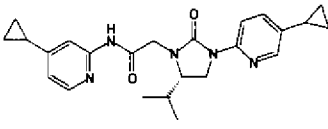
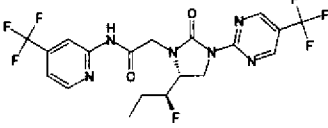
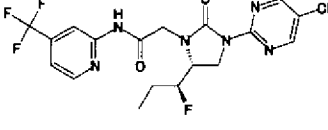
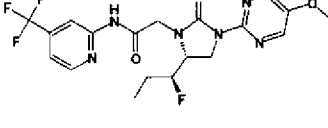
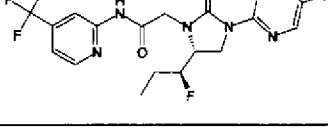
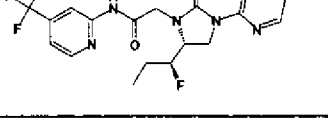
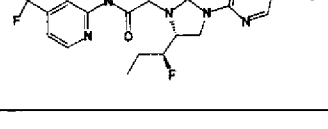
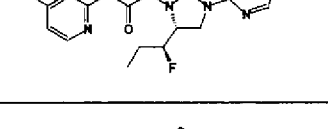
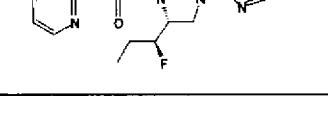
[0130] [表1-21]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
193	9		S	449 ([M+H] ⁺)	0.991 condition A
194	9		S	421 ([M+H] ⁺)	0.737 condition A
195	9		S	415 ([M+H] ⁺)	0.934 condition A
196	3		S	480 ([M+H] ⁺)	2.10 condition B
197	3		S	468 ([M+H] ⁺)	2.18 condition B
198	3		S	474 ([M+H] ⁺)	2.35 condition B
199	3		S	429 ([M+H] ⁺)	1.79 condition B
200	3		S	423 ([M+H] ⁺)	2.10 condition B
201	3		S	417 ([M+H] ⁺)	1.86 condition B
202	9		R	461 ([M+H] ⁺)	0.968 condition A

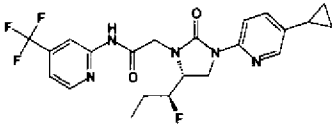
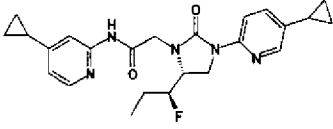
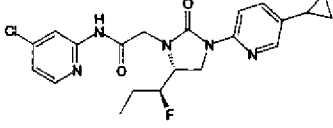
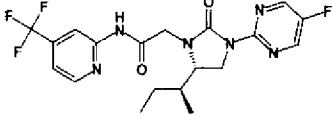
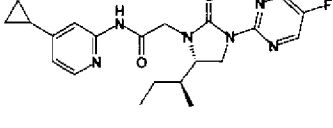
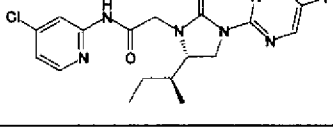
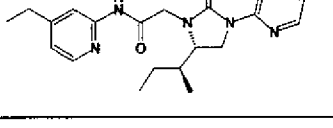
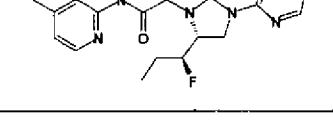
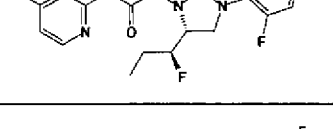
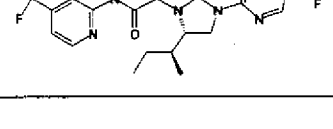
[0131] [表1-22]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
203	9		R	427 ([M+H] ⁺)	0.908 condition A
204	9		R	433 ([M+H] ⁺)	0.914 condition A
205	9		R	467 ([M+H] ⁺)	0.802 condition A
206	9		R	433 ([M+H] ⁺)	0.716 condition A
207	9		R	439 ([M+H] ⁺)	0.729 condition A
208	9		R	478 ([M+H] ⁺)	1.082 condition A
209	9		R	470 ([M+H] ⁺)	1.087 condition A
210	9		R	436 ([M+H] ⁺)	1.039 condition A
211	9		R	442 ([M+H] ⁺)	0.860 condition A
212	9		S	448 ([M+H] ⁺)	1.085 condition A

