

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2015 年 6 月 4 日(04.06.2015)



(10) 国際公開番号
WO 2015/079692 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 207/273 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/423 (2006.01) C07D 209/54 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) C07D 417/12 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) C12N 15/09 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2014/005933

(22) 国際出願日: 2014 年 11 月 27 日(27.11.2014)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2013-245502 2013 年 11 月 28 日(28.11.2013) JP

(71) 出願人: 杏林製薬株式会社(KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018311 東京都千代田区神田駿河台四丁目 6 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 高橋 裕保(TAKAHASHI, Hiroyasu); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社創薬研究所内 Tochigi (JP).
齋藤 佳史(SAITO, Yoshifumi); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株

式会社創薬研究所内 Tochigi (JP). 津田 浩輔(TSUDA, Kosuke); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社創薬研究所内 Tochigi (JP). 柴崎 光人(SHIBASAKI, Mitsuhito); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 1 8 4 8 杏林製薬株式会社開発研究所内 Tochigi (JP). 大畠 康平(OHATA, Kohei); 〒3290114 栃木県下都賀郡野木町野木 2 3 9 9 - 1 杏林製薬株式会社創薬研究所内 Tochigi (JP).

(74) 代理人: 水野 勝文, 外(MIZUNO, Katsufumi et al.); 〒1000005 東京都千代田区丸の内 2 丁目 2 番 3 号 丸の内仲通りビル 7 2 1 Tokyo (JP).

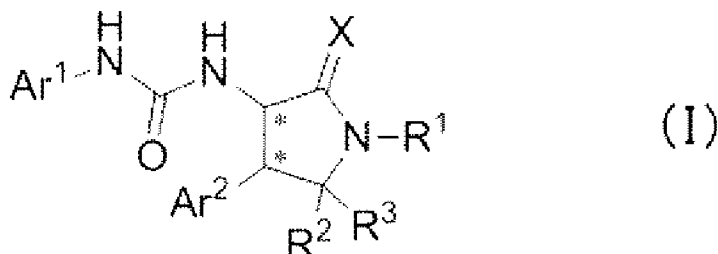
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG,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

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

[続葉有]

(54) Title: UREA DERIVATIVE OR PHARMACOLOGICALLY ACCEPTABLE SALT THEREOF

(54) 発明の名称: ウレア誘導体、またはその薬理学的に許容される塩



(57) Abstract: [Problem] To provide a compound having a formyl peptide receptor-like 1 (FPR1) agonist effect. [Solution] The present invention relates to a compound represented by general formula (I) or a pharmacologically acceptable salt thereof. The present invention also relates to a pharmaceutical composition which comprises the compound represented by general formula (I) or the pharmacologically acceptable salt thereof, and pharmaceutical use thereof.

(57) 要約: 【課題】ホルミルペプチドレセプター様 1 (FPR1) アゴニスト作用を有する化合物を提供する。【解決手段】一般式 (I) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩に関する。また、本発明は、一般式 (I) で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬品組成物およびその医薬用途にも関する。

WO 2015/079692 A1



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：ウレア誘導体、またはその薬理学的に許容される塩
技術分野

[0001] 本発明は、医薬品として有用なホルミルペプチドレセプター様1（以下、F P R L 1と訳すことがある）アゴニスト作用を有するウレア誘導体、またはその薬理学的に許容される塩、それを含有する医薬品組成物およびその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] F P R L 1 (F o r m y l p e p t i d e r e c e p t o r l i k e 1、別名：L i p o x i n A 4 R e c e p t o r、A L X R、F P R 2) は、M u r p h y らによってN-ホルミルペプチド受容体(F P R)のサブタイプとしてクローニングされたGタンパク共役受容体である（非特許文献1）。F P R L 1は、高濃度のf M L F (f o r m y l m e t h i o n i n e l e u c y l p h e n y l a l a n i n e p e p t i d e) による、カルシウム動員を仲介する受容体として発見された。

[0003] F P R L 1の発現は好中球、単球、Tリンパ球、樹状細胞などで確認されているが（非特許文献2）、生体内での役割については複雑であることから十分に解明されてはいない（非特許文献3）。しかしながら、F P R L 1欠損マウスを用いた足浮腫モデルおよび関節炎モデルにおいては反応が悪化することが認められていることから（非特許文献4）、F P R L 1は炎症の収束に寄与していると考えられる。

[0004] F P R L 1に作用するアゴニストとしては、内因性の脂質メディエーターであるL i p o x i n A 4 (L X A 4) およびR e s o l v i n D 1 (R v D 1)、ペプチドのW K Y M V mなどが報告されている（非特許文献5、6）。

[0005] F P R L 1アゴニストは、i n v i t r oにおいて、好中球の遊走能を低下させることができる（非特許文献7、8）。好中球は宿主防御を行って

いる一方で、血管損傷を引き起こして血管透過性の亢進、浮腫およびそれに続く走化性因子の放出を招き、炎症に寄与していることから（非特許文献9）、F P R L 1 アゴニストは抗炎症効果を示すと考えられる。

例えば、ペプチドのアゴニストは腸炎症（非特許文献10）、気道炎症（非特許文献11）、敗血症（非特許文献12）、がんモデル（非特許文献13）に対して抑制効果を示し、非ペプチドの低分子であるQ u i n C 1は、ブレオマイシン誘発肺炎症を抑制（非特許文献14）することが確認されている。

[0006] これらのことから、F P R L 1 は炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I Vレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害など、各種疾病の標的とみなすことができ、F P R L 1 アゴニストはそれら疾病に対する有望な治療薬になりえると考えられる。

[0007] これまでに、F P R L 1 アゴニスト活性を示す非ペプチドの低分子としては、例えばキナゾリノン類（非特許文献15）、ピラゾロン類（非特許文献16）、ベンズイミダゾール類（非特許文献17）、アミノアゾール類（特許文献1、2、3、4、5）、スピロ[2、4]ヘプタン類（特許文献6）、ピリダジノン類（非特許文献18）、シクロアルキルまたはシクロアルケニル-1、2-ジカルボン酸類（特許文献7）、ジヒドロナフタレン類（特許文献8）、ピロリジン-2、5-ジオン類（特許文献9）、フェニルウレア誘導体（特許文献10、11、12、13）（非特許文献19、20）などが知られている。

[0008] しかし、これら化合物は、本発明化合物とは基本化学構造式が異なっている。なお、これらの化合物は、本願請求項に含有されないことは言うまでもない。

先行技術文献

非特許文献

[0009] 非特許文献1: Murphy P. M., et al., 「The Journal of Biological Chemi

stry」, 1992年, 267巻, p. 7637-7643

非特許文献2: Gavins F. N. E, et al. , 「Trends in Pharmacological Sciences」, 2010年, 31巻, p. 266-276

非特許文献3: Cattaneo F., et al. , 「International Journal of Molecular Sciences」 2013年, 14 巻, 4号, p.7193-7230

非特許文献4: Dufton N, et al. , 「The Journal of Immunology」, 2010年, 184巻, p. 2611-2619

非特許文献4: Le Y, et al. , 「Trends in immunology」, 2002年, 23巻, 1号, p541-548

非特許文献5: Krishnamoorthy S, 「Proceedings of the National Academy of Sciences」, 2010年, 107巻, 4号, p. 1660-1665

非特許文献7: Li B. Q, et al. , 「Blood」, 2001年, 97巻, p. 2941-2947

非特許文献6: Sogawa Y, et al. , 「Immunology」, 2011年, 1416974161282_0 p. 441-450

非特許文献7: Summers C, et al. , 「Trends in Immunology」, 2010年, 31巻, p. 318-324

非特許文献8: Kim S. D, et al. , 「Experimental & Molecular Medicine」, 2013年, 13巻, 45号: e40.

非特許文献9: Tae Y. M, et al. , 「The Journal of Immunology」, 2012年, 188巻, p. 1799-808

非特許文献10: Kim S. D, et al. , 「The Journal of Immunology」, 2010年, 185 巻, p. 4302-4310

非特許文献13: Kim S. D, et al. , 「PLoS ONE」, 7巻, 1号: e30522.

非特許文献11: Min H. E, et al. , 「Acta Pharmacologica Sinica」 2011年, 32巻, p. 601-610

非特許文献12: Nanamori M, et al. , 「Molecular Pharmacology」, 2004年, 66巻, p. 1213-1222

非特許文献13: Burli R. W, et al. , 「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters」, 2006年, 16巻, p. 3713-3718

非特許文献14: Frohn M, et al. , 「Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters」, 2007年, 17巻, p. 6633-6637

非特許文献15: Cilibrizzi A, et al. , 「Journal of Medicinal Chemistry」, 2009年, 52巻, p. 5044-5057

非特許文献16: Kirpotina L. N, et al. , 「Molecular Pharmacology」, 2010年, 77巻, p. 159-170

非特許文献17: Schepetkin I. A, et al. , 「Molecular Pharmacology」, 2011年, 79巻, p. 77-90

特許文献

[0010] 特許文献1: 国際公開2009/077990号

特許文献2: 国際公開2009/077954号

特許文献3: 国際公開2010/143158号

特許文献4: 国際公開2012/077049号

特許文献5: 国際公開2012/077051号

特許文献6: 国際公開2012/066488号

特許文献7: 国際公開2011/163502号

特許文献8: 国際公開2012/125305号

特許文献9: US130018067号

特許文献10: 国際公開2005/047899号

特許文献11: 国際公開2012/074785号

特許文献12: 国際公開2012/109544号

特許文献13: 国際公開2013/062947号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 現在、上述した種々の病態に対する予防及び治療薬として、優れたFPR1アゴニスト作用を有し、十分に満足できる医薬品となり得る化合物は見

出されていない。

[0012] 本発明の目的は、F P R L 1 アゴニスト作用を有する化合物を提供することにある。

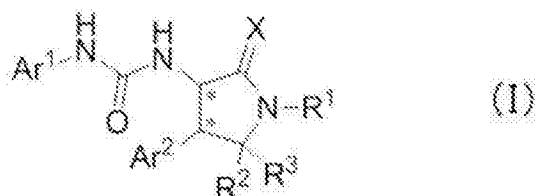
課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記一般式 (I) で表されるウレア化合物（以下、化合物 (I) という場合もある）、またはその薬理学的に許容される塩が強力な F P R L 1 アゴニスト作用を有し、医薬として十分に満足できるものであることを見出し、本発明を完成した。

[0014] 即ち、本発明は、以下の通りである。

[0015] [1] 一般式 (I) :

[化1]



[式 (I) 中、A r ¹ は、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基、置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基、または置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基であり；

A r ² は、置換基を有しても良いフェニル基（ただし、置換基がハロゲン原子だけのフェニル基は除く）、置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基、置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基、または置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基であり；

Xは、以下のa)、b)およびc)：

- a) 酸素原子または硫黄原子
- b) N R ⁴
- c) N O R ⁴

からなる群から選択される基であり、Xがb) またはc) である場合、 R^4 は、水素原子、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い複素環基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

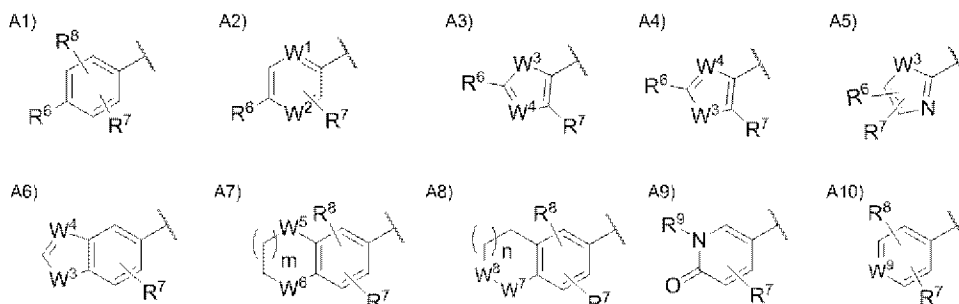
R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^2 と R^3 が一緒になった $C_2 \sim C_6$ アルキレン基であり；

*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。] で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[2] 式(1) 中、 A_{r^2} が、以下のA1)、A2)、A3)、A4)、A5)、A6)、A7)、A8)、A9) およびA10)：

[化2]



からなる群から選択される基であり；

A_{r^2} がA2) である場合、 W^1 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいCHまたは窒素原子であり；

A_{r^2} がA2) である場合、 W^2 は、CHまたは窒素原子であり；

A_{r^2} がA3)、A4)、A5) またはA6) である場合、 W^3 は、酸素原子、硫黄原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHであり；

A_{r^2} がA3)、A4) またはA6) である場合、 W^4 は、CHまたは窒素原子であり； A_{r^2} がA7) である場合、 W^5 は、 CH_2 、酸素原子または硫黄原子

子であり；

A_{r^2} がA 7)である場合、 W^6 は、 $C=O$ 、 CH_2 、 CF_2 、 $CHOH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNH、SO、 SO_2 、酸素原子または硫黄原子であり；

A_{r^2} がA 8)である場合、 W^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHまたは $C=O$ であり；

A_{r^2} がA 8)である場合、 W^8 は、 W^7 が $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHのときは、 $C=O$ 、 W^7 が $C=O$ のときは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHであり；

A_{r^2} がA 10)である場合、 W^9 は、窒素原子または $N=O$ であり；

A_{r^2} がA 1)、A 2)、A 3)、A 4)またはA 5)である場合、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い複素環基、 $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；
 A_{r^2} がA 1)、A 2)、A 3)、A 4)、A 5)、A 6)、A 7)、A 8)、A 9)またはA 10)である場合、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキコキシ基であり；
 A_{r^2} がA 1)、A 7)、A 8)またはA 10)である場合、 R^8 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

$A r^2$ がA 9)である場合、 R^9 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり； $A r^2$ がA 7)である場合、 m は0または1であり；

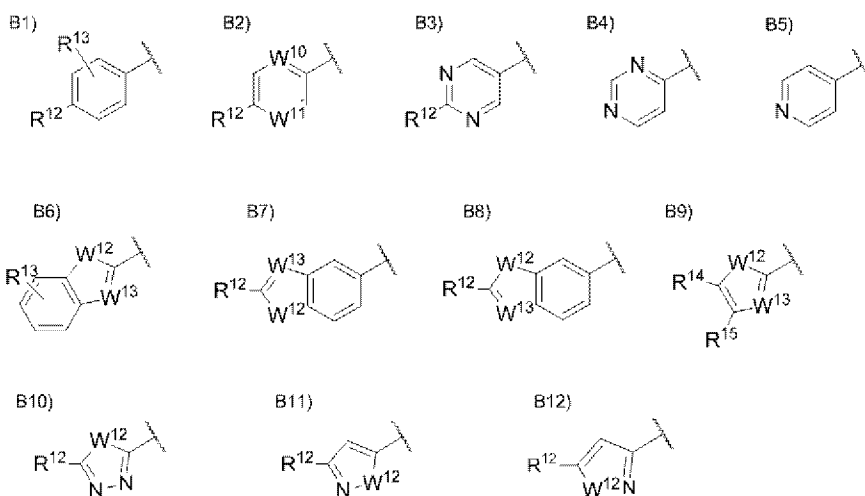
$A r^2$ がA 8)である場合、 n は0または1であり；

ただし、 $A r^2$ がA 1)である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、[1]記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[3] 式(1)中、 $A r^1$ が、以下のB 1)、B 2)、B 3)、B 4)、B 5)、B 6)、B 7)、B 8)、B 9)、B 10)、B 11) およびB 12)

:

[化3]



からなる群から選択される基であり；

$A r^1$ が、B 2)、B 3)、B 7)、B 8)、B 10)、B 11) またはB 12)である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニ

ル基、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、アリールオキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

Ar^1 が、B 1) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルコキシ基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、置換基を有しても良い $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、アリールオキシ基、置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であるか、または R^{12} と R^{13} が一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ アルキレン基または、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキレンジオキシ基を形成してもよく；

Ar^1 が、B 6) である場合、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であり； Ar^1 が、B 9) である場合、 R^{14} 、 R^{15} は、独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$

アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり；

$A r^1$ が、B 2) である場合、 W^{10} および W^{11} は、一方が窒素原子であり、他方がC Hまたは窒素原子であり；

$A r^1$ が、B 6)、B 7)、B 8)、B 9)、B 10)、B 11) またはB 12) である場合、 W^{12} は、酸素原子、硫黄原子、または $N-R^{16}$ であり、 W^{12} が $N-R^{16}$ である場合、 R^{16} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり； $A r^1$ が、B 6)、B 7)、B 8)、またはB 9) である場合、 W^{13} は、C Hまたは窒素原子である、[2] 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[4] $A r^2$ が、A 1)、A 2)、A 3)、A 4)、またはA 5) である場合、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い複素環基、 $-CO-NR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ である場合、 R^{10} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

$A r^2$ が、A 1)、A 2)、A 3)、A 4)、A 5)、A 6)、A 7)、A 8)、A 9) またはA 10) である場合、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり；

$A r^2$ が、A 1)、A 7)、A 8) またはA 10) である場合、 R^8 は、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

$A r^2$ が、A 9) である場合、 R^9 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

ただし、 $A r^2$ がA 1) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、[3] 記載の化合物、またはその

薬理学的に許容される塩。

[5] R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アミノスルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い芳香族ヘテロ環 $C_1 \sim C_3$ アルキル基または置換基を有しても良いフェニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または R^2 と R^3 が一緒になった $C_2 \sim C_6$ アルキレン基であり；

A_{r^1} が、B 2)、B 3)、B 7)、B 8)、B 10)、B 11) または B 12) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、アリーールオキシ基、置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ である場合、 R^{10} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

A_{r^1} が、B 1) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキ

ルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、アリールオキシ基、置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ である場合、 R^{10} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{12} と R^{13} が一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基または、 $C_1 \sim C_2$ アルキレンジオキシ基を形成しており；

Xは、以下のa)、b)およびc)：

a) 酸素原子

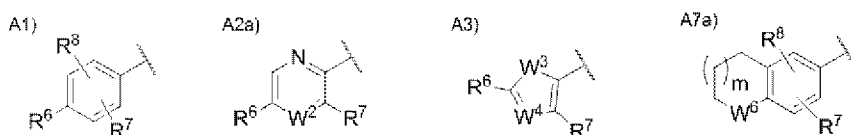
b) NR^4

c) NOR^4

からなる群から選択される基であり、Xがb)またはc)である場合、 R^4 は、水素原子、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、フェニル基、複素環基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基である、[4]記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[6] 式(1)中、 Ar^2 がA1)、A2a)、A3)およびA7a)：

[化4]



からなる群から選択される基であり；

Ar^2 がA2a)である場合、 W^2 は、[2]において Ar^2 がA2)である場合について定義したものと同義であり、

Ar^2 がA3)である場合、 W^4 は、[2]において Ar^2 がA3)である場合について定義したものと同義であり、

Ar^2 がA7a)である場合、 W^6 は、[2]において Ar^2 がA7)である場

合について定義したものと同義であり、

A_{r^2} がA 1)、A 2a)、A 3) またはA 7a) である場合、 R^7 は、[4] において A_{r^2} がA 1)、A 2)、A 3) またはA 7) である場合について定義したものと同義であり、

A_{r^2} がA 1) またはA 7a) である場合、 R^8 は、[4] において A_{r^2} がA 1) またはA 7) である場合について定義したものと同義であり、

A_{r^2} がA 7a) である場合、 m は、[2] において A_{r^2} がA 7) である場合について定義したものと同義であり、

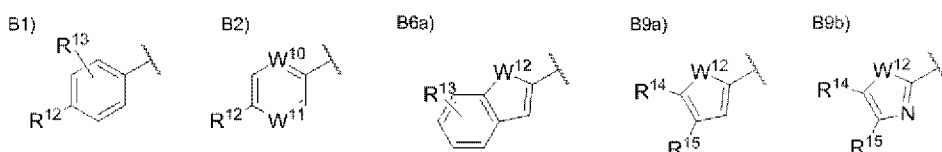
A_{r^2} がA 1)、A 2a)、またはA 3) である場合、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ である場合、 R^{10} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アシル基であり、 R^{11} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよく；

A_{r^2} がA 3) である場合、 W^3 は、酸素原子または硫黄原子であり；

ただし、 A_{r^2} がA 1) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、[5] 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[7] 式(1) 中、 A_{r^1} がB 1)、B 2)、B 6a)、B 9a) およびB 9b) :

[化5]



からなる群から選択される基であり；

A^{r1}がB 6 a) である場合、R¹³は、[3]においてA^{r1}がB 6) である場合について定義したものと同義であり；

A^{r1}がB 9 a) またはB 9 b) である場合、R¹⁴、R¹⁵は、[3]においてA^{r1}がB 9) である場合について定義したものと同義であり；

A^{r1}がB 2) である場合、W¹⁰、W¹¹は、[3]においてA^{r1}がB 2) である場合について定義したものと同義であり；A^{r1}がB 2) である場合、R¹²は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₃～C₆シクロアルキル基、C₃～C₆シクロアルコキシ基、C₁～C₆アシル基、C₂～C₆アルケニル基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルファニル基、C₁～C₆アルキルスルフィニル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、-CONR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰R¹¹、アリーロキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であり、R¹²が-CONR¹⁰R¹¹または-NR¹⁰R¹¹であるとき、R¹⁰は水素原子、C₁～C₆アルキル基、またはC₁～C₆アシル基であり、R¹¹は、水素原子、またはC₁～C₆アルキル基であるか、またはR¹⁰とR¹¹が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよく；

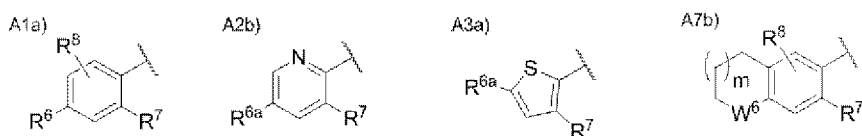
A^{r1}がB 1) である場合、R¹²は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、C₁～C₆アルキル基、ハロC₁～C₆アルキル基、ヒドロキシC₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルコキシ基、C₃～C₆シクロアルキル基、C₃～C₆シクロアルコキシ基、C₁～C₆アシル基、C₂～C₆アルケニル基、C₁～C₆アルコキシカルボニル基、C₁～C₆アルキルスルファニル基、C₁～C₆アルキルスルフィニル基、C₁～C₆アルキルスルホニル基、-CONR¹⁰R¹¹、-NR¹⁰R¹¹、アリーロキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であり、R¹²が-CONR¹⁰R¹¹または-NR¹⁰R¹¹であるとき、R¹⁰は水素原子、C₁～C₆アルキル基、またはC₁～C₆アシル基であり、R¹¹は水素原子、またはC₁～C₆アルキル基であるか、またはR¹⁰とR¹¹が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル

基を形成してもよく、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{12} と R^{13} が一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基または、 $C_1 \sim C_2$ アルキレンジオキシ基を形成してもよく；

$A r^1$ がB 6 a)、B 9 a) またはB 9 b) である場合、 W^{12} は、酸素原子または硫黄原子である、[6] 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[8] 式 (1) 中、 $A r^2$ がA 1 a)、A 2 b)、A 3 a) およびA 7 b)：

[化6]



からなる群から選択される基であり；

$A r^2$ がA 1 a) である場合、 R^6 は、[6] において $A r^2$ がA 1) である場合について定義したものと同義であり；

$A r^2$ がA 1 a) またはA 7 b) である場合、 R^8 は、[4] において $A r^2$ がA 1) またはA 7) である場合について定義したものと同義であり；

$A r^2$ がA 7 b) である場合、 m は、[2] において $A r^2$ がA 7) である場合について定義したものと同義であり；

； R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、カルボキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基、カルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基、モノ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基またはジ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

X がb) またはc) である場合、 R^4 は、水素原子、ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

$A r^2$ がA 2 b) またはA 3 a) である場合、 R^{6a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基

であり；

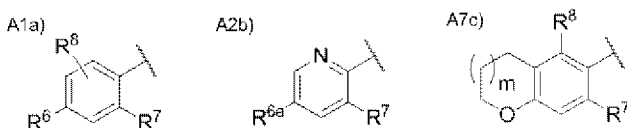
$A r^2$ がA 1 a)、A 2 b)、A 3 a) またはA 7 b) である場合、 R^7 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

$A r^2$ がA 7 b) である場合、 W^6 は、 $C=O$ 、 CH_2 、 CF_2 、 $CHOH$ または酸素原子であり；

ただし、 $A r^1$ がA 1 a) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、[7] 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[9] 式(1) 中、 $A r^2$ がA 1 a)、A 2 b) およびA 7 c)：

[化7]



からなる群から選択される基であり；

$A r^2$ がA 2 b) である場合、 R^{6a} は[8] において $A r^2$ がA 2 b) である場合について定義したものと同義であり；

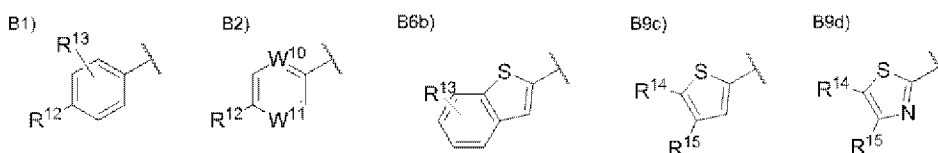
$A r^2$ がA 1 a) またはA 7 c) である場合、 R^8 は、[4] において $A r^2$ がA 1) またはA 7) である場合について定義したものと同義であり；

$A r^2$ がA 7 c) である場合、 m は[8] において $A r^2$ がA 7 b) である場合について定義したものと同義であり； $A r^2$ がA 1 a) である場合、 R^6 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基または $-CONR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アシル基であり、 R^{11} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよく、； $A r^2$ がA 1 a)、A 2 b) またはA 7 c) である場合、 R^7 は、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

ただし、 $A r^2$ がA 1 a) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、[8] 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[1 0] 式 (I) 中、 $A r^1$ がB 1) 、B 2) , B 6 b) 、B 9 c) およびB 9 d) :

[化8]



からなる群から選択される基であり ;

R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基またはヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり ;

$A r^1$ がB 1) またはB 2) である場合、 R^{12} は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり ;

$A r^1$ がB 1) またはB 6 b) である場合、 R^{13} は、水素原子、ヒドロキシ基、フッ素原子または塩素原子であり ;

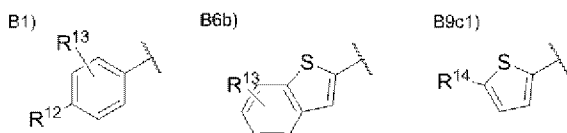
$A r^1$ がB 9 c) またはB 9 d) である場合、 R^{14} は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、メトキシ基またはエトキシ基であり ;

$A r^1$ がB 9 c) またはB 9 d) である場合、 R^{15} は、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり ;

$A r^1$ がB 2) である場合、 W^{10} 、 W^{11} は、一方がNであり、もう片方がCHである、[9] 記載の化合物、または薬理学的に許容される塩。

[1 1] 式 (I) 中、 $A r^1$ がB 1) 、B 6 b) およびB 9 c 1) :

[化9]



からなる群から選択される基であり ;

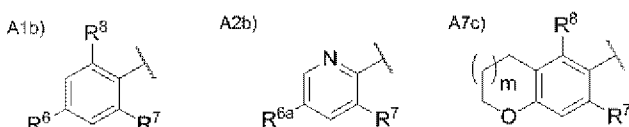
A r¹がB 1) である場合、R¹²は [1 0] においてA r¹がB 1) である場合について定義したものと同義であり；

A r¹がB 1) またはB 6 b) である場合、R¹³は [1 0] においてA r¹がB 1) またはB 6 b) である場合について定義したものと同義であり；

A r¹がB 9 c 1) である場合、R¹⁴は [1 0] においてA r¹がB 9 c) である場合について定義したものと同義である、[1 0] 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[1 2] 式 (1) 中、A r²がA 1 b) 、A 2 b) およびA 7 c) ；

[化10]



からなる群から選択される基であり；A r²がA 2 b) である場合、R^{6a}は [8] においてA r²がA 2 b) である場合に定義したものと同義であり、

A r²がA 7 c) である場合、mは [8] においてA r²がA 7 b) である場合に定義したものと同義であり、

A r²がA 1 b) である場合、R⁶は、シアノ基、エチル基またはC 1 ～C 3 アルコキシ基であり；

R⁷は、フッ素原子または塩素原子であり；

A r²がA 1 b) またはA 7 c) である場合、R⁸は、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはC₁～C₃アルキル基である、[1 1] 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[1 3] 式 (1) で表される化合物が、

(一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S* , 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(一) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 S* , 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(一) - 1 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) - 3 - [(3 S* , 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

、

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシ-2-メチルフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフ

エニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (5-メトキシチオフェン-2-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メチルチオフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-メトキシフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (5-クロロチアゾール-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*)

－4－（2，6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル）－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（－）－1－（ベンゾ [b]チオフェン－2－イル）－3－[（3 S*，4 R*）－4－（2，6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル）－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（－）－1－[（3 S*，4 R*）－4－（2，6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル）－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－（5－メチルチオフェン－2－イル）ウレア、

（－）－1－（4－フルオロフェニル）－3－[（3 S*，4 R*，5 S*）－4－（4－メトキシフェニル）－5－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（－）－1－（4－フルオロフェニル）－3－[（3 S*，4 R*，5 R*）－4－（4－メトキシフェニル）－5－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（＋）－1－（4－クロロフェニル）－3－[（3 R*，4 S*）－2－オキソ－4－フェニルピロリジン－3－イル] ウレア、

（±）－トランス－1－（4－クロロフェニル）－3－[4－（4－メトキシフェニル）－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（±）－トランス－1－（4－フルオロフェニル）－3－[4－（4－メトキシフェニル）－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（±）－トランス－1－（4－クロロフェニル）－3－[4－（4－メトキシフェニル）－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル] ウレア、

（－）－1－[（3 S*，4 R*）－4－（2，6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル）－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－[4－（トリフルオロメトキシ）フェニル] ウレア、

（－）－1－[（3 S*，4 R*）－4－（2，6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル）－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－フェニルウレア、

（－）－1－[（3 S*，4 R*）－4－（2，6－ジフルオロ－4－メトキシ

シフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - エチル - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(±) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(+) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(-) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3

ーイル] ウレア、

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N - メチルアセトアミド、

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} プロピオン酸 (異性体 A)、

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N - メチルプロピオン酸アミド (異性体 A)、

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} プロピオン酸 (異性体 B)、

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N - メチルプロピオン酸アミド (異性体 B)、

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N, 2 - ジメチルプロピオン酸アミド、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア、

(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 1 - メトキシ - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(-) - 3, 5 - ジフルオロ - 4 - { (3 R*, 4 S*) - 4 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル } ベンズアミド、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2-フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル } ウレア、

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (2-ヒドロキシイミノ) - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ - 4 - メトキシ

フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4 - クロロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]ウレア、

(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]ウレア、

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ]ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (p - トリル) ウレア、または

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニルウレアである、[1] 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[14] [1] から [13] のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[15] [1] から [13] のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する F P R L 1 作動薬。

[16] [1] から [13] のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩を投与する炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I V レトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害の治療又は予防方法。

[17] 炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I V レトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオ

ン病、アミロイド症、免疫障害の治療又は予防のための医薬を製造するための〔１〕から〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩の使用。

〔１８〕炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、ＨＩＶレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害の予防または治療に使用するための、〔１〕から〔１３〕のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。

発明の効果

[0016] 化合物（１）、またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、ＦＰＲＬ１過剰発現細胞内へのカルシウム流入試験において、強力なアゴニスト活性を示した。また、化合物（１）及びその塩は、Lipopolysaccharide誘発によるマウス肺への好中球浸潤を強力に抑制した。また、化合物（１）及びその塩は、毒性も低く安全である。よって、本発明に係る化合物（１）またはその薬理学的に許容される塩は、炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、ＨＩＶレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害等の治療薬またはその予防薬として有用である。

[0017] さらにまた、本発明に係る化合物（１）またはその薬理学的に許容される塩は、ＦＰＲＬ１受容体に関与する種々の病態（例えば、ベーチェット病、スウィート病、全身エリテマトーデス（ＳＬＥ）、ウェゲナー肉芽腫、ウイルス感染、糖尿病、切断術、がん、細菌感染、物理的外傷、放射線被爆を含む物理的障害、血管収縮、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、鼻炎、ショック（内毒素性、出血性、外傷性、内臓虚血性、循環性）、関節リウマチ、痛風、乾癬、良性前立腺肥大、心筋虚血、心筋梗塞、脳損傷、肺疾患、ＣＯＰＤ、ＣＯＡＤ、ＣＯＬＤ、急性肺障害、急性呼吸促迫症候群、慢性気管支炎、肺気腫、喘息（アレルギー性、非アレルギー性）、嚢胞性肺線維症、腎症、腎糸球体疾患、潰瘍性大腸炎、ＩＢＤ、クローン病、歯周病、痛み、

アルツハイマー、エイズ、ぶどう膜炎緑内障、結膜炎、シェーグレン症候群、鼻炎など）の治療、予防又は抑制に対して高い有用性を有するものである。

発明を実施するための形態

- [0018] 本明細書における用語について説明する。
- [0019] 本明細書に示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。
- [0020] 本明細書に示される「置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基」の5員環芳香族複素環基とは、硫黄原子、酸素原子、窒素原子の中から選ばれた1～4個の原子を環内に含む5員環芳香族複素環基を意味する。5員環芳香族複素環基として、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、アゼピニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基等が挙げられる。
- [0021] 本明細書に示される「置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基」の6員環芳香族複素環基とは、1～4個の窒素原子を環内に含む6員環芳香族複素環基を意味する。6員環芳香族複素環基として、例えば、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が挙げられる。
- [0022] 本明細書に示される「置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基」の原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基とは、硫黄原子、酸素原子、窒素原子の中から選ばれた1～4個の原子を含む原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基を意味する。原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基として、例えば、ベンゾフラニル基、イソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、チアゾロピリジル基、オキサゾロピラジニル基等が挙げら

れる。

[0023] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基とは、炭素数1～6個の直鎖の又は分枝鎖のアルコキシ基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基として、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、イソブトキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、メトキシ基、エトキシ基が挙げられる。

[0024] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アルキル基」の $C_1 \sim C_6$ アルキル基とは、置換基を有してもよい炭素数1～6個の直鎖の又は分枝鎖のアルキル基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基として、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、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1、2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

[0025] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アシル基」の $C_1 \sim C_6$ アシル基とは、炭素原子1～6個を有する直鎖状または分岐鎖状の脂肪族カルボン酸から誘導されるアシル基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アシル基として、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、ペンタノイル基、ヘキサノイル基等が挙げられる。

[0026] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基」の $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基とは、炭素数1～6個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルスルファニル基又は炭素数3～6個の環状のアルキルスルファニル基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基として、例えば、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、プロピルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、ブチルスルファニル基、イソブチルスルファニル基、sec-ブチルスル

ファニル基、tert-ブチルスルファニル基、シクロプロピルスルファニル基、シクロブチルスルファニル基、シクロペンチルスルファニル基等が挙げられる。

[0027] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基」の $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基とは、炭素数1～6個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルスルフィニル基又は炭素数3～6個の環状のアルキルスルフィニル基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基として、例えば、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、イソブチルスルフィニル基、sec-ブチルスルフィニル基、tert-ブチルスルフィニル基、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基等が挙げられる。

[0028] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」の $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基とは、炭素数1～6個の直鎖若しくは分岐鎖のアルキルスルホニル基又は炭素数3～6個の環状のアルキルスルホニル基を意味する。。 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基として、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、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基等が挙げられる。

[0029] 本明細書に示される「置換基を有しても良い複素環基」の複素環基とは、硫黄原子、酸素原子、窒素原子の中から選ばれた1～4個の原子を含む5～7員複素環基を意味する。複素環基として、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、アゼピニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1、2、3-オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基

、ピラニル基、プリジル基、ピリダジニル基、プリミジニル基、ピラジニル基等の芳香族複素環基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリニル基、ジヒドロピラニル基、ジヒドロチオピラニル基、ジヒドロプリジル基等の不飽和複素環基、及びモルホリニル基、チオモルホリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基等の飽和複素環基が挙げられる。

なお、上記「複素環基」は他の環式基と縮環していてもよい。他の環式基と縮環している複素環基として、例えば、イソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、クロメニル基、クロマノニル基、キサンテニル基、フェノキサチイニル基、インドリジニル基、イソインドリジニル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、カルバゾリル基、カルボリニル基、アクリジニル基、イソインドリニル基等が挙げられる。

[0030] 本明細書中に示される「 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基」とは、環状構造中に1個以上の窒素原子を含み、さらに酸素原子または硫黄原子を有してもよい環式基の環を構成する炭素原子が4～10個である、単環式、二環式または三環式の非芳香族性のヘテロシクロアルキル基を意味する。例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基として、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基等が挙げられる。

[0031] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」、および「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」の $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基とは、炭素数3～6個の単環性飽和脂環式炭化水素基を意味する。 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基として、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0032] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基

」、および「 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基」の $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基とは、炭素数3～6個の環状のアルコキシ基を意味する。 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基としては、例えば、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0033] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」、および「 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」の $C_2 \sim C_6$ アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、直鎖または分岐鎖上の炭素数2～6個の不飽和炭化水素基を意味する。 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基として、例えば、ビニル基、2-プロペニル基、1-プロペニル基、3-プロペニル基、1-ブテン-1-イル基、1-ブテン-2-イル基、1-ブテン-3-イル基、1-ブテン-4-イル基、2-ブテン-1-イル基、2-ブテン-2-イル基、1-ペンテン-1-イル基、1-ペンテン-2-イル基、1-ペンテン-3-イル基、2-ペンテン-1-イル基、2-ペンテン-2-イル基、2-ペンテン-3-イル基、1-ヘキセン-1-イル基、1-ヘキセン-2-イル基、1-ヘキセン-3-イル基、2-メチル-1-プロペン-1-イル基等が挙げられる。

[0034] 本明細書中に示される「置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」の「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基」とは、少なくとも1個の三重結合を有する、直鎖または分岐鎖上の炭素数2～6個の不飽和炭化水素基を意味する。 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基として、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジニル基、1, 5-ヘキサジニル基等が挙げられる。

[0035] 本明細書に示される「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基」、および「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基」の $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基とは、炭素数1～6個の直鎖の又は分岐鎖のアルコキシカルボニル基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基として、例えば、メト

キシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、メトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基が挙げられる。

[0036] 本明細書中に示される「ハロC₁~C₆アルコキシ基」とは、1~5個の同種または異種のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆アルコキシ基を意味する。ハロC₁~C₆アルコキシ基として、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、2-フルオロエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、1, 1-ジフルオロエトキシ基、1, 2-ジフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエトキシ基、2, 2, 2-トリクロロエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、2-フルオロプロポキシ基、1-フルオロプロポキシ基、3, 3-ジフルオロプロポキシ基、2, 2-ジフルオロプロポキシ基、1, 1-ジフルオロプロポキシ基、4-フルオロブトキシ基、5-フルオロペントキシ基、6-フルオロヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0037] 本明細書中に示される「ヒドロキシC₁~C₆アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換されたC₁~C₆アルキル基を意味する。ヒドロキシC₁~C₆アルキル基として、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

[0038] 本明細書中に示される「C₁~C₂アルキレンジオキシ基」として、例えば、メチレンジオキシ基（-O-CH₂-O-）、エチレンジオキシ基（-O-CH₂CH₂-O-）等が挙げられる。

[0039] 本明細書に示される「 $C_2 \sim C_6$ アルキレン基」とは、炭素数2～6個の2価の直鎖または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖を意味する。 $C_2 \sim C_6$ アルキレン基として、例えば、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-C(CH_3)_2-(CH_2)_3-$ 等が挙げられる。好ましくは、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 等が挙げられる。

[0040] 本明細書に示される「 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基」とは、炭素数3～5個の2価の直鎖または分枝鎖状の飽和炭化水素鎖を意味する。 $C_3 \sim C_5$ アルキレン基として、例えば、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-CH(CH_3)-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_2-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(CH_2CH_3)-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)-CH(CH_3)-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-CH(CH_3)-(CH_2)_3-$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ 等が挙げられる。

[0041] 本明細書中に示される「アリールオキシ基」とは、炭素数6～14個の芳香族炭化水素アルコキシ基を意味する。アリールオキシ基として、例えば、フェニルオキシ基、インデニルオキシ基、ナフチルオキシ基、フェナンスレニルオキシ基、アントラセニルオキシ基等が挙げられる。

[0042] 本明細書に示される「カルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、カルボン酸で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。カルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基として、例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基、5-カルボキシペンチル基、6-カルボキシヘキシル基等が挙げられる。

[0043] 本明細書に示される「カルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、カルバモ

イル基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。カルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基として、例えば、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基、4-カルバモイルブチル基、5-カルバモイルペンチル基、6-カルバモイルヘキシル基等が挙げられる。

[0044] 本明細書に示される「モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、アミノ基の1個の水素原子が $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されたカルバモイル基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基として、例えば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、2-(N-メチルカルバモイル)エチル基、2-(N-エチルカルバモイル)エチル基、2-(N-プロピルカルバモイル)エチル基、3-(N-メチルカルバモイル)プロピル基、4-(N-エチルカルバモイル)ブチル基、5-(N-エチルカルバモイル)ペンチル基、6-(N-プロピルカルバモイル)ヘキシル基等が挙げられる。

[0045] 本明細書に示される「ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基」とは、アミノ基の2個の水素原子が $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されたカルバモイル基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を意味する。ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基として、例えば、N、N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルメチル基、2-(N、N-ジメチルカルバモイル)エチル基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)エチル基、2-(N-メチル-N-プロピルカルバモイル)エチル基、3-(N、N-ジメチルカルバモイル)プロピル基、4-(N、N-ジエチルカルバモイル)ブチル基、5-(N-エチル-N-プロピルカルバモイル)ペンチル基、6-(N、N-ジプロピルカルバモイル)ヘキシル基等が挙げられる。

[0046] 本明細書に示される「 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基」とは、アミノ基の1個または2個の水素原子が、炭素数1～6個の直鎖の又は分枝鎖のアルキル基で置

換されたアミノ基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基として、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基、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、*N*-エチル-*N*-プロピルアミノ基等が挙げられる。

[0047] 本明細書に示される「 $C_1 \sim C_6$ アシルアミノ基」とは、 $C_1 \sim C_6$ アシルで置換されたアミノ基を意味する。 $C_1 \sim C_6$ アシルアミノ基として、例えば、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられる。

[0048] 本明細書に示される「 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」とは、炭素数1～3個の直鎖の又は分枝鎖のアルキル基を意味する。 $C_1 \sim C_3$ アルキル基として、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

[0049] 本明細書に示される「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基」とは、炭素数1～3個の直鎖の又は分枝鎖のアルコキシ基を意味する。 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基として、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基が挙げられる。

[0050] 本明細書中に示される「ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基」とは、ヒドロキシ基で置換された炭素数1～4個の直鎖の又は分枝鎖のアルキル基を意味する。ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基として、例えば、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基等が挙げられる。

[0051] 本明細書に示される「カルボキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基」とは、カルボン酸で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味する。カルボキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基として、例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-カ

ルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基等が挙げられる。

[0052] 本明細書に示される「カルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基」とは、カルバモイル基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味する。カルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基として、例えば、カルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基等が挙げられる。

[0053] 本明細書に示される「モノ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基」とは、アミノ基の1個の水素原子が $C_1 \sim C_2$ アルキル基で置換されたカルバモイル基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味する。モノ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基として、例えば、N-メチルカルバモイルメチル基、N-エチルカルバモイルメチル基、2-(N-メチルカルバモイル)エチル基、2-(N-エチルカルバモイル)エチル基、3-(N-メチルカルバモイル)プロピル基等が挙げられる。

[0054] 本明細書に示される「ジ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基」とは、アミノ基の2個の水素原子が $C_1 \sim C_2$ アルキル基で置換されたカルバモイル基で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル基を意味する。ジ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基として、例えば、N, N-ジメチルカルバモイルメチル基、N-エチル-N-メチルカルバモイルメチル基、2-(N, N-ジメチルカルバモイル)エチル基、2-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)エチル基、3-(N, N-ジメチルカルバモイル)プロピル基、3-(N, N-ジエチルカルバモイル)プロピル基等が挙げられる。

[0055] 本明細書に示される「芳香族炭化水素環基」として、例えば、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、ベンゾシクロオクテニル基等が挙げられる。

[0056] 本明細書に示される「芳香族ヘテロ環基」とは、環状構造中に窒素原子、酸素原子、または硫黄原子を有し芳香族性を有する構造を意味する。芳香族

ヘテロ環基として、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、アゼピニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、1, 2, 3-オキサジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、チアジアゾリル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基等が挙げられる。なお、上記「ヘテロ環基」は他の環式基と縮環していてもよく、例えば、イソベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、クロメニル基、クロマノニル基、キサンテニル基、フェノキサチイニル基、インドリジニル基、イソインドリジニル基、インドリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリジニル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、カルバゾリル基、カルボリニル基、アクリジニル基、イソインドリニル基等が挙げられる。

[0057] 本明細書中に示される「ハロC₁~C₆アルキル基」とは、1~5個の同種または異種のハロゲン原子で置換されたC₁~C₆アルキル基を意味する。ハロC₁~C₆アルキル基として、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、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1, 2-ジフルオロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、1-フルオロプロピル基、3, 3-ジフルオロプロピル基、2, 2-ジフルオロプロピル基、1, 1-ジフルオロプロピル基、4-フルオロブチル基、5-フルオロペンチル基、6-フルオロヘキシル基等が挙げられる。

[0058] 「置換基を有しても良いフェニル基」、「置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基」、「置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基」、「置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基」および「置換基を有しても良い複素環基」における「置換基」として許容され

る基は、通常知られている置換基であれば特に制限はない。当該置換基として、例えばハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、4～10員環のヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子を有しても良い芳香族炭化水素環基、芳香族ヘテロ環基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルカルボニルアミノ基、4～10員環のヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ基、芳香族炭化水素環カルボニルアミノ基および芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基等が挙げられる。

[0059] 「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基」、「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_8$ アルキル基」、「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基」、「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基」、「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基」、「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基」、「置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基」、「置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基」、「置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルケニル基」、「置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基」、「置換基を有しても良い芳香族ヘテロ環 $C_1 \sim C_3$ アルキル基」、および「置換基を有しても良いフェニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基」における「置換基」として許容される基は、通常知られている置換基であれば特に制限はない。当該置換基として、例えばハロゲン原子、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、ホルミル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルチオ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、4～10員環のヘテロシクロアルキル基、ハロゲン原子を有しても良い芳香族炭化水素環基、芳香族ヘテロ環基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルアミノ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルカルボニルアミノ基、4～10員環のヘテロシクロアルキルカルボニルアミノ基等が挙げられる。

ルアミノ基、芳香族炭化水素環カルボニルアミノ基および芳香族ヘテロ環カルボニルアミノ基等が挙げられる。

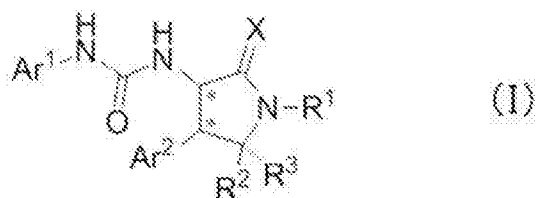
[0060] 以下、本実施形態をより詳細に説明する。

[0061] 以下において、一般式が有する官能基の定義については、すでに記載した定義を引用してその説明を省略することがある。引用している定義は、以下に記載する実施形態の説明中に記載した定義を指している。

また、一般式が有する官能基についての定義に関し、特に言及しない限り、同一の符号で表される定義は、その符号を含む各一般式の間で共通する。

[0062] 本実施形態は、下記一般式（I）で表されるウレア化合物またはその薬理的に許容される塩に関する。

[0063] [化11]



[0064] 式（I）中、Ar¹は、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基、置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基、または置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基であり；

Ar²は、置換基を有しても良いフェニル基（ただし、置換基がハロゲン原子だけのフェニル基は除く）、置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基、置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基、または置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基であり；

Xは、以下のa）、b）およびc）：

a）酸素原子または硫黄原子

b）NR⁴

c）NOR⁴

からなる群から選択される基であり、Xがb)またはc)である場合、R⁴は、水素原子または置換基を有しても良いC₁~C₆アルキル基であり；

R¹は、水素原子、ヒドロキシ基、置換基を有しても良いC₁~C₆アルコキシ基または置換基を有しても良いC₁~C₆アルキル基であり；

R²、R³は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有しても良いC₁~C₆アルキル基であるか、またはR²とR³が一緒になったC₂~C₆アルキレン基であり；

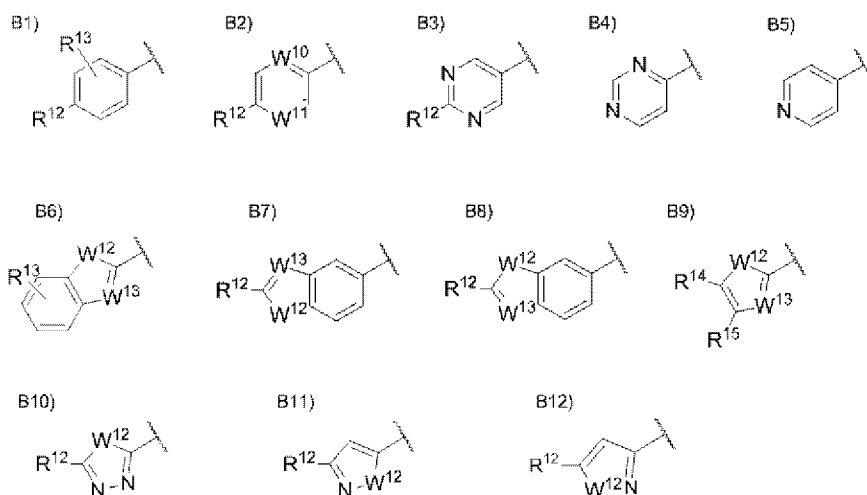
*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

なお、「独立して」および「独立した」とは、存在し得る2個以上の置換基の間でそれらが同一でも異なってもよいことを意味している。

[0065] 本実施形態の化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩において、好ましい置換基は次の通りである。

[0066] A^{r1}は、好ましくは、以下のB1)、B2)、B3)、B4)、B5)、B6)、B7)、B8)、B9)、B10)、B11)およびB12)からなる群から選択される基である。

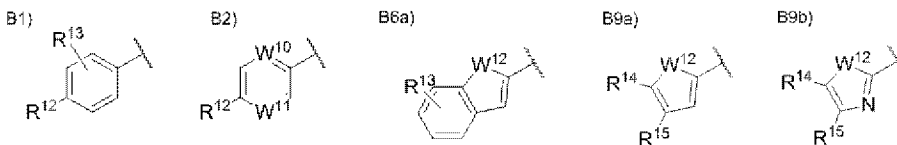
[0067] [化12]



[0068] A^{r1}は、より好ましくは、以下のB1)、B2)、B6a)、B9a)およびB9b)からなる群から選択される基である。

[0069]

[化13]



[0070] R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、アリールオキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であってもよい。 R^{12} が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は、水素原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は、水素原子、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。

R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であってもよい。

また、 Ar^1 がB1)である場合には、 R^{12} と R^{13} がそれぞれ上述の官能基であることがあるほか、 R^{12} と R^{13} が一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基または、 $C_1 \sim C_2$ アルキレンジオキシ基を形成してもよい。

R^{14} 、 R^{15} は、独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基である。

W^{10} および W^{11} は、一方が窒素原子であり、他方がCHまたは窒素原子である。

W^{12} は、酸素原子、硫黄原子、または $N-R^{16}$ であり、 W^{12} が $N-R^{16}$ である場合、 R^{16} は水素原子または $C_1\sim C_6$ アルキル基である。

W^{13} は、 CH または窒素原子である。

[0071] W^{10} 、 W^{11} は、好ましくは、一方が N であり、もう片方が CH である。

W^{12} は、好ましくは、酸素原子または硫黄原子である。より好ましくは、硫黄原子である。

W^{13} は、好ましくは、 CH である。

[0072] R^{12} は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有しても良い $C_1\sim C_6$ アルキル基または置換基を有しても良い $C_1\sim C_6$ アルコキシ基である。より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、 $C_1\sim C_3$ アルキル基または $C_1\sim C_6$ アルコキシ基であり、さらにより好ましくは水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、または $C_1\sim C_3$ アルキル基である。

[0073] R^{13} は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子または $C_1\sim C_6$ アルキル基である。より好ましくは、水素原子、フッ素原子または塩素原子である。

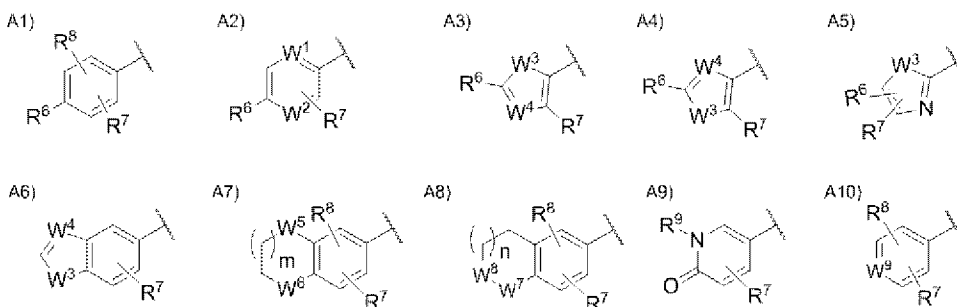
[0074] R^{14} は、好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、 $C_1\sim C_3$ アルキル基、メトキシ基またはエトキシ基である。

[0075] R^{15} は、好ましくは、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり、特に好ましくは水素原子である。

[0076] A^{r2} は、好ましくは、以下の $A1)$ 、 $A2)$ 、 $A3)$ 、 $A4)$ 、 $A5)$ 、 $A6)$ 、 $A7)$ 、 $A8)$ 、 $A9)$ および $A10)$ からなる群から選択される基である。

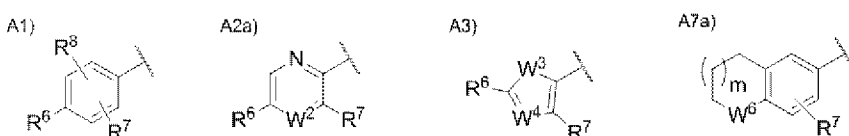
[0077]

[化14]



[0078] A r²は、より好ましくは、以下のA 1)、A 2 a)、A 3) およびA 7 a) からなる群から選択される基である。

[0079] [化15]



[0080] W¹は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基によって置換されてもよいCHまたは窒素原子である。

W²は、CHまたは窒素原子である。

W³は、酸素原子、硫黄原子またはC₁～C₆アルキル基によって置換されてもよいNHである。

W⁴は、CHまたは窒素原子である。

W⁵は、CH₂、酸素原子または硫黄原子である。

W⁶は、C=O、CH₂、CF₂、CHOH、C₁～C₆アルキル基によって置換されてもよいNH、SO、SO₂、酸素原子または硫黄原子である。

W⁷は、C₁～C₆アルキル基によって置換されてもよいNHまたはC=Oである。

W⁸は、W⁷がC₁～C₆アルキル基によって置換されてもよいNHのときは、C=O、W⁷がC=Oのときは、C₁～C₆アルキル基によって置換されてもよいNHである。

W⁹は、窒素原子またはN=Oである。

R⁶は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有し

ても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い複素環基、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であり、 R^6 が $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であるとき、 R^{10} は、水素原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は、水素原子、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成してもよい。

R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキコキシ基である。

R^8 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。

R^9 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基である。

m は0または1である。

n は0または1である。

Ar^2 が $\text{A}1$)である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く。

[0081] W^1 は、好ましくは、 CH または N である。より好ましくは N である。

W^2 は、好ましくは、 CH または N である。より好ましくは、 CH である。

W^3 は、好ましくは、酸素原子または硫黄原子である。より好ましくは、硫黄原子である。

W^5 は、好ましくは、 CH_2 または O である。

W^6 は、好ましくは、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CH_2 、 CF_2 、 CHOH または酸素原子である。より好ましくは、 $\text{C}=\text{O}$ 、 CH_2 、 CHOH または酸素原子であり、特に好ましくは、酸素原子である。

W⁹は、好ましくは、窒素原子である。

mは、好ましくは0である。

[0082] R⁶は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基、置換基を有しても良いC₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、置換基を有しても良いC₁～C₆アシル基、置換基を有しても良いC₁～C₆アルキルスルファニル基、置換基を有しても良いC₁～C₆アルキルスルフィニル基、-CONR¹⁰R¹¹または-NR¹⁰R¹¹である。

R⁶が-CONR¹⁰R¹¹または-NR¹⁰R¹¹である場合、好ましくは、R¹⁰は水素原子、C₁～C₆アルキル基またはC₁～C₆アシル基であり、R¹¹は水素原子、C₁～C₆アルキル基であるか、またはR¹⁰とR¹¹が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよい。

R⁶は、より好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、C₁～C₆アルコキシ基、ハロC₁～C₆アルコキシ基、C₁～C₆アルキル基、C₁～C₆アルキルスルファニル基、C₁～C₆アルキルスルフィニル基であり、特に好ましくは、シアノ基、エチル基またはC₁～C₃アルコキシ基である。

[0083] R⁷は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基または置換基を有しても良いC₁～C₆アルコキシ基である。より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子またはC₁～C₃アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子、フッ素原子または塩素原子である。

[0084] R⁸は、好ましくは、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良いC₁～C₆アルキル基である。より好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、またはC₁～C₆アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはC₁～C₃アルキル基である。

[0085] R⁹は、好ましくは、水素原子、メチル基またはエチル基である。

[0086] Xは、好ましくは、酸素原子、NOH、N-(C₁～C₃アルキル基)、N-O-(C₁～C₃アルキル基)またはN-O-(ヒドロキシC₁～C₄アルキ

ル基)である。より好ましくは、酸素原子、NMe、NOMe、NOH、N OCH₂CH₂OHであり、特に好ましくは、酸素原子である。

[0087] R¹は、好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、C₁~C₆アルキル基、C₁~C₆アルコキシ基、ハロC₁~C₆アルキル基、ヒドロキシC₁~C₆アルキル基、カルボキシC₁~C₆アルキル基、カルバモイルC₁~C₆アルキル基、モノアルキルカルバモイルC₁~C₆アルキル基またはジアルキルカルバモイルC₁~C₆アルキル基である。より好ましくは、水素原子、ヒドロキシ基、C₁~C₃アルキル基、C₁~C₃アルコキシ基またはヒドロキシC₁~C₄アルキル基であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基またはヒドロキシエチル基である。

[0088] R²は、好ましくは、水素原子またはC₁~C₃アルキル基である。より好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。

[0089] R³は、好ましくは水素原子またはC₁~C₃アルキル基である。より好ましくは、水素原子またはメチル基であり、特に好ましくは水素原子である。

[0090] 本実施形態の好ましい化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げられる。

(一) -1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(一) -1-(4-クロロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(一) -1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(一) -1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(一) -1-(4-シアノフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(一) -1-(4-クロロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4

ーメトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ

ベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(7-フルオロクロマン-6-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(3-フルオロ-5-メトキシピロリジン-2-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

(-)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(5-メトキシチオフエン-2-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-(4-フルオロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(4-メチルチオフエニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-メチルスルホニルフェニル)ウレア

(-)-1-(4-クロロフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-(4-シアノフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-メトキシフェニル)ウレア

(-)-1-(ベンゾ[d][1, 3]ジオキサール-5-イル)-3-[(3R*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-) - 1 - (5-クロロチアゾール-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (ピリミジン-4-イル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (ピリジン-2-イル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (ピリジン-3-イル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (ピリミジン-5-イル) ウレア

(-) - 1 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (ピラジン-2-イル) ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*)

) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (5-メチルイソキサゾール-3-イル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (2-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (5-メチルチオフエン-2-イル) ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 S*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-エチル-2, 6-ジフルオロフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-イル] ウレア

(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (3

ーメトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - 1 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(+) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*, 5 S*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*, 5 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - 1 - {(3 R*, 4 S*) - 4 - [4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(±) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(±) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(±) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メト

キシフェニル) - 5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 5, 5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(+) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-3-イル] ウレア

(-) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-3-イル] ウレア

(+) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソ-1-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル] ウレア

(-) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソ-1-アザスピロ[4.5]デカン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (4-メチルスルフィニルフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (4-メチルスルホニルフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ウレア

(-) - 1 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3-フェニルウレア

(-) - 1 - [4 - (t e r t - ブチル) フェニル] - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレイド} 安息香酸エチル

(-) - 1 - [(1, 1' - ビフェニル) - 4 - イル] - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4 - アセチルフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (5 - クロロチオフェン - 2 - イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシ

シフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ウレア

(-) - 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレイド} - N - メチルベンズアミド

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - エチル - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

2 - {(3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸エチル

2 - {(3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - 2 - メチルプロピオン酸エチル

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 2 - {(3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} プロピオン酸エチル (異性体 A)

(-) - 2 - {(3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} プロピオン酸エチル (異性体 B)

(±) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(+) - トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3

ーイル] ウレア

(一) -トランス-1-(4-クロロフェニル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} -N-メチルアセトアミド

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} プロピオン酸 (異性体A)

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} -N-メチルプロピオン酸アミド (異性体A)

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} プロピオン酸 (異性体B)

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} -N-メチルプロピオン酸アミド (異性体B)

2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} -2-メチルプロピオン酸

(一) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} -N, 2-ジメチルプロピオン酸アミド

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 1 - メトキシ-4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 3, 5-ジフルオロ-4 - { (3 R*, 4 S*) - 4 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 5-オキソピロリジン-3-イル } - N, N-ジメチルベンズアミド

(-) - 3, 5-ジフルオロ-4 - { (3 R*, 4 S*) - 4 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 5-オキソピロリジン-3-イル } - N-メチルベンズアミド

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 3, 5-ジフルオロ-4 - { (3 R*, 4 S*) - 4 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 5-オキソピロリジン-3-イル } ベンズアミド

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2

ー (メトキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - {(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル} ウレア

(-) - 1 - {(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (2 - ヒドロキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - ヒドロキシフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - メチルイソチア

ゾールー5－イル)ウレア

(－)－1－(4－シクロプロピルフェニル)－3－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－[4－(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－(3－ヒドロキシ－4－メチルフェニル)ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロ－3－ヒドロキシフェニル)ウレア

(－)－1－(4－クロロ－3－ヒドロキシフェニル)－3－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]ウレア

1－(4－シアノ－3－ヒドロキシフェニル)－3－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]ウレア

1－{(3 S*, 4 R*)－4－[4－(ジフルオロメトキシ)－2, 6－ジフルオロフェニル]－2－オキソピロリジン－3－イル}－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－4－(6－フルオロベンゾフラン－5－イル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

1－[(3 S*, 4 R*)－4－(4, 6－ジフルオロ－2, 3－ジヒドロベンゾフラン－5－イル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-エチルフェニル) ウレア

(-) - 1 - (3-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-) - 1 - (5-クロロチオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベ

ンゾフラン-5-イル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-2-オキソピロリジン-1-イル}酢酸

(-)-2-{(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルアセタミド

(-)-2-{(3S*, 4R*)-4-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-2-オキソピロリジン-1-イル}アセタミド

(-)-2-{(3S*, 4R*)-4-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-2-オキソピロリジン-1-イル}-2-メチルプロパン酸

(-)-1-(4-シアノフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-フェニルウレア

(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(p-トリル)ウレア

(-)-1-(4-シアノフェニル)-3-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-(2-ヒドロキシエチル)

－2－オキソピロリジン－3－イル]ウレア

(－)－1－(6－クロロピリジン－3－イル)－3－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソピロリジン－3－イル]ウレア

(－)－1－(ベンゾ[b]チオフェン－2－イル)－3－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソピロリジン－3－イル]ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソ－1－プロピルピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－1－ベンジル－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(－)－1－[(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソ－1－(ピリジン－3－イルメチル)ピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(－)－1－{(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－[(メチルスルホニル)メチル]－2－オキソピロリジン－3－イル}－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(－)－{(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－3－[3－(4－フルオロフェニル)ウレイド]－2－オキソピロリジン－1－イル}メタンスルホンアミド

(－)－2－{(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－3－[3－(4－フルオロフェニル)ウレイド]－2－オキソピロリジン－1－イル}酢酸エチル

(－)－1－{(3 S*, 4 R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－[(5－メチルオキサゾール－2－イル)メチル]－2－オキソピロリジン－3－イル}－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル] - 2-オキソピロリジン-3-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸エチル

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 2-オキソピロリジン-1-イル} - 2-メチルプロパン酸エチル

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (シアノメチル) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 1 - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル] - 2-オキソピロリジン-3-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1-メトキシ-2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウ

レア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] - 3 - (p-トリル) ウレア

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (6-クロロピロリジン-3-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 -

(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } - 3 - (p-トリル) ウレア

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } ウレア

(-) - 1 - (6-クロロピロリジン-3-イル) - 3 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 -

(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } ウレア

(-) - 1 - { (3 R*, 4 S*) - 3 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシ

フェニル) - 5 - [(1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 4 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリノイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

1 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 4 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - ((3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ)イミノ]ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

3 - ((Z) - { (3 S, 4 R) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド]ピロリジン - 2 - イリデン}アミノ) プロパン酸エチル

(-) - 1 - ((3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (ヒドロキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - エチニルフェニル) ウレア

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - [2, 6 - ジフルオロ - 4 - (メチルアミノ) フェニル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア

[0091] 本実施形態のより好ましい化合物としては、例えば、以下の化合物が挙げ

られる。

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシ-2-メチルフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

ニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

ニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

ニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (5-メトキシチオフェン-2-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メチルチオフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-メトキシフェニル) ウレア

(-) - 1 - (5-クロロチアゾール-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*

) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (5-メチルチオフェン-2-イル) ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 S*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-イル] ウレア

(±) - トランス-1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(±) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(±) - トランス-1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - フェニルウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フェノキシフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (3-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (3, 4-ジフルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (5-クロロチオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (p-トリル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - エチル-4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(±) - トランス-1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [1 - (2-ヒドロキシエチル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3

ーイル] ウレア

(+) -トランス-1-(4-クロロフェニル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) -トランス-1-(4-クロロフェニル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルアセトアミド

(-) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} プロピオン酸 (異性体A)

(-) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルプロピオン酸アミド (異性体A)

(-) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} プロピオン酸 (異性体B)

(-) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルプロピオン酸アミド (異性体B)

(-) -2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N, 2-ジメチルプロピオン酸アミド

(-) -1-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 1-メトキシ-4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 3, 5-ジフルオロ-4 - { (3 R*, 4 S*) - 4 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 5-オキソピロリジン-3-イル } ベンズアミド

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル } ウレア

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メ

トキシフェニル) - 2 - (メチルイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (2 - ヒドロキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) ウレア

(-) - 1 - (4 - クロロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - 1 - {(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン - 3 - イル} - 3 - (p - トリル) ウレア

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニルウレア

[0092] 本実施形態の化合物 (1) は、必要に応じて常法に従い、その薬理学的に許容される塩とすることができる。薬理学的に許容される塩とは、薬学上許容される非毒性塩基又は酸（例えば無機又は有機塩基及び無機又は有機酸）との塩を意味する。

[0093] 薬学上許容される非毒性塩基から誘導される塩としては、ナトリウム塩、

カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等の無機塩基との塩、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩が挙げることができる。

[0094] 薬学上許容される非毒性酸から誘導される塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、パルミチン酸等の有機酸との酸付加塩が挙げられる。

[0095] さらに本実施形態の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩は、水和物又は溶媒和物として存在することもある。上記に具体的に記載した好ましい化合物を含めて、上述の一般式(1)で表されるウレア誘導体又はその塩が形成する任意の水和物及び溶媒和物は、いずれも本発明の範囲に含まれる。溶媒和物を形成し得る溶媒としては、メタノール、エタノール、2-プロパノール、アセトン、酢酸エチル、ジクロロメタン、ジイソプロピルエーテル等が挙げられる。

[0096] 本実施形態の化合物(1)、またはその薬理学的に許容される塩には、ラセミ体の他に光学活性体、立体異性体又は回転異性体も含まれる。

本実施形態の化合物(1)が1つ以上の不斉炭素原子を有する光学異性体である場合、本実施形態の化合物(1)は、各不斉炭素原子における立体配置がR配置またはS配置のいずれの立体配置であってもよい。また、いずれの光学異性体も本発明に含まれ、それらの光学異性体の混合物も含まれる。さらに、光学活性体の混合物において、等量の各光学異性体からなるラセミ体も本発明の範囲に含まれる。本実施形態の化合物(1)がラセミ体の固体または結晶である場合、ラセミ体、ラセミ混合物およびラセミ固溶体も本発明の範囲に含まれる。

[0097] 本実施形態の化合物(1)において、幾何異性体が存在する場合、本発明はその幾何異性体のいずれも包含する。

本実施形態の化合物(1)において、互変異性体が存在する場合、本発明

はその互変異性体のいずれも包含する。

またはその薬理学的に許容される塩には、プロトン互変異性体も含まれる。

[0098] 本実施形態の化合物（I）、またはその薬理学的に許容される塩は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）等で標識された化合物であってもよい。当該化合物も本発明に含まれる。

さらに、本実施形態の化合物（I）、またはその薬理学的に許容される塩は、 ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体であってもよい。当該化合物も本発明に含まれる。

[0099] 本実施形態でいう「F P R L 1 アゴニスト作用」とは、ホルミルペプチドレセプター様1（F P R L 1）に作用することで、作動（アゴニスト）活性を示すことを意味する。

本実施形態の化合物（I）、またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、F P R L 1 過剰発現細胞内へのカルシウム流入試験において、強力なアゴニスト活性を示す。その結果、本実施形態の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I V レトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害等の治療薬またはその予防薬として有用であると理解できる。

[0100] 本実施形態の化合物（I）の製造方法

本実施形態の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩は、例えば、以下のスキーム1～17に詳述する方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

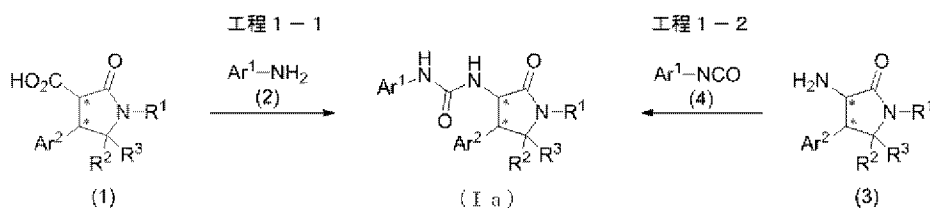
[0101] 化合物（I a）の合成

本実施形態の化合物（I）のうち、XがOである化合物（以下、化合物（I a）ともいう）は、スキーム1に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれに準じた方法に従って製造すること

ができる。

[0102] スキーム 1

[0103] [化16]



[0104] 式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は上述したものと同義であり、
*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0105] 工程 1-1

本工程は、化合物(1)と化合物(2)を反応させて化合物(Ia)を製造する工程である。化合物(Ia)は、例えば、化合物(1)に溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下でジフェニルリン酸アジド(DPPA)等を用させた後、得られた生成物に化合物(2)を反応させることにより製造することができる。

上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中に行なわれ、用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどを挙げることができる。塩基の使用量は、通常、化合物 1モルに対して、約0.5~100モル当量、好ましくは1~5モル当量程度である。反応温度は、通常-10℃~溶媒還流温度で実施でき、20℃~120℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常10分~3日間である。

本工程で用いられる化合物(1)は、以下に詳述する方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物(2)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造するこ

とができる。

[0106] 工程 1 - 2

本工程は、化合物（３）と化合物（４）を反応させて化合物（１a）を製造する工程である。化合物（１a）は、例えば、化合物（３）を溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下で化合物（４）と反応させることにより製造することができる。化合物（４）の使用量は、化合物（３）１モルに対して約 0.5～10 モル当量であり、好ましくは約 1～2 モル当量程度である。

上記反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行なわれ、用いられる溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、１、２-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、メタノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素塩、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸塩、酢酸ナトリウムなど有機酸塩、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの３級アミン類、ピリジン、ピコリン、N、N-ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類などを挙げることができる。塩基の使用量は、通常、化合物 １モルに対して、約 1～100 モル当量、好ましくは 1～5 モル当量程度である。反応温度は、通常－20℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～50℃程度で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 10 分～48 時間程度である。

本工程で用いられる化合物（３）は、以下に詳述する方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

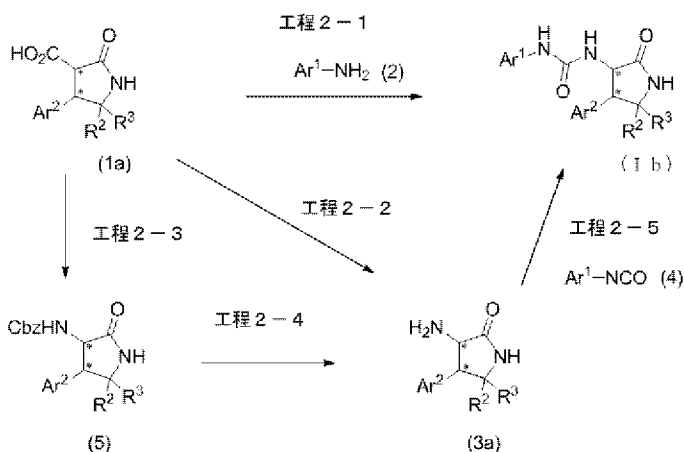
また、本工程で用いられる化合物（４）は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0107] 化合物 (1b) の合成

本実施形態の化合物 (1) のうち、XがOであり、R¹がHである化合物 (以下、化合物 (1b) ともいう) は、例えば、スキーム2に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0108] スキーム2

[0109] [化17]



[0110] 式中、Ar¹、Ar²、R²、およびR³は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0111] 工程2-1

本工程は、化合物 (1a) から化合物 (1b) を製造する工程である。本工程2-1による化合物 (1b) は、スキーム1の工程1-1に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0112] 工程2-2

本工程は、化合物 (1a) のカルボキシ基を1級アミンへと変換して化合物 (3a) を製造する工程である。化合物 (3a) は、例えば、化合物 (1a) を溶媒A中、塩基の存在下あるいは非存在下でジフェニルリン酸アジド (DPPA) 等を作用させた後、得られた生成物を、溶媒B中、酸と反応させることにより製造することができる。溶媒Aとしては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、それらの混合溶媒

等を挙げることができる。溶媒Bとしては、ジオキサンや水等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどを挙げることができる。用いられる酸としては、濃塩酸、濃硫酸等を挙げることができる。反応温度は、通常-10℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～100℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0113] 工程2-3

本工程は、化合物(1a)から化合物(5)を製造する工程である。化合物(5)は、例えば、化合物(1a)を溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下でジフェニルリン酸アジド(DPPA)等を作用させた後、得られた生成物に、溶媒中、または無溶媒下でベンジルアルコールを反応させることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどが挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～120℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0114] 工程2-4

本工程は、化合物(5)のCbz(ベンジルオキシカルボニル)基を脱保護して化合物(3a)を製造する工程である。化合物(3a)は、例えば、溶媒中、10%パラジウムカーボン(10%Pd-C)等の触媒の存在下において、化合物(5)に水素添加させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～40℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが

、通常30分～3日間である。

[0115] 工程2-5

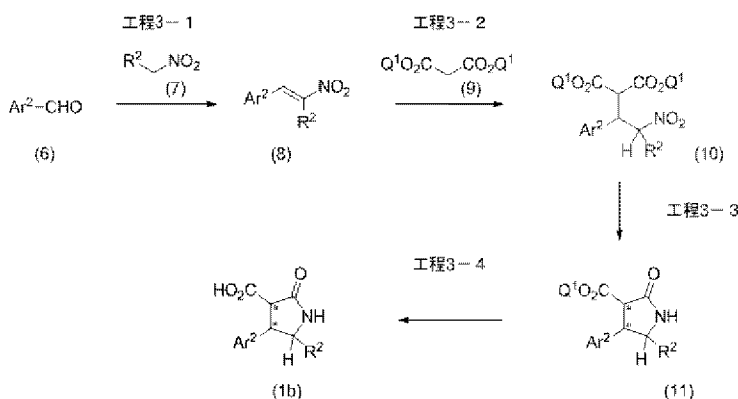
本工程は、化合物(3a)から化合物(1b)を製造する工程である。本工程2-5による化合物(1b)は、スキーム1の工程1-2に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0116] 化合物(1b)の合成

化合物(1)のうち、 R^3 がHである化合物(1b)は、例えば、化合物(6)からスキーム3に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0117] スキーム3

[0118] [化18]



[0119] 式中、 Ar^2 、 R^2 は上述したものと同義であり； Q^1 は C_{1-6} アルキル基等であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0120] 工程3-1