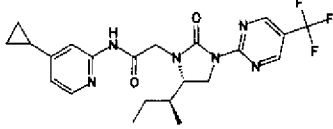
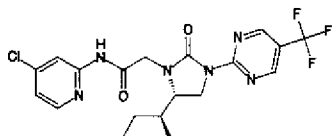
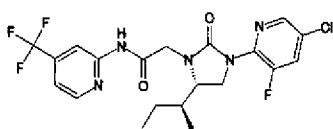
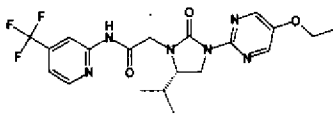
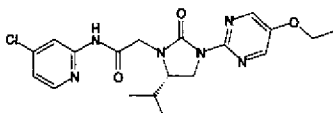
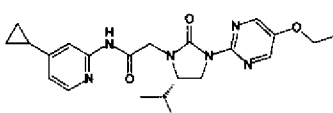
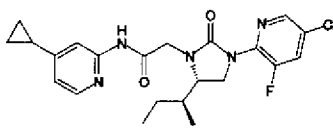
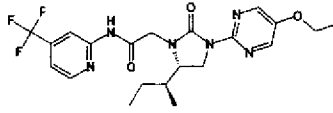
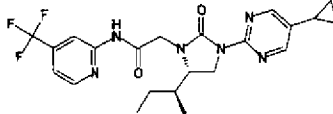
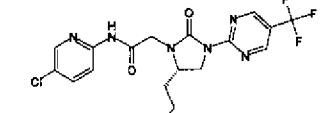
[0132] [表1-23]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
213	9		S	414 ([M+H] ⁺)	1.028 condition A
214	9		S	420 ([M+H] ⁺)	0.857 condition A
215	9		R	495 ([M+H] ⁺)	1.024 condition A
216	9		R	461 ([M+H] ⁺)	0.868 condition A
217	9		R	457 ([M+H] ⁺)	0.893 condition A
218	9		R	445 ([M+H] ⁺)	0.903 condition A
219	9		R	467 ([M+H] ⁺)	0.971 condition A
220	9		R	471 ([M+H] ⁺)	0.955 condition A
221	9		R	443 ([M+H] ⁺)	0.704 condition A
222	9		R	437 ([M+H] ⁺)	0.897 condition A

[0133] [表1-24]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
223	9		R	466 ([M+H] ⁺)	1.095 condition A
224	9		R	438 ([M+H] ⁺)	0.882 condition A
225	9		R	432 ([M+H] ⁺)	1.044 condition A
226	3		S	441 ([M+H] ⁺)	2.08 condition B
227	3		S	413 ([M+H] ⁺)	1.86 condition B
228	3		S	407 ([M+H] ⁺)	1.99 condition B
229	3		S	401 ([M+H] ⁺)	1.72 condition B
230	9		R	417 ([M+H] ⁺)	0.636 condition A
231	9		R	444 ([M+H] ⁺)	1.030 condition A
232	3		S	491 ([M+H] ⁺)	2.24 condition B

[0134] [表1-25]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
233	3		S	463([M+H] ⁺)	1.92 condition B
234	3		S	457([M+H] ⁺)	2.18 condition B
235	3		S	474([M+H] ⁺)	2.34 condition B
236	9		S	453([M+H] ⁺)	0.982 condition A
237	9		S	419([M+H] ⁺)	0.923 condition A
238	9		S	425([M+H] ⁺)	0.716 condition A
239	3		S	446([M+H] ⁺)	2.02 condition B
240	9		S	467([M+H] ⁺)	1.048 condition A
241	9		S	463([M+H] ⁺)	1.069 condition A
242	9		S	443([M+H] ⁺)	1.008 condition A

[0135] [表1-26]