本工程は、化合物(6)と化合物(7)を反応させて化合物(8)を製造する工程である。化合物(8)は、例えば、化合物(6)を酢酸中、酢酸アンモニウム存在下で化合物(7)と反応させることによって製造することができる。反応温度は、通常20℃～溶媒還流温度で実施でき、80℃～110℃で行うのが好ましい。あるいは、化合物(8)は、化合物(6)を2-ヒドロキシエチルアンモニウムホルメート(2-HEAF)中、化合物(7)と反応させることによって製造することができる。反応温度は、通常0℃

～80℃で実施でき、10℃～50℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程で用いられる化合物(6)および化合物(7)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0121] 工程3-2

本工程は、化合物(8)とマロン酸エステル(9)を反応させて化合物(10)を製造する工程である。化合物(10)は、例えば、化合物(8)を溶媒中、触媒の存在下で化合物(9)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、メチル tert-ブチルエーテル、アセトニトリル、メタノール、エタノール、酢酸エチル等を挙げることができる。用いられる触媒としては、非特許文献記載の方法に準じて調整できるニッケル(II)ビス[(S, S)-N, N'-ジベンジルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン]ブロミド、ニッケル(II)ビス[(R, R)-N, N'-ジベンジルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン]ブロミド、1-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((1S, 2S)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオウレア、1-(3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)-3-((1R, 2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)チオウレア等を挙げることができる。触媒の使用量は、化合物(8)1モルに対して、通常0.001～0.2モルである。反応温度は、通常-10℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～50℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～7日間である。

また、本工程で用いられる化合物(9)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。化合物(8)も、工程3-1により得られたものに加えて、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じ

た方法に従って製造することもできる。

[0122] 工程 3-3

本工程は、化合物(10)から化合物(11)を製造する工程である。化合物(11)は、例えば、化合物(10)に溶媒中、ニッケル(II)クロライド6水和物($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)存在下で水素化ホウ素ナトリウム(NaBH_4)を作用させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、メチルtert-ブチルエーテル等を挙げることができる。反応温度は、通常 -30°C ～溶媒還流温度で実施でき、 0°C ～ 80°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0123] 工程 3-4

本工程は、化合物(11)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(1b)を製造する工程である。化合物(1b)は、例えば、溶媒中、化合物(11)を塩基を用いて処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 10°C ～ 70°C が好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

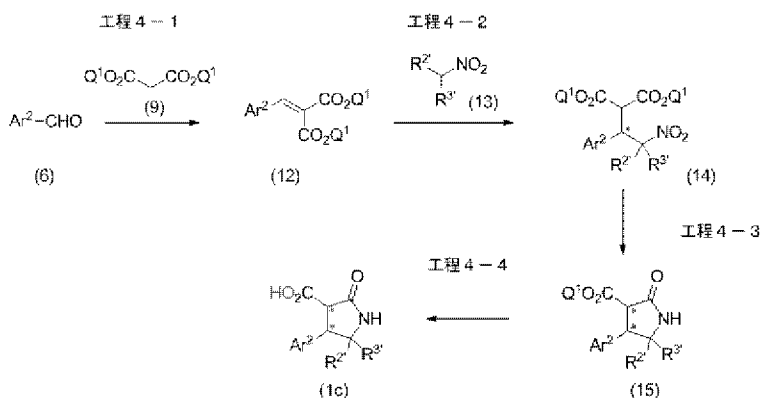
[0124] 化合物(1c)の合成

化合物(1)のうち、 R^2 および R^3 がHではない化合物(以下、化合物(1c)ともいう)は、例えば、化合物(6)からスキーム4に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0125] スキーム4

[0126]

[化19]



[0127] 式中、 Ar^2 、 Q^1 は上述したものと同義であり、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して置換基を有しても良い C_{1-6} アルキル基、または R^2 と R^3 が一緒になった $C_2\sim C_6$ アルキレン基であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0128] 工程 4-1

本工程は、化合物(6)と化合物(9)を反応させて化合物(12)を製造する工程である。化合物(12)は、例えば、化合物(6)を溶媒中、塩基の存在下で化合物(9)と反応させることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、ベンゼン、トルエン、ジメチルスルホキシド、 N,N -ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、ピペリジン、ピロリジン、トリエチルアミン、 N -メチルモルホリンなどの脂肪族アミン類、ピリジン、ピコリン、 N,N -ジメチルアニリンなどの芳香族アミン類、ピペリジニウムアセテートやアンモニウムアセテートなどの有機酸塩を挙げることができる。反応温度は、通常 $0^\circ C\sim$ 溶媒還流温度で実施でき、 $70^\circ C\sim 110^\circ C$ で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程で用いられる化合物(6)および化合物(9)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0129] 工程 4-2

本工程は、化合物（１２）と化合物（１３）を反応させて化合物（１４）を製造する工程である。化合物（１４）は、例えば、化合物（１２）を溶媒中、塩基の存在下で化合物（１３）と反応させることによって製造することができる。用いられる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、アルミナ処理フッ化カリウム（ $\text{KF}-\text{Al}_2\text{O}_3$ ）等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 10°C ～ 40°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

[0130] 工程４－３

本工程は、化合物（１４）から化合物（１５）を製造する工程である。化合物（１５）は、スキーム３の工程３－３に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0131] 工程４－４

本工程は、化合物（１５）のエステル部位を加水分解することにより、化合物（１ｃ）を製造する工程である。化合物（１ｃ）は、スキーム３の工程３－４に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

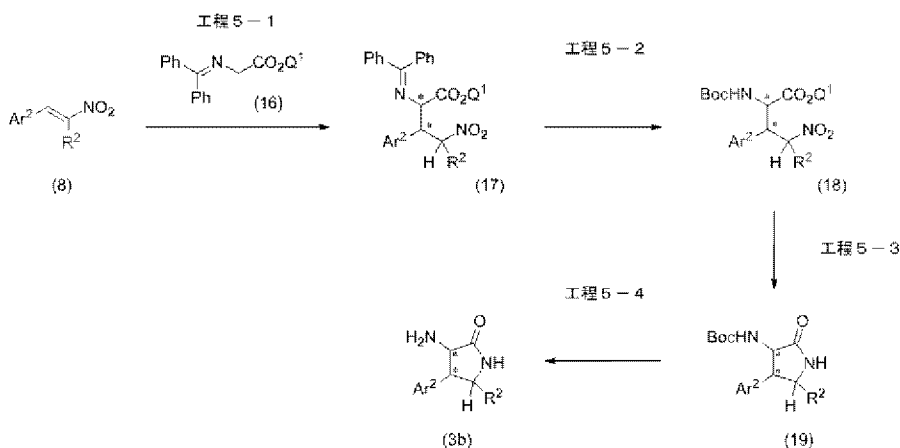
[0132] 化合物（３ｂ）の合成

化合物（３）のうち、 R^3 がHである化合物（以下、化合物（３ｂ）ともいう）は、例えば、化合物（８）からスキーム５に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0133] スキーム５

[0134]

[化20]



[0135] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 Q^1 は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0136] 工程 5-1

本工程は、化合物(8)と化合物(16)を反応させて化合物(17)を製造する工程である。化合物(17)は、例えば、化合物(16)を溶媒中、塩基の存在下で化合物(8)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、ヘキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド(LHMDS)などの有機リチウムを挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C ～溶媒還流温度で実施でき、 -78°C ～ 30°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程で用いられる化合物(8)および化合物(16)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0137] 工程 5-2

本工程は、化合物(17)のイミン部位を変換して化合物(18)を製造する工程である。化合物(18)は、例えば、化合物(17)を酢酸中、水と反応させた後、得られた生成物を、溶媒中、塩基の存在下で二炭酸ジ- t

tert-ブチル ((Boc)₂O) と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～70℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0138] 工程5-3

本工程は、化合物(18)から化合物(19)を製造する工程である。化合物(19)は、スキーム3の工程3-3に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0139] 工程5-4

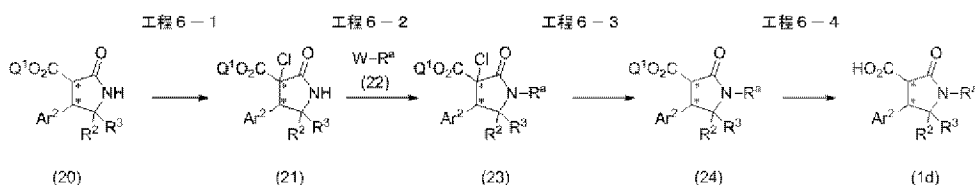
本工程は、化合物(19)のtert-ブトキシカルボニル(Boc)基を脱保護して化合物(3b)を製造する工程である。化合物(3b)は、例えば、化合物(19)を溶媒中、トリフルオロ酢酸(TFA)や塩化水素などの酸と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～60℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0140] 化合物(1d)の合成

化合物(1)のうち、R¹がC₁～C₆アルキル基である化合物(以下、化合物(1d)ともいう)は、例えば、化合物(20)からスキーム6に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0141] スキーム 6

[0142] [化21]



式中、Ar²、R²、R³およびQ¹は上述したものと同義であり、R^aはC₁~₆アルキル基であり、Wは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等の脱離基であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0143] 工程 6-1

本工程は、化合物(20)をクロル化することで化合物(21)を製造する工程である。化合物(21)は、例えば、化合物(20)を溶媒中、スルフルルクロライド(SO₂Cl₂)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃~溶媒還流温度で実施でき、20℃~70℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分~3日間である。

本工程で用いられる化合物(20)は、スキーム3もしくはスキーム4に示す方法、もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0144] 工程 6-2

本工程は、化合物(21)と化合物(22)を反応させて化合物(23)を製造する工程である。化合物(23)は、例えば、化合物(21)を溶媒中、塩基の存在下で化合物(22)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、

炭酸カリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩等を挙げることができる。反応温度は、通常 -10°C ～溶媒還流温度で実施でき、 0°C ～ 60°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程で用いられる化合物(22)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0145] 工程6-3

本工程は、化合物(23)を脱クロル化することで化合物(24)を製造する工程である。化合物(24)は、例えば、化合物(23)を溶媒中、酢酸の存在下で亜鉛粉末(Zn powder)と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 10°C ～ 40°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0146] 工程6-4

本工程は、化合物(24)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(1d)を製造する工程である。化合物(1d)は、スキーム3の工程3-4に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

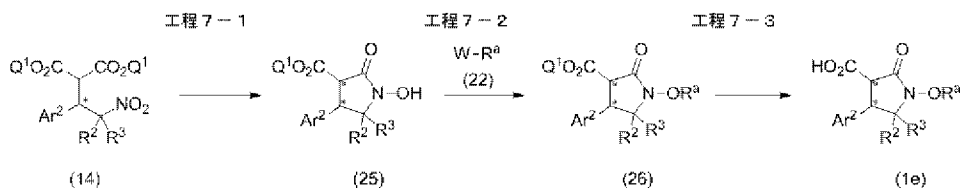
[0147] 化合物(1e)の合成

化合物(1)のうち、 R^1 が $-\text{O}-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基である化合物(以下、化合物(1e)ともいう)は、例えば、化合物(14)からスキーム7に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0148] スキーム7

[0149]

[化22]



[0150] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 Q^1 および W は上述したものと同義であり、
 *を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0151] 工程 7-1

本工程は、化合物(14)から化合物(25)を製造する工程である。化合物(25)は、例えば、化合物(14)を溶媒中、塩化アンモニウムが存在下で亜鉛粉末と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 10°C ～ 40°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常10分～3日間である。

[0152] 工程 7-2

本工程は、化合物(25)と化合物(22)を反応させて化合物(26)を製造する工程である。化合物(26)は、スキーム6の工程6-2に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0153] 工程 7-3

本工程は、化合物(26)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(1e)を製造する工程である。化合物(1e)は、スキーム3の工程3-4に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

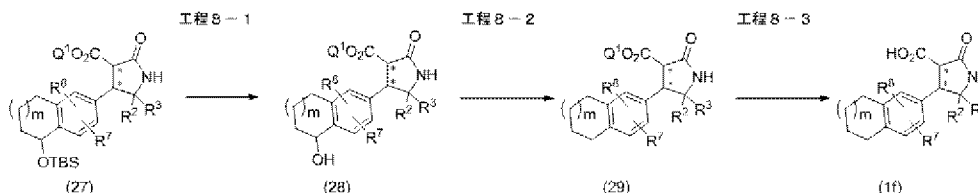
[0154] 化合物(1f)の合成

化合物(1)のうち、 R^1 が水素原子であり、 Ar^2 がA7)として表される基である化合物(以下、化合物(1f)ともいう)は、例えば、化合物(27)からスキーム8に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他

文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0155] スキーム 8

[0156] [化23]



[0157] 式中、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 Q^1 および m は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0158] 工程 8-1

本工程は、化合物(27)のtert-ブチルジメチルシリル(TBS)基を脱保護して化合物(28)を製造する工程である。化合物(28)は、例えば、化合物(27)に溶媒中、塩化水素水溶液を反応させることによって製造することができる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、水や、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 20°C ～ 40°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程で用いられる化合物(27)は、スキーム3もしくはスキーム4に示す方法、もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0159] 工程 8-2

本工程は、化合物(28)のヒドロキシ基を還元して化合物(29)を製造する工程である。化合物(29)は、例えば、溶媒中、10%パラジウムカーボン(10%Pd-C)等の触媒存在下において、化合物(28)に水素添加させることにより製造することができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 20 ～ 40°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原

料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

[0160] 工程8-3

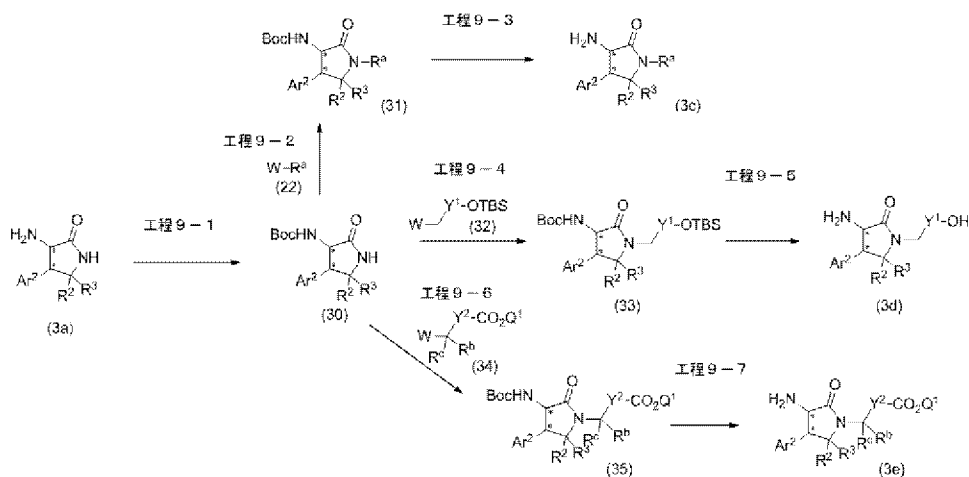
本工程は、化合物(29)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(1f)を製造する工程である。化合物(1f)は、スキーム3の工程3-4に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0161] 化合物(3c)～(3e)の合成

化合物(3)のうち、 R^1 が置換基を有してもよい $C_1\sim C_6$ アルキル基である化合物(以下、化合物(3c)、化合物(3d)、および化合物(3e)ともいう)は、例えば、化合物(3a)からスキーム9に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0162] スキーム9

[0163] [化24]



[0164] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 Q^1 および、 W は上述したものと同義であり、 R^b 、 R^c は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基であり、 Y^1 は $C_1\sim C_3$ アルキレンであり、 Y^2 は単結合または $C_1\sim C_3$ アルキレン基であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0165] 工程9-1

本工程は、化合物(3a)のアミノ基をtert-ブトキシカルボニル(

Boc) 基で保護することで化合物 (30) を製造する工程である。化合物 (30) は、例えば、溶媒中、塩基の存在下あるいは非存在下で化合物 (3a) を二炭酸ジ-tert-ブチル ((Boc)₂O) と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、1, 4-ジオキサン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどを挙げることができる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～60℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分～3 日間である。

[0166] 工程 9-2

本工程は、化合物 (30) と化合物 (22) を反応させて化合物 (31) を製造する工程である。化合物 (31) は、例えば、化合物 (30) を溶媒中、塩基の存在下で化合物 (22) と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば水素化リチウム、水素化ナトリウム、tert-ブトキシカリウムなどを挙げることができる。反応温度は、通常 -10℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～60℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分～3 日間である。

また、本工程で用いられる化合物 (22) は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0167] 工程 9-3

本工程は、化合物 (31) の tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基を脱保護して化合物 (3c) を製造する工程である。化合物 (3c) は、スキーム 5 の工程 5-4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

。

[0168] 工程 9-4

本工程は、化合物(30)と化合物(32)を反応させて化合物(33)を製造する工程である。化合物(33)は、スキーム9の工程9-2に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物(32)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0169] 工程 9-5

本工程は、化合物(33)のTBS基およびBoc基を脱保護して化合物(3d)を製造する工程である。化合物(3d)は、例えば、化合物(33)を含水溶媒中、トリフルオロ酢酸(TFA)や塩化水素などの酸と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、ジオキサン等と水との混合溶媒を使用することができる。反応温度は、通常-10℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～60℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0170] 工程 9-6

本工程は、化合物(30)と化合物(34)を反応させて化合物(35)を製造する工程である。化合物(35)は、スキーム9の工程9-2に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物(34)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0171] 工程 9-7

本工程は、化合物(35)のBoc基を脱保護することで化合物(3e)

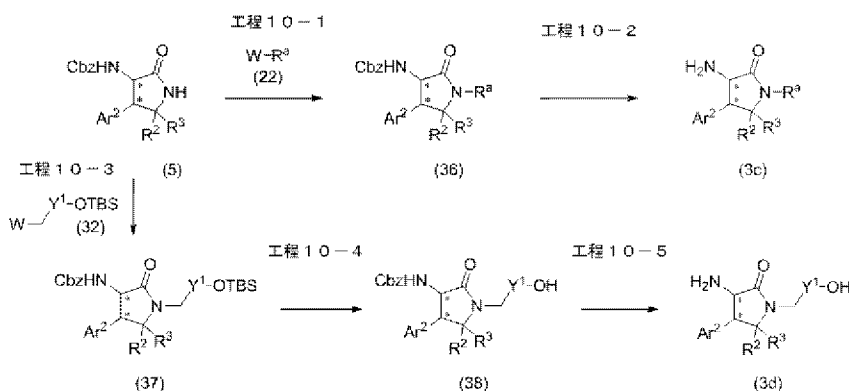
を製造する工程である。化合物（3 e）は、スキーム 5 の工程 5 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0172] 化合物（3 c）、（3 d）の別途合成

化合物（3 c）、化合物（3 d）は、例えば、化合物（5）からスキーム 10 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0173] スキーム 10

[0174] [化25]



[0175] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 W 、 Y^1 は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0176] 工程 10-1

本工程は、化合物（5）と化合物（22）を反応させて化合物（36）を製造する工程である。化合物（36）は、スキーム 9 の工程 9-2 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物（22）は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0177] 工程 10-2

本工程は、化合物（36）のベンジルオキシカルボニル（Cbz）基を脱保護して化合物（3c）を製造する工程である。化合物（3c）は、スキーム

ム 2 の工程 2－4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0178] 工程 10－3

本工程は、化合物 (5) と化合物 (32) を反応させて化合物 (37) を製造する工程である。化合物 (37) は、スキーム 9 の工程 9－2 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物 (32) は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0179] 工程 10－4

本工程は、化合物 (37) の TBS 基を脱保護して化合物 (38) を製造する工程である。化合物 (38) は、例えば、化合物 (37) に溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオライド (TBAF) を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～40℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分～3 日間である。

[0180] 工程 10－5

本工程は、化合物 (38) の Cbz 基を脱保護して化合物 (3d) を製造する工程である。化合物 (3d) は、スキーム 2 の工程 2－4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

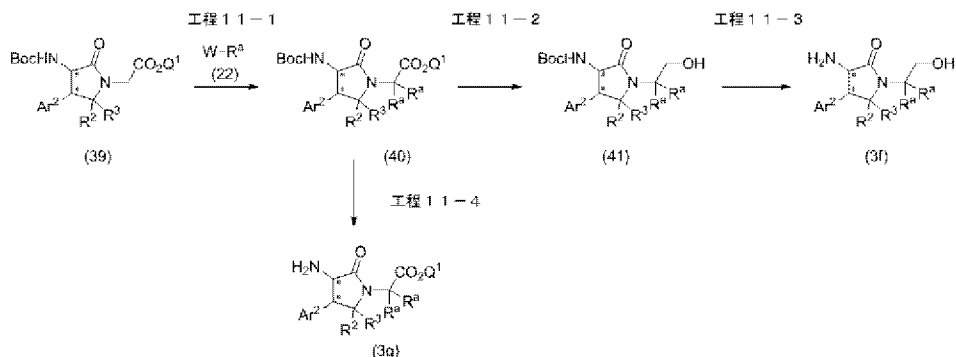
[0181] 化合物 (3f)、化合物 (3g) の合成

化合物 (3) のうち、以下の式 (3f) により表される化合物 (以下、化合物 (3f) ともいう)、以下の式 (3g) により表される化合物 (以下、化合物 (3g) ともいう) は、例えば、化合物 (39) からスキーム 11 に

示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0182] スキーム 1 1

[0183] [化26]



[0184] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 Q^1 および、 W は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0185] 工程 1 1-1

本工程は、化合物 (39) と化合物 (22) を反応させて化合物 (40) を製造する工程である。化合物 (40) は、例えば、化合物 (39) を溶媒中、塩基の存在下で化合物 (22) と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、リチウムヘキサメチルジシラジド (LHMDS) などの有機リチウムを挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C ~ 溶媒還流温度で実施でき、 -78°C ~ 30°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

本工程で用いられる化合物 (39) は、スキーム 9 の工程 9-2 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物 (22) は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0186] 工程 1 1 - 2

本工程は、化合物 (4 0) のエステル部位を還元して化合物 (4 1) を製造する工程である。化合物 (4 1) は、例えば、化合物 (4 0) を溶媒中、水素化ホウ素リチウム (LiBH_4)、水素化アルミニウムリチウム (LiAlH_4)、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) などの還元剤と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン等を挙げることができる。反応温度は、通常 -20°C ~ 溶媒還流温度で実施でき、 0°C ~ 30°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分 ~ 3 日間である。

[0187] 工程 1 1 - 3

本工程は、化合物 (4 1) の Boc 基を脱保護することで化合物 (3 f) を製造する工程である。化合物 (3 f) は、スキーム 5 の工程 5 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

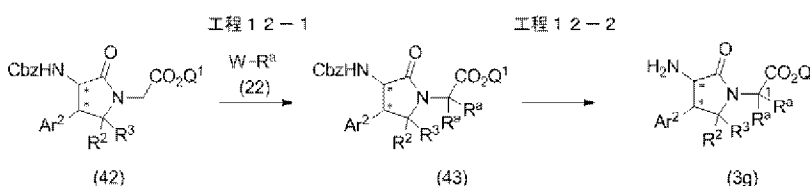
[0188] 工程 1 1 - 4

本工程は、化合物 (4 0) の Boc 基を脱保護することで化合物 (3 g) を製造する工程である。化合物 (3 g) は、スキーム 5 の工程 5 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0189] 化合物 (3 g) は、例えば、化合物 (4 2) からスキーム 1 2 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従っても製造することができる。

[0190] スキーム 1 2

[0191] [化27]



[0192] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^a および Q^1 は上述したものと同義であり、*を

付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0193] 工程 1 2 - 1

本工程は、化合物 (4 2) と化合物 (2 2) を反応させて化合物 (4 3) を製造する工程である。化合物 (4 3) は、スキーム 1 1 の工程 1 1 - 1 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

本工程で用いられる化合物 (4 2) は、スキーム 1 0 の工程 1 0 - 1 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0194] 工程 1 2 - 2

本工程は、化合物 (4 3) の C b z 基を脱保護して化合物 (3 g) を製造する工程である。化合物 (3 g) は、スキーム 2 の工程 2 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

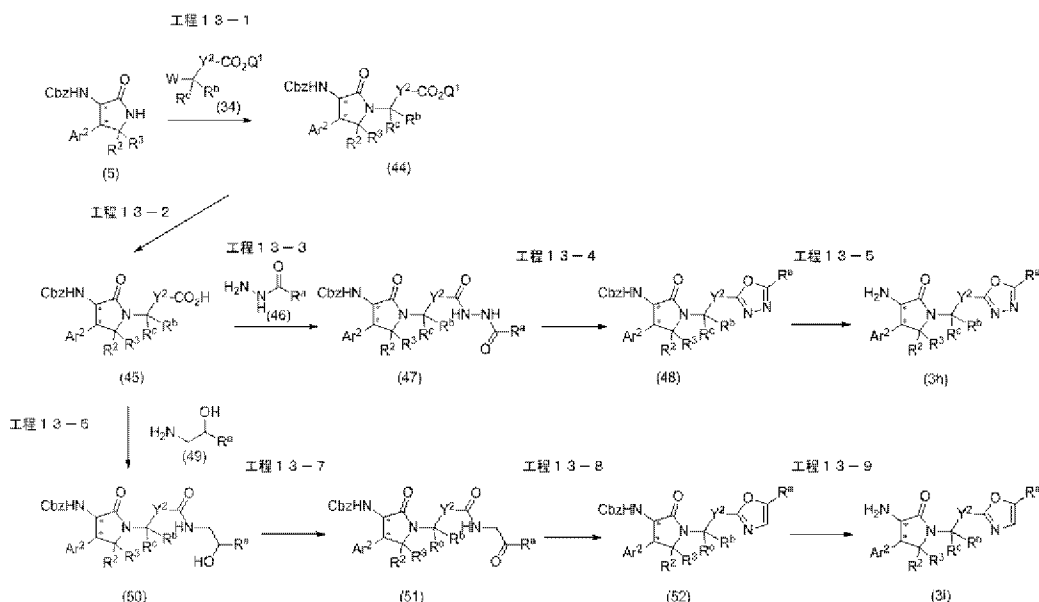
[0195] 化合物 (3 h) , 化合物 (3 i) の合成

化合物 (3) のうち、以下の式 (3 h) により表される化合物 (以下、化合物 (3 h) ともいう) 、以下の式 (3 i) により表される化合物 (化合物 (3 i) ともいう) は、例えば、化合物 (5) からスキーム 1 3 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0196] スキーム 1 3

[0197]

[化28]



[0198] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 Q^1 、 W および、 Y^2 は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0199] 工程 13-1

本工程は、化合物(5)と化合物(34)を反応させて化合物(44)を製造する工程である。化合物(44)は、スキーム9の工程9-2に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物(34)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0200] 工程 13-2

本工程は、化合物(44)のエステル部位を加水分解することにより、化合物(45)を製造する工程である。化合物(45)は、スキーム3の工程3-4に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0201] 工程 13-3

本工程は、化合物(45)と化合物(46)を反応させて化合物(47)

を製造する工程である。化合物（４７）は、例えば溶媒中、塩基の存在下又は非存在下で、縮合剤の存在下において、化合物（４５）を化合物（４６）と反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、N，N－ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる縮合剤としては、例えば、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（EDCI）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、２－（１Ｈ－７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－１，１，３，３－テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート メタナミニウム（HATU）等が挙げられる。また、必要に応じて、N，N－ジメチルアミノピリジン、ピリジン、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）等を反応促進剤として用いることもできる。反応温度は、通常０℃～溶媒還流温度で実施でき、０℃～３０℃で行うのが好ましい。使用してもよい塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピルエチルアミン等を用いることができる。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常３０分～３日間である。

また、本工程で用いられる化合物（４６）は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0202] 工程１３－４

本工程は、化合物（４７）から化合物（４８）を製造する工程である。化合物（４８）は、例えば、化合物（４７）を溶媒中、トリフェニルホスフィン、トリエチルアミンおよび、１，１，１，２，２，２－ヘキサクロロエタンと反応させることによって製造することができる。溶媒としては、ジクロロメタン等を挙げることができる。反応温度は、通常－７８℃～溶媒還流温度で実施でき、０～３０℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

[0203] 工程１３－５

本工程は、化合物（４８）のCbz基を脱保護して化合物（３h）を製造する工程である。化合物（３h）は、スキーム２の工程２－４に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0204] 工程１３－６

本工程は、化合物（４５）と化合物（４９）を反応させて化合物（５０）を製造する工程である。化合物（５０）は、スキーム１３の工程１３－３に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物（４９）は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0205] 工程１３－７

本工程は、化合物（５０）のアルコール部位をケトンに酸化して化合物（５１）を製造する工程である。化合物（５１）は、例えば、化合物（５０）を溶媒中、２－ヨードキシ安息香酸などの酸化剤と反応させることによって製造することができる。溶媒としては、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。反応温度は、通常０℃～溶媒還流温度で実施でき、１０～３０℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

[0206] 工程１３－８

本工程は、化合物（５１）から化合物（５２）を製造する工程である。化合物（５２）は、例えば、化合物（５１）を溶媒中、トリフェニルホスフィン、およびトリエチルアミンと反応させることによって製造することができる。溶媒としては、四塩化炭素等を挙げることができる。反応温度は、通常０℃～溶媒還流温度で実施でき、５０～９０℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常３０分～３日間である。

[0207] 工程 1 3 - 9

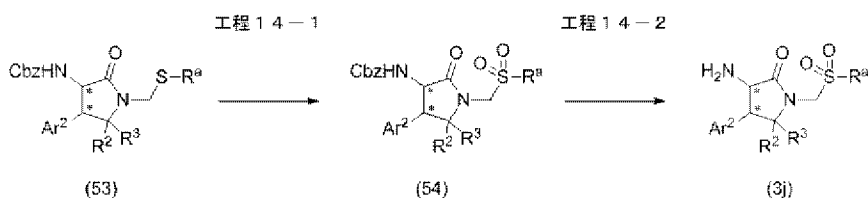
本工程は、化合物 (5 2) の C b z 基を脱保護して化合物 (3 i) を製造する工程である。化合物 (3 i) は、スキーム 2 の工程 2 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0208] 化合物 (3 j) の合成

化合物 (3) のうち、以下の式 (3 j) により表される化合物 (以下、化合物 (3 j) ともいう) は、例えば、化合物 (5 3) からスキーム 1 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0209] スキーム 1 4

[0210] [化29]



[0211] 式中、A r ²、R ²、R ³および、R ^aは上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0212] 工程 1 4 - 1

本工程は、化合物 (5 3) のスルファニル基をスルホニル基へと変換することにより、化合物 (5 4) を製造する工程である。化合物 (5 4) は、例えば、化合物 (5 3) を溶媒中、メタクロロ過安息香酸 (m - C P B A) 等の酸化剤で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。酸化剤の使用量は、通常、化合物 (5 3) の 1 モルに対して、約 2 ~ 5 モル当量程度である。反応温度は、通常 0 °C ~ 溶媒還流温度で実施でき、0 °C ~ 3 0 °C が好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 3 0 分 ~ 3 日間である。

本工程で用いられる化合物 (5 3) は、スキーム 1 0 の工程 1 0 - 1 に示

す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0213] 工程 1 4 - 2

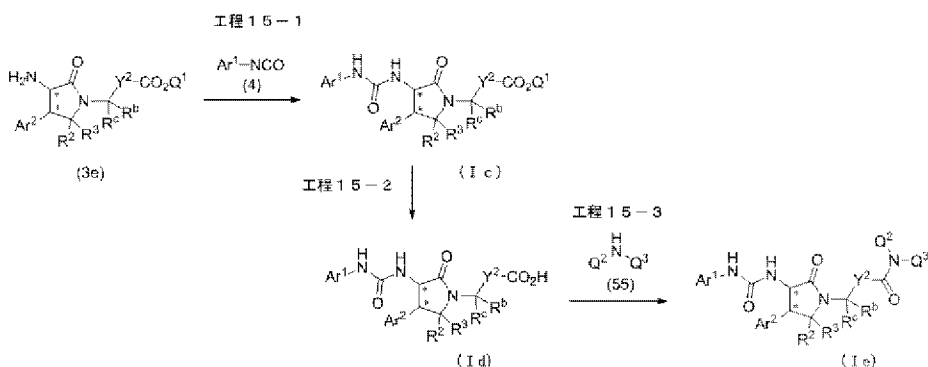
本工程は、化合物 (5 4) の C b z 基を脱保護して化合物 (3 j) を製造する工程である。化合物 (3 j) は、スキーム 2 の工程 2 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0214] 化合物 (I c)、化合物 (I d) および化合物 (I e) の合成

本実施形態の化合物 (I) のうち、以下の式 (I c) で表される化合物、式 (I d) で表される化合物および式 (I e) で表される化合物 (以下、化合物 (I c)、(I d)、(I e) とともいう) は、例えば、化合物 (3 e) からスキーム 1 5 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0215] スキーム 1 5

[0216] [化30]



[0217] 式中、A r ¹、A r ²、R ²、R ³、R ^b、R ^c、Y ²および、Q ¹は上述したものと同義であり、Q ²、Q ³はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有しても良いC ₁₋₆アルキル基、またはQ ²とQ ³が一緒になったアルキレン基であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0218] 工程 1 5 - 1

本工程は、化合物 (3 e) と化合物 (4) を反応させて化合物 (I c) を製造する工程である。化合物 (I c) は、スキーム 1 の工程 1 - 2 に示す方

法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0219] 工程 1 5 - 2

本工程は、化合物 (I c) のエステル部位を加水分解することにより、化合物 (I d) を製造する工程である。化合物 (I d) は、スキーム 3 の工程 3 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0220] 工程 1 5 - 3

本工程は、化合物 (I d) と化合物 (5 5) を反応させて化合物 (I e) を製造する工程である。化合物 (I e) は、スキーム 1 3 の工程 1 3 - 3 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物 (5 5) は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

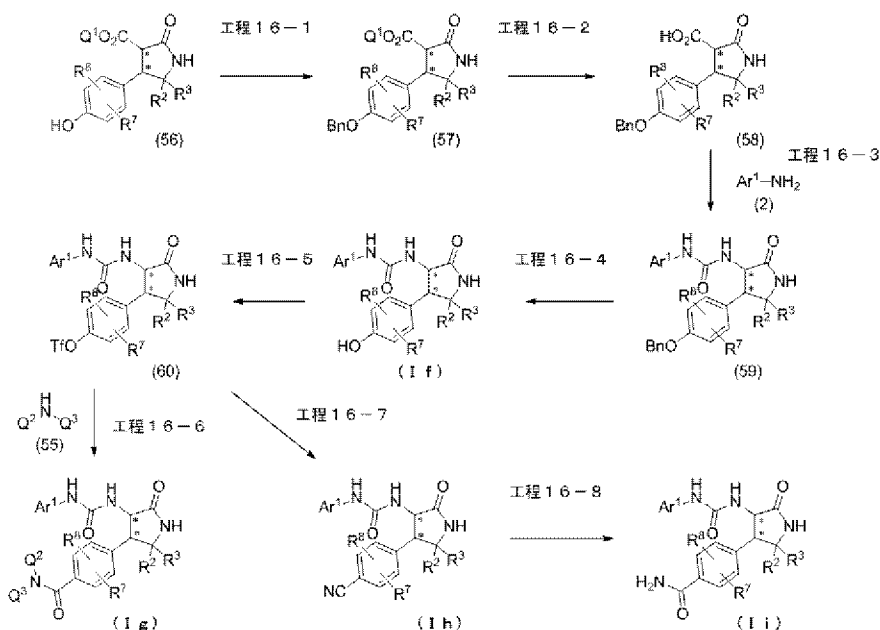
[0221] 化合物 (I f)、化合物 (I g)、化合物 (I h) および化合物 (I i) の合成

本実施形態の化合物 (I) のうち、以下の式 (I f) で表される化合物、式 (I g) で表される化合物、式 (I h) で表される化合物および式 (I i) で表される化合物 (以下、化合物 (I f)、(I g)、(I h)、(I i) とともいう) は、例えば、化合物 (5 6) からスキーム 1 6 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0222] スキーム 1 6

[0223]

[化31]



[0224] 式中、Ar¹、R²、R³、R⁷、R⁸、Q¹、Q²、Q³は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0225] 工程 16-1

本工程は、化合物(56)のフェノール性ヒドロキシ基をベンジル(Bn)基で保護することで、化合物(57)を製造する工程である。化合物(57)は、例えば、化合物(56)を溶媒中、塩基の存在下でベンジルブロマイドと反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなどを挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、10℃～40℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

本工程で用いられる化合物(56)は、スキーム3もしくはスキーム4に示す方法、もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0226] 工程 16-2

本工程は、化合物（５７）のエステル部位を加水分解することにより、化合物（５８）を製造する工程である。化合物（５８）は、スキーム３の工程３－４に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0227] 工程１６－３

本工程は、化合物（５８）から化合物（５９）を製造する工程である。化合物（５９）は、スキーム１の工程１－１に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0228] 工程１６－４

本工程は、化合物（５９）のB_n基を脱保護して化合物（１ｆ）を製造する工程である。化合物（１ｆ）は、例えば、溶媒中、１０％パラジウムカーボン（１０％Pd-C）等の触媒の存在下において、化合物（５９）に水素添加することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常０℃～溶媒還流温度で実施でき、１０℃～４０℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常３０分～３日間である。

[0229] 工程１６－５

本工程は、化合物（１ｆ）のヒドロキシ基をトリフルオロメタンスルホン化することにより、化合物（６０）を製造する工程である。化合物（６０）は、例えば、溶媒中、化合物（１ｆ）とトリフルオロメタンスルホン化剤を塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン、ピリジン、テトラヒドロフラン、N，N－ジメチルホルムアミド、１，４－ジオキサン、アセトニトリル、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるトリフルオロメタンスルホン化剤としては、N－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）、トリフルオロメタンスルホン

酸無水物等を挙げることができる。用いられる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、N，N-ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、2，6-ルチジン等を挙げることができる。反応温度は、通常 -78°C ～溶媒還流温度で実施でき、 -20°C ～ 30°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0230] 工程16-6

本工程は、化合物(60)から化合物(1g)を製造する工程である。化合物(1g)は、例えば溶媒中、アセトニトリル、炭酸セシウム、2，2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1，1'-ビナフチル(BINAP)、酢酸パラジウム(II)、モリブデニウムヘキサカルボニル($\text{Mo}(\text{CO})_6$)の存在下、化合物(60)と化合物(55)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、トルエン等を挙げることができる。反応温度は、通常 0°C ～溶媒還流温度で実施でき、 50°C ～ 80°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0231] 工程16-7

本工程は、化合物(60)から化合物(1h)を製造する工程である。化合物(1h)は、例えば、化合物(60)とシアン化亜鉛($\text{Zn}(\text{CN})_2$)を溶媒中、パラジウム試薬を触媒として反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、1，4-ジオキサン、トルエン、N，N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられるパラジウム試薬としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)等を挙げることができる。反応温度は、通常 20°C ～溶媒還流温度で実施でき、 60°C ～ 100°C で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0232] 工程16-8

本工程は、化合物（I h）のシアノ基をアミド基へと加水分解することにより、化合物（I i）を製造する工程である。化合物（I i）は、例えば、化合物（I h）を溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより製造することができる。溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いられる塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、60℃～100℃で行なうことが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

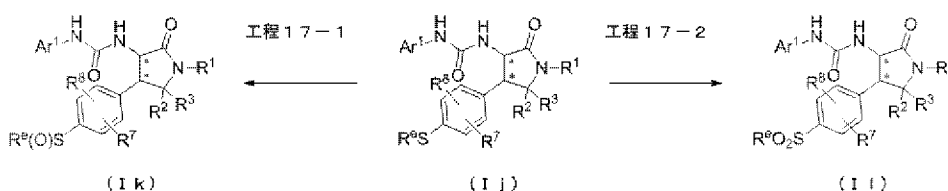
[0233] 化合物 (1 j)、(1 k) および化合物 (1 l) の合成

本実施形態の化合物（I）のうち、以下の式（I j）で表される化合物（以下、化合物（I j）ともいう）は、スキーム 1 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本実施形態の化合物（ 1 ）のうち、以下の式（ Ik ）で表される化合物、式（ Il ）で表される化合物（以下、化合物（ Ik ）、（ Il ）ともいう）は、例えば、化合物（ $1j$ ）からスキーム 17 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

「0234」スキーム 17

[0235] [化,32]



[0236] 式中、 A^{r1} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 は上述したものと同義であり、 R^6 は C_{1-6} アルキル基であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す

[0237] 工程 17-1

本工程は、化合物 (Ij) のスルファニル基をスルフィニル基へと変換することにより、化合物 (Ik) を製造する工程である。化合物 (Ik) は、例えば、化合物 (Ij) を溶媒中、メタクロロ過安息香酸 (m-CPA) 等の酸化剤で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。酸化剤の使用量は、通常、化合物 (Ij) の 1 モルに対して、約 1～2 モル当量程度である。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～30℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分～3 日間である。

[0238] 工程 17-2

本工程は、化合物 (Ij) のスルファニル基をスルホニル基へと変換することにより化合物 (Il) を製造する工程である。化合物 (Il) は、例えば、化合物 (Ij) を溶媒中、メタクロロ過安息香酸 (m-CPA) 等の酸化剤で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。酸化剤の使用量は、通常、化合物 (Ij) の 1 モルに対して、約 2～5 モル当量程度である。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～30℃が好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30 分～3 日間である。

[0239] 化合物 (Im)、(In)、化合物 (Io) および化合物 (Ip) の合成

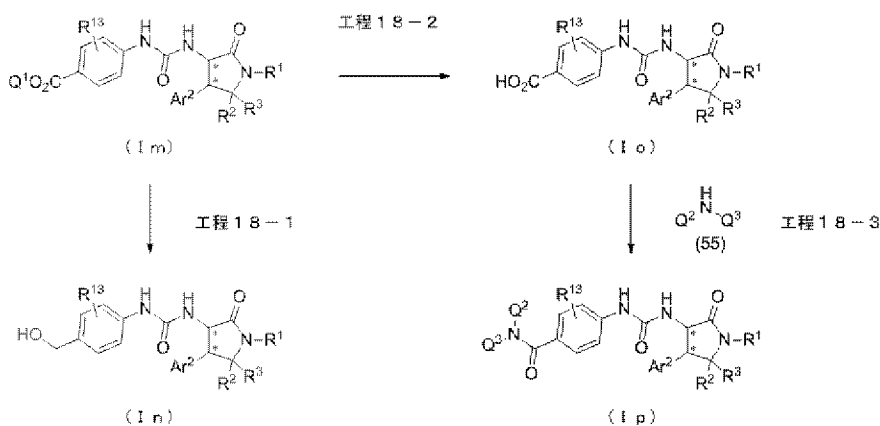
本実施形態の化合物 (I) のうち、以下の式 (Im) で表される化合物 (以下、化合物 (Im) ともいう) は、スキーム 1 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本実施形態の化合物 (I) のうち、以下の式 (In) で表される化合物、式 (Io) で表される化合物および式 (Ip) で表される化合物 (以下、化

化合物 (I_n)、(I_o)、(I_p) ともいう) は、例えば、化合物 (I_m) からスキーム 18 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0240] スキーム 18

[0241] [化33]



[0242] 式中、Ar²、R¹、R²、R³、R¹³、Q¹、Q²、Q³は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0243] 工程 18-1

本工程は、化合物 (I_m) のエステル部位を還元することにより、化合物 (I_n) を製造する工程である。化合物 (I_n) は、例えば、化合物 (I_m) を溶媒中、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤で処理することにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、トルエンそれらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、0℃～30℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30分～3日間である。

[0244] 工程 18-2

本工程は、化合物 (I_m) のエステル部位を加水分解することにより、化合物 (I_o) を製造する工程である。化合物 (I_o) は、スキーム 3 の工程 3-4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0245] 工程 18-3

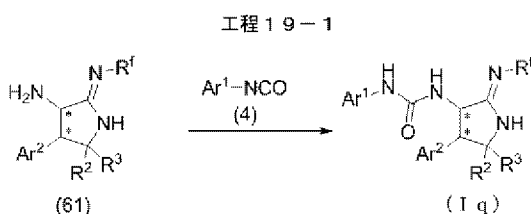
本工程は、化合物 (10) と化合物 (55) を反応させて化合物 (1p) を製造する工程である。化合物 (1p) は、スキーム 13 の工程 13-3 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0246] 化合物 (1q) の合成

本実施形態の化合物 (1) のうち、以下の式 (Iq) で表される化合物 (以下、化合物 (1q) ともいう) は、例えば、化合物 (61) からスキーム 19 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0247] スキーム 19

[0248] [化34]



[0249] 式中、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^2 および R^3 は上述したものと同義であり、 R^f は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、TBSO基などであり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

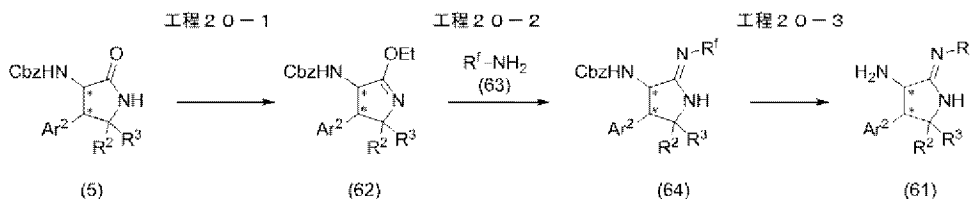
[0250] 工程 19-1

本工程は、化合物 (61) から化合物 (1q) を製造する工程である。化合物 (1q) は、スキーム 1 の工程 1-2 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法若しくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0251] 化合物 (61) は、例えば、化合物 (5) からスキーム 20 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0252] スキーム 20

[0253] [化35]



[0254] 式中、 Ar^2 、 R^2 、 R^3 、 R^f は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0255] 工程 20-1

本工程は、化合物(5)から化合物(62)を製造する工程である。化合物(62)は、例えば、化合物(5)に溶媒中、トリエチルオキソニウムヘキサフルオロホスファート(Et_3OPF_6)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、ジクロロメタン等を挙げることができる。反応温度は、通常 $0^{\circ}C$ ～溶媒還流温度で実施でき、 $10^{\circ}C$ ～ $40^{\circ}C$ で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常30分～3日間である。

[0256] 工程 20-2

本工程は、化合物(62)と化合物(63)を反応させて化合物(64)を製造する工程である。化合物(64)は、例えば、化合物(62)に溶媒中、酸または塩基の存在下あるいは非存在下で化合物(63)を反応させることにより製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジオキサン、それらの混合溶媒等を挙げることができる。用いてもよい酸としては、塩化水素、塩化アンモニウム等を挙げることができる。また、用いてもよい塩基としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどを挙げることができる。反応温度は、通常 $0^{\circ}C$ ～溶媒還流温度で実施でき、 $0^{\circ}C$ ～ $50^{\circ}C$ で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常10分～3日間である。

また、化合物(63)は、市販品を用いることができるほか、その他文献記載の方法またはそれらに準じた方法に従って製造することもできる。

[0257] 工程 2 0 - 3

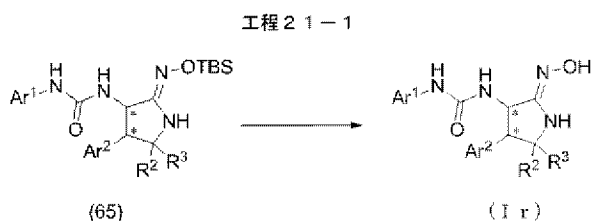
本工程は、化合物 (64) の Cbz 基を脱保護して化合物 (61) を製造する工程である。化合物 (61) は、スキーム 2 の工程 2 - 4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0258] 化合物 (I r) の合成

化合物 (I r) は、例えば、化合物 (65) からスキーム 21 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0259] スキーム 2 1

[0260] [化36]



[0261] 式中、Ar¹、Ar²、R²、R³は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0262] 工程 2 1 - 1

本工程は、化合物 (65) の TBS 基を脱保護して化合物 (I r) を製造する工程である。化合物 (I r) は、例えば、化合物 (65) に水-ジオキサンの混合溶媒中、トリフルオロ酢酸 (TFA) や塩化水素などの酸と反応させることにより製造することができる。反応温度は、通常 -20℃ ~ 溶媒還流温度で実施でき、0℃ ~ 30℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質、溶媒、反応温度等により異なるが、通常 30分 ~ 3日間である。

また、本工程で用いられる化合物 (65) は、スキーム 19 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0263] 工程 2 2

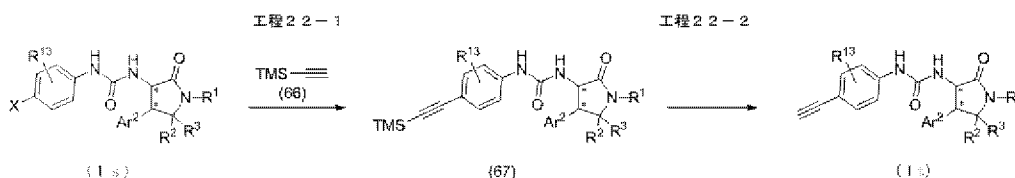
化合物 (I s)、(I t) の合成

本実施形態の化合物 (I) のうち、以下の式 (I s) で表される化合物 (以下、化合物 (I s) ともいう) は、スキーム 1 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本実施形態の化合物 (I) のうち、以下の式 (I t) で表される化合物 (以下、化合物 (I t) ともいう) は、例えば、化合物 (I s) からスキーム 22 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0264] スキーム 22

[0265] [化37]



[0266] 式中、Ar²、R¹、R²、R³および、R¹³は上述したものと同義であり、Xはハロゲン原子であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0267] 工程 22-1

本工程は、化合物 (I s) とトリメチルシリルアセチレン (66) を反応させて化合物 (67) を製造する工程である。化合物 (67) は、例えば、化合物 (I s) を溶媒中、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II)、ヨウ化銅 (I)、およびトリエチルアミンの存在下において、トリメチルシリルアセチレン (66) と反応させることにより製造することができる。溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、40～60℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

[0268] 工程 22-2

本工程は、化合物 (67) の TMS 基を脱保護することで化合物 (I t)

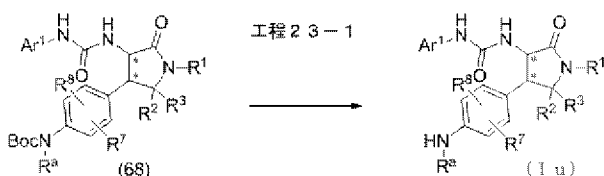
を製造する工程である。化合物 (1 t) は、例えば、化合物 (6 7) を溶媒中、炭酸カリウムと反応させることにより製造することができる。溶媒としては、メタノール等を挙げることができる。反応温度は、通常 0℃～溶媒還流温度で実施でき、20～40℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常 30 分～3 日間である。

[0269] 化合物 (1 u) の合成

本実施形態の化合物 (1) のうち、以下の式 (I u) で表される化合物 (以下、化合物 (1 u) ともいう) は、例えば、化合物 (6 8) からスキーム 2 3 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0270] スキーム 2 3

[0271] [化38]



[0272] 式中、Ar¹、R¹、R²、R³、R⁷、R⁸および、R^aは上述したものと同一義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0273] 工程 2 3-1

本工程は、化合物 (6 8) の Boc 基を脱保護することで化合物 (1 u) を製造する工程である。化合物 (1 u) は、スキーム 5 の工程 5-4 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本工程で用いられる化合物 (6 8) は、スキーム 1 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0274] 化合物 (1 v)、化合物 (1 w) の合成

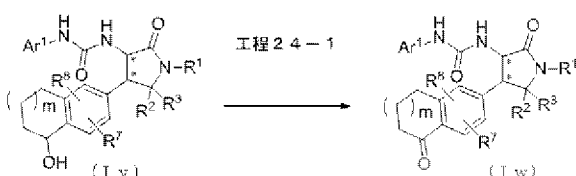
本実施形態の化合物 (1) のうち、以下の式 (I v) で表される化合物 (以下、化合物 (1 v) ともいう) は、スキーム 1 に示す方法もしくはそれに準

じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

また、本実施形態の化合物（I）のうち、以下の式（Iw）で表される化合物（以下、化合物（Iw）ともいう）は、例えば、化合物（Iv）からスキーム24に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0275] スキーム24

[0276] [化39]



[0277] 式中、 Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 および、 m は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0278] 工程24-1

本工程は、化合物（Iv）のヒドロキシ基をケトンへと変換することにより、化合物（Iw）を製造する工程である。化合物（Iw）は、例えば、化合物（Iv）を溶媒中、デス-マーチンペルヨージナン等の酸化剤で処理することにより製造することができる。溶媒としては、ジクロロメタン、アセトニトリルそれらの混合溶媒等を挙げることができる。酸化剤の使用量は、通常、化合物1モルに対して、約1～2モル当量程度である。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、20～30℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

[0279] 工程25

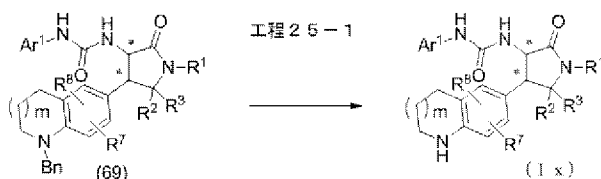
化合物（Ix）の合成

本実施形態の化合物（I）のうち、以下の式（Ix）で表される化合物（以下、化合物（Ix）ともいう）は、例えば、化合物（69）からスキーム25に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もし

くはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0280] スキーム 25

[0281] [化40]



[0282] 式中、 Ar^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 および、 m は上述したものと同義であり、*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0283] 工程 25-1

本工程は、化合物(69)のBn基を脱保護して化合物(1x)を製造する工程である。化合物(1x)は、例えば、溶媒中、10%パラジウムカーボン(10%Pd-C)等の触媒存在下において、化合物(69)に水素添加させることにより製造することができる。溶媒としては、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドそれらの混合溶媒等を挙げることができる。塩基としてはトリエチルアミンの酢酸塩などを挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、20～40℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

また、本工程で用いられる化合物(69)は、スキーム1に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0284] 化合物(1z)の合成

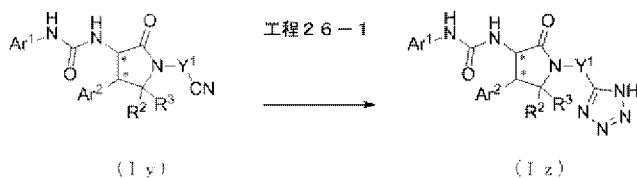
本実施形態の化合物(1)のうち、以下の式(Iy)で表される化合物(以下、化合物(Iy)ともいう)は、スキーム1に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

本実施形態の化合物(1)のうち、以下の式(Iz)で表される化合物(以

下、化合物（1 z）ともいう）は、例えば、化合物（1 y）からスキーム 26 に示す方法もしくはそれに準じた方法、またはその他文献記載の方法もしくはそれらに準じた方法に従って製造することができる。

[0285] スキーム 26

[0286] [化41]



[0287] 式中、Ar¹、Ar²、R²、R³および、Y¹は上述したものと同義であり、
＊を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。

[0288] 工程 26-1

本工程は、化合物（1 y）から、化合物（1 z）を製造する工程である。
化合物（1 z）は、例えば、化合物（1 y）を溶媒中、トリエチルアミンおよび酢酸の存在下でアジ化ナトリウムと反応させることによって製造することができる。溶媒としては、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド、イソプロパノール、水、それらの混合溶媒等を挙げることができる。反応温度は、通常0℃～溶媒還流温度で実施でき、100℃～130℃で行うのが好ましい。反応時間は用いる原料物質や溶媒、反応温度等によって異なるが、通常30分～3日間である。

[0289] 本実施形態の化合物（1）の薬理学的に許容な塩は、本実施形態の化合物（1）を用い、常法に従って製造することができる。

[0290] 上記に示したスキームは、本実施形態の化合物（1）またはその製造中間体を製造するための方法の例示である。これらは、当業者の容易に理解され得るようなスキームへの様々な改変が可能である。

[0291] また、官能基の種類により保護基が必要な場合は、定法に従って適宜導入および脱離の操作を組み合わせる実施することができる。保護基の種類、導入、脱離に関しては、例えば、Theodora W. Green & Peter G. M. Wuts 著編、「Greene's Protec

tive Groups in Organic Synthesis」、fourth edition、Wiley-Interscience、2006年に記載の方法を挙げることができる。

[0292] 本実施形態の化合物（I）、またはその薬理的に許容される塩を製造する為に使用される中間体は、必要に応じて、当該分野における当業者にとって周知の単離・精製手段である溶媒抽出、晶析、再結晶、クロマトグラフィー、分取高速液体クロマトグラフィー等により、単離・精製することができる。

[0293] 本実施形態でいう「F P R L 1 アゴニスト作用」とは、ホルミルペプチドレセプター様1（F P R L 1）に作用することで、作動（アゴニスト）活性を示すことを意味する。

上述したように、F P R L 1 の内因性アゴニストとして報告されているL X A 4 やペプチドは、炎症の収束に寄与することが知られている。

[0294] 本実施形態の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、例えば、F P R L 1 過剰発現細胞内へのカルシウム流入試験において、強力なアゴニスト活性を示す。よって、本実施形態の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I V レトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害等の治療薬またはその予防薬として有用である。

さらに、本実施形態の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩は、炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I V レトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害等の治療または予防するための医薬を製造するためにも使用できる。

[0295] さらにまた、本実施形態の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、例えば、F P R L 1 受容体に関与する種々の病態（例えば、ベーチェット病、スウィート病、全身エリテマトーデ

ス（SLE）、ウェゲナー肉芽腫、ウイルス感染、糖尿病、切断術、がん、細菌感染、物理的外傷、放射線被爆を含む物理的障害、血管収縮、アナフィラキシー反応、アレルギー反応、鼻炎、ショック（内毒素性、出血性、外傷性、内臓虚血性、循環性）、関節リウマチ、痛風、乾癬、良性前立腺肥大、心筋虚血、心筋梗塞、脳損傷、肺疾患、COPD、COAD、COLD、急性肺障害、急性呼吸促迫症候群、慢性気管支炎、肺気腫、喘息（アレルギー性、非アレルギー性）、嚢胞性肺線維症、腎症、腎糸球体疾患、潰瘍性大腸炎、IBD、クローン病、歯周病、痛み、アルツハイマー、エイズ、ぶどう膜炎緑内障、結膜炎、シェーグレン症候群、鼻炎など）の予防または治療剤として使用できる。

[0296] 本実施形態の化合物（I）、またはその薬理的に許容される塩を含有する医薬

本実施形態の化合物（I）またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬は、用法に応じ種々の剤形とすることができる。このような剤形としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、坐剤、貼付剤、舌下剤等を挙げることができ、経口または非経口的に投与される。

[0297] これらの医薬は、その剤形に応じて公知の手法により、有効成分としての本実施形態の化合物（I）、またはその薬理的に許容される塩と、薬理的に許容される添加物とを含む医薬組成物として構成することができる。当該医薬組成物に含有される添加物としては、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を挙げることができる。当該医薬組成物は、本実施形態の化合物（I）、またはその薬理的に許容される塩と添加物との適宜混合、または化合物（I）、またはその薬理的に許容される塩を添加物で希釈・溶解することにより調剤することができる。また、FPR1受容体作動薬以外の薬剤と組み合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時または別々に、前述と同様に製剤化することにより製造することができる。

[0298] 本実施形態に係る医薬は、全身的または局所的に、経口または非経口（経鼻、経肺、静脈内、直腸内、皮下、筋肉、経皮等）により、投与することができる。

[0299] 本実施形態の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である本実施形態の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定される。例えば、経口投与の場合、成人（体重60kgとする）1日当たり概ね0.03～1000mg／体の範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。経口剤としての1日当たりの投与量は、0.06～540mg／体が好ましく、0.18～180mg／体がより好ましい。非経口投与の場合、成人1日当たり概ね0.01～300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。非経口剤としての1日当たりの投与量は、0.01～100mg／体が好ましく、0.06～60mg／体がより好ましい。また、本実施形態の化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩の投与量は、FPR1受容体作動薬以外の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

実施例

[0300] 以下、試験例、実施例および参考例に基づいて本発明をより詳細に説明する。また、化合物（I）の製造に用いる原料化合物の中にも新規化合物が含まれているので、原料化合物の製造例についても参考例として説明する。本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではなく、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させても良い。

[0301] 各参考例、各実施例、各表中で用いている記号のうち、Ref. No. は参考例番号、Ex. No. は実施例番号、P. D. は物理化学データ、Str. は構造式、¹H-NMRは水素核磁気共鳴スペクトルを意味する。CDCl₃はクロロホルム-d、DMSO-d₆はジメチルスルホキシド-d₆を意味する。MS（ESI⁺）はエレクトロスプレーイオン化法により測定した質量

分析スペクトルデータを意味する。旋光度は、光源としてナトリウムD線を用い、記載した測定溶媒中での、記載した濃度と温度における比旋光度を意味する。

[0302] 構造式中の、楔形の実線及び破線は、光学活性体における相対配置を示しているものであり、絶対配置を示すものではない。太線の実線及び破線は、ラセミ体及びラセミ体の分割により得られた光学活性体における相対配置を示している。

“*”の付いた炭素原子は、不斉炭素を示す。

“*”の付いた炭素原子の波線の結合は、ラセミ体を表す。

[0303] 化合物の名称中の、R*およびS*は、いずれも不斉炭素原子上の立体の相対配置を意味する。

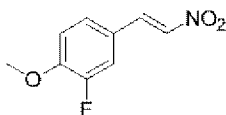
構造式中ピロリジン環の2つの位置にそれぞれ共に置換基1個と水素原子1個が結合しているときは、置換基の相対立体配置をシス、トランスで表し、そのあとにハイフンを付けて化合物の名称を続けることもある。

ピロリジン環を面としたときにシスは、2つの隣接する置換基が同じ側にあることを示し、トランスは、2つの隣接する置換基が反対側にあることを示している。

[0304] 化合物の名称中、二重結合及びイミンの二重結合における異性体を表すために、シス体は“Z”と表記し、トランス体は“E”として表記する。

[0305] <参考例1-1>

[化42]



[0306] (E)-2-フルオロ-1-メトキシ-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン
アルゴン雰囲気下、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド(500mg)を2-ヒドロキシルエチルアンモニウムホルメート(1.7g)に溶解し、ニトロメタン(175μL)を加え、反応液とした。反応液を室温で9時間攪拌した。反応液に水を加えて析出した固体をろ取し、水で洗浄し

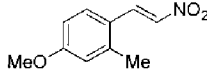
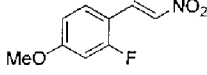
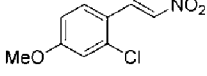
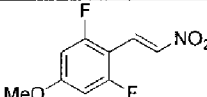
た。得られた固体を乾燥することで、黄色固体として表題化合物を得た（60.7 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.96 (3H, s), 7.01 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 13.3$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 13.3$ Hz)

[0307] 対応する芳香族アルデヒドを用い、参考例 1-1 と同様な方法で実施し、以下の参考例 1-2 から 1-27 を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表 1 ～表 5 に示した。

[0308] [表1]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-2		(E)-4-メトキシ-2-メチル-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J = 13.4$ Hz).
1-3		(E)-2-フルオロ-4-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J = 12.1, 2.4$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 13.9$ Hz).
1-4		(E)-2-クロロ-4-メトキシ-1-(2-ニトロビニル)ベンゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (3H, s), 6.87 (1H, d, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 13.9$ Hz).
1-5		(E)-1,3-ジフルオロ-5-メトキシ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.87 (3H, s), 6.54-6.59 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 13.4$ Hz), 8.11 (1H, d, $J = 13.4$ Hz).

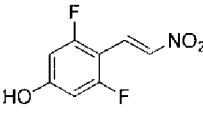
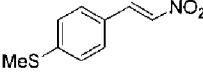
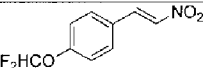
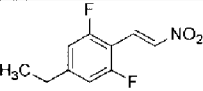
[0309]

[表2]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
1 - 6		(E) - 1, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - 5 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.95 (3H, s), 6.79 (1H, d, J = 11.0, 6.7 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 11.0, 6.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 13.4 Hz).
1 - 7		(E) - 1, 3 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - 5 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.10 (3H, t, J = 1.8 Hz), 7.07-7.15 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 13.4 Hz).
1 - 8		(E) - 5 - (2 - ニトロビニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.26 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.67 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.3 Hz) 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.41 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 13.4 Hz).
1 - 9		(E) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - ニトロビニル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.23 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.72 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.60 (1H, d, J = 11.6 Hz) 7.30 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 13.4 Hz).
1 - 10		(E) - 7 - フルオロ - 6 - (2 - ニトロビニル) クロマン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.00-2.05 (2H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.5 Hz), 6.59 (1H, d, J = 11.6 Hz) 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 13.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 13.4 Hz).
1 - 11		(E) - 3 - フルオロ - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ニトロビニル) ピリジン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.93 (3H, s), 6.98 (1H, d, J = 11.0, 2.4 Hz) 7.93 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0310]

[表3]

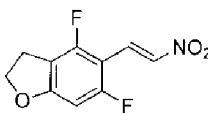
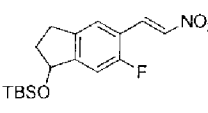
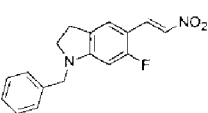
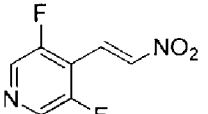
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-12		(E)-3,5-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)フェノール	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.49-6.55 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 14.1 Hz).
1-13		(E)-メチル(4-(2-ニトロビニル)フェニル)スルファン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.53 (3H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.57 (1H, d, J = 13.3 Hz), 7.97 (1H, d, J = 13.3 Hz).
1-14		(E)-2-メトキシ-5-(2-ニトロビニル)チオフェン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.98 (3H, s), 6.27 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.26 (1H, d, J = 13.3 Hz), 8.03 (1H, d, J = 13.3 Hz).
1-15		(E)-1-(ジフルオロメトキシ)-4-(2-ニトロビニル)ベンゼン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.59 (1H, t, J = 73.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.59 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 13.3 Hz).
1-16		(E)-5-エチル-1,3-ジフルオロ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.26 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.69 (2H, q, J = 7.6 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 13.4 Hz).

[0311]

[表4]

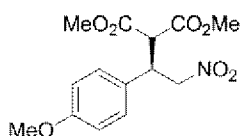
Ref. No.	Str.	Chemical name	P.D
1-17		(E)-5-(ジフルオロメトキシ)-1,3-ジフルオロ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.60 (1H, t, J = 71.5 Hz), 6.82-6.87 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 13.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 13.9 Hz).
1-18		(E)-5-エトキシ-1,3-ジフルオロ-2-(2-ニトロビニル)ベンゼン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.07 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.54 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.76 (1H, d, J = 13.8 Hz), 8.11 (1H, d, J = 13.8 Hz).
1-19		(E)-3,5-ジフルオロ-N,N-ジメチル-4-(2-ニトロビニル)アニリン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.06 (6H, s), 6.22 (2H, d, J = 12.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 13.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 13.4 Hz).
1-20		(E)-6-フルオロ-5-(2-ニトロビニル)ベンゾフラン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.81-6.82 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.69-7.79 (3H, m), 8.17 (1H, d, J = 14.1 Hz).
1-21		(E)-2-メトキシ-5-(2-ニトロビニル)ピリジン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.00 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 14.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz).
1-22		(E)-N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)フェニル)アセトアミド	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.22 (3H, s), 7.30 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.42 (1H, brs), 7.79 (1H, d, J = 13.8 Hz), 8.10 (1H, d, J = 13.8 Hz).
1-23		(E)-[3,5-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)フェニル]-(メチル)カルバミン酸tert-ブチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.53 (9H, s), 3.31 (3H, s), 7.09 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 14.1 Hz).

[0312] [表5]

Ref.No.	Str.	Chemical name	P.D
1-24		(E)-4,6-ジフルオロ-5-(2-ニトロビニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.29 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.76 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 14.1 Hz).
1-25		(E)-tert-ブチル[6-フルオロ-5-(2-ニトロビニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシジメチルシラン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.16 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.95 (9H, s), 1.92-2.05 (1H, m), 2.45-2.52 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 2.96 (1H, d, J = 15.6, 6.4 Hz), 5.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.70 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 14.1 Hz).
1-26		(E)-1-ベンジル-6-フルオロ-5-(2-ニトロビニル)インドリン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.04 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.61 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.38 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.25-7.38 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 13.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 13.9 Hz).
1-27		(E)-3,5-ジフルオロ-4-(2-ニトロビニル)ピリジン	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 14.1 Hz), 8.52 (2H, s).

[0313] <参考例2-1>

[化43]



[0314] (一) - (R*) - 2 - [1 - (4-メトキシフェニル) - 2-ニトロエチル]
マロン酸ジメチル

アルゴン雰囲気下、(E)-1-メトキシ-4-(2-ニトロビニル)ベ

ンゼン (500 mg) のトルエン溶液 (2.8 mL) に、マロン酸ジメチル (0.36 mL) および、 ニッケル (II) ビス [(S, S) - N, N' - ジベンジルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン] ブロミド (68 mg) を加え、室温で6時間攪拌した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) で精製することで、無色液体として表題化合物を得た (865 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.83 (1H, dd, $J = 12.7, 9.1$ Hz), 4.89 (1H, dd, $J = 12.7, 5.1$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20$ (c 0.26, EtOH)

[0315] 対応するニトロスチレンを用い、参考例2-1と同様な方法で実施し、以下の参考例2-2から2-28を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表6～表12に示した。

[0316]

[表6]

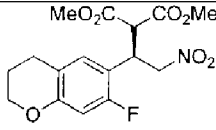
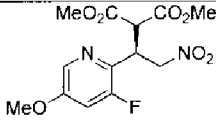
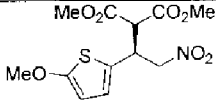
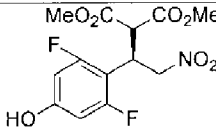
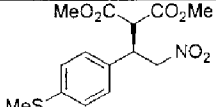
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
2 - 2		(R*) - 2 - [1 - (4 - メトキシ - 2 - メチルフエ ニル) - 2 - ニト ロエチル] マロン 酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.40 (3H, s), 3.55 (3H, s) , 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3 .80 (1H, J = 9.1 Hz), 4.47-4.5 3 (1H, m), 4.78-4.89 (2H, m), 6.69-6.72 (2H, m), 7.02-7.05 (1H, m).
2 - 3		(R*) - 2 - [1 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェ ニル) - 2 - ニト ロエチル] マロン 酸ジメチル	(¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s) , 3.78 (3H, s), 4.08 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.64-4.70 (1H, m), 4.92 (1H, dd, J = 13.4, 4.3 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 1 3.4, 8.6 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz).
2 - 4		(R*) - 2 - [1 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフ エニル) - 2 - ニ トロエチル] マロ ン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (3H, s), 3.77 (6H, s) , 3.96 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.36 (1H, q, J = 9.7 Hz), 4. 89 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.59 - 6.64 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 8.8 Hz).
2 - 5		(R*) - 2 - [1 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフ エニル) - 2 - ニ トロエチル] マロ ン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.61 (3H, s), 3.77 (3H, s) , 3.80 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.86 (3H, s), 4.14-4.20 (1H, m), 4.79- 4.91 (2H, m), 6.87 -6.99 (3H, m).

[0317]

[表7]

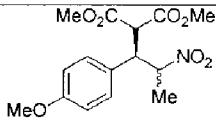
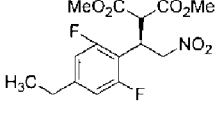
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
2 - 6		(R*) - 2 - [1 - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.65 (3H, s), 3.76-3.79 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.14-4.19 (1H, m), 4.79-4.91 (2H, m), 6.77-6.84 (2H, m).
2 - 7		(R*) - 2 - [1 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.61 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.30-4.37 (1H, m), 4.83-4.91 (2H, m), 6.69 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz).
2 - 8		(-) - (R*) - 2 - [1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.63-4.70 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 13.1, 10.1 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.1, 4.7 Hz), 6.41- 6.47 (2H, m). [α] _D ²⁵ = -25 (c 0.11, EtOH)
2 - 9		(R*) - 2 - [1 - (2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.81 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.14-4.20 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.78-4.90 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.05 (1H, s).
2 - 10		(-) - (R*) - 2 - [1 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.13 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.96 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.29-4.35 (1H, m), 4.59 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.48 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.3 Hz). [α] _D ²⁶ = -20 (c 0.31, EtOH)

[表8]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
2-11		(R*)-2-[(7-フルオロクロマン-6-イル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.92-1.98 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.14 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.30 (1H, q, J = 7.3 Hz), 4.87 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.48 (1H, d, J = 12.2 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz).
2-12		(S*)-2-[(3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.66 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.62-4.67 (1H, m), 4.89 (1H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 14.1, 9.5 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz).
2-13		(S*)-2-[(5-メトキシチオフェン-2-イル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.70 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.81-4.89 (2H, m), 5.98 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.2 Hz).
2-14		(R*)-2-[(2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.62-4.69 (1H, m), 4.80 (1H, dd, J = 12.8, 10.4 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 5.79 (1H, brs), 6.35-6.41 (2H, m).
2-15		(R*)-2-[(4-(メチルチオ)フェニル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.45 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.17-4.23 (1H, m), 4.81-4.92 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).

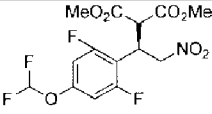
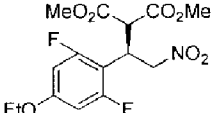
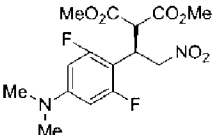
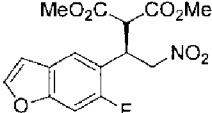
[0319]

[表9]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
2 - 1 6		2 - [(1 R *) - 1 - (4 - メ ト キ シ フ ェ ニ ル) - 2 - ニ ト ロ プ ロ ピ ル] マ ロ ン 酸 ジ メ チ ル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.35 (0.6H, d, J = 6.7 H z), 1.42 (2.4H, d, J = 6.7 Hz), 3.40-3.52 (6H, m), 3.7 2-4.41 (5H, m), 5.01-5.15 (1H, m), 6.80-7.40 (4H, m).
2 - 1 7		(R *) - 2 - [1 - (4 - エ チ ル - 2 , 6 - ジ フ ル オ ロ フ ェ ニ ル) - 2 - ニ ト ロ エ チ ル] マ ロ ン 酸 ジ メ チ ル	¹ H-NMR (400 MHz, CDC l ₃) δ 1.20 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.60 (2H, q, J = 7.6 Hz , 3.55 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.95 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.68-4.75 (1H, m), 4.84 (1H, dd, J = 13.4, 9.8 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 6.73 (2H, dd, J = 14.1, 4.3 Hz).

[0320]

[表10]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P.D
2-18		(R*)-2-{1-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-2-ニトロエチル}マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.58 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.71 (1H, dt, J = 10.3, 4.2 Hz), 4.82 (1H, dd, J = 13.3, 10.3 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 13.3, 4.2 Hz), 6.50 (1H, t, J = 72.6 Hz), 6.69-6.74 (2H, m).
2-19		(R*)-2-[1-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 10.2 Hz), 3.96 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.66 (1H, td, J = 10.2, 4.8 Hz), 4.81 (1H, dd, J = 13.0, 10.2 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 6.39-6.45 (2H, m).
2-20		(R*)-2-{1-[4-(ジメチルアミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]-2-ニトロエチル}マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.92 (6H, s), 3.57 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.62 (1H, td, J = 10.4, 5.1 Hz), 4.80 (1H, t, J = 11.3 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 6.13 (2H, d, J = 12.8 Hz).
2-21		(R*)-2-[1-(6-フルオロベンゾフラン-5-イル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.54 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.06 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.49-4.55 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 4.99 (1H, dd, J = 13.2, 8.9 Hz), 6.71-6.72 (1H, m), 7.25 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.44 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz)

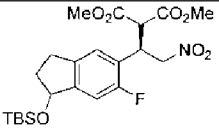
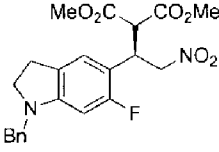
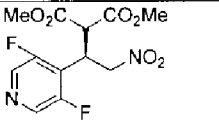
[0321]

[表11]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P.D
2-22		(R*)-2-[1-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.62 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.91 (3H, s), 4.17-4.23 (1H, m), 4.80-4.93 (2H, m), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz).
2-23		(R*)-2-[1-(4-アセトアミド-2,6-ジフルオロフェニル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.18 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.66-4.73 (1H, m), 4.82 (1H, dd, J = 13.1, 10.1 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 13.1, 4.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 10.2 Hz), 7.25 (1H, brs).
2-24		(R*)-2-[1-{4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,6-ジフルオロフェニル}-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.48 (9H, s), 3.23 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.94 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.67-4.75 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 13.4, 9.8 Hz), 4.93 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 6.92 (2H, d, J = 10.4 Hz).
2-25		(R*)-2-[1-(4,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-ニトロエチル]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.20 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.58 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.92 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.62-4.69 (3H, m), 4.80 (1H, dd, J = 12.8, 9.8 Hz), 4.90 (1H, dd, J = 12.8, 4.9 Hz), 6.34 (1H, d, J = 9.8 Hz).