化合物	実施例	構造	立体配置	(ESI pos.) m/z	RT (min) condition
243	9		S	409([M+H] ⁺)	0.951 condition A
244	9		S	457([M+H] ⁺)	1.073 condition A
245	9		S	423([M+H] ⁺)	1.025 condition A
246	9		S	462([M+H] ⁺)	1.159 condition A
247	9		S	467([M+H] ⁺)	1.039 condition A
248	9		S	433([M+H] ⁺)	0.995 condition A
249	9		S	429([M+H] ⁺)	1.008 condition A
250	9		S	439([M+H] ⁺)	0.800 condition A
251	9		S	435([M+H] ⁺)	0.822 condition A

[0136] 以下に表 1 - 9 から 1 - 26 の化合物のうち、以下の化合物について ^1H -NMR のデータを示す。

化合物 7 3

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.96 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 1.02 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H), 2.12 - 2.30 (m, 1 H), 3.84 - 3.97 (m, 2 H), 4.02 - 4.15 (m, 2 H), 4.17 - 4.28 (m, 1 H), 7.20 - 7.27 (m, 1 H), 7.64 - 7.74 (m, 1 H), 8.41 - 8.50 (m, 3 H), 8.97 (br. s., 1 H)

化合物 7 4

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.92 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H), 1.05 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 2.19 - 2.28 (m, 1 H), 3.63 (dd, $J=9.08, 6.19$ Hz, 1 H), 3.90 - 4.07 (m, 3 H), 4.32 (d, $J=16.51$ Hz, 1 H), 7.28 - 7.31 (m, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.68 (br. s., 1 H), 9.18 (s, 2 H)

化合物 9 3

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.90 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 3.78 - 3.83 (m, 1 H), 3.84 - 3.88 (m, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 4.03 - 4.08 (m, 1 H), 4.10 - 4.18 (m, 2 H), 7.24 - 7.26 (m, 1 H), 8.34 (s, 2 H), 8.41 - 8.47 (m, 2 H), 9.09 (br. s., 1 H)

化合物 9 4

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.90 (d, $J=6.61$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J=7.02$ Hz, 3 H), 1.25 (t, $J=7.64$ Hz, 3 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 2.61 (q, $J=7.84$ Hz, 2 H), 3.77 - 3.84 (m, 1 H), 3.87 (dd, $J=10.94, 6.40$ Hz, 1 H), 4.07 (dd, $J=10.73, 9.50$ Hz, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 2 H), 7.23 - 7.25 (m, 1 H), 8.41 - 8.45 (m, 2 H), 8.48 (s, 2 H), 9.05 (br. s., 1 H)

化合物 10 3

^1H NMR (600 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 0.89 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.03 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 2.13 - 2.26 (m, 1 H), 3.66 (dd, $J=8.$

9, 6.0 Hz, 1 H), 3.83 – 4.01 (m, 2 H), 4.05 – 4.17 (m, 2 H), 6.27 (s, 1 H), 7.68 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1 H), 8.72 (d, J=2.5 Hz, 1 H), 9.32 (br. s., 1 H)

化合物 1 O 7

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 – 1.04 (m, 2 H), 1.29 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 1.72 – 1.85 (m, 1 H), 2.76 – 2.86 (m, 1 H), 3.57 – 3.65 (m, 1 H), 3.91 – 4.04 (m, 1 H), 4.11 (t, J=8.9 Hz, 1 H), 4.18 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.15 – 7.29 (m, 2 H), 7.64 – 7.71 (m, 1 H), 8.32 – 8.38 (m, 1 H), 8.52 – 8.59 (m, 1 H), 8.73 – 8.77 (m, 1 H)

化合物 1 O 8

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.02 (s, 6 H), 1.57 – 1.67 (m, 2 H), 1.75 – 1.84 (m, 1 H), 2.69 (s, 3 H), 3.58 – 3.68 (m, 1 H), 3.91 – 4.00 (m, 2 H), 4.08 – 4.16 (m, 1 H), 4.21 (d, J=16.1 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.05 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.15 – 8.22 (m, 1 H), 8.29 – 8.35 (m, 1 H), 8.68 – 8.72 (m, 1 H), 8.76 – 8.80 (m, 1 H), 8.83 – 8.87 (m, 1 H)