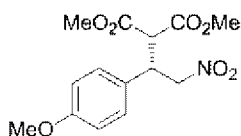
[0322]

[表12]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P.D
2-26		2-((1R*)-1-{1-[(tert-butyl(methyl)silyl)oxy]-6-fluoro-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl}-2-nitroethyl)マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.14 (3H, s), 0.16 (3H, s), 0.94 (9H, d, J = 1.2 Hz), 1.85-1.95 (1H, m), 2.39-2.46 (1H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.84-2.90 (1H, m), 3.50 (1.5H, s), 3.60 (1.5H, s), 3.76 (1.5H, s), 3.77 (1.5H, s), 3.98 (1H, dd, J = 9.8, 4.9 Hz), 4.36-4.45 (1H, m), 4.87-4.97 (2H, m), 5.15-5.19 (1H, m), 6.93-6.97 (1H, m), 7.01-7.04 (1H, m).
2-27		(R*)-2-[1-(1-benzyl-6-fluoroindolin-5-yl)-2-nitroethyl]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.89 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.37 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.20 (2H, s), 4.28 (1H, dt, J = 9.7, 7.3 Hz), 4.85 (2H, d, J = 7.3 Hz), 6.11 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.28-7.36 (5H, m).
2-28		(R*)-2-[1-(3,5-difluoropyridin-4-yl)-2-nitroethyl]マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.60 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.96 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.76 (1H, td, J = 9.9, 4.5 Hz), 4.88 (1H, dd, J = 13.8, 10.1 Hz), 4.97 (1H, dd, J = 13.8, 4.6 Hz), 8.36 (2H, s).

[0323] <参考例3-1>

[0324] [化44]



[0325] (+)-(S*)-2-[1-(4-メトキシフェニル)-2-ニトロエチル]
マロン酸ジメチル

触媒として、ニッケル(II)ビス[(S,S)-N,N'-ジベンジル

シクロヘキサン-1、2-ジアミン] ブロミドの代わりに、ニッケル (II) ビス [(R, R)-N, N'-ジベンジルシクロヘキサン-1、2-ジアミン] ブロミドを用いて、参考例 2-1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.83 (1H, dd, $J = 12.7, 9.1$ Hz), 4.89 (1H, dd, $J = 12.7, 5.1$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

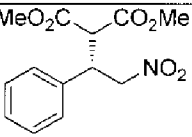
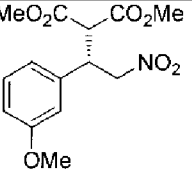
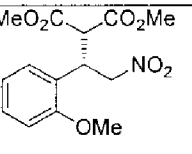
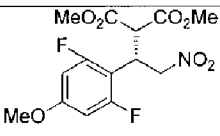
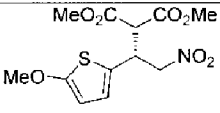
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14$ (c 0.26, EtOH)

[0326] 対応するニトロスチレンを用い、参考例 3-1 と同様な方法で実施し、以下の参考例 3-2 から 3-8 を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表 13 ~ 表 14 に示した。

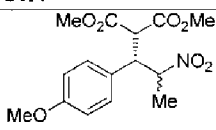
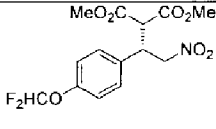
[0327]

[表13]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
3 - 2		(S*) - 2 - (2 - ニトロ - 1 - フェニルエチル) マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22-4.28 (1H, m), 4.85-4.95 (2H, m), 7.22-7.35 (5H, m).
3 - 3		(S*) - 2 - [1 - (3 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.60 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.18-4.25 (1H, m), 4.84-4.94 (2H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.23 (1H, t, J = 7.9 Hz).
3 - 4		(S*) - 2 - [1 - (2 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.49 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.16 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.34-4.41 (1H, m), 4.86 (1H, dd, J = 13.0, 4.8 Hz), 5.01 (1H, dd, J = 13.0, 9.6 Hz), 6.84-6.88 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.21-7.26 (1H, m).
3 - 5		(+) - (S*) - 2 - [1 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.57 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 10.4 Hz), 4.63-4.70 (1H, m), 4.81 (1H, dd, J = 13.1, 10.1 Hz), 4.91 (1H, dd, J = 13.1, 4.7 Hz), 6.41-6.47 (2H, m). [α] _D ²⁴ = +15 (c 0.07, EtOH)
3 - 6		(R*) - 2 - [1 - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.70 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.31-4.36 (1H, m), 4.81-4.89 (2H, m), 5.98 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 4.2 Hz).

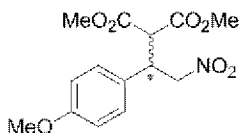
[0328]

[表14]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
3 - 7		2 - [(1 S *) - 1 - (4 - メ ト キ シ フェ ニ ル) - 2 - ニ ト ロ プ ロ ピ ル] マ ロ ン 酸 ジ メ チ ル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.35 (0.6H, d, J = 6.7 Hz), 1 .42 (2.4H, d, J = 6.7 Hz), 3. 40-3.52 (6H, m), 3.72-4.41 (5H, m), 5.01-5.15 (1H, m), 6 .80-7.40 (4H, m).
3 - 8		(S *) - 2 - [1 - (4 - フ ル オ ロ メ ト キ シ) フェ ニ ル) - 2 - ニ ト ロ エ チ ル] マ ロ ン 酸 ジ メ チ ル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.59 (3H, s), 3.77 (3H, s) , 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.22-4.28 (1H, m), 4.82-4.94 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 7 3.6 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8. 5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz).

[0329] <参考例 4 - 1 >

[0330] [化45]



[0331] (±) - 2 - [1 - (4 - メ ト キ シ フェ ニ ル) - 2 - ニ ト ロ エ チ ル] マ ロ ン 酸 ジ メ チ ル

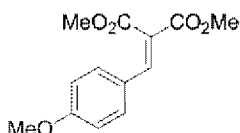
触媒として、ニッケル (I I) ビス [(S , S) - N , N ' - ジ ベ ン ジ ル シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 , 2 - ジ ア ミ ン] ブ ロ ミ ド の 代 わ り に 、 (±) - ニ ッ ケ ル (I I) ビ ス [N , N ' - ジ ベ ン ジ ル シ ク ロ ヘ キ サ ン - 1 , 2 - ジ ア ミ ン] ブ ロ ミ ド を 用 い て 、 参 考 例 2 - 1 と 同 様 の 方 法 で 実 施 し 、 表 題 化 合 物 を 得 た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 12.7, 9.1 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 12.7, 5.1 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0332] <参考例 5 - 1 >

[0333]

[化46]



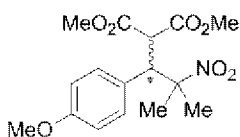
2-（4-メトキシベンジリデン）マロン酸ジメチル

アルゴン雰囲気下、p-アニスアルデヒド（5.0 mL）およびマロン酸ジメチル（4.7 mL）のベンゼン溶液（0.9 mL）に、ピペリジン（0.4 mL）および酢酸（0.47 mL）を加え、反応液とした。反応液をDean-Stark装置を用いた3時間の加熱還流に供した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝4：1）で精製することで、白色固体として表題化合物を得た（9.5 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.83 (3H, s), 3.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.71 (s, 1H).

[0334] <参考例6-1>

[0335] [化47]



[0336] (±)-2-[1-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-ニトロプロピル] マロン酸ジメチル

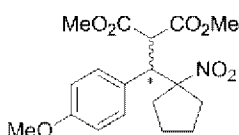
アルゴン雰囲気下、2-(4-メトキシベンジリデン) マロン酸ジメチル（250 mg）のジメチルスルホキシド溶液（0.8 mL）に、2-ニトロプロパン（0.14 mL）およびアルミナ担持フッ化カリウム（KF/AI₂O₃）（400 mg）を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間半撈拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、不溶物をろ去した後、溶液を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧

下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝4：1）で精製することで、白色固体として表題化合物を得た（298mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (3H, s), 1.64 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.81 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[0337] <参考例6-2>

[0338] [化48]



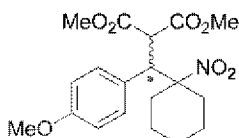
[0339] (±)-2-[(4-メトキシフェニル)-(1-ニトロシクロペンチル)メチル] マロン酸ジメチル

2-ニトロプロパンの代わりに、ニトロシクロペンタンを用いて参考例6-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43-1.86 (6H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 2.45-2.53 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.14 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 11.5$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[0340] <参考例6-3>

[0341] [化49]



[0342] (±)-2-[(4-メトキシフェニル)-(1-ニトロシクロヘキシル)メチル] マロン酸ジメチル

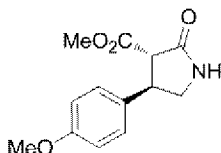
2-ニトロプロパンの代わりに、ニトロシクロヘキサンを用いて参考例6-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.10-1.17 (2H, m), 1.22-1.68 (6H, m), 2.35

-2.44 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.94 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 4.32 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.02 (2H, brd, $J = 7.9$ Hz).

[0343] <参考例 7-1>

[0344] [化50]



[0345] (一) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

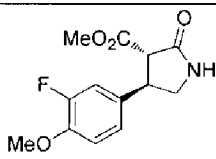
アルゴン雰囲気下、(R*) - 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル (1.7 g) のメタノール溶液 (110 mL) に、ニッケル (II) クロライド 6 水和物 (1.3 g) を加え、反応液とした。反応液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (1.03 g) を数回に分けて加え、その後室温まで昇温し 2 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液、および酢酸エチルを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、粗生成物をエタノール-ジイソプロピルエーテルで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た (840 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 3.53 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, q, $J = 8.9$ Hz), 5.85 (1H, brs), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

$[\alpha]_D^{25} = -96$ (c 0.19, EtOH)

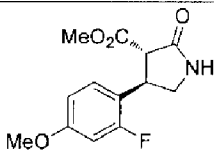
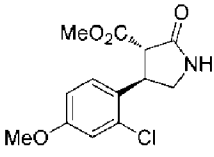
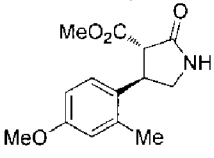
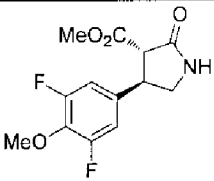
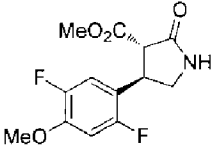
[0346] 対応するニトロ体を用い、参考例 7-1 と同様な方法で実施し、以下の参考例 7-2 から 7-42 を得た。これらの構造およびスペクトルデータを表 15 ~ 表 25 に示した。

[0347] [表15]

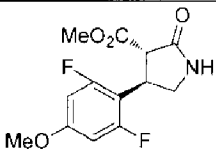
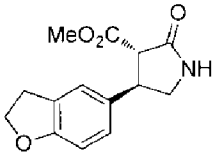
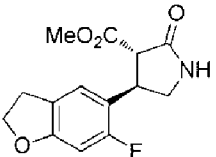
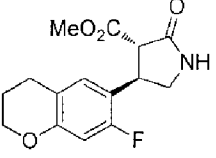
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7 - 2		(3 S *, 4 R *) - 4 - (3 - フル オロ - 4 - メトキ シフェニル) - 2 - オキソピロリジ ン - 3 - カルボン 酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.38 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.50 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3 .76-3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.06 (1H, q , J = 8.8 Hz), 5.94 (1H, brs) , 6.90-7.01 (3H, m).

[0348]

[表16]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-3		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2-フル オロ-4-メトキ シフェニル) - 2 - オキシピロリジ ン-3-カルボン 酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.44 (1H, dd, J = 9.7, 7. 9 Hz), 3.68 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s) 4.22 (1H, q, J = 8.9 Hz), 6.15 (1H , s), 6.62- 6.68 (2H, m), 7.1 5 (1H, t, J = 8.5Hz).
7-4		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2-クロ ロ-4-メトキシ フェニル) - 2 - オキシピロリジ ン-3-カルボン酸 メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.35-3.41 (1H, m), 3.67 (1H, d, J = 8.6 Hz), 3.79 (3H , s), 3.80 (3H, s), 3.89 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.47 (1H, q, J = 7.9 Hz), 5.70 (1H, brs), 6.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 2.4Hz) , 7.20 (2H, t, J = 8.6 Hz).
7-5		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4-メト キシ-2-メチル フェニル) - 2 - オキシピロリジ ン-3-カルボン酸 メチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.36 (3H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 3.57 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.7 7 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.31 (1H, q, J = 8.4 Hz), 6.09 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J = 3. 0 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 8.5 , 3.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz).
7-6		(3 S *, 4 R *) - 4 - (3, 5- ジフルオロ-4- メトキシフェニ ル) - 2-オキシピ ロリジン-3-カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.37 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3 .77-3.81 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 (3H, s) 4.05 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.69 (1H, brs), 6.78-6.85 (2H, m).
7-7		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 5- ジフルオロ-4- メトキシフェニ ル) - 2-オキシピ ロリジン-3-カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.62 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3 .75-3.81 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.87 (3H, s) 4.20 (1H, q, J = 8.9 Hz), 6.14 (1H, brs) 6.71 (1H, dd, J = 11.0, 7.3 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 11.0 , 7.3 Hz).

[0349] [表17]

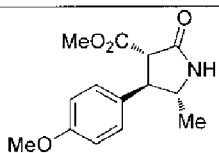
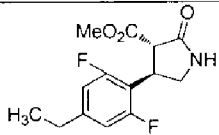
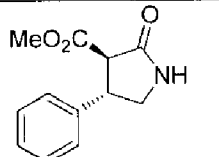
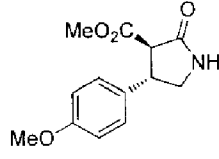
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-8		(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.24 (1H, brs), 6.43-6.50 (2H, m). [α] _D ²³ = -120 (c 0.11, EtOH)
7-9		(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.20 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.38 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.77 (1H, t, J = 9.0 Hz), 3.78 (3H, s) 4.06 (1H, q, J = 9.0 Hz), 4.57 (2H, t, J = 8.8 Hz), 5.94 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, s).
7-10		(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.15 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.41 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.66 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.74-3.79 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.19 (1H, q, J = 8.6 Hz), 4.61 (2H, t, J = 8.9 Hz), 5.68 (1H, brs), 6.52 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz). [α] _D ²⁶ = -121 (c 0.20, EtOH)
7-11		(3 S*, 4 R*) - 4 - (7 - フルオロクロマン - 6 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.94-2.01 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.67 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.73-3.78 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11-4.17 (3H, m), 5.68 (1H, brs), 6.52 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz).

[0350]

[表18]

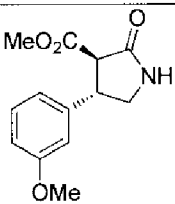
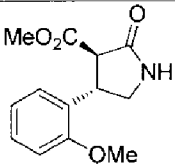
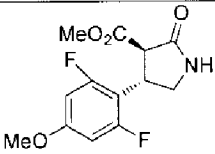
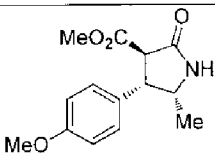
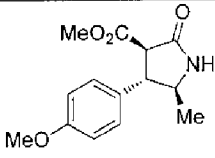
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-12		(3 S *, 4 S *) - 4 - (3 - フル オロ - 5 - メトキ シピリジン - 2 - イル) - 2 - オキ ソピロリジン - 3 - カルボン酸メチ ル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.53 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.79 (3H , s), 3.86 (3H, s), 4.04 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.52 (1H, q , J = 8.8 Hz), 5.72 (1H, brs) , 6.94 (1H, dd, J = 11.0, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 H z).
7-13		(3 S *, 4 S *) - 4 - (5 - メト キシチオフエン - 2 - イル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - カルボン酸 メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.41 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.86 (3H, s), 4.22 (1H, q, J = 9.1 Hz), 5.78 (1H, br s), 6.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 4.2 Hz).
7-14		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニ ル) - 2 - オキシ ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.25 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.52-3.59 (2H, m), 3.63 (3H , s), 4.12 (1H, q, J = 9.6 Hz , 6.43-6.49 (2H, m), 8.27 (1 H, s), 10.41 (1H, brs).
7-15		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - メチ ルチオフェニル) - 2 - オキシピロ リジン - 3 - カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.48 (3H, s), 3.41 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.54 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.78 (3H, s), 3.8 0 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.10 (1 H, q, J = 8.9 Hz), 5.92 (1H , brs), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz).
7-16		(3 S *, 4 R *, 5 S *) - 4 - (4 - メトキシフェニ ル) - 5 - メチル - 2 - オキシピロ リジン - 3 - カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.67 (3H, d, J = 6.7 H z), 3.60 (3H, s), 3.72 (3H, s) , 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4. 05 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9 .1 Hz), 8.21 (1H, s).

[表19]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-17		(3 S *, 4 R *, 5 R *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.27 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.68-3.73 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.1 Hz).
7-18		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - エチル - 2 , 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.22 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.62 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.68 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.83 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.52 (1H, q, J = 9.8 Hz), 6.03 (1H, brs), 6.75 (2H, dd, J = 12.2, 3.1 Hz).
7-19		(3 R *, 4 S *) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.44 (1H, dd, J = 9.7, 8.5 Hz), 3.59 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.80-3.85 (1H, m), 4.14 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.82 (1H, brs), 7.25-7.38 (5H, m).
7-20		(+) - (3 R *, 4 S *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.40 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.76-3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, q, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz). [α] _D ²⁵ = +89 (c 0.16, EtOH)

[0352]

[表20]

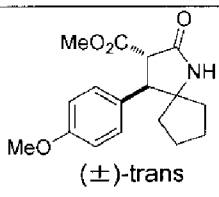
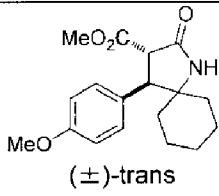
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-21		(3 R *, 4 S *) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.43 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.59 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.79 (3H, s), 3.79-3.84 (1H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.15 (1H, m), 6.05-6.25 (1H, br), 6.76-6.86 (3H, m), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz).
7-22		(3 R *, 4 S *) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.49 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.73 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.84 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.26 (1H, q, J = 8.5, Hz), 5.85 (1H, brs), 6.89-6.95 (2H, m), 7.20 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 7.27-7.30 (1H, m).
7-23		(+) - (3 R *, 4 S *) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.64-3.70 (1H, m), 3.78 (6H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.24 (1H, brs), 6.43-6.50 (2H, m). [α] _D ²⁴ = +105 (c 0.09, EtOH)
7-24		(3 R *, 4 S *, 5 R *) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.67 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.60 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.80-3.90 (1H, m), 3.95-4.05 (2H, m), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 9.1 Hz), 8.21 (1H, s).
7-25		(3 R *, 4 S *, 5 S *) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.27 (3H, d, J = 6.1 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 3.63 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.68-3.73 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.65 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[表21]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-26		(3 R *, 4 R *) - 4 - (5 - メト キシチオフエン 2 - イル) - 2 - オキソピロリジ ン - 3 - カルボン 酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.41 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.75-3.79 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.86(3H, s), 4.22 (1H, q , J = 9.1 Hz), 5.78 (1H, s), 6.01 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6. 54 (1H, d, J = 4.2 Hz).
7-27		(3 R *, 4 S *) - 4 - [4 - (ジ フルオロメトキシ) フェニル] - 2 - オキソピロリジ ン - 3 - カルボン 酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.39-3.44 (1H, m), 3.54 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.80 (3H, s), 3.80 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.12 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.98 (1H, brs), 6.50 (1H, t, J = 73.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.22-7.26 (2H, m).
7-28		(±) - トランス - 4 - (4 - メト キシフェニル) - 2 - オキソピロリ ジン - 3 - カルボ ン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.40 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.53 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3. 76-3.81 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.08 (1H, q , J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, brs) , 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz).
7-29		(±) - トランス - 4 - (4 - メト キシフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロ リジン - 3 - カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.92 (3H, s), 1.39 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.80 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.81 (3H, s), 3. 93 (1H, d, J = 12.1 Hz), 5.9 0 (1H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8. 6 Hz).

[0354]

[表22]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-30	 (±)-trans	(±)-トランス -4-(4-メト キシフェニル)- 2-オキソ-1- アザスピロ[4.4]ノナン-3-カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.21–1.67 (6H, m), 1.77–1.85 (1H, m), 1.88–1.95 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.97 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.01 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz).
7-31	 (±)-trans	(±)-トランス -4-(4-メト キシフェニル)- 2-オキソ-1- アザスピロ[4.5]デカン-3-カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.78–0.89 (1H, m), 0.92–1.07 (1H, m), 1.16–1.34 (2H, m), 1.41–1.51 (2H, m), 1.52–1.80 (4H, m), 3.69 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.72 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.93 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.22 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz).

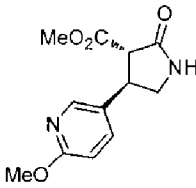
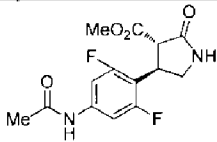
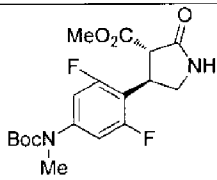
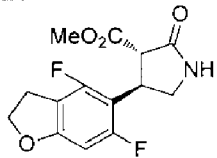
[0355]

[表23]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P. D.
7-32		(3 S *, 4 R *) - 4 - [4 - (ジ フルオロメトキシ)- 2 , 6 - ジフ ルオロフェニル] - 2 - オキソピロ リジン- 3 - カル ボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.52 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.68-3.73 (1H, m), 3.79-3. 82 (4H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 6.27 (1H, br) , 6.51 (1H, t, J = 72.1 Hz), 6.72-6.78 (2H, m).
7-33		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - エト キシ- 2 , 6 - ジ フルオロフェニル)- 2 - オキソピ ロリジン- 3 - カ ルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3. 67 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.79 (1H, d, J = 1 1.0 Hz), 3.98 (2H, q, J = 7. 1 Hz), 4.42-4.49 (1H, m), 6. 33 (1H, s), 6.42-6.48 (2H, m).
7-34		(3 S *, 4 R *) - 4 - [4 - (ジメ チルアミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ フェニル]- 2 - オ キソピロリジン- 3 - カルボン酸メ チル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.93 (6H, s), 3.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.64 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.77-3.80 (4H, m), 4.42 (1H, q, J = 9.6 Hz) , 5.83 (1H, s), 6.18 (2H, d, J = 12.2 Hz).
7-35		(3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フル オロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジ ン- 3 - カルボン 酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.50 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.78 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.86 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.34-4.40 (1H, m) , 6.04 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 7.3 Hz) , 7.63 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[0356]

[表24]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P. D.
7-36		(3 S*, 4 R*) -4-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.39 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.51 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.78-3.83 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.05-4.11 (1H, m), 6.23 (1H, brs), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz).
7-37		(3 S*, 4 R*) -4-(4-アセトアミド-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.19 (3H, s), 3.52 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.66-3.72 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.78-3.81 (1H, m), 4.50 (1H, q, J = 9.4 Hz), 5.88 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.32 (1H, s).
7-38		(3 S*, 4 R*) -4-{4-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-2,6-ジフルオロフェニル}-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.49 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.66-3.72 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.82 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.52 (1H, q, J = 9.4 Hz), 5.99 (1H, brs), 6.92 (2H, d, J = 10.4 Hz).
7-39		(3 S*, 4 R*) -4-(4,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.21 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.50 (1H, dd, J = 11.6, 6.7 Hz), 3.66 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.77-3.80 (4H, m), 4.46 (1H, q, J = 9.4 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.16 (1H, s), 6.37 (1H, d, J = 10.4 Hz).

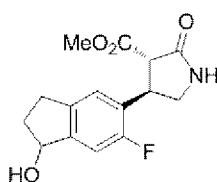
[0357]

[表25]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P. D.
7-40		(3 S*, 4 R*) -4-{1-[(tert-butyl(methyl)silyl)オキシ]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル}-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.14 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.87-1.97 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.67-2.75 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 15.9, 6.7 Hz), 3.41-3.46 (1H, m), 3.68-3.72 (1H, m), 3.75-3.81 (4H, m), 4.22-4.29 (1H, m), 5.20 (1H, t, J = 7.0 Hz), 5.82 (1H, s), 6.98 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 6.7 Hz).
7-41		(3 S*, 4 R*) -4-(1-ベンジル-6-フルオロインドリン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.93 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.37-3.43 (3H, m), 3.65 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.70-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 4.22 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.16 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.28-7.36 (5H, m).
7-42		(3 S*, 4 R*) -4-(3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.76-3.85 (5H, m), 4.60 (1H, q, J = 9.2 Hz), 5.91 (1H, s), 8.37 (2H, s).

[0358] <参考例7-43>

[0359] [化51]



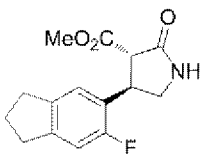
[0360] (3 S*, 4 R*)-4-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下、(3 S*, 4 R*)-4-{1-[(t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル}-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル (2.0 g) のテトラヒドロフラン溶液 (25 mL) に、1 mol/L 塩酸 (15 mL) を加えて反応液とした。反応液を室温で8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 4) で精製することで、無色アモルファスとして表題化合物を得た (1.37 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.80 (1H, dd, J= 7.3, 4.3 Hz), 1.92-2.01 (1H, m), 2.49-2.57 (1H, m), 2.73-2.81 (1H, m), 2.96-3.03 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.70 (1H, dd, J = 9.5, 2.1 Hz), 3.78-3.83 (4H, m), 4.27 (1H, q, J = 8.8 Hz), 5.21 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.87 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.13 (1H, s).

[0361] <参考例 7-44>

[0362] [化52]



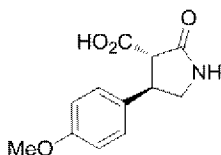
[0363] (3 S*, 4 R*)-4-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下、(3 S*, 4 R*)-4-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル (200 mg) のメタノール溶液 (5 mL) に、10%パラジウムカーボン (100 mg) を加え、反応液とした。反応液を水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下留去することで、無色アモルファスとして表題化合物を得た (170 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.05–2.13 (2H, m), 2.83–2.89 (4H, m), 3.44 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.70 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.76–3.81 (4H, m), 4.25 (1H, q, $J = 8.8$ Hz), 5.67 (1H, s), 6.92 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 6.7$ Hz).

[0364] <参考例 8 – 1>

[0365] [化53]



[0366] (–) – (3 S*, 4 R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸

(–) – (3 S*, 4 R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸メチル (130 mg) のメタノール溶液 (2.6 mL) に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.52 mL) を加え、反応液とした。反応液を 60℃ で 1 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、粗生成物を酢酸エチル–ジイソプロピルエーテルで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た (112 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.16 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 3.42 (1H, d, $J = 10.9$ Hz), 3.55 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.79 (1H, q, $J = 9.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.03 (1H, s), 12.54 (1H, brs).

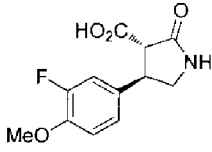
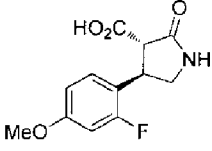
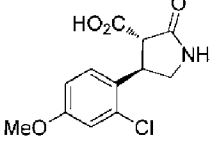
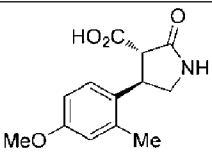
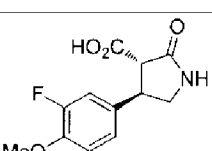
$[\alpha]_D^{27} = -68$ (c 0.15, EtOH)

[0367] 対応するエステル体を用い、参考例 8 – 1 と同様な方法で実施し、以下の参考例 8 – 2 から 8 – 41 を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表 26～表 35 に示した。

[0368]

[表26]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8 - 2		(3 S *, 4 R *) - 4 - (3 - フル オロ - 4 - メトキ シフェニル) - 2 - オキソピロリジ ン - 3 - カルボン 酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.47 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3. 75-3.84 (1H, m), 3.80 (3H, s , 7.06-7.12 (2H, m), 7.24-7. 28 (1H, m), 8.05 (1H, s), 12. 65 (1H, brs).
8 - 3		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 - フル オロ - 4 - メトキ シフェニル) - 2 - オキソピロリジ ン - 3 - カルボン 酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.1 Hz , 3.48 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3. 74 (3H, s), 4.00 (1H, q, J = 10.3), 6.75-6.83 (2H, m), 7.37 (1H, t, J = 8.8 Hz), 8.0 9 (1H, s), 12.66 (1H, brs).
8 - 4		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 - クロ ロ - 4 - メトキシ フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.11 (1H, t, J = 9.2 H z), 3.54-3.61 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.20 (1H, q, J = 9.0 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 2 .8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.10 (1H, s), 12.67 (1 H, brs).
8 - 5		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - メト キシ - 2 - メチル フェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.28 (3H, s), 3.08 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.44 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.70 (3H, s), 3.9 7-4.04 (1H, m), 6.72-6.76 (2 H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 12.61 (1H, brs).
8 - 6		(3 S *, 4 R *) - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピ ロリジン - 3 - カ ルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.15 (1H, t, J = 9.5 Hz , 3.52-3.57 (2H, m), 3.83 (1 H, q, J = 9.6 Hz), 3.88 (3H, s), 7.15-7.22 (2H, m), 8.08 (1H, s), 12.68 (1H, brs).

[表27]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-7		(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピ ロリジン - 3 - カ ルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.49-3.55 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.02 (1H, q, J = 9.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 8.11 (1H, s), 12.67 (1H, brs).
8-8		(-) - (3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフ ェニル) - 2 - オ キシピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.14 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 8.20 (1H, s), 12.77 (1H, brs). [α] _D ²³ = -121 (c 0.10, EtOH)
8-9		(3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フル オロ - 2 , 3 - ジ ヒドロベンゾフ ラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリ ジン - 3 - カルボ ン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.10-3.17 (3H, m), 3.41 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.77 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.48 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 8.03 (1H, s), 12.62 (1H, brs).
8-10		(-) - (3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベン ゾフラン - 5 - イ ル) - 2 - オキシ ピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.09-3.19 (3H, m), 3.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.52 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.94-4.03 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.09 (1H, s), 12.65 (1H, brs). [α] _D ²⁷ = -114 (c 0.30, EtOH)

[0370]

[表28]

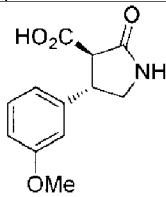
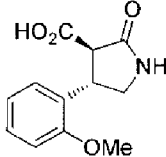
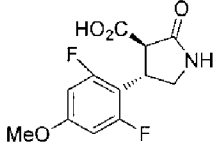
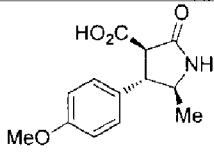
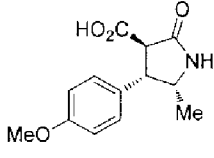
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-11		(3 S *, 4 R *) - 4 - (7-フル オロクロマン-6 -イル) - 2-オ キシピロリジン- 3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.84-1.90 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.16 (1 H, t, J = 9.2 Hz), 3.45 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.52 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.94 (1H, q, J = 9.4 Hz), 4.10 (2H, t, J = 5.2 Hz), 6.56 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8 .6 Hz), 8.08 (1H, s), 12.67 (1H, brs).
8-12		(3 S *, 4 S *) - 4 - (3-フル オロ-5-メトキ シビリジン-2- イル) - 2-オキ ソピロリジン-3 -カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28 (1H, t, J = 8.9 Hz) , 3.60-3.66 (2H, m), 3.83 (3 H, s), 4.21 (1H, q, J = 9.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 12.70 (1H, brs).
8-13		(3 S *, 4 S *) - 4 - (5-メト キシチオフエン- 2-イル) - 2- オキシピロリジン - 3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.4 Hz) , 3.30 (1H, d, J = 10.3Hz), 3.55-3.59 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (1H, q, J = 10.3), 6.12 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6. 59 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.08 (1H, s), 12.78 (1H, brs).
8-14		(3 S *, 4 R *, 5 R *) - 4 - (4 -メトキシフェニ ル) - 5-メチル - 2-オキシピロ リジン-3-カル ボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.05 (3H, d, J = 6.1 Hz) , 3.16 (1H, dd, J = 11.5, 9. 1 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8 .5 Hz), 8.11 (1H, s), 12.54 (1H, s).

[0371]

[表29]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-15		(3 S *, 4 R *, 5 S *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキサピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.66 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.72 (3H, s), 3.77 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.81-3.89 (1H, m), 3.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, s), 12.61 (1H, s).
8-16		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - メチルチオフェニル) - 2 - オキサピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (3H, s), 3.22 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.50 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.62 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.86 (1H, q, J = 9.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.10 (1H, brs).
8-17		(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - エチル - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキサピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.59 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.27 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.46 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.58 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.20 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.99 (2H, dd, J = 12.8, 3.1 Hz), 8.22 (1H, s), 12.81 (1H, brs).
8-18		(3 R *, 4 S *) - 4 - フェニル - 2 - オキサピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.47 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.57 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.82 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.05 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.71 (1H, s), 7.24-7.37 (5H, m).
8-19		(+) - (3 R *, 4 S *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキサピロリジン - 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s), 12.54 (1H, brs). [α] _D ²⁵ = +99 (c 0.19, EtOH)

[表30]

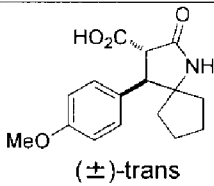
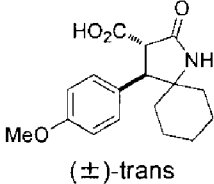
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-20		(3 R *, 4 S *) -メチル-4-(3-メトキシフェ ニル)-2-オキ ソピロリジン-3 -カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.46 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.56 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3 .75-3.83 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.01 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.58 (1H, s), 6.79-6.89 (3H, m), 7.26 (1H, t, J = 8.0 Hz).
8-21		(3 R *, 4 S *) -メチル-4-(2-メトキシフェ ニル)-2-オキ ソピロリジン-3 -カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.58 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.71 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3. 86 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.06 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.31 (1H, brs), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93-6 .98 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m).
8-22		(+) - (3 R *, 4 S *) - 4 - (2 , 6-ジフルオロ -4-メトキシフ ェニル) - 2-オ キシピロリジン -3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25 (1H, t, J = 9.2 Hz) , 3.43 (1H, d, J = 10.4Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.7 6 (3H, s), 4.14 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.73-6.80 (2H, m), 8.20 (1H, s), 12.77 (1H, brs) . [α] _D ²³ = +120 (c 0.10, EtOH)
8-23		(3 R *, 4 S *, 5 S *) - 4 - (4 -メトキシフェ ニル) - 5-メチ ル-2-オキシピ ロリジン-3-カル ボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.05 (3H, d, J = 6.1 Hz) , 3.16 (1H, dd, J = 11.5, 9. 1 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 3. 72 (3H, s), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8 .5 Hz), 8.11 (1H, s), 12.54 (1 H, s).
8-24		(3 R *, 4 S *, 5 R *) - 4 - (4 -メトキシフェ ニル) - 5-メチ ル-2-オキシピ ロリジン-3-カル ボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.66 (3H, d, J = 6.7 Hz) , 3.72 (3H, s), 3.77 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.81-3.89 (1H , m), 3.94 (1H, dd, J = 10.9, 7.3 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8 .5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, s), 12.61 (1 H, s).

[表31]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-25		(3R*, 4R*) -4-(5-メトキシチオフェン-2-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.30 (1H, d, J = 10.3Hz), 3.55-3.59 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.91 (1H, q, J = 10.3), 6.12 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.59 (1H, d, J = 4.2 Hz), 8.08 (1H, s), 12.78 (1H, brs).
8-26		(3R*, 4S*) -4-(4-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.46 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.54 (1H, d, J = 9.7 Hz), 3.83 (1H, t, J = 9.4 Hz), 4.05 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.50 (1H, t, J = 73.9 Hz), 6.80 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 9.1 Hz).
8-27		(±)-トランス -4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.42 (1H, d, J = 10.9 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s), 12.54 (1H, brs).
8-28		(±)-トランス -4-(4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.78 (3H, s), 1.21 (3H, s), 3.50 (1H, d, J = 12.1 Hz), 3.73 (3H, s), 3.98 (1H, d, J = 12.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, s), 12.50 (1H, brs).

[0374]

[表32]

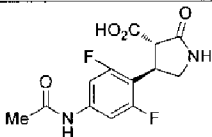
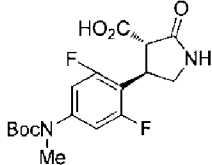
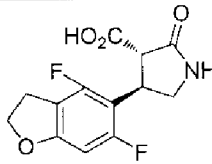
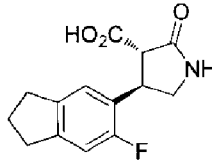
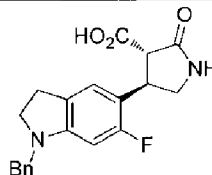
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-29	 (±)-trans	(±) - トランス - 4 - (4 - メト キシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 3 - カル ボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.00–1.81 (8H, m), 3.69 (1H, d, J = 11.6 Hz), 3.72 (3H, s), 3.88 (1H, d, J = 11.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 12.48 (1H, brs).
8-30	 (±)-trans	(±) - トランス - 4 - (4 - メト キシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 3 - カル ボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.80–0.89 (1H, m), 0.94–1.09 (1H, m), 1.16–1.37 (2H, m), 1.41–1.49 (2H, m), 1.56–1.82 (4H, m), 3.55 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.81 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.72 (1H, brs), 6.90 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0375]

[表33]

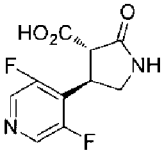
Ref. No.	Str.	Chemical name	P. D.
8-31		(3 S*, 4 R*) - 4 - [4 - (ジ フルオロメトキシ)- 2, 6 - ジフ ルオロフェニル] - 2 - オキソピロ リジン- 3 - カル ボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.58 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.69-3.74 (1H, m), 3.82 (1 H, d, J = 10.9 Hz), 4.35 (1H , dt, J = 10.3, 9.7 Hz), 6.26 (1H, br), 6.51 (1H, t, J = 7 2.1 Hz), 6.74-6.80 (2H, m).
8-32		(3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - エト キシ- 2, 6 - ジ フルオロフェニル)- 2 - オキソピ ロリジン- 3 - カ ルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.29 (3H, t, J = 6.3 Hz , 3.24 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.42 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3. 56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.03 (2H, q, J = 6.3 Hz), 4.14 (1 H, ddd, J = 9.8, 9.2, 9.2 H z), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz , 8.19 (1H, s), 12.81 (1H, s).
8-33		(3 S*, 4 R*) - 4 - [4 - (ジメ チルアミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ フェニル]- 2 - オ キソピロリジン- 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.88 (6H, s), 3.21 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.37 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.08 (1H, q, J = 9.4 Hz), 6.36 (2H, d, J = 1 2.8 Hz), 8.11 (1H, s), 12.75 (1H, s).
8-34		(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フル オロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジ ン- 3 - カルボン 酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.32 (1H, t, J = 9.1 Hz , 3.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.63 (1H, t, J = 9.1 Hz), 4.0 9-4.16 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.56 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.06 (1H, s), 12.78 (1H, brs)
8-35		(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - メト キシピリジン- 3 - イル) - 2 - オ キソピロリジン- 3 - カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.43-3.51 (2H, m), 3.82 (1 H, t, J = 9.2 Hz), 3.93 (3H , s), 4.01 (1H, q, J = 9.4 Hz , 6.37 (1H, brs), 6.77 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, dd , J = 8.6, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[表34]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P. D.
8-36		(3S*, 4R*) -4-(4-アセトアミド-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.05 (3H, s), 3.26 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.44 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.57 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.16 (1H, q, J = 9.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 11.0 Hz), 8.21 (1H, s), 10.30 (1H, s), 12.80 (1H, brs).
8-37		(3S*, 4R*) -4-{4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2,6-ジフルオロフェニル}-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.49 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.58 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.70 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.84 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.34 (1H, q, J = 9.8 Hz), 6.16 (1H, brs), 6.94 (2H, d, J = 10.4 Hz).
8-38		(3S*, 4R*) -4-(4, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.17-3.26 (3H, m), 3.42 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.54 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.14 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.63 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 8.19 (1H, s), 12.53 (1H, brs).
8-39		(3S*, 4R*) -4-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.97-2.04 (2H, m), 2.76-2.84 (4H, m), 3.18 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.98-4.05 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (1H, s), 12.71 (1H, brs).
8-40		(3S*, 4R*) -4-(1-ベンジル-6-フルオロインドリン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.93-2.97 (2H, m), 3.43-3.51 (3H, m), 3.68-3.78 (2H, m), 3.97 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, s), 6.15 (1H, br), 6.28 (1H, d, J = 12.2 Hz), 7.01 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.30-7.38 (5H, m).

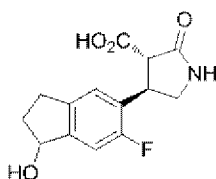
[0377]

[表35]

Ref. No.	Str.	Chemical name	P. D.
8-41		(3 S*, 4 R*) - 4 - (3, 5 - ジフルオロピリジ ン- 4 - イル) - 2 - オキソピロリ ジン- 3 - カルボ ン酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 3.64 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.30 (1H, q, J = 8.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.51 (2H, s), 13.00 (1H, brs).

[0378] <参考例 8-42>

[0379] [化54]



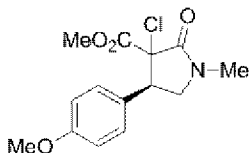
[0380] (3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 1 - ヒドロキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸
(3 S*, 4 R*) - 4 - { 1 - [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ] - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル } - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (180 mg) のメタノール溶液 (0.88 mL) に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.44 mL) を加え、反応液とした。反応液を 60℃ で 2 時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、粗生成物を酢酸エチルとメタノールの 6 : 1 混合液で洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た (110 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.74-1.81 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 2.81-2.87 (1H, m), 3.19 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.49 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.56 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.04 (1H, q, J = 9.2 Hz)

, 4.99 (1H, q, J = 6.7 Hz), 5.32 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.11 (1H, s), 12.69 (1H, brs).

[0381] <参考例 9 - 1 >

[0382] [化55]



[0383] (4 R*) - 3 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

アルゴン雰囲気下、(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (250 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、スルフルクロリド (200 μ L) を加え、反応液とした。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 9 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、中間体化合物 (4 R*) - 3 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチルを得た。

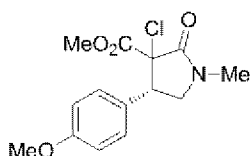
得られた (4 R*) - 3 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (222 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (3.4 mL) に、氷冷下、水素化ナトリウム (56 mg, 60% in oil) を加え、反応液とした。反応液を5分間攪拌した後、ヨードメタン (97 μ L) を加え室温で1時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 9 :

1～酢酸エチル)で精製することで、白色固体として表題化合物を得た(184 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.61–3.65 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.88–3.99 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0384] <参考例9-2>

[0385] [化56]



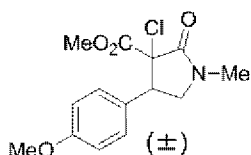
[0386] (4 S*)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル

(-) - (3 S*, 4 R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルの代わりに (+) - (3 R*, 4 S*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて参考例9-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.61–3.65 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.88–3.99 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0387] <参考例9-3>

[0388] [化57]



[0389] (±)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル

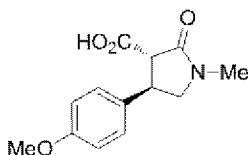
(-) - (3 S*, 4 R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルの代わりに (±)-トランス-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルを用

いて参考例 9 - 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.07 (3H, s), 3.50 (3H, s), 3.61-3.65 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.88-3.99 (2H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

[0390] <参考例 10 - 1>

[0391] [化58]



[0392] (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

(4 R*) - 3 - クロロ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (184 mg) のメタノール溶液 (11 mL) に、金属亜鉛 (595 mg) および酢酸 (0.3 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過して不溶物をろ去した後、溶媒を減圧下濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を1 mol/L 塩酸および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン～酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) を用いて精製することで、中間体化合物として (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチルを得た。

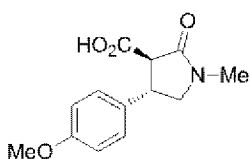
得られた (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (130 mg) のメタノール溶液 (2.8 mL) に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.57 mL) を加え、反応液とした。反応液を70℃で1時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒

を減圧下濃縮した後、粗生成物を酢酸エチル－ジイソプロピルエーテルで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た（133mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (3H, s), 3.27–3.34 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.65 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.70–3.77 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 12.70 (1H, brs).

[0393] <参考例 10–2>

[0394] [化59]



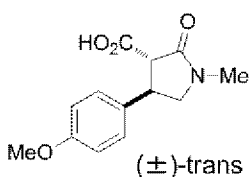
[0395] (3R*, 4S*)-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸

[0396] (4R*)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルの代わりに (4S*)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて、参考例 10–1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.78 (3H, s), 3.27–3.34 (1H, m), 3.45 (1H, d, $J = 10.3$ Hz), 3.65 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.70–3.77 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 12.70 (1H, brs).

[0397] <参考例 10–3>

[0398] [化60]



[0399] (±)-トランス-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキ

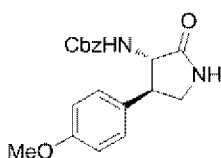
ソピロリジン-3-カルボン酸

(4 R*)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルの代わりに(±)-3-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-1-メチル-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて、参考例10-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.65 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.70-3.77 (1H, m), 3.72 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 12.70 (1H, brs).

[0400] <参考例11-1>

[0401] [化61]



[0402] (一)-[(3 S*, 4 R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

(一)-(3 S*, 4 R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸(6.04 g)のトルエン溶液(128 mL)に、トリエチルアミン(3.95 mL)、およびジフェニルリン酸アジド(6.2 mL)を加え、反応液とした。反応液を室温で4.5時間攪拌した。反応液について反応温度を80℃に昇温して30分間攪拌した後、ベンジルアルコール(13.3 mL)を加え、120℃で5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝10：1)で精製することで、白色固体として表題化合物を得た(6.3 g)。

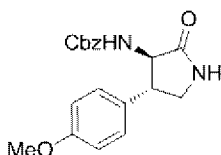
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49-3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (

1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

$[\alpha]_D^{27} = -79$ (c 0.17, EtOH)

[0403] <参考例 1 1 – 2>

[0404] [化62]



[0405] (+) – [(3 R*, 4 S*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] カルバミン酸ベンジル

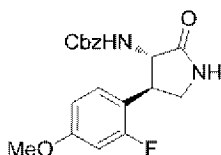
(–) – (3 S*, 4 R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸の代わりに、(+) – (3 R*, 4 S*) – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸を用いて参考例 1 1 – 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.36 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.49–3.70 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 5.07 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 5.98 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20–7.40 (5H, m).

$[\alpha]_D^{27} = +81$ (c 0.16, EtOH)

[0406] <参考例 1 2 – 1>

[0407] [化63]



[0408] (–) – [(3 S*, 4 R*) – 4 – (2 – フルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] カルバミン酸ベンジル

(3 S*, 4 R*) – 4 – (2 – フルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸 (1.6 g) のトルエン (63 mL) と

アセトニトリル（10 mL）混合溶液に、トリエチルアミン（1.0 mL）、およびジフェニルリン酸アジド（1.5 mL）を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液について、反応温度を80℃に昇温して30分間攪拌した後、ベンジルアルコール（3.3 mL）を加えて、110℃で3.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 mol/L塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製することで、白色固体として表題化合物を得た（767 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.40 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.63–3.82 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.62 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 5.07 (2H, brs), 5.16 (1H, brs), 6.01 (1H, brs), 6.58–6.73 (2H, m), 7.25–7.33 (6H, m).

$[\alpha]_D^{24} = -134$ (c 0.16, EtOH)

[0409] 対応するカルボン酸体を用い、参考例12-1と同様な方法で実施し、以下の参考例12-2から12-4を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表36に示した。

[0410]

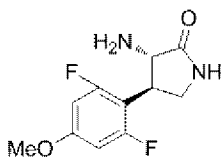
[表36]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
1 2 - 2		(-) - [(3 S * , 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.48-3.62 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.80-3.96 (1H, m), 4.67-4.75 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.38 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 6.42-6.53 (2H, m), 6.60 (1H, s), 7.26-7.36 (5H, m). [α] _D ²⁴ = -107 (c 0.10, EtOH)
1 2 - 3		(-) - [(3 S * , 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.05-3.25 (2H, m), 3.37 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.55-3.80 (2H, m), 4.50-4.65 (3H, m), 5.04-5.14 (3H, m), 5.83 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.26-7.40 (5H, m). [α] _D ²⁹ = -185 (c 0.16, EtOH)
1 2 - 4		(-) - [(3 S * , 4 R *) - 4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29-3.36 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.91-3.98 (1H, m), 4.38 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.93 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.98 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.27-7.35 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 11.6, 1.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz). [α] _D ²⁹ = -126 (c 0.12, EtOH)

[0411] <参考例 1 3 - 1 >

[0412]

[化64]



[0413] (一) - (3 S*, 4 R*) - 3-アミノ-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) ピロリジン-2-オン

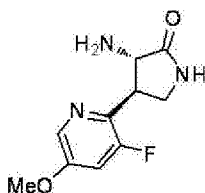
(一) - [(3 S*, 4 R*) - 4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (811 mg) のエタノール溶液 (30 mL) に 10%パラジウムカーボン (811 mg) を加え、反応液とした。反応液を水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル：メタノール = 9 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (520 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.22 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.34-3.43 (2H, m), 3.47 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.76 (3H, s), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.88 (1H, s).

[α]_D²⁴ = -90 (c 0.11, EtOH)

[0414] <参考例 13-2>

[0415] [化65]



[0416] (3 S*, 4 R*) - 3-アミノ-4-(3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル) ピロリジン-2-オン

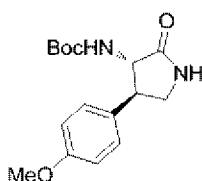
(一) - [(3 S*, 4 R*) - 4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジルの代わりに、(一) - [(3 S*, 4 R*) - 4-(3-フルオロ-5-メトキシピリジ

ン-2-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジルを用いて参考例13-1と同様の方法に従うことで、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.84 (2H, s), 3.22 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.40 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.51-3.58 (1H, m), 3.61 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.83 (3H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 11.9, 1.4$ Hz), 7.77 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J = 1.4$ Hz).

[0417] <参考例14-1>

[0418] [化66]



[0419] (一) - [(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチル

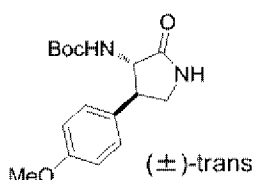
(一) - (3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (4.05 g) のトルエン溶液 (80 mL) にトリエチルアミン (2.64 mL) とジフェニルリン酸アジド (4.07 mL) を加え、第1の反応液とした。第1の反応液を室温で5時間攪拌した。第1の反応液について、反応温度を80℃に昇温して20分間攪拌した後、第1の反応液を減圧下濃縮した。残渣にジオキサン (50 mL) および、1 mol/L 塩酸 (50 mL) を加え、第2の反応液とした。第2の反応液を室温で30分攪拌した。第2の反応液を減圧下濃縮し、水 (40 mL) を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を減圧下濃縮した後、残渣にメタノール (77 mL), トリエチルアミン (10 mL) および、ジtert-ブチルジカルボネート (4.28 g) を加え、第3の反応液とした。第3の反応液を室温で3時間攪拌した。第3の反応液を減圧下濃縮した後、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、粗生成物をクロロホルムで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た (2.97 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (9H, s), 3.10–3.17 (1H, m), 3.37–3.45 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, brs).

$[\alpha]_D^{27} = -64$ (c 0.14, EtOH)

[0420] <参考例 1 4 – 2>

[0421] [化67]



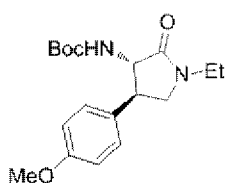
[0422] (±) – トランス – [4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] カルバミン酸 tert – ブチル

(–) – (3 S*, 4 R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸の代わりに、(±) – トランス – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸を用いて、参考例 1 4 – 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (9H, s), 3.10–3.17 (1H, m), 3.37–3.45 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.12 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, brs).

[0423] <参考例 1 5 – 1>

[0424] [化68]



[0425] [(3 S*, 4 R*) – 1 – エチル – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] カルバミン酸 tert – ブチル

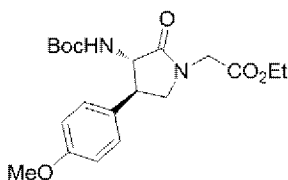
水素化ナトリウム (42 mg, 60% in oil) のテトラヒドロフラ

ン溶液 (2.3 mL) に、冷却下で (–) – [(3S*, 4R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] カルバミン酸 tert – ブチル (181 mg) の N, N – ジメチルホルムアミド溶液 (0.9 mL) とヨードエチル (50 μ L) のテトラヒドロフラン溶液 (1.2 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (65 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.17 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (9H, s), 3.31–3.60 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.30 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.84 (1H, brs), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0426] <参考例 15 – 2>

[0427] [化69]



[0428] 2 – { (3S*, 4R*) – 3 – [(tert – ブトキシカルボニル) アミノ] – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 1 – イル } 酢酸エチル

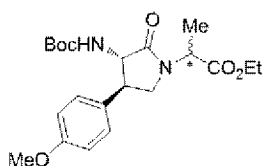
アルキル化試薬として、ヨードエチルの代わりにブromo酢酸エチルを用いて、参考例 15 – 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39 (9H, s), 3.50–3.65 (3H, m), 3.80 (3H, s), 3.96 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.21 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.31 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.34 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.87 (1H, brs), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0429] <参考例 15 – 3>

[0430]

[化70]



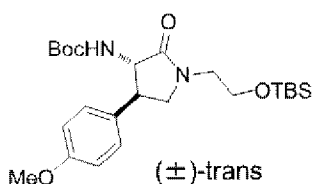
[0431] 2- { (3 S*, 4 R*) - 3- [(t e r t-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-1-イル } プロピオン酸エチル

アルキル化試薬として、ヨードエチルの代わりに、2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて参考例15-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.48 (15H, m), 3.29-3.80 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.15-4.31 (3H, m), 4.57 (0.5H, brs), 4.80 (0.5H, brs), 4.88-4.99 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.2 Hz).

[0432] <参考例16-1>

[0433] [化71]



[0434] (±)-トランス- ({ 1- { 2- [(t e r t-ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル } - 4- (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) カルバミン酸 t e r t-ブチル

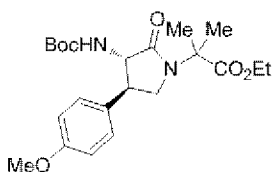
(±)-トランス- (4- (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル) カルバミン酸 t e r t-ブチル (1.03 g)、および2-ブロモエトキシ t e r t-ブチルジメチルシラン (1.44 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に、冷却下で水素化ナトリウム (141 mg, 60% in oil) を数回に分けて加え、反応液とした。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫

酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た（1.1 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.37 (9H, s), 3.30–3.47 (2H, m), 3.52 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 3.57–3.64 (1H, m), 3.71 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 3.76–3.80 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.33 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 4.81 (1H, brs), 6.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

[0435] <参考例 17-1>

[0436] [化72]



[0437] 2- { (3 S*, 4 R*) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-1-イル} - 2-メチルプロピオン酸エチル

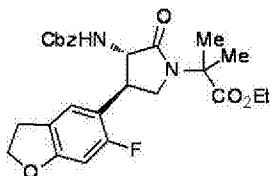
2- { (3 S*, 4 R*) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸エチル (384 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、 -78°C でリチウム ヘキサメチルジシラジド (3.8 mL, 1.3 mol/L テトラヒドロフラン溶液) を加え、反応液とした。反応液を30分撹拌した。反応液にヨウ化メチル (0.31 mL) を加え、温度を室温まで昇温させて24時間撹拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝4：1～酢酸エチル）で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (222 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.36 (9H, s), 1.5

0 (3H, s), 1.57 (3H, s), 3.34–3.42 (2H, m), 3.70–3.77 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.36 (1H, t, J = 10.4 Hz), 4.83 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0438] <参考例 17-2>

[0439] [化73]



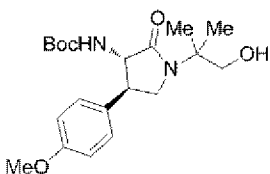
[0440] 2-((3S*, 4R*)-3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルプロパン酸エチル

(-) - [(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸tert-ブチルの代わりに、2-((3S*, 4R*)-3-[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸エチルを用いて参考例17-1と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.50 (3H, s), 1.56 (3H, s), 3.10–3.22 (2H, m), 3.37 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.52–3.66 (1H, m), 3.69–3.80 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.57–4.65 (1H, m), 4.60 (2H, t, J = 8.6 Hz), 5.00–5.13 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.17–7.23 (1H, m), 7.28–7.36 (5H, m).

[0441] <参考例 18-1>

[0442] [化74]



[0443] [(3S*, 4R*)-1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル

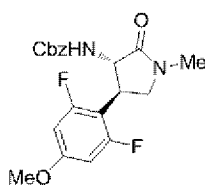
ル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸 *tert* - ブチル

2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - 2 - メチルプロピオン酸エチル (421 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に、氷冷下で水素化ホウ素リチウム (1.5 mL, 3 mol/L テトラヒドロフラン溶液) を加え、反応液とした。反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (88 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.40 (9H, s), 3.28-3.39 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.92 (1H, brs), 4.32 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, brs), 4.86 (1H, brs), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0444] <参考例 19 - 1>

[0445] [化75]



[0446] [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル

(-) - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル (200 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (5.3 mL) に、氷冷下でカリウム *tert* - ブトキシド (60 mg)、およびヨードメタン (33 μL) を加え、反応液とした。反応液を2時間攪拌した。反応液に飽和塩化

アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝４：１～酢酸エチル）で精製することで、白色固体として表題化合物を得た（１００ｍｇ）。

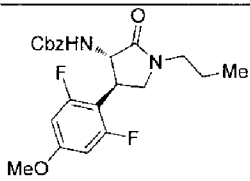
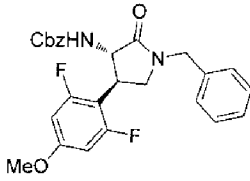
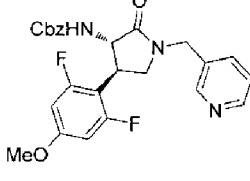
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.95 (3H, s), 3.40–3.62 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.80–3.84 (1H, m), 4.57–4.67 (1H, m), 5.04 (2H s), 5.20 (1H, brs), 6.40–6.51 (2H, m), 7.26–7.33 (5H, m).

[0447] 対応するアルキル化試薬を用い、参考例１９－１と同様な方法で実施し、以下の参考例１９－２から１９－９を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表３７～３９に示した。

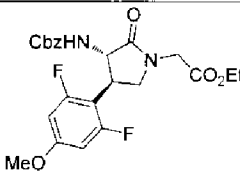
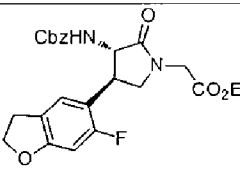
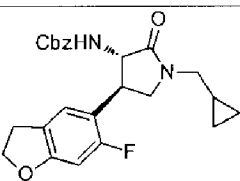
[0448]

[表37]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
19-2		[(3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-プロピルピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.52-1.65 (2H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.36-3.63 (3H, m), 3.65-3.85 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 5.03 (2H, s), 5.21 (1H, brs), 6.42-6.52 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m).
19-3		[(3S*, 4R*)-1-ベンジル-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.30-3.47 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.50 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.61 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.70 (1H, t, J = 9.8 Hz), 5.04 (2H, d, J = 11.2 Hz), 5.27 (1H, brs), 6.42 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.26-7.37 (10H, m).
19-4		[(3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-3-イルメチル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.56 (2H, t, J = 8.0 Hz), 3.76-3.95 (4H, m), 4.61-4.79 (3H, m), 5.03-5.08 (2H, m), 5.26 (1H, brs), 6.42 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.20-7.31 (7H, m), 7.71 (1H, brs), 8.54 (1H, d, J = 4.9 Hz).

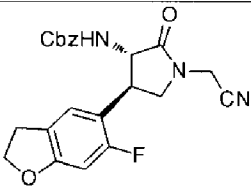
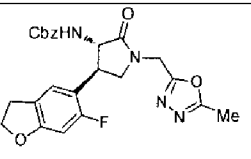
[0449]

[表38]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
19-5		2-((3S*, 4R*)-3-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.30 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.47-3.60 (1H, m), 3.70-3.95 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.06 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.22 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.22-4.27 (1H, d, J = 17.8 Hz), 4.76 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.98-5.10 (2H, m), 5.19 (1H, brs), 6.40-6.55 (2H, m), 7.26-2.36 (5H, m).
19-6		2-((3S*, 4R*)-3-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.09-3.23 (2H, m), 3.49-3.59 (1H, m), 3.59-3.76 (2H, m), 3.98 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.11-4.31 (1H, m), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.58-4.66 (3H, m), 5.00-5.20 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.26-7.36 (5H, m).
19-7		[((3S*, 4R*)-1-(シクロプロピルメチル)-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.22-0.26 (2H, m), 0.52-0.57 (2H, m), 0.85-0.99 (1H, m), 3.09 (1H, dd, J = 13.9, 7.3 Hz), 3.10-3.22 (2H, m), 3.37 (1H, dd, J = 13.9, 7.0 Hz), 3.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.55-3.77 (2H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 5.02-5.17 (3H, m), 6.52 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m).

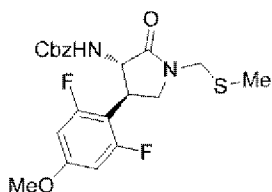
[0450]

[表39]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
19-8		[(3 S*, 4 R*) - 1 - (シアノメチル) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.14-3.19 (2H, m), 3.48-3.54 (1H, m), 3.70-3.80 (2H, m), 4.23-4.27 (1H, m), 4.44-4.52 (2H, m), 4.62 (2H, t, J = 9.1 Hz), 5.06-5.13 (3H, m), 6.52-6.54 (1H, m), 7.09-7.12 (1H, m), 7.32-7.34 (5H, m).
19-9		{ (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 1 - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル] - 2-オキソピロリジン-3-イル} カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.53 (3H, s), 3.12-3.16 (2H, m), 3.43-3.47 (1H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 4.57-4.66 (4H, m), 4.80-4.84 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.42 (1H, br), 6.59 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.13-7.14 (1H, m), 7.27-7.32 (5H, m).

[0451] <参考例19-10>

[0452] [化76]



[0453] { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - [(メチルチオ)メチル] - 2-オキソピロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジル

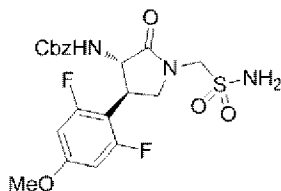
[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (120 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (3.2 mL) に、氷冷下でクロロメチ

ルメチルスルフィド (73 μ L)、テトラブチルアンモニウムヨード (12 mg)、およびカリウム *tert*-ブトキシド (86 mg) を加え、反応液とした。室温で4時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=9：1～1：1) で精製することで、表題化合物を得た (56 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.14 (3H, brs), 3.60–3.69 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.85–3.93 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.58–4.66 (1H, m), 5.03 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.20 (1H, brs), 6.48 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.28–7.34 (5H, m).

[0454] <参考例 19 – 11>

[0455] [化77]



[0456] [(3*S**, 4*R**) – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソ – 1 – (スルファモイルメチル) ピロリジン – 3 – イル]カルバミン酸ベンジル

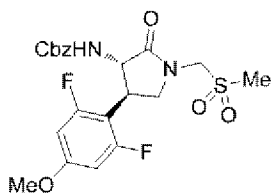
アルキル化試薬としてクロロメチルメチルスルフィドの代わりにクロロメタンスルホンアミドを用いて参考例 19 – 10 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.60–3.70 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.21–4.24 (4H, m), 5.05 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.11–5.17 (2H, m), 5.29 (2H, brs), 5.63 (1H, brs), 6.48 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.29–7.38 (5H, m).

[0457] <参考例 19 – 12>

[0458]

[化78]



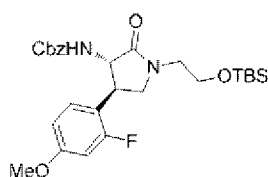
[0459] { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - [(メチルスルホニル)メチル]-2-オキソピロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジル

{ (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - [(メチルチオ)メチル]-2-オキソピロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジル (56 mg) のジクロロメタン溶液 (2.2 mL) に、氷冷下でメタクロロ過安息香酸 (79 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で4時間撹拌した。反応液に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1～酢酸エチル）で精製することで、表題化合物を得た (57 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.01 (3H, brs), 3.75-3.81 (4H, m), 4.06-4.22 (2H, m), 4.30-4.41 (2H, m), 4.86 (1H, d, J = 14.7 Hz), 5.04 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.12 (1H, d, J = 12.2 Hz), 5.29 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.48 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.28-7.37 (5H, m).

[0460] <参考例20-1>

[0461] [化79]



[0462] ((3 S*, 4 R*) - 1 - {2 - [(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]エチル} - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル

(一) - [(3S*, 4R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (346 mg), および2-ブロモエトキシtert-ブチルジメチルシラン (2.0 mL) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (9.7 mL) に、カリウムtert-ブトキシド (216 mg) を数回に分けて加え、反応液とした。反応液を室温で15時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た (204 mg)。

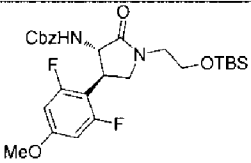
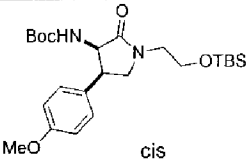
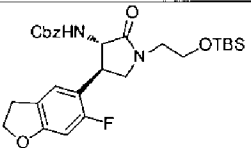
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 3.32-3.41 (1H, m), 3.48-3.63 (3H, m), 3.75- 3.81 (6H, m), 4.64 (1H, dd, $J = 11.0, 8.0$ Hz), 5.00-5.15 (3H, m), 6.58-6.73 (2H, m), 7.24-7.32 (6H, m).

[0463] 対応する2-オキソピロリジン体を用い、参考例20-1と同様な方法で実施し、以下の参考例20-2から20-4を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表40に示した。

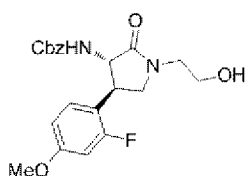
[0464]

[表40]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
20-2		((3S*, 4R*)-1-{2-[tert-butyl dimethylsilyl]oxyethyl}-4-(2,6-difluoro-3-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyrrolidine) carbamic acid benzyl ester	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.00 (6H, s), 0.82 (9H, s), 3.24-3.33 (1H, m), 3.48-3.62 (3H, m), 3.66-3.75 (6H, m), 4.64-4.70 (1H, m), 4.97 (2H, s), 5.16 (1H, brs), 6.35-6.45 (2H, m), 7.21-7.27 (5H, m).
20-3		(1-{2-[tert-butyl dimethylsilyl]oxyethyl}-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-3-pyrrolidine) carbamic acid tert-butyl ester	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.08 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.36 (9H, s), 3.48 (1H, dt, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.89 (1H, dt, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.66 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.79 (3H, s), 3.84 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.92 (1H, dd, J = 10.4, 6.1 Hz), 4.57-4.61 (2H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz).
20-4		((3S*, 4R*)-1-{2-[tert-butyl dimethylsilyl]oxyethyl}-4-(6-fluoro-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-2-oxo-3-pyrrolidine) carbamic acid benzyl ester	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.06 (6H, s), 0.88 (9H, s), 3.10-3.20 (2H, m), 3.32-3.39 (1H, m), 3.47-3.61 (3H, m), 3.70-3.79 (3H, m), 4.58-4.64 (3H, m), 5.00-5.15 (3H, m), 6.51 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.26-7.40 (5H, m).

[0465] <参考例 21-1>

[0466] [化80]



[0467] [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル

((3 S*, 4 R*) - 1 - {2 - [(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジル (219 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (4.2 mL) にテトラブチルアンモニウムフルオリド (465 μ L, 1.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、反応液とした。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (150 mg)。

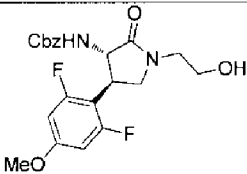
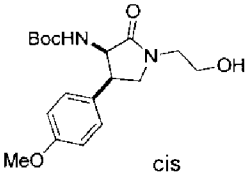
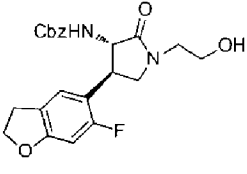
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.73 (1H, brs), 3.40-3.64 (3H, m), 3.65-3.89 (7H, m), 4.53 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 5.00-5.12 (2H, brs), 5.25 (1H, brs), 6.57-6.73 (2H, m), 7.23-7.35 (6H, m).

[0468] 対応する[(tert - ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル体を用い、参考例21-1と同様な方法で実施し、以下の参考例21-2から21-4を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表41に示した。

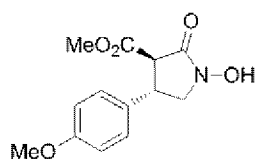
[0469]

[表41]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
2 1 - 2		[(3 S * , 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.70 (1H, brs), 3.40-3.48 (1H, m), 3.59-3.70 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.80-3.94 (3H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 5.01-5.09 (2H, m), 5.29 (1H, brs), 6.41-6.52 (2H, m), 7.27-7.36 (5H, m).
2 1 - 3		[1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸 tert - ブチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.36 (9H, s), 2.71 (1H, brs), 3.50 (1H, dt, J = 14.0, 4.9 Hz), 3.62-3.68 (2H, m), 3.79-3.92 (7H, m), 4.57 (1H, t, J = 7.3 Hz), 4.64 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz).
2 1 - 4		[(3 S * , 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO - d ₆) δ 3.10-3.18 (3H, m), 3.30-3.63 (6H, m), 4.42 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.56 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.74 (1H, t, J = 4.0 Hz), 4.99 (2H, s), 6.65 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.28-7.35 (6H, m), 7.62 (1H, d, J = 9.8 Hz).

[0470] <参考例 2 2 - 1 >

[0471] [化81]



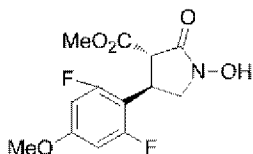
[0472] (3 R*, 4 S*) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

(+) - (S*) - 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチル (1.04 g) のメタノール溶液 (30 mL) に、亜鉛末 (2.0 g) と塩化アンモニウム (0.9 g) 水溶液 (5 mL) を加え、反応液とした。反応液を 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加えてセライトろ過し、ろ液を、1 mol/L 塩酸、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た (760 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.68 (1H, t, J = 8.1 Hz), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.95 (1H, q, J = 8.1 Hz), 4.03 (1H, t, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz).

[0473] <参考例 22-2>

[0474] [化82]



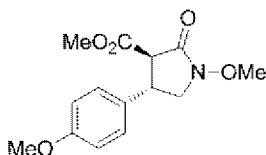
[0475] (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

(+) - (S*) - 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチルの代わりに、(-) - (R) - 2 - [1 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル] マロン酸ジメチルを用いて参考例 22-1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.72-3.82 (8H, m), 3.93 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.33 (1H, q, J = 8.8 Hz), 6.48 (2H, d, J = 8.6 Hz).

[0476] <参考例 23-1>

[0477] [化83]



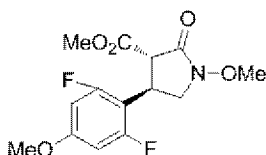
[0478] (3 R*, 4 S*) - 1 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

(3 R*, 4 S*) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (265 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に、炭酸カリウム (276 mg) および、ヨードメタン (0.12 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た (220 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.48 (1H, d, J = 9.1 Hz), 3.51 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (1H, dd, J = 8.5, 8.2 Hz), 3.98 (1H, t, J = 8.2 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0479] <参考例 23-2>

[0480] [化84]



[0481] (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

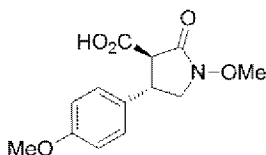
(3 R*, 4 S*) - 1 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチルの代わりに、(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - ヒドロキシ -

2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて参考例23-1と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (3H, s), 3.62-3.91 (10H, m), 6.43-6.50 (2H, m).

[0482] <参考例24-1>

[0483] [化85]



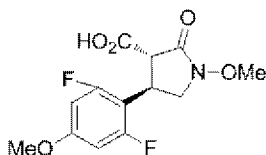
[0484] (3R*, 4S*)-1-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸

(-) - (3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルの代わりに、(3R*, 4S*)-1-メトキシ-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて参考例8-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 3.60 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.85-3.93 (1H, m), 3.99 (1H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 9.1$ Hz).

[0485] <参考例24-2>

[0486] [化86]



[0487] (3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メトキシ-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸

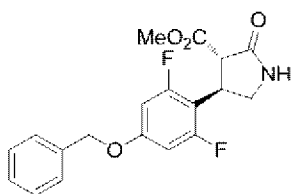
(-) - (3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチルの代わりに、(3S*, 4R*)-4-(

2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メトキシ-2-オキソ
ピロリジン-3-カルボン酸メチルを用いて参考例8-1と同様な方法で実
施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.68-3.91 (9H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 6.46-
6.52 (2H, m).

[0488] <参考例25-1>

[0489] [化87]



[0490] (3 S*, 4 R*)-4-[4-(ベンジルオキシ)-2, 6-ジフルオロフェ
ニル]-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル

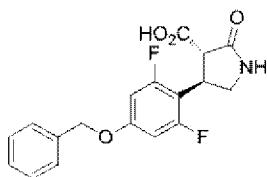
(3 S*, 4 R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)
)-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸メチル (500 mg) のN, N-
ジメチルホルムアミド溶液 (4 mL) に、炭酸カリウム (268 mg),
およびベンジルブロマイド (0.23 mL) を加え、反応液とした。反応液
を室温で25時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、
酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸
ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラム
クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することで、
無色油状物として表題化合物を得た (643 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.50 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.66 (1H, t, J =
8.5 Hz), 3.76-3.80 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.46 (1H, q, J = 9.5 Hz), 5
.02 (2H, s), 5.89 (1H, brs), 6.54 (2H, d, J = 10.3 Hz), 7.36-7.40 (5H
, m).

[0491] <参考例26-1>

[0492]

[化88]



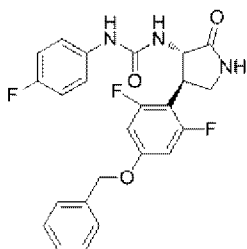
[0493] (3 S*, 4 R*) - 4 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

(3 S*, 4 R*) - 4 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸メチルを用いて参考例 8 - 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.43 (1H, d, J = 10.3 Hz), 3.56 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.15 (1H, q, J = 9.4 Hz), 5.11 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.32-7.44 (5H, m), 8.18 (1H, s), 12.76 (1H, brs).

[0494] <参考例 27 - 1>

[0495] [化89]



[0496] 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル } - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(一) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、(3 S*, 4 R*) - 4 - [4 - (ベンジルオキシ) - 2, 6 - ジフルオロフェニル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸を用いて実施例 1 - 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.27-3.32 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 H

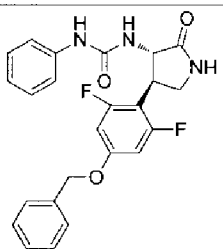
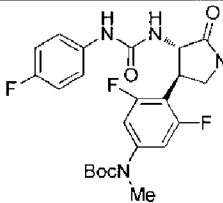
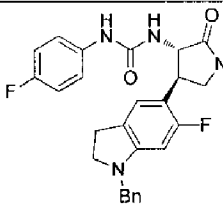
z), 3.79 (1H, q, $J = 9.8$ Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.82 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.99–7.05 (2H, m), 7.30–7.44 (7H, m), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, s).