化合物 1 1 2

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.85 – 0.98 (m, 6 H), 1.41 – 1.48 (m, 2 H), 1.62 – 1.76 (m, 1 H), 3.49 – 3.58 (m, 1 H), 3.80 – 3.91 (m, 2 H), 3.98 – 4.05 (m, 1 H), 4.11 (d, J=15.7 Hz, 1 H), 6.36 – 6.64 (m, 1 H), 7.52 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.09 – 8.24 (m, 2 H), 8.53 – 8.58 (m, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.65 – 8.69 (m, 1 H)

化合物 1 1 4

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.94 – 0.97 (m, 4 H), 0.97 – 1.03 (m, 6 H), 1.46 – 1.53 (m, 1 H), 1.69 – 1.83 (m, 2 H), 1.96 – 2.03 (m, 1 H), 3.54 – 3.61 (m, 1 H), 3.90 – 4.00 (m, 2 H), 4.04 – 4.18 (m, 2 H), 7.08 (d, J=8.3 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 7.86 – 7.93 (

m, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H), 8.29 – 8.36 (m, 1 H), 8.39 – 8.43 (m, 1 H), 8.71 – 8.76 (m, 1 H)

化合物 1 4 8

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.22 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H), 3.24 (s, 3 H), 3.60 (dd, J=9.1, 6.2 Hz, 1 H), 3.96 (dd, J=9.9, 6.2 Hz, 1 H), 4.02 – 4.10 (m, 1 H), 4.26 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.45 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 7.66 (d, J=9.1 Hz, 1 H), 8.41 – 8.47 (m, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 8.69 (br. s., 1 H), 8.70 – 8.73 (m, 1 H)

化合物 1 5 2

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.11 – 0.24 (m, 2 H), 0.49 – 0.61 (m, 2 H), 0.65 – 0.76 (m, 1 H), 1.63 – 1.75 (m, 2 H), 3.94 – 4.04 (m, 2 H), 4.04 – 4.10 (m, 1 H), 4.14 – 4.20 (m, 1 H), 4.21 – 4.29 (m, 1 H), 7.06 (dd, J=5.4, 1.7 Hz, 1 H), 7.71 (dd, J=9.5, 1.7 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.74 (br. s., 1 H)

化合物 1 5 5

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.59 – 1.72 (m, 1 H), 1.74 – 1.88 (m, 1 H), 3.90 (dd, J=8.5, 6.8 Hz, 1 H), 4.01 – 4.17 (m, 2 H), 4.18 – 4.24 (m, 1 H), 4.25 – 4.32 (m, 1 H), 4.62 – 4.78 (m, 1 H), 7.28 (d, J=5.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1 H), 8.36 – 8.42 (m, 1 H), 8.44 – 8.50 (m, 2 H), 8.72 – 8.80 (m, 2 H)

化合物 1 6 1

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.98 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.32 – 1.48 (m, 2 H), 1.54 – 1.63 (m, 1 H), 1.80 – 1.89 (m, 1 H), 3.73 – 3.84 (m, 2 H), 4.04 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 4.20 – 4.28 (m, 2 H), 7.23 – 7.25 (m, 1 H), 8.40 – 8.44 (m, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 8.51 (s, 2 H), 8.86 (br. s., 1 H)

化合物 1 9 3

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68 – 0.72 (m, 2 H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.01 – 1.05 (m, 2 H), 1.79 – 1.86 (m, 1 H), 2.14 – 2.22 (m, 1 H), 3.61 – 3.67 (m, 1 H), 3.77 – 3.88 (m, 2 H), 4.05 (dd, J = 10.7, 9.5 Hz, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 7.22 – 7.25 (m, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 8.40 – 8.45 (m, 2 H), 9.10 (br. s., 1 H)

化合物 1 9 5

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.66 – 0.74 (m, 2 H), 0.88 (d, J = 7.0 Hz, 3 H), 0.95 – 1.08 (m, 5 H), 1.76 – 1.88 (m, 1 H), 2.10 – 2.23 (m, 1 H), 3.74 – 3.92 (m, 2 H), 3.99 – 4.19 (m, 3 H), 6.98 – 7.06 (m, 1 H), 8.15 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.21 – 8.28 (m, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 8.94 (br. s., 1 H)

化合物 2 4 8

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.25 – 1.32 (m, 1 H), 1.36 – 1.42 (m, 1 H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 1.90 – 1.96 (m, 1 H), 3.81 – 3.86 (m, 1 H), 3.87 – 3.92 (m, 1 H), 4.00 – 4.17 (m, 5 H), 7.05 (dd, J = 5.4, 2.1 Hz, 1 H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.25 – 8.28 (m, 1 H), 8.32 (s, 2 H), 8.95 – 8.99 (m, 1 H)

化合物 2 4 9

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.68 – 0.73 (m, 2 H), 0.86 (d, J = 6.6 Hz, 3 H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.01 – 1.05 (m, 2 H), 1.22 – 1.33 (m, 1 H), 1.35 – 1.45 (m, 1 H), 1.76 – 1.87 (m, 1 H), 1.89 – 1.98 (m, 1 H), 3.80 – 3.87 (m, 1 H), 3.88 – 3.93 (m, 1 H), 3.99 – 4.18 (m, 3 H), 7.01 – 7.06 (m, 1 H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 8.23 – 8.29 (m, 1 H), 8.38 (s, 2 H), 8.95 (br. s., 1 H)

化合物 2 5 0

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.84 – 0.91 (m, 5 H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3 H), 1.09 – 1.14 (m, 2 H), 1.25 – 1.33 (m, 1 H), 1.36 – 1.4

2 (m, 1 H), 1.44 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.88 – 1.94 (m, 2 H), 3.83 (dd, J=10.5, 6.4 Hz, 1 H), 3.91 – 3.96 (m, 1 H), 3.96 – 4.00 (m, 1 H), 4.03 – 4.07 (m, 1 H), 4.10 (q, J=6.7 Hz, 2 H), 4.23 – 4.30 (m, 1 H), 6.71 – 6.75 (m, 1 H), 7.93 – 7.98 (m, 1 H), 8.03 – 8.06 (m, 1 H), 8.31 (s, 2 H)

化合物 251

¹H NMR (600 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 0.57 – 0.63 (m, 2 H), 0.69 – 0.74 (m, 2 H), 0.76 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.87 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 0.90 – 0.95 (m, 2 H), 0.95 – 1.00 (m, 2 H), 1.14 – 1.23 (m, 1 H), 1.25 – 1.34 (m, 1 H), 1.69 – 1.76 (m, 1 H), 1.76 – 1.85 (m, 2 H), 3.72 (dd, J=10.7, 6.6 Hz, 1 H), 3.79 – 3.85 (m, 1 H), 3.87 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 3.90 – 3.96 (m, 1 H), 4.14 (d, J=16.5 Hz, 1 H), 6.60 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1 H), 7.74 – 7.80 (m, 1 H), 7.97 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 8.28 (s, 2 H), 8.53 (br. s., 1 H)

試験例 1 [グリシン取り込み阻害実験]

グリシン取り込み実験は Neuron, 8, 927–935, 1992 に掲載された方法に従って行った。ヒト 1 型グリシントランスポーター (GlyT1) を発現した神経膠腫である T98G 細胞を用いた。T98G 細胞を 96 ウェルプレートに 2.0×10^4 個/ウェルにて播種し、炭酸ガスインキュベーター内にて一晩培養した。被検物質は 100% DMSO 溶液に溶解したのち、150 mM 塩化ナトリウム、1 mM 塩化カルシウム、5 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM グルコースおよび 0.2% ウシ血清アルブミンを含む 10 mM HEPES 緩衝液 (pH 7.4) に溶解させた。細胞培養用培地を除去した後、被検物質を 10 分間前処置した。その後、被検物質および [³H] グリシン (最終濃度 250 nM) を細胞に添加し、室温にて 15 分間反応させた。反応終了後、マニーホールドにて細胞外液を吸引し、細胞外に存在する余分な標識グリシンを除去したのち、0.5 M の水酸化ナトリウム水溶液にて細胞を溶解した。細胞内に存在するグリシン

量は、細胞溶解液中の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定することにより求めた。10 μ MのALX5407存在下におけるグリシン取り込み量を非特異的取り込みとし、10 μ MのALX5407非存在下の総取り込み量から非特異的取り込み量を差し引いたものを特異的取り込み量とした。また、被検物質の10⁻⁹～10⁻⁵M濃度での抑制曲線からグリシン取り込み阻害活性（IC₅₀値）を算出した。