[0497] 対応するカルボン酸体を用い、参考例 27-1 と同様な方法で実施し、以下の参考例 27-2 から 27-4 を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表 42 に示した。

[0498]

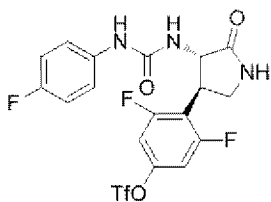
[表42]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
27-2		1-[(3 S*, 4 R*) -4-(4-ベンジルオキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-フェニルウレア	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.56-3.61 (2H, m), 4.05-4.11 (1H, m), 4.67 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.99 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.34 (1H, brs), 6.51 (2H, d, J = 10.4Hz), 6.92 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.30-7.40 (5H, m), 7.46 (1H, brs).
27-3		(3,5-ジフルオロ-4-{ (3 R*, 4 S*) -4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-5-オキソピロリジン-3-イル}フェニル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.49 (9H, s), 3.25 (3H, s), 3.59-3.71 (2H, m), 4.18-4.26 (1H, m), 4.54-4.59 (1H, m), 5.75 (1H, brs), 6.03 (1H, brs), 6.80-6.85 (2H, m), 6.92 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.29 (1H, brs).
27-4		(-) -1-[(3 S*, 4 R*) -4-(1-ベンジル-6-フルオロインドリン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.84 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.13 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.27-3.29 (2H, m), 3.38 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.56-3.64 (1H, m), 4.25 (2H, s), 4.48 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 6.36-6.40 (2H, m), 7.03 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.25-7.37 (7H, m), 7.88 (1H, s), 8.55 (1H, s). MS (ESI ⁻) m/z: 463 (MH ⁻). [α] _D ²² = -155 (c 0.10, EtOH)

[0499] <参考例28-1>

[0500]

[化90]



[0501] 3, 5-ジフルオロ-4- { (3 R*, 4 S*) -4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] -5-オキソピロリジン-3-イル} フェニルトリフルオロメタンスルホン酸エステル

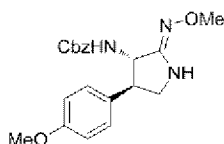
アルゴン雰囲気下、1- [(3 S*, 4 R*) -4- (2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア (3.65 mg) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に、氷冷下でピリジン (0.4 mL)、およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.25 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、茶色油状物として表題化合物を得た (3.88 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.36 (1H, t, $J = 9.5$ Hz), 3.52 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.93 (1H, q, $J = 9.6$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J = 10.4, 7.9$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.13 (1H, s), 8.74 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 498 (MH^+).

[0502] <参考例 29-1>

[0503] [化91]



[0504] [(3 S*, 4 R*, Z) -2- (メトキシイミノ) -4- (4-メトキシフ

エニル) ピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル

(一) - [(3S*, 4R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (500 mg) のジクロロメタン懸濁液 (3.7 mL) に、トリエチルオキソニウムヘキサフルオロホスフェート (446 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で20時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて室温で30分間攪拌後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧下濃縮することで中間体である [(3R*, 4S*)-5-エトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロロ-4-イル] カルバミン酸ベンジルを黄色油状物として得た。

[(3R*, 4S*)-5-エトキシ-3-(4-メトキシフェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロロ-4-イル] カルバミン酸ベンジル (325 mg) のメタノール溶液 (2 mL) に0-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (91 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で3.5時間攪拌した。その後、氷冷下で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 2 : 1) で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た (228 mg)。

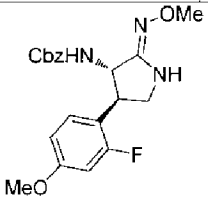
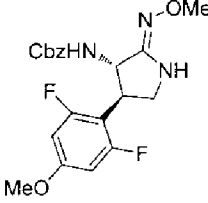
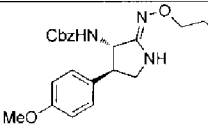
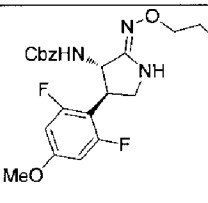
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.34 (7H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[0505] 対応するC b z 体およびアミンを用い、参考例29-1と同様な方法で実施し、以下の参考例29-2から29-7を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表43～表44に示した。

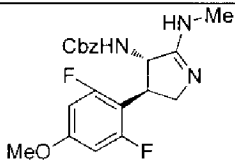
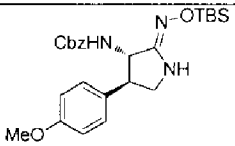
[0506]

[表43]

Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
29-2		[(3 S [*] , 4 R [*] , Z) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.35 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.48-3.69 (2H, m), 3.70-3.81 (6H, m), 4.92-5.11 (5H, m), 6.51-6.72 (2H, m), 7.24-7.34 (6H, m).
29-3		[(3 S [*] , 4 R [*] , Z) - 4 - (2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.52-3.58 (2H, m), 3.60-3.81 (7H, m), 4.94-5.18 (5H, m), 6.40-6.48 (2H, m), 7.26-7.31 (5H, m).
29-4		{ (3 S [*] , 4 R [*] , Z) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル } カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.24-3.30 (1H, m), 3.47 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.53-3.59 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.1 Hz), 4.44 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.34 (7H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.1 Hz).
29-5		{ (3 S [*] , 4 R [*] , Z) - 4 - (2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.87 (1H, brs), 3.50-3.64 (2H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 3.83-3.90 (2H, m), 4.08 (1H, dd, J = 4.3, 4.3 Hz), 4.80-5.15 (3H, m), 5.13 (1H, dd, J = 9.8, 8.0 Hz), 5.25 (1H, s), 6.40-6.50 (2H, m), 7.26-7.32 (5H, m).

[0507]

[表44]

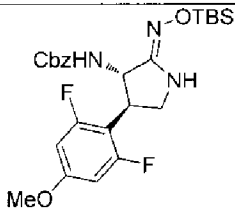
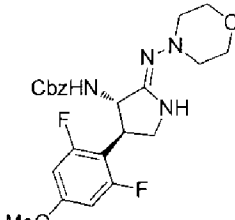
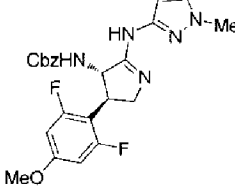
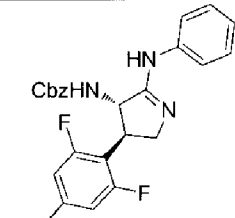
Ref.No	Str.	Chemical name	P.D.
29-6		[(3R*, 4S*)-3-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-(メチルアミノ)-3,4-ジヒドロ-2H-ピロロ-4-イル]カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.66 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 3.45-3.56 (1H, m), 3.63-3.73 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.86 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.92 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.99 (1H, d, J = 12.8 Hz), 5.99-6.06 (1H, m), 6.70 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.22-7.36 (5H, m), 7.69 (1H, d, J = 9.2 Hz).
29-7		((3S*, 4R*, Z)-2-{[(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ]イミノ}-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.05 (6H, s), 0.90 (9H, s), 3.18 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.40 (1H, m), 3.49 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.55 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.91 (1H, d, J = 13.3 Hz), 5.03 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.49 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-7.33 (7H, m), 7.58 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[0508] 対応するCbz体およびアミンを用い、参考例29-1と同様にして、以下の参考例29-8から29-13を得た。

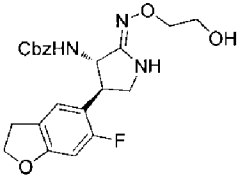
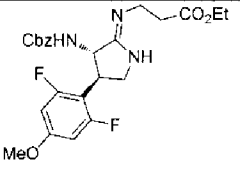
これらの構造およびスペクトルデータを表45～46に示した。

[0509]

[表45]

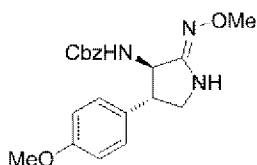
Ref. No	Str.	Chemical name	Spectrum data
29-8		((3 S*, 4 R*, Z) - 2 - { [(tert-ブチルジメチルシリル) オキシ] イミノ } - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル) カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.15 (6H, s), 0.94 (9H, s), 3.50-3.62 (2H, m), 3.65-3.80 (4H, m), 5.01 (2H, brs), 5.06-5.13 (1H, m), 5.31 (1H, s), 6.45 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.25-7.35 (5H, m).
29-9		[(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (モルホリノイミノ) ピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.66-2.72 (4H, m), 3.52-3.82 (10H, m), 4.90-5.07 (3H, m), 5.27 (1H, brs), 5.70 (1H, brs), 6.40-6.50 (2H, m), 7.25-7.35 (5H, m).
29-10		{ (3 R*, 4 S*) - 3 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 5 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-4-イル } カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.50-3.80 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.95-5.15 (3H, m), 6.06 (1H, s), 6.42-6.52 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.40 (5H, m), 8.50 (1H, brs).
29-11		[(3 R*, 4 S*) - 3 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) - 3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-4-イル] カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.50-3.90 (5H, m), 4.18-4.32 (1H, m), 4.90-5.20 (3H, m), 6.40-6.50 (2H, m), 7.10-7.40 (10H, m), 7.55 (1H, brs).

[表46]

Ref. No	Str.	Chemical name	Spectrum data
29-1 2		{(3 S*, 4 R*, Z)-4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-[(2-ヒドロキシエトキシ)イミノ]ピロリジン-3-イル}カルバミン酸ベンジル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.00 (1H, brs), 3.10-3.20 (2H, m), 3.32-3.36 (1H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 3.86 (2H, s), 4.07-4.09 (1H, m), 4.93-5.11 (4H, m), 5.23 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 6.12 Hz), 7.26-7.40 (5H, m)
29-1 3		3-((Z)-{(3 S, 4 R)-3-[(ベンジルオキシカルボニル)アミノ]-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-イリデン}アミノ)プロパン酸エチル	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.64-2.78 (1H, m), 3.50-4.20 (9H, m), 4.02-4.09 (1H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 4.95-5.20 (3H, m), 5.75 (1H, brs), 6.42-6.52 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m).

[0511] <参考例30-1>

[0512] [化92]



[0513] [(3 R*, 4 S*, Z)-2-(メトキシイミノ)-4-(4-メトキシフェニル)ピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル

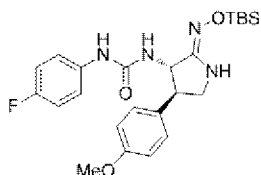
(-) - [(3 S*, 4 R*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジルの代わりに、(+) - [(3 R*, 4 S*)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジルを用いて参考例29-1と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H,

m), 3.45 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.60 (1H, t, J = 9.7 Hz), 4.96 (2H, s), 6.63 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20–7.34 (7H, m), 7.59 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[0514] <参考例 3 1 – 1>

[0515] [化93]



[0516] 1 – ((3 S*, 4 R*, Z) – 2 – { [(t e r t – ブチルジメチルシリル) オキシ] イミノ} – 4 – (4 – メトキシフェニル) ピロリジン – 3 – イル) – 3 – (4 – フルオロフェニル) ウレア

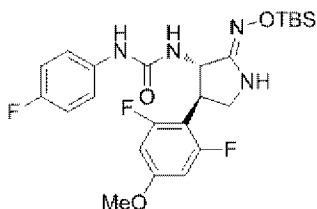
[(3 S*, 4 R*, Z) – 2 – (メトキシイミノ) – 4 – (4 – メトキシフェニル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸ベンジルの代わりに、 ((3 S*, 4 R*, Z) – 2 – { [(t e r t – ブチルジメチルシリル) オキシ] イミノ} – 4 – (4 – メトキシフェニル) ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸ベンジルを用いて実施例 3 2 – 1 と同様の方法に従うことで、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.04 (3H, s), 0.05 (3H, s), 0.89 (9H, s), 3.17 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.28–3.37 (1H, m), 3.53 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.74 (1H, t, J = 9.1 Hz), 6.34 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.56 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.00–7.04 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30–7.34 (2H, m), 8.45 (1H, s).

MS (FD⁺) m/z: 472 (M⁺).

[0517] <参考例 3 1 – 2>

[0518] [化94]



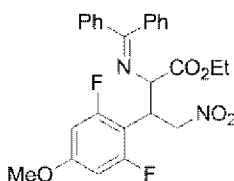
[0519] 1 - ((3 S*, 4 R*, Z) - 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ]イミノ} - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

[(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル]カルバミン酸ベンジルの代わりに、 ((3 S*, 4 R*, Z) - 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル) オキシ]イミノ} - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジルを用いて実施例 3 2 - 1 と同様の方法に従うことで、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.12 (6H, s), 0.93 (9H, s), 3.57-3.64 (2H, m), 3.73-3.82 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.12-5.21 (1H, m), 5.38 (1H, brs), 5.47 (1H, s), 6.46 (2H, d, J = 10.8 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.39 (1H, brs).

[0520] <参考例 3 2 - 1 >

[0521] [化95]



[0522] 3 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(ジフェニルメチレン) アミノ] - 4 - ニトロブタン酸エチル

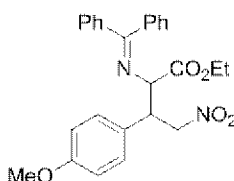
2 - [(ジフェニルメチレン) アミノ]酢酸エチル (3 0 0 m g) の テトラヒドロフラン溶液 (2. 3 m L) に、 - 7 8 °C でリチウムジイソプロピルアミド (1. 1 m L, 1. 0 5 M i n テトラヒドロフラン/ヘキサン) を加え、反応液とした。反応液を 1 時間攪拌した後、(E) - 1, 3 - ジフルオロ - 5 - メトキシ - 2 - (2 - ニトロビニル) ベンゼン (2 4 1 m g) のテトラヒドロフラン溶液を加え、同温度で 1 5 分間攪拌した。反応液の温度を徐々に室温まで上げて 3 0 分間攪拌した後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）で精製することで、黄色油状物質として表題化合物を得た（５４３ｍｇ）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.73 (3H, s), 4.00–4.06 (2H, m), 4.43 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.73–4.95 (3H, m), 6.36 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.00–7.05 (2H, m), 7.31–7.38 (6H, m), 7.81–7.85 (2H, m).

[0523] <参考例 3 2 – 2>

[0524] [化96]



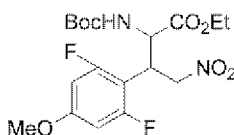
[0525] 2-[（ジフェニルメチレン）アミノ]–3–（4–メトキシフェニル）–4–ニトロブタン酸エチル

（E）–1，3–ジフルオロ–5–メトキシ–2–（2–ニトロビニル）ベンゼンの代わりに、（E）–1–メトキシ–4–（2–ニトロビニル）ベンゼンを用いて参考例 3 2 – 1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.76 (3H, s), 3.90–4.36 (6H, m), 7.05 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24–7.47 (10H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0526] <参考例 3 3 – 1>

[0527] [化97]



[0528] 2-[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]–3–（2，6–ジフルオロ–4–メトキシフェニル）–4–ニトロブタン酸エチル

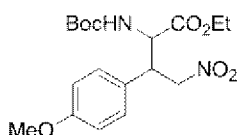
3–（2，6–ジフルオロ–4–メトキシフェニル）–2–[（ジフェニルメチレン）アミノ]–4–ニトロブチル酸エチル（５３０ｍｇ）に室温で酢酸

(4. 2 mL) および水 (0. 8 mL) を加え、第 1 の反応液とした。第 1 の反応液を 60℃ で 7 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH が 8 になるまで加え、第 2 の反応液とした。その後、第 2 の反応液にテトラヒドロフラン (5. 0 mL) を加えた後、ジ t e r t -ブチルジカルボネート (290 mg) を加え、室温で 16 時間攪拌した。第 2 の反応液を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン：酢酸エチル = 2 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (315 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (3H, brt), 1.46 (9H, s), 3.78 (3H, s), 4.00–4.10 (2H, m), 4.22–4.33 (1H, m), 4.71 (1H, brt), 4.88 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.22 (1H, brd), 6.45 (2H, d, $J = 10.4$ Hz).

[0529] <参考例 33-2>

[0530] [化98]



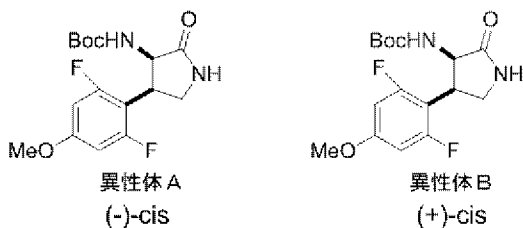
[0531] 2-[(t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロブタン酸エチル

3-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-[(ジフェニルメチレン) アミノ]-4-ニトロブタン酸エチルの代わりに、2-[(ジフェニルメチレン) アミノ]-3-(4-メトキシフェニル)-4-ニトロブタン酸エチルを用いて参考例 33-1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.08 (3H, brt), 1.46 (9H, s), 3.78 (3H, s), 3.82 (1H, q, $J = 8.6$ Hz), 4.02 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.55 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.77 (1H, dd, $J = 13.4, 9.2$ Hz), 4.85 (1H, dd, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 5.12 (1H, brs), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

[0532] <参考例 3 4 - 1>

[0533] [化99]



(-) - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
ピロリジン - 3 - イル]カルバミン酸 *tert* - ブチル

(+) - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
ピロリジン - 3 - イル]カルバミン酸 *tert* - ブチル

(R*) - 2 - [1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - ニトロエチル]マロン
酸ジメチルの代わりに、2 - [(*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ] -
3 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - ニトロブタン酸
エチルを用いて、参考例 7 - 1 と同様の方法に従って (±) - [4 - (2, 6
- ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]
カルバミン酸 *tert* - ブチルを得た。得られた当該化合物を、光学異性体
分離用カラム (CHIRALPAK ID) を用いた高速液体クロマトグラ
フィー (ヘキサン : メチル *tert* - ブチルエーテル : エタノール = 45 :
25 : 30, 流速 15.0 mL) による光学分割に供した。当該光学分割
により、保持時間 13.4 分の異性体 A (-) として、および保持時間 22
.5 分の異性体 B (+) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た
。

異性体 A (-) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (9H, s), 3.40 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.
78 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 10.4, 8.6$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.6$ Hz),
4.60 (1H, dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.75 (1H,
s) 6.44 (2H, d, $J = 10.0$ Hz).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -131$ (c 0.10, EtOH)

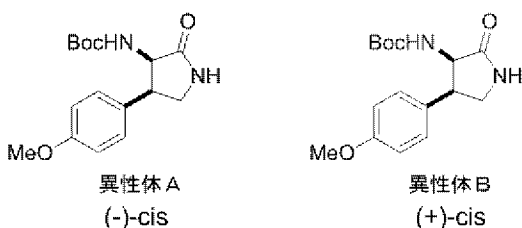
異性体 B (+) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (9H, s), 3.40 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.85 (1H, d, $J = 10.4, 8.6$ Hz), 4.46 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.60 (1H, dd, $J = 9.8, 6.1$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.90 (1H, s) 6.44 (2H, d, $J = 10.0$ Hz).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +144$ (c 0.10, EtOH)

[0534] <参考例 3 4 - 2>

[0535] [化100]



[0536] (－)－[4－(4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]カルバミン酸 *tert*－ブチル

(＋)－[4－(4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]カルバミン酸 *tert*－ブチル

(R^*)－2－[1－(4－メトキシフェニル)－2－ニトロエチル]マロン酸ジメチルの代わりに、2－[(*tert*－ブトキシカルボニル)アミノ]－3－(4－メトキシフェニル)－4－ニトロブタン酸エチルを用いて、参考例 7－1 と同様の方法に従って (±)－[4－(4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]カルバミン酸 *tert*－ブチルを得た。得られた当該化合物を、光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK ID) を用いた高速液体クロマトグラフィー (ヘキサン：メチル *tert*－ブチルエーテル：エタノール＝45：25：30，流速 15.0 mL) による光学分割に供した。当該光学分割により、保持時間 7.5 分の異性体 A (－)、および保持時間 10.2 分の異性体 B (＋) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た。。

異性体 A (－) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (9H, s), 3.56 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.92 (1H, brs), 4.56 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)

$[\alpha]_D^{22} = -88$ (c 0.10, EtOH)

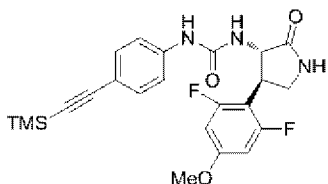
異性体 B (+) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.37 (9H, s), 3.56 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.84 (1H, dd, $J = 10.4, 6.1$ Hz), 3.92 (1H, brs), 4.56 (2H, s), 5.75 (1H, s), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz)

$[\alpha]_D^{22} = +98$ (c 0.10, EtOH)

[0537] <参考例 35-1>

[0538] [化101]



[0539] 1-[(3S*, 4R*) -4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-{4-[(トリメチルシリル) エチニル]フェニル}ウレア

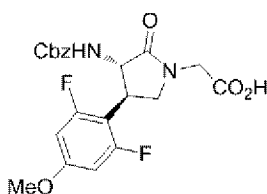
1-[(3S*, 4R*) -4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-イオドフェニル)ウレア (80 mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (11.5 mg)、およびヨウ化銅 (I) (15.6 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 (2 mL) に、トリメチルシリルアセチレン (115 μL) およびトリエチルアミン (115 μL) を加え、反応液とした。反応液を 50°C で 9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル: メタノール = 4:1) で精製することで、無色固体として

表題化合物を得た（67 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.22 (9H, s), 3.52–3.63 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.09 (1H, q, $J = 9.2$ Hz), 4.65 (1H, dd, $J = 10.4, 7.4$ Hz), 6.08 (1H, brs), 6.36–6.45 (3H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.81 (1H, brs).

[0540] <参考例36-1>

[0541] [化102]



[0542] 2-((3S*, 4R*)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸

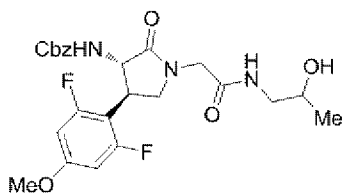
2-((3S*, 4R*)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル)酢酸エチル (521 mg) のメタノール溶液 (25 mL) に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.26 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で5時間攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで、白色固体として表題化合物を得た (465 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.50–3.58 (2H, m), 3.72–3.79 (4H, m), 3.87 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 4.11 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 4.48 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 4.94 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.25–7.35 (5H, m), 7.74 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 12.9 (1H, s).

[0543] <参考例37-1>

[0544]

[化103]



[0545] ((3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-{2-[(2-ヒドロキシプロピル) アミノ]-2-オキソエチル}-2-オキソピロリジン-3-イル) カルバミン酸ベンジル

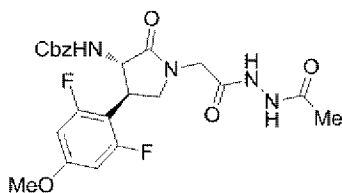
2-((3S*, 4R*)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル) 酢酸 (100 mg) のジクロロメタン溶液 (1.0 mL) に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (35 mg)、1-アミノ-2-プロパノール (20 μ L)、および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (57 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝4：1) で精製することで、表題化合物を得た (96 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.00 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.98-3.05 (2H, m), 3.54 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.60-3.66 (1H, m), 3.77-3.81 (4H, m), 4.04 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.47 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 4.68 (1H, q, $J = 2.0$ Hz), 4.97 (2H, dd, $J = 17.4, 12.5$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.26-7.33 (5H, m), 7.73 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.94 (1H, t, $J = 5.5$ Hz).

[0546] <参考例 37-2>

[0547]

[化104]



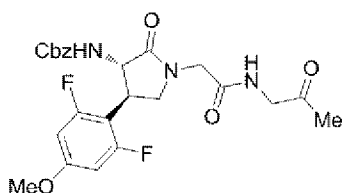
[0548] { (3 S*, 4 R*) - 1 - [2 - (2 - アセチルヒドラジニル) - 2 - オキソ
エチル] - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
ピロリジン - 3 - イル } カルバミン酸ベンジル

アミンとして、1-アミノ-2-プロパノールの代わりにアセトヒドラジドを用いて参考例37-1と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.84 (3H, s), 3.55 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.76 (4H, s), 3.85 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.12 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.50 (1H, t, J = 9.2 Hz), 4.97 (2H, dd, J = 16.5, 12.2 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.25–7.33 (5H, m), 7.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.94 (2H, s).

[0549] <参考例 38-1>

[0550] [化105]



[0551] ((3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソ-1-{2-オキソ-2-[(2-オキソプロピル)アミノ]エチル}ピロリジン-3-イル)カルバミン酸ベンジル

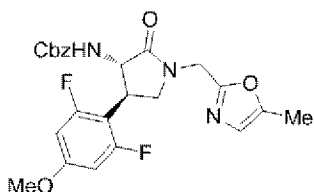
((3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - { 2 - [(2 - ヒドロキシプロピル) アミノ] - 2 - オキソエチル } - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) カルバミン酸ベンジル (9 6 m g) のジメチルスルホキシド溶液 (2 . 0 m L) に、 2 - ヨードキシ安息香酸 (1 3 1 m g) を加え、反応液とした。反応液を室温で 1 8 時間攪拌した。反応液

に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た。有機層を飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去することで、表題化合物を得た（84 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.02 (3H, s), 3.46–3.54 (2H, m), 3.69 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.73 (3H, s), 3.82 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.91 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.07 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 4.45 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 4.92 (2H, dd, $J = 16.5, 12.2$ Hz), 6.72 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.22–7.31 (5H, m), 7.67 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 8.23 (1H, t, $J = 5.5$ Hz).

[0552] 参考例 39 – 1

[0553] [化106]



[0554] { (3 S*, 4 R*) – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 1 – [(5 – メチルオキサゾール – 2 – イル) メチル] – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル } カルバミン酸ベンジル

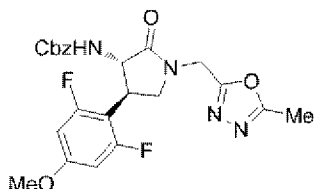
((3 S*, 4 R*) – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソ – 1 – { 2 – オキソ – 2 – [(2 – オキソプロピル) アミノ] エチル } ピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸ベンジル (76 mg) の四塩化炭素溶液 (7.8 mL) に、トリフェニルホスフィン (325 mg) およびトリエチルアミン (860 μL) を加え、反応液とした。反応液を80℃で30分撹拌した後、ジクロロメタン (2 mL) を加えて80℃で4時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) で精製することで、表題化合物を得た (15 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.30 (3H, s), 3.58 (2H, brs), 3.77 (4H, s),

4.64 (2H, s), 4.75 (1H, dd, $J = 10.4, 7.3$ Hz), 5.02 (2H, d, $J = 12.2$ Hz), 5.22 (1H, brs), 6.45 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 6.67 (1H, s), 7.27–7.35 (5H, m).

[0555] <参考例 39 – 2>

[0556] [化107]



[0557] { (3 S*, 4 R*) – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 1 – [(5 – メチル – 1, 3, 4 – オキサジアゾール – 2 – イル) メチル] – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル } カルバミン酸ベンジル

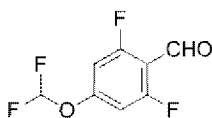
{ (3 S*, 4 R*) – 1 – [2 – (2 – アセチルヒドラジニル) – 2 – オキソエチル] – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル } カルバミン酸ベンジル (113 mg) のジクロロメタン溶液 (11.5 mL) に、トリフェニルホスフィン (151 mg)、トリエチルアミン (160 μ L)、および 1, 1, 1, 2, 2, 2 – ヘキサクロロエタン (136 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、表題化合物を得た (69 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.54 (3H, s), 3.61 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 3.77 (3H, s), 3.82–3.92 (1H, m), 4.70 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 4.76 (2H, s), 5.01–5.10 (2H, m), 5.29 (1H, brs), 6.45 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.26–7.35 (5H, m).

[0558] <参考例 40 – 1>

[0559]

[化108]



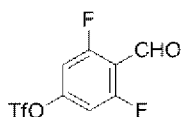
[0560] 4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド

2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.41 g)、炭酸カリウム (1.48 g)、およびクロロジフルオロ酢酸ナトリウム (2.73 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (15.8 mL) と水 (1.84 mL) 混合溶液 (反応液) を、100℃で1時間半撈拌した。反応液を氷冷し、水 (4.1 mL) と濃塩酸 (2.8 mL) を加え、室温で終夜撈拌した。氷冷下、反応液に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH を 10 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5 ~ 3 : 1) で精製することで、淡褐色油状物として表題化合物を得た (1.61 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (1H, t, J = 71.5 Hz), 6.78 (2H, d, J = 9.1 Hz), 10.26 (1H, s).

[0561] <参考例 41-1>

[0562] [化109]



[0563] 3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネート

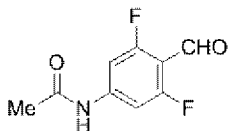
アルゴン雰囲気下、2,6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.03 g) のジクロロメタン溶液 (30 mL) に、氷冷下でピリジン (0.8 mL)、およびトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.18 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間撈拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製することで、無色油

状物として表題化合物を得た（1.5 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.99–7.04 (2H, m), 10.32 (1H, s).

[0564] <参考例 4 2 – 1>

[0565] [化110]



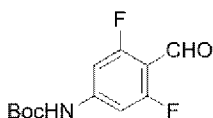
[0566] N – (3, 5 – ジフルオロ – 4 – ホルミルフェニル) アセトアミド

3, 5 – ジフルオロ – 4 – ホルミルフェニルトリフルオロメタンスルホネート (737 mg) のトルエン溶液 (15 mL) に、アセトアミド (225 mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (116 mg)、キサントホス (145 mg)、および炭酸セシウム (1.24 g) を加え、反応液とした。反応液をアルゴン雰囲気下、100℃で5時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 4：1 ～ 酢酸エチル）で精製することで、淡黄色固体として表題化合物を得た (255 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 7.24 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.44 (1H, brs), 10.23 (1H, s).

[0567] <参考例 4 2 – 2>

[0568] [化111]



[0569] (3, 5 – ジフルオロ – 4 – ホルミルフェニル) カルバミン酸tert-ブチル

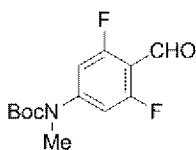
試薬として、アセトアミドの代わりにカルバミン酸tert-ブチルを用いて、参考例 4 2 – 1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 6.77 (1H, brs), 7.07 (2H, d,

$J = 11.0 \text{ Hz}$), 10.20 (1H, s).

[0570] <参考例 4 3 - 1>

[0571] [化112]

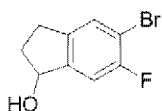


[0572] (3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル) (メチル) カルバミン酸tert-ブチル (3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル) カルバミン酸tert-ブチル (220 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (4 mL) に、冷却下でヨードメタン (110 μ L) および水素化ナトリウム (51 mg, 60% in oil) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1) で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た (150 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (9H, s), 3.32 (3H, s), 7.05 (2H, d, $J = 11.0 \text{ Hz}$), 10.25 (1H, s).

[0573] <参考例 4 4 - 1>

[0574] [化113]



[0575] 5-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

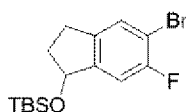
アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (310 mg) のテトラヒドロフラン (7 mL) とエタノール (7 mL) 混合溶液に、氷冷化、水素化ホウ素ナトリウム (56 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に水を

加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製することで、無色固体として表題化合物を得た（290mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.78 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.92–2.01 (1H, m), 2.50–2.58 (1H, m), 2.74–2.82 (1H, m), 2.96–3.03 (1H, m), 5.19 (1H, q, $J = 6.7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 6.7$ Hz).

[0576] <参考例45-1>

[0577] [化114]



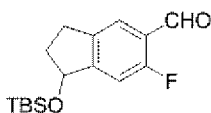
[0578] [(5-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ](tert-ブチル)ジメチルシラン

アルゴン雰囲気下、5-ブロモ-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（280mg）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（2.4mL）に、トリエチルアミン（0.34mL）、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン（7.4mg）、およびtert-ブチルジメチルクロロシラン（274mg）を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製することで、無色固体として表題化合物を得た（410mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.14 (3H, s), 0.17 (3H, s), 0.94 (9H, s), 1.89–1.98 (1H, m), 2.40–2.48 (1H, m), 2.68–2.76 (1H, m), 2.88–2.94 (1H, m), 5.16 (1H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 6.1$ Hz).

[0579] <参考例46-1>

[0580] [化115]



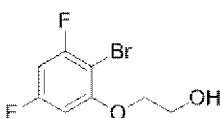
[0581] 1-[(t e r t -ブチルジメチルシリル) オキシ]-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-5-カルボアルデヒド

アルゴン雰囲気下、[(5-ブロモ-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル) オキシ] (t e r t -ブチル) ジメチルシラン (3.45 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に、-78℃でn-ブチルリチウム (4.15 mL, 2.65 mol/L ヘキサン溶液) をゆっくり加え、反応液とした。反応液を40分間攪拌した。その後、反応液にN, N-ジメチルホルムアミド (1.26 mL) を加え、-78℃で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、0℃で1時間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製することで、黄色油状物として表題化合物を得た (2.63 g)。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.16 (3H, s), 0.19 (3H, s), 0.95 (9H, s), 1.91-2.01 (1H, m), 2.44-2.52 (1H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.7, 7.9 Hz), 5.22 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 10.32 (1H, s).

[0582] <参考例47-1>

[0583] [化116]



[0584] 2-(2-ブロモ-3, 5-ジフルオロフェノキシ) エタノール

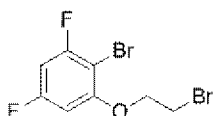
アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-1, 3, 5-トリフルオロベンゼン (2.0 g) にエチレングリコール (2.65 mL)、およびN-メチル-2-ピロリドン (2 mL) を加え、氷冷下、カリウムt e r t -ブトキシド (1

． 28 g) を加えて反応液とした。反応液を 90℃で 2 時間加熱撹拌した。反応液を室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン： 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 1 : 1）で精製することで、無色油状物として表題化合物を得た（1.43 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.10 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.00-4.04 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.48-6.52 (1H, m), 6.55-6.61 (1H, m).

[0585] <参考例 48-1>

[0586] [化117]



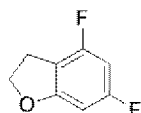
[0587] 2-ブromo-1-(2-ブromoエトキシ)-3,5-ジフルオロベンゼン

アルゴン雰囲気下、2-(2-ブromo-3,5-ジフルオロフェノキシ)エタノール (370 mg) のジクロロメタン溶液 (3.7 mL) に、氷冷下、四臭化炭素 (606 mg)、およびトリフェニルホスフィン (575 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で 3 時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて、析出した固体をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン ~ ヘキサン： 酢酸エチル = 9 : 1）で精製することで、無色固体として表題化合物を得た (453 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.69 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.32 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.47 (1H, dt, $J = 10.0, 2.3$ Hz), 6.59 (1H, td, $J = 8.4, 2.3$ Hz).

[0588] <参考例 49-1>

[0589] [化118]



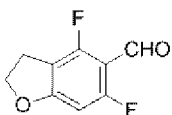
[0590] 4, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

アルゴン雰囲気下、2-ブロモ-1-(2-ブロモエトキシ)-3, 5-ジフルオロベンゼン (440 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、-78℃でn-ブチルリチウム (0.55 mL, 2.65 mol/L ヘキサン溶液) を加え、反応液とした。反応液を2時間攪拌した後、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することで表題化合物を得た (205 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.20 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.65 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.28-6.34 (2H, m).

[0591] <参考例 50-1>

[0592] [化119]



[0593] 4, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-カルボアルデヒド

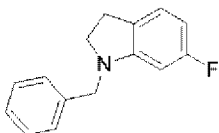
アルゴン雰囲気下、4, 6-ジフルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (650 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (710 μL) にオキシ塩化リン (778 μL) を加え、反応液とした。反応液を100℃で20時間攪拌した。反応液を室温に放冷後、氷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製することで、淡黄色油状物として表題化合物を得た (121 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.27 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.77 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 10.16 (1H, s).

[0594] <参考例 51-1>

[0595]

[化120]



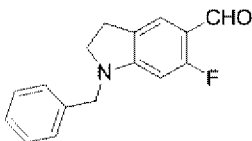
[0596] 1-ベンジル-6-フルオロインドリン

6-フルオロインドリン (4.2 g) のメタノール溶液 (38 mL) に、炭酸カリウム (4.45 g) とベンジルブロミド (3.83 mL) を加え、反応液とした。反応液を3時間加熱還流した。反応液について、室温に放冷した後、不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1：1) で精製することで、淡褐色油状物として表題化合物を得た (6.14 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.92 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.23 (2H, s), 6.18 (1H, dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz), 6.27–6.32 (1H, m), 6.93–6.97 (1H, m), 7.25–7.34 (5H, m).

[0597] <参考例52-1>

[0598] [化121]



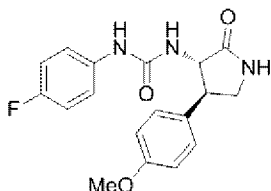
[0599] 1-ベンジル-6-フルオロインドリン-5-カルボアルデヒド

1-ベンジル-6-フルオロインドリン (1.0 g) のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (4.9 mL) に、氷冷下、オキシ塩化リン (518 μL) を加え、反応液とした。反応液を100℃で2時間攪拌した。反応液を室温に放冷し、氷水に加えた。当該氷水に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを10とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 8：1 ~ 2：1) で精製することで、淡黄色油状物として表題化合物を得た (1.07 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.02 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.61 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 4.39 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 7.25–7.38 (5H, m), 7.48–7.49 (1H, m), 10.02 (1H, s).

[0600] <実施例 1 – 1>

[0601] [化122]



[0602] (–) – 1 – (4 – フルオロフェニル) – 3 – [(3 S*, 4 R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] ウレア

アルゴン雰囲気下、(–) – (3 S*, 4 R*) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – カルボン酸 (170 mg) のトルエン溶液 (3.6 mL) に、トリエチルアミン (131 μL)、およびジフェニルリン酸アジド (171 μL) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した後、温度を90℃に昇温して1時間攪拌した。その後、反応液に4 – フルオロアニリン (140 μL) を加え、120℃で3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 4 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (44 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.11–3.17 (1H, m), 3.38–3.48 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.45 (1H, dd, $J = 10.9, 9.1$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.01 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32–7.35 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.53 (1H, s).

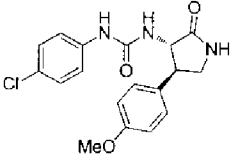
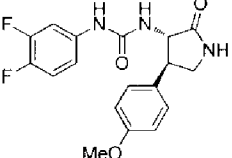
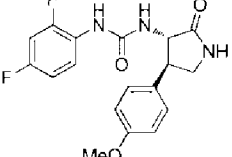
MS (ESI⁺) m/z : 344 (MH^+).