[0137] なおALX5407はN-[(3R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イルオキシ)-3-(4-フルオロフェニル)プロピル]-N-メチルグリシンHCl塩である。

[0138] 本発明における実施例化合物のIC₅₀値はすべて10 μ M未満であった。具体的に例示すると、化合物8のIC₅₀値は0.66 μ M、化合物11のIC₅₀値は0.089 μ M、化合物12のIC₅₀値は0.071 μ M、化合物13のIC₅₀値は0.074 μ M、化合物54のIC₅₀値は0.80 μ M、化合物61のIC₅₀値は0.053 μ M、また化合物62のIC₅₀値は0.033 μ M、化合物93のIC₅₀値は0.054 μ M、化合物98のIC₅₀値は0.26 μ M、化合物103のIC₅₀値は0.23 μ M、化合物104のIC₅₀値は0.24 μ M、化合物148のIC₅₀値は0.075 μ M、化合物152のIC₅₀値は0.043 μ M、化合物165のIC₅₀値は0.15 μ M、化合物186のIC₅₀値は0.045 μ M、化合物188のIC₅₀値は0.60 μ M、化合物193のIC₅₀値は0.022 μ M、化合物220のIC₅₀値は0.017 μ M、化合物248のIC₅₀値は0.016 μ M、化合物249のIC₅₀値は0.018 μ M、また化合物250のIC₅₀値は0.024 μ Mであった。

産業上の利用可能性

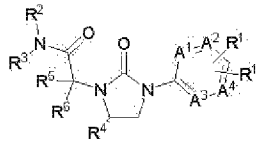
[0139] 本発明化合物はグリシントランスポーター（GlyT1）阻害活性を有し、従って、グリシントランスポーターに関連する疾患、具体的には、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害（全般性不安障害、パニック障害、強迫性障害、社会不安障害、外傷後ストレス障害、特定

の恐怖症、急性ストレス障害等）、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害等の予防又は治療に有効である。

請求の範囲

[請求項1] 式 [I]

[化2]



(式中、

R^1 、及び $R^{1'}$ は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、又は式 $CONR^7R^8$ (R^7 、及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す) を示し、

R^2 は、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 は、フェニル基（該フェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い）、及び式 $-SO_2NR^9R^{10}$ (R^9 、及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す) から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されても良い）、又はヘテロアリール基若しくは二環ヘテロアリール基（該各ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルカノイル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されても良い) を示し、

R^4 は、 C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、1～3 個のハロゲン原

子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、又はフェニル基で置換されても良い)、 C_{3-6} シクロアルキル基、又はフェニル基を示し、 R^5 、及び R^6 は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示し、

A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 は、同一又は異なって、式CH、又は窒素原子を示し、但し、 A^1 、 A^2 、 A^3 、及び A^4 の1又は2個は窒素原子を示す。)で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項2]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキル基、シアノ基、ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い)、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、又は式 $CONR^7R^8$ (R^7 、及び R^8 は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す)であり、

$R^{1'}$ が、水素原子であり、

R^3 が、フェニル基(該フェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ハロ C_{1-6} アルキル基、ハロ C_{1-6} アルコキシ基、ハロ C_{1-6} アルキルスルファニル基、フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、 C_{1-6} アルキル基で置換されても良い)、及び式 $SO_2NR^9R^{10}$ (R^9 、及び R^{10} は、同一又は異なって、水素原子、又は C_{1-6} アルキル基を示す)から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い)、又はヘテロアリール基(該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1~3個の置換基で置換されても良い)であり、

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基(該 C_{1-6} アルキル基は、 C_{3-6} シクロアルキル基、又はフェニル基で置換されても良い)、又はフェニル基である請求項1に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[請求項3]

R^4 が、1~3個のハロゲン原子で置換されてもよい C_{1-6} アルキル基

- である請求項 1 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- R⁴が、C¹⁻⁶アルキル基である請求項 1 又は 2 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- R²が、水素原子であり、
- R⁵、及び R⁶が、共に水素原子である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- R⁵、及び R⁶が、共に水素原子である請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- R¹が、ハロゲン原子、C¹⁻⁶アルコキシ基、ハロC¹⁻⁶アルキル基、シアノ基、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、C¹⁻⁶アルキル基で置換されても良い）、C¹⁻⁶アルキル基、C¹⁻⁶アルキルアミノ基、又は式CONR⁷R⁸（R⁷、及びR⁸は、同一又は異なって、水素原子、又はC¹⁻⁶アルキル基を示す）であり、
- R¹が、水素原子である請求項 5 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- R¹が、ハロゲン原子、C¹⁻⁶アルコキシ基、ハロC¹⁻⁶アルキル基、C¹⁻⁶アルキル基、又はC³⁻⁶シクロアルキル基であり、
- R¹が、水素原子、ハロゲン原子、C¹⁻⁶アルコキシ基、ハロC¹⁻⁶アルキル基、C¹⁻⁶アルキル基、又はC³⁻⁶シクロアルキル基である請求項 1、及び 3 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- R¹はパラ位に結合している請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- A¹、A²、A³及びA⁴のいずれか 1 個が窒素原子であるか、又はA¹及びA³が共に窒素原子である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- A¹が、窒素原子であり、
- A²、及びA⁴が、共に式CHであり、
- A³が、式CH、又は窒素原子である請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

- [請求項11] R^3 が、ヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルカノイル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）である請求項1、及び3～10のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項12] R^3 が、ピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルカノイル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）である請求項1、及び3～10のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項13] R^3 が、ピリジル基（該ピリジル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、及びハロ C_{1-6} アルキル基から選ばれる1～3個の置換基で置換されても良い）である請求項1、及び3～10のいずれか1項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。
- [請求項14] 2-[(5S)-3-(5-メトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド
2-[(5S)-3-(5-エチルピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド
2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド
N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド
2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-エチルピリジン-2-イル)アセトアミド
2-[(5S)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイ

ミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]
アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-
-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン
-2-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-2-オキソ-5-(プロパ
ン-2-イル)-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾ
リジン-1-イル}アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2
-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジ
ン-2-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イ
ル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトア
ミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イ
ル)-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-
1-イル}アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロ
パン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピ
リジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-シクロプロピルピリミ
ジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル
]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2
-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イ
ル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2
-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセ

トアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-
-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-エチルピリジン-2-イル)アセ
トアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル
]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾ
リジン-1-イル}アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5R)-3-(5-クロロピリミジン-2-イ
ル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}
アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロ
プロピル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]
イミダゾリジン-1-イル}アセトアミド

2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオ
ロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフ
ルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピ
ル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピ
リジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-3-(5-フルオロピリミジン-2-
イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)
ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオ
ロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロ
メチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5R)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロ
ピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)
ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5R)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5R)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-5-[(1S)-1-フルオロプロピル]-2-オキソイミダゾリジン-1-イル}アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-2-オキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(4-クロロピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)イミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-

-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

N-(5-クロロピリジン-2-イル)-2-{(5S)-2-オキソ-5-プロピル-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}アセトアミド

N-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-{(5S)-2-オキソ-5-プロピル-3-[5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}アセトアミド

N-(5-クロロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-[(5S)-3-(5-クロロピリミジン-2-イル)-2-オキソ-5-プロピルイミダゾリジン-1-イル]アセトアミド

2-{(5S)-2-オキソ-5-(プロパン-2-イル)-3-[5-(プロパン-2-イルオキシ)ピリミジン-2-イル]イミダゾリジン-1-イル}-N-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-クロロピリジン-2-イル)アセトアミド

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-エトキシピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド、及び

2-[(5S)-5-[(2S)-ブタン-2-イル]-3-(5-シクロプロピルピリミジン-2-イル)-2-オキソイミダゾリジン-1-イル]-N-(4-シクロプロピルピリジン-2-イル)アセトアミド

からなる群から選択される、

請求項 1 に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

- [請求項15] 請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、医薬組成物。
- [請求項16] 請求項 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含む、統合失調症、アルツハイマー病、認知機能障害、認知症、不安障害、うつ病、薬物依存、痙攣、振戦、疼痛、パーキンソン病、注意欠陥・多動性障害、双極性障害、摂食障害、又は睡眠障害の疾患の予防剤又は治療剤。