$[\alpha]_D^{25} = -156$ (c 0.10, EtOH)

[0603] 対応するカルボン酸および芳香族アミンを用い、実施例 1-1 と同様な方法で実施し、以下の実施例 1-2 から 1-87 を得た。

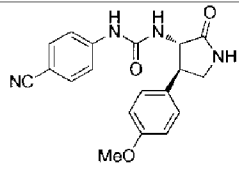
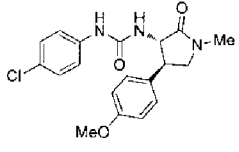
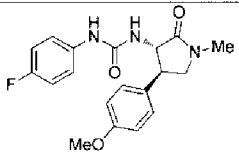
これらの構造およびスペクトルデータを表 47 ～ 表 75 に示した。

[0604] [表47]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-2		(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.11-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.67 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -130 (c 0.10, EtOH)
1-3		(-) - 1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.13-3.20 (1H, m), 3.42-3.51 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.45 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.53-7.60 (1H, m), 7.91 (1H, s), 8.76 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -149 (c 0.10, EtOH)
1-4		(-) - 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.17 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.36-3.49 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.47 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.19-7.25 (1H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, s), 7.94-8.01 (1H, m), 8.28 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -126 (c 0.10, EtOH)

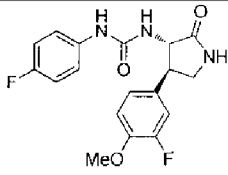
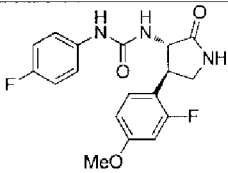
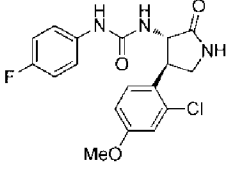
[0605]

[表48]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1 - 5		(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.14-3.21 (1H, m), 3.43 -3.52 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.48 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.67 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 7.64 (2H, dd, J = 7.0, 2.1 Hz), 7.93 (1H, s), 9.09 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 351 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -166 (c 0.10, EtOH)
1 - 6		(-) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.79 (3H, s), 3.29 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 374 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -170 (c 0.10, EtOH)
1 - 7		1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.79 (3H, s), 3.28 (1H, t, J = 10.0 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.8 Hz), 3.71 (3H, s), 4.47 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 8.8, 4.8 Hz), 8.58 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 358 (MH ⁺).

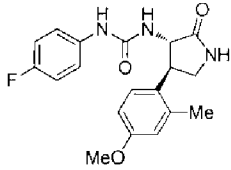
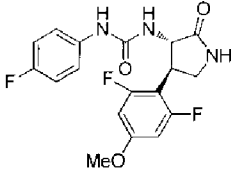
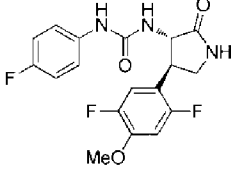
[0606]

[表49]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1 - 8		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.13-3.20 (1H, m), 3.43-3.50 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.47 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.14 (4H, m), 7.29-7.37 (3H, m), 7.91 (1H, s), 8.58 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -130 (c 0.10, EtOH)
1 - 9		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.17 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.68 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.73 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74-6.80 (2H, m), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.45 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, s), 8.59 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -99 (c 0.10, EtOH)
1 - 10		1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.07 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.50 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.74 (3H, s), 3.91 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.00-7.06 (3H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 8.57 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 378 (MH ⁺).

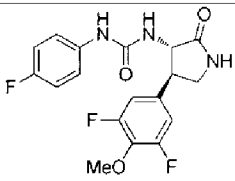
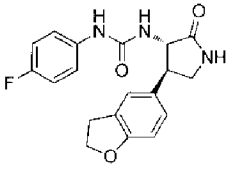
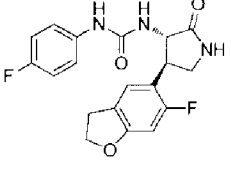
[0607]

[表50]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-11		(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (4-メトキシ-2-メチルフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.27 (3H, s), 3.05 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.46 (1H, t, J = 8.4 Hz), 3.69 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 9.8, 8.4 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz), 7.00-7.04 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.40 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 8.51 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 358 (MH ⁺). [α] _D ²³ = -187 (c 0.35, EtOH)
1-12		(-) - 1 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.6 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -156 (c 0.10, EtOH)
1-13		(-) - 1 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.72 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J = 11.6, 8.6 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.10 (3H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.52 (1H, dd, J = 11.6, 8.6 Hz), 7.96 (1H, s), 8.62 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -123 (c 0.10, EtOH)

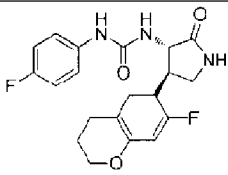
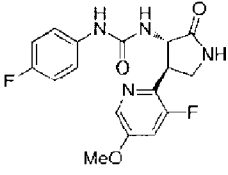
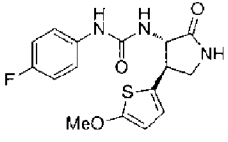
[0608]

[表51]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-14		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.13-3.19 (1H, m), 3.45-3.56 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.49 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.95 (1H, s), 8.61 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -111 (c 0.10, EtOH)
1-15		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.10-3.18 (3H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 4.40-4.49 (3H, m), 6.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.08 (3H, m), 7.24 (1H, s), 7.33-7.37 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.55 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 356 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -130 (c 0.10, EtOH)
1-16		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.09-3.18 (3H, m), 3.39-3.46 (1H, m), 3.67 (1H, q, J = 10.0 Hz), 4.50-4.57 (3H, m), 6.41 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.62 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.33-7.38 (3H, m), 7.93 (1H, s), 8.60 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 374 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -152 (c 0.10, EtOH)

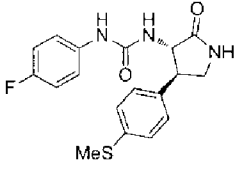
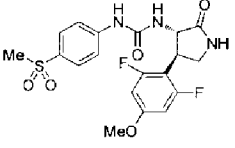
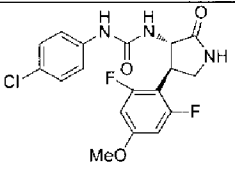
[0609]

[表52]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-17		(-) - 1 - [(3 S [*] , 4 R [*]) - 4 - (7 - フルオロクロマン - 6 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.84-1.90 (2H, m), 2.60-2.73 (2H, m), 3.16 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.64 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.09 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.40 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.54 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.00-7.06 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.92 (1H, s), 8.58 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 388 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -220 (c 0.10, EtOH)
1-18		(-) - 1 - [(3 S [*] , 4 R [*]) - 4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.38 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.47 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.96 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 10.4, 7.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.01 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.29-7.35 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.62 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 363 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -142 (c 0.10, EtOH)
1-19		(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S [*] , 4 R [*]) - 4 - (5 - メトキシチオフェン - 2 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.60 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.64 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 350 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -129 (c 0.10, EtOH)

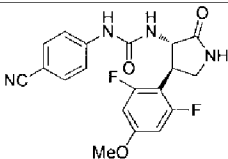
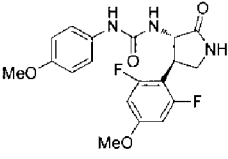
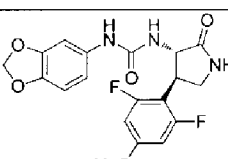
[0610]

[表53]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-20		(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メチルチオフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (3H, s), 3.20-3.27 (1H, m), 3.50-3.58 (2H, m), 4.54 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.42 (4H, m), 7.97 (1H, s), 8.61 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -544 (c 0.26, DMSO)
1-21		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-メチルスルホニルフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.10 (3H, s), 3.29-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79-3.87 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.70-6.78 (3H, m), 7.57 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.72 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, s), 9.25 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 440 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -138 (c 0.10, EtOH)
1-22		(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.75-3.83 (1H, m), 4.56 (1H, t, J = 9.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 12.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.06 (1H, s), 8.79 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 396 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -195 (c 0.10, EtOH)

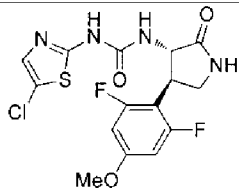
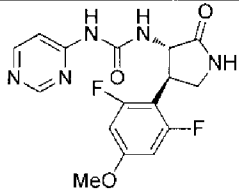
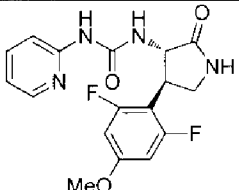
[0611]

[表54]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-23		(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.70-6.77 (3H, m), 7.51 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.63 (2H, d, J = 9.2 Hz), 8.09 (1H, s), 9.24 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 387(MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -163 (c 0.10, EtOH)
1-24		(-) - 1 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-メトキシフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.70-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71-6.79 (4H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.03 (1H, s), 8.40 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 392 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -168 (c 0.29, EtOH)
1-25		(-) - 1 - (ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.72-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.55 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 5.90 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 6.70-6.76 (3H, m), 7.06 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.04 (1H, s), 8.50 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 406 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -150 (c 0.30, EtOH)

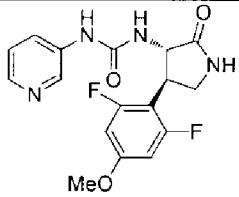
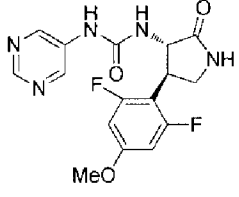
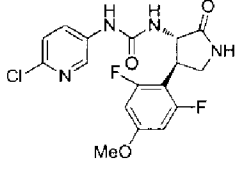
[0612]

[表55]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-26		(-) - 1 - (5-クロロチアゾール-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキシピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82-3.91 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 9.8, 6.8 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.31 (1H, s), 8.11 (1H, s), 10.9 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 403 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -88 (c 0.10, EtOH)
1-27		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキシピロリジン-3-イル] - 3 - (ピリジン-4-イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.14 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.70 (1H, s), 9.68 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 364 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -180 (c 0.10, DMSO)
1-28		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキシピロリジン-3-イル] - 3 - (ピリジン-2-イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.30 (1H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.79-3.88 (1H, m), 4.58-4.63 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.62-7.67 (1H, m), 8.10 (1H, m), 8.14-8.16 (1H, m), 8.37-8.43 (1H, m), 9.22 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 363 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -188 (c 0.10, EtOH)

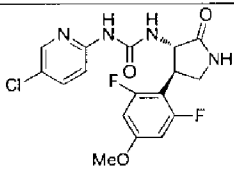
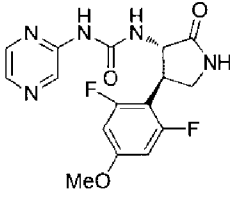
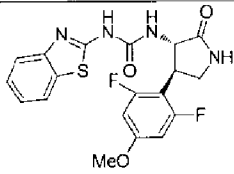
[0613]

[表56]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-29		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (ピリジン - 3 - イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 7.78-7.82 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.08-8.10 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 363 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -168 (c 0.10, EtOH)
1-30		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (ピリミジン - 5 - イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.50 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.75-3.90 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.78 (2H, s), 9.11 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 364 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -139 (c 0.10, DMSO)
1-31		(-) - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.83 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.70-6.79 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.07 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 397 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -152 (c 0.10, EtOH)

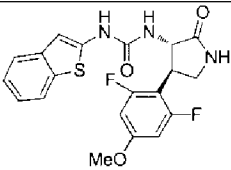
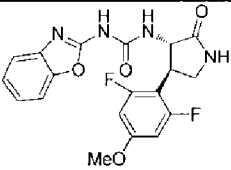
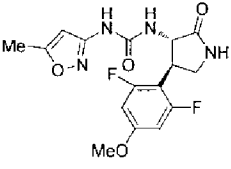
[0614]

[表57]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-32		(-) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3-[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29-3.35 (1H, m), 3.47 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.35 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 397 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -180 (c 0.10, EtOH)
1-33		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (ピラジン-2-イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.36-3.30 (1H, m), 3.48 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.85 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, s), 8.16-8.22 (2H, m), 8.79 (1H, s), 9.51 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 364 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -178 (c 0.10, DMSO)
1-34		(-) - 1 - (ベンゾ[d]チアゾール-2-イル) - 3-[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29-3.36 (1H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.89 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.06-7.23 (2H, m), 7.30-7.37 (1H, m), 7.54-7.62 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.14 (1H, s), 11.0 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 419 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -164 (c 0.10, DMSO)

[0615]

[表58]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-35		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.86 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.66 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, s), 10.1 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 418 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -74 (c 0.10, EtOH)
1-36		(-) - 1 - (ベンゾ[d]オキサゾール-2-イル) - 3 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.32-3.38 (1H, m), 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.97 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 9.8, 8.0 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.17-7.30 (2H, m), 7.46-7.57 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.57 (1H, d, J = 7.3 Hz), 11.14 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 403 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -158 (c 0.10, EtOH)
1-37		(-) - 1 - [(3S*, 4R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (5-メチルイソキサゾール-3-イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.29 (3H, s), 3.27-3.32 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.31 (1H, s), 6.70-6.81 (3H, m), 8.09 (1H, s), 9.44 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 367 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -154 (c 0.10, EtOH)

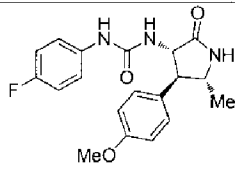
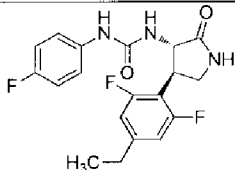
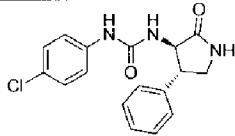
[0616]

[表59]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-38		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29-3.35 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.67-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.75 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.88-6.96 (2H, m), 7.03 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.12-7.18 (1H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.11 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -152 (c 0.10, EtOH)
1-39		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.25 (3H, s), 3.26-3.32 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.81 (1H, m), 4.53 (1H, dd, J = 9.2, 8.0 Hz), 6.17 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.38 (1H, br s), 6.52 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.3 Hz), 8.03 (1H, s), 9.42 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 382 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -162 (c 0.10, EtOH)
1-40		(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 S*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.68 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.64-3.71 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.37 (1H, c, J = 9.1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 358 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -149 (c 0.22, EtOH)

[0617]

[表60]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1 - 4 1		(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *, 5 R *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 358 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -108 (c 0.39, EtOH)
1 - 4 2		1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (4 - エチル - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.15 (3H, t, J = 7.6 Hz), 2.58 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.29-3.36 (1H, m), 3.41-3.48 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.01 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.30-7.34 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.68 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 378 (MH ⁺).
1 - 4 3		(+) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 R *, 4 S *) - 2 - オキソ - 4 - フェニルピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.17-3.23 (1H, m), 3.49-3.58 (2H, m), 4.51 (1H, dd, J = 11.2, 8.5 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21-7.25 (3H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 7.36-7.39 (4H, m), 7.94 (1H, s), 8.70 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 330 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +122 (c 0.35, DMSO)

[0618]

[表61]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-44		(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R * , 4 S *) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.11-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.67 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +146 (c 0.30, EtOH)
1-45		(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R * , 4 S *) - 4 - (3-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.16-3.23 (1H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.52 (1H, t, J = 9.7 Hz), 6.49 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.97 (1H, s), 7.20-7.24 (3H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s), 8.68 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +115 (c 0.35, DMSO)
1-46		(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R * , 4 S *) - 4 - (2-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.09 (1H, t, J = 9.4 Hz), 3.40-3.50 (1H, m), 3.69-3.75 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.72 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 6.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88-6.93 (1H, m), 6.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.20-7.24 (3H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.88 (1H, s), 8.66 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +110 (c 0.35, EtOH)

[0619]

[表62]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-47		(+) - 1 - [(3 R * , 4 S *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.66 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ +175 (c 0.10, EtOH)
1-48		(+) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 R * , 4 S *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.79 (3H, s), 3.29 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 374 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +162 (c 0.31, EtOH)
1-49		(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R * , 4 S * , 5 S *) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.04 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.86 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 3.45-3.54 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J = 11.5, 8.5 Hz), 6.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.03 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.34 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.50 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 358 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +116 (c 0.38, EtOH).

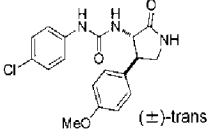
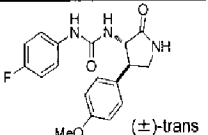
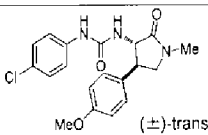
[0620]

[表63]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-50		(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 R *, 4 S *, 5 R *) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.68 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.64-3.71 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.74-3.80 (1H, m), 4.79 (1H, dd, J = 12.1, 9.1 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.35-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.51 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 358 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +167 (c 0.45, EtOH).
1-51		(+) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 R *, 4 S *) - 4 - (5-メトキシチオフェン-2-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.60 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.78 (3H, s), 4.28 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.11 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04 (2H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.93 (1H, s), 8.64 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 350 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = +122 (c 0.10, EtOH)
1-52		(+) - 1 - { (3 R *, 4 S *) - 4 - [4-(ジフルオロメトキシ)フェニル] - 2-オキソピロリジン-3-イル } - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.17-3.22 (1H, m), 3.47-3.57 (2H, m), 4.50 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.44 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.00-7.37 (1H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s), 8.57 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²³ = +107 (c 0.35, EtOH)

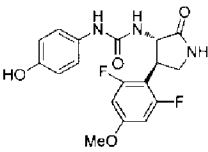
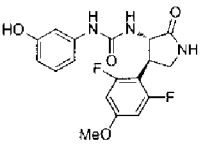
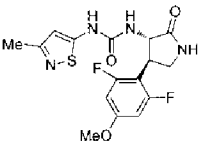
[0621]

[表64]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
1-53	 (±)-trans	(±) - トランス - 1 - (4 - クロ ロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メ トキシフェニル) - 2 - オキシピロ リジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.11-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.47 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.67 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺).
1-54	 (±)-trans	(±) - トランス - 1 - (4 - フル オロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メ トキシフェニル) - 2 - オキシピ ロリジン - 3 - イ ル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.11-3.17 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.45 (1H, dd, J = 10.9, 9.1 Hz), 6.38 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (2H, t, J = 9.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.35 (2H, m), 7.88 (1H, s), 8.53 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 344 (MH ⁺).
1-55	 (±)-trans	(±) - トランス - 1 - (4 - クロ ロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メ トキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキシピロリジ ン - 3 - イル] ウ レア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.79 (3H, s), 3.29 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.43 (1H, q, J = 9.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.71 (3H, s), 4.46 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.71 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 374 (MH ⁺).

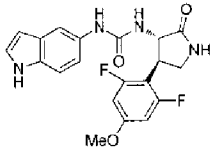
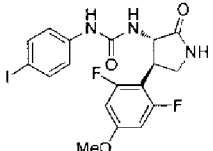
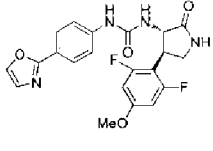
[0622]

[表65]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-56		1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-ヒドロキシフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.31 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.72-3.79 (4H, m), 4.64 (1H, dd, J = 10.3, 7.8 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.57-6.60 (2H, m), 6.73 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.06-7.09 (2H, m), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.92 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 378 (MH ⁺).
1-57		1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(3-ヒドロキシフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.32 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.72-3.80 (4H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.9, 8.5 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 7.3, 1.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.65 (1H, dd, J = 7.2, 1.8 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.9 Hz), 6.91-6.96 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.16 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 378 (MH ⁺).
1-58		(-)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(3-メチルイソチアゾール-5-イル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (3H, s), 3.27-3.32 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.54 (1H, d, J = 9.6, 8.6 Hz), 6.46 (1H, s), 6.75 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 10.5 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 383 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -264 (c 0.03, EtOH)

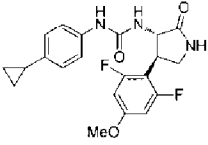
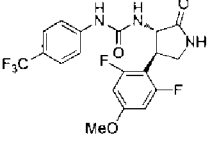
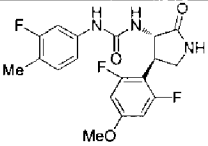
[0623]

[表66]

Ex.No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-59		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (1 H - インドール - 5 - イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.27 (1H, brs), 6.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71-6.77 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.6, 1.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.04 (1H, s), 8.31 (1H, s), 10.9 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 401 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -156 (c 0.11, EtOH)
1-60		1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - イオドフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 11, 8.6 Hz), 6.53-6.65 (1H, m), 6.79-6.77 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.79-8.88 (1H, m). MS (ESI ⁺) m/z: 488 (MH ⁺).
1-61		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (オキサゾール - 2 - イル) フェニル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz), 6.64 (1H, brs), 6.71-6.78 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 8.11 (1H, s), 9.02 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 429 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -166 (c 0.15, EtOH)

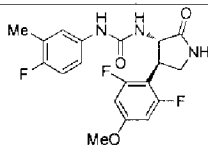
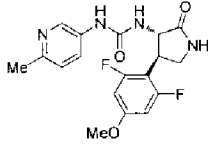
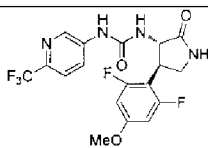
[0624]

[表67]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-62		(-) - 1 - (4-シクロプロピルフェニル) - 3 - [(3S*, 4R*)] - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0.52-0.56 (2H, m), 0.81-0.87 (2H, m), 1.76-1.82 (1H, m), 3.29 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.76 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.50 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 402 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -157 (c 0.14, EtOH)
1-63		(-) - 1 - [(3S*, 4R*)] - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29-3.35 (1H, m), 3.47 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.50-7.55 (4H, m), 8.09 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 430 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -95 (c 0.13, EtOH)
1-64		(-) - 1 - [(3S*, 4R*)] - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (3-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.10 (3H, s), 3.25-3.35 (1H, m), 3.41-3.47 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.06 (1H, t, J = 8.9 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 12.5, 2.1 Hz), 8.05 (1H, s), 8.77 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 394 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -125 (c 0.13, EtOH)

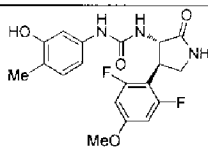
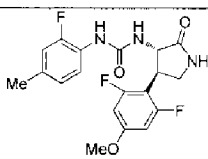
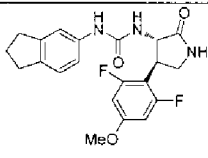
[0625]

[表68]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-65		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.14 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77-3.83 (1H, m), 4.55 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.94 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.23-7.26 (1H, m), 8.04 (1H, s), 8.57 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 394 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -151 (c 0.14, EtOH)
1-66		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (6 - メチルピリジン - 3 - イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.34 (3H, s), 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77-3.85 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.72 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 377 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -168 (c 0.22, EtOH)
1-67		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25-3.35 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81-3.90 (1H, m), 4.59 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.36 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 431 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -236 (c 0.20, EtOH)

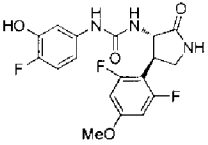
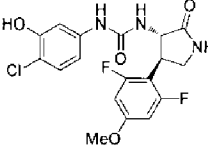
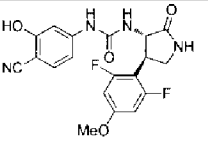
[0626]

[表69]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-68		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - ヒドロキシ - 4 - メチルフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.98 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.40-3.47 (1H, m), 3.70-3.79 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.39 (1H, s), 9.08 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 392 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -198 (c 0.15, EtOH)
1-69		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.21 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.66-3.74 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.82-6.86 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.78 (1H, t, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, s), 8.27 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 394 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -188 (c 0.12, EtOH)
1-70		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.90-1.99 (2H, m), 2.74 (4H, q, J = 7.7 Hz), 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.72-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.37 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.03 (2H, m), 7.25 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.45 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 402 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -186 (c 0.26, EtOH)

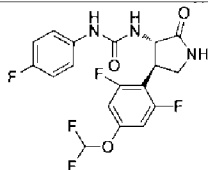
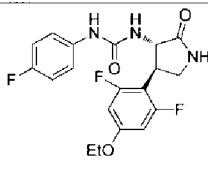
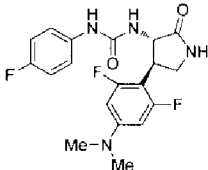
[0627]

[表70]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-71		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - ヒドロキシフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.58-6.62 (1H, m), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 11.0, 9.2 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 8.05 (1H, s), 8.54 (1H, s), 9.65 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 396 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -188 (c 0.12, EtOH)
1-72		(-) - 1 - (4 - クロロ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, s), 9.95 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 412 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -189 (c 0.18, EtOH)
1-73		1 - (4 - シアノ - 3 - ヒドロキシフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.84 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.71-6.76 (3H, m), 7.29 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.81 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 403 (MH ⁺).

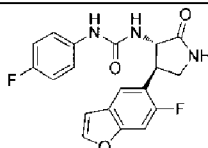
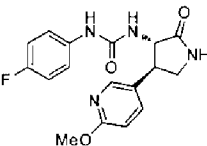
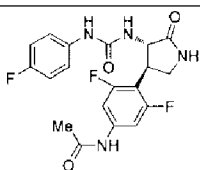
[0628]

[表71]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-74		1-{(3S*, 4R*)}-4-[4-(ジフルオロメトキシ)-2,6-ジフルオロフェニル]-2-オキソピロリジン-3-イル}-3-(4-フルオロフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.34 (1H, m), 3.46-3.50 (1H, m), 3.86 (1H, q, J = 9.7 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 10.9, 7.9 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.08 (4H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.32 (1H, t, J = 73.3 Hz), 8.09 (1H, br), 8.70 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 416 (MH ⁺).
1-75		(-)-1-[(3S*, 4R*) - 4-(4-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75-3.82 (1H, m), 4.02 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 10.4, 8.3 Hz), 6.68-6.75 (1H, m), 6.71 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.01 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.0, 4.9 Hz), 8.03 (1H, s), 8.89 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 394 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -149 (c 0.13, EtOH)
1-76		1-{(3S*, 4R*)}-4-[4-(ジメチルアミノ)-2,6-ジフルオロフェニル]-2-オキソピロリジン-3-イル}-3-(4-フルオロフェニル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.87 (6H, s), 3.27 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.39 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.71 (1H, q, J = 10.0 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.34 (2H, d, J = 12.2 Hz), 6.52 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.99 (1H, s), 8.71 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 393 (MH ⁺).

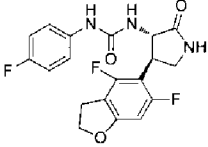
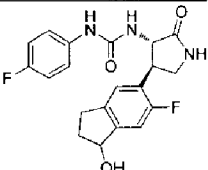
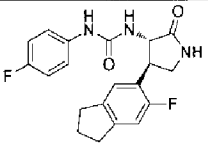
[0629]

[表72]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-77		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フルオロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.21-3.26 (1H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.65 (1H, dd, J = 11.3, 8.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.00 (2H, t, J = 9.0 Hz), 7.34 (2H, dd, J = 9.0, 4.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.87 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 372 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -201 (c 0.10, EtOH)
1-78		(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.17-3.24 (1H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.47-4.52 (1H, m), 6.60 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.02 (2H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 7.35 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.95 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.75 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 345 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -103 (c 0.12, EtOH)
1-79		(-) - N - (3 , 5 - ジフルオロ - 4 - { (3 R *, 4 S *) - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル } フェニル) アセトアミド	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.03 (3H, s), 3.28-3.35 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.81 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.97-7.04 (2H, m), 7.25-7.34 (4H, m), 8.06 (1H, s), 8.67 (1H, s), 10.26 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 407 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -31 (c 0.12, EtOH)

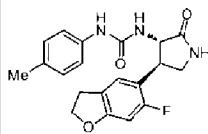
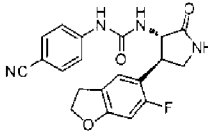
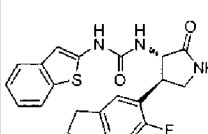
[0630]

[表73]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-80		1-[(3 S*, 4 R*) -4-(4,6-ジフルオロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.28 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.42 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.79 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.62 (2H, t, J = 8.6 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.62 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.68 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 392 (MH ⁺).
1-81		1-[(3 S*, 4 R*) -4-(6-フルオロ-1-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.74-1.81 (1H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.62-2.69 (1H, m), 2.79-2.86 (1H, m), 3.18 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.46 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.74 (1H, q, J = 10.0 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 4.98 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.28 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.33-7.38 (3H, m), 7.95 (1H, s), 8.79 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 388 (MH ⁺).
1-82		1-[(3 S*, 4 R*) -4-(6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.96-2.04 (2H, m), 2.80 (4H, q, J = 8.2 Hz), 3.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 3.72 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.3, 8.9 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99-7.05 (3H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 7.94 (1H, s), 8.69 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 372 (MH ⁺).

[0631]

[表74]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-83		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.19 (3H, s), 3.11 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.15 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.42 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.61-3.68 (1H, m), 4.50-4.56 (3H, m), 6.46 (1H, brs), 6.62 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.92 (1H, s), 8.52 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 370 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -158 (c 0.20, EtOH)
1-84		(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.04-3.21 (3H, m), 3.43 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.66-3.73 (1H, m), 4.51-4.56 (3H, m), 6.63 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.29 (1H, brs), 7.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, s), 9.70 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 381 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -138 (c 0.12, EtOH)
1-85		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン - 2 - イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.18 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.69-3.76 (1H, m), 4.52-4.56 (3H, m), 6.62-6.64 (2H, m), 7.01 (1H, brs), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.9, 7.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.95 (1H, s), 10.21 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 412 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -128 (c 0.14, EtOH)

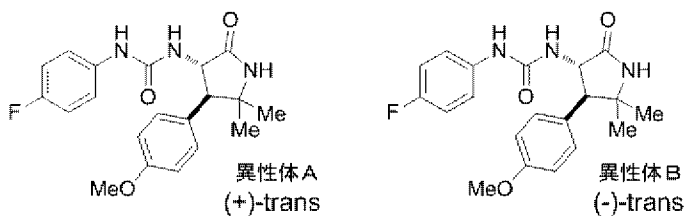
[0632]

[表75]

Ex. No.	Str.	Chemical name	P.D.
1-86		(+)-1-[(3R*, 4S*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(p-トリル)ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.18 (3H, s), 3.29-3.49 (2H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.41 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.51 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +108 (c 0.13, EtOH)
1-87		(+)-1-[(3R*, 4S*)-4-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-フェニルウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.30 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18 (2H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = +153 (c 0.10, EtOH)

[0633] <実施例2-1>

[0634] [化123]



[0635] (+)-トランス-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

(-)-トランス-1-(4-フルオロフェニル)-3-[4-(4-メトキシフェニル)-5,5-ジメチル-2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア

レア

(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
ピロリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、(±) - トランス - 4 - (4 - メ
トキシフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボ
ン酸を用いて実施例 1 - 1 と同様の方法に従って実施し、(±) - トランス
- 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) -
5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレアを得た。

得られた (±) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 -
4 - メトキシフェニル) - 5, 5 - ジメチル - 2 - オキソピロリジン - 3 -
イル] ウレアを、光学異性体分離用カラム (ダイセル化学工業、CHIRAL
PAK ID) を用いて高速液体クロマトグラフィー (メチル *t e r t* -
ブチルエーテル : エタノール = 4 : 1, 流速 15.0 mL) による光学分
割を行った。保持時間 6.94 分の異性体 A (+)、および保持時間 16.
14 分の異性体 B (-) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た。

。

異性体 A (+) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.26 (1H, d,
 $J = 12.1$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.88 (1H, dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz), 6.31 (1H,
d, $J = 9.1$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 9.1$ Hz),
7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 8.01 (1H,
s), 8.48 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 372 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{25} = +133$ (c 0.21, CHCl₃)

異性体 B (-) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.78 (3H, s), 1.22 (3H, s), 3.26 (1H, d,
 $J = 12.1$ Hz), 3.72 (3H, s), 4.88 (1H, dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz), 6.31 (1H,
d, $J = 9.1$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 9.1$ Hz),
7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 8.01 (1H, s

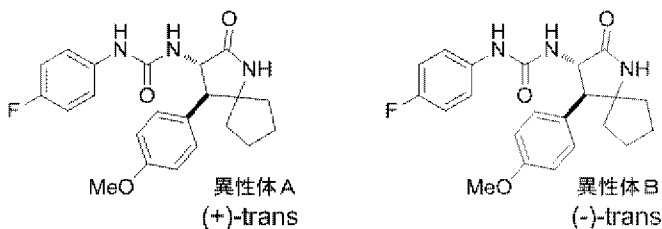
), 8.48 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 372 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{25} = -147$ (c 0.21, CHCl₃)

[0636] <実施例 3 - 1>

[0637] [化124]



[0638] (+) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 4]ノナン - 3 - イル] ウレア

(-) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 4]ノナン - 3 - イル] ウレア

(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、(±) - トランス - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 4]ノナン - 3 - カルボン酸を用いて、実施例 1 - 1 と同様の方法に従って実施し、(±) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 4]ノナン - 3 - イル] ウレアを得た。得られた(±) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 4]ノナン - 3 - イル] ウレアを、光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK ID) を用いて高速液体クロマトグラフィー (メチル *tert* - ブチルエーテル : エタノール = 4 : 1, 流速 20.0 mL) による光学分割を行った。保持時間 9.02 分の異性体 A (+)、および保持時間 14.27 分の異性体 B (-) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た。

異性体 A (+) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05–1.81 (8H, m), 3.45 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.82 (1H, dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, s).

MS (ESI $^+$) m/z : 398 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): calcd, 398.18799; found, 398.18738.

$[\alpha]_D^{24} = +124$ (c 0.31, CHCl_3).

異性体 B (−) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.05–1.81 (8H, m), 3.45 (1H, d, $J = 12.1$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.82 (1H, dd, $J = 12.1, 9.1$ Hz), 6.31 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.02 (2H, t, $J = 9.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 8.28 (1H, s), 8.47 (1H, s).

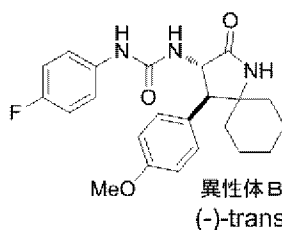
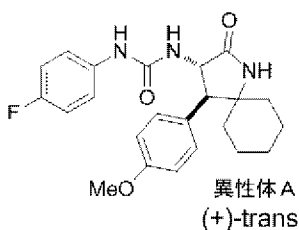
MS (ESI $^+$) m/z : 398 (MH $^+$).

HRMS (ESI $^+$) for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{FN}_3\text{O}_3$ (MH $^+$): calcd, 398.18799; found, 398.18880.

$[\alpha]_D^{24} = -125$ (c 0.31, CHCl_3).

[0639] <実施例 4 − 1 >

[0640] [化125]



[0641] (+) − トランス − 1 − (4 − フルオロフェニル) − 3 − [4 − (4 − メトキシフェニル) − 2 − オキソ − 1 − アザスピロ[4. 5]デカン − 3 − イル] ウレア

(−) − トランス − 1 − (4 − フルオロフェニル) − 3 − [4 − (4 − メト

キシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 5]デカン - 3 - イル]
ウレア

(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ
ピロリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、(±) - トランス - 4 - (4 - メ
トキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 5]デカン - 3 - カル
ボン酸を用いて、実施例 1 - 1 と同様の方法に従って実施し、(±) - トラ
ンス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル)
- 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 5]デカン - 3 - イル] ウレアを得た。
得られた(±) - トランス - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 -
(4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - アザスピロ[4. 5]デカン -
3 - イル] ウレアを、光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK ID
) を用いて高速液体クロマトグラフィー (メチル *t e r t* - ブチルエーテル
: エタノール = 85 : 15, 流速 15. 0 mL) による光学分割を行った。
保持時間 12. 16 分の異性体 A (+)、および保持時間 17. 07 分の
異性体 B (-) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た。異性体
A (+) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.55-0.67 (1H, m), 0.76-0.92 (1H, m), 1
.29-1.71 (8H, m), 3.14 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.89 (1H, d
d, J = 12.2, 8.6 Hz), 6.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6
Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, d
d, J = 9.1, 4.8 Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 412 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) for C₂₃H₂₇FN₃O₃ (MH⁺): calcd, 412.20364; found, 412.20364.

$[\alpha]_D^{25}$ = +133 (c 0.32, CHCl₃).

異性体 B (-) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0.55-0.67 (1H, m), 0.76-0.92 (1H, m), 1.29
-1.71 (8H, m), 3.14 (1H, d, J = 12.2 Hz), 3.72 (3H, s), 4.89 (1H, dd,
 J = 12.2, 8.6 Hz), 6.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz

), 7.02 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 9.1, 4.8$ Hz), 8.01 (1H, s), 8.48 (1H, s).

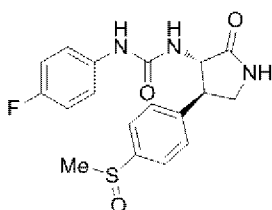
MS (ESI⁺) m/z : 412 (MH⁺).

HRMS (ESI⁺) for C₂₃H₂₇FN₃O₃ (MH⁺): calcd, 412.20364; found, 412.20416.

$[\alpha]_D^{25} = -137$ (c 0.31, CHCl₃).

[0642] <実施例 5 - 1>

[0643] [化126]



[0644] (一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メチルスルフィニルフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メチルチオフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア (100 mg) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA) (70 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン-メタノール混合液で抽出し、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (85 mg)。

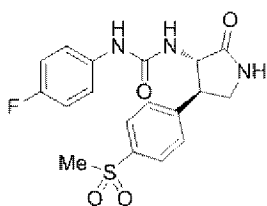
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.71 (3H, s), 3.23 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 3.50-3.68 (2H, m), 4.55 (1H, dd, $J = 11.5, 8.5$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.58-7.64 (4H, m), 7.97 (1H, s), 8.59 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 376 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{26} = -168$ (c 0.14, EtOH).

[0645] <実施例 6 - 1>

[0646] [化127]



[0647] (一) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メチルスルホニルフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア

1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メチルチオフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア (84 mg) のジクロロメタン溶液 (5 mL) に、メタクロロ過安息香酸 (mCPBA) (140 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン-メタノール混合液で抽出し、水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 5 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (67 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.19 (3H, s), 3.25 (1H, t, $J = 9.7$ Hz), 3.55 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.64-3.72 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 10.9, 8.5$ Hz), 6.49 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.61 (1H, s).

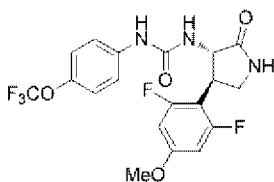
MS (ESI $^+$) m/z : 392 (MH $^+$).

$[\alpha]_D^{26} = -189$ (c 0.14, EtOH).

[0648] <実施例 7 - 1>

[0649]

[化128]



[0650] (－)－1－[(3S*, 4R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－[4－(トリフルオロメトキシ)フェニル]ウレア

(－)－(3S*, 4R*)－3－アミノ－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)ピロリジン－2－オン (58 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2.4 mL) に、4－(トリフルオロメトキシ)フェニルイソシアネート (36 μ L) を加え、反応液とした。反応液を室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1～酢酸エチル）で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (94 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.27–3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.74 (3H, s), 3.76–3.84 (1H, m), 4.57 (1H, dd, $J = 10.4, 8.6$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.74 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.06 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 446 (MH^+).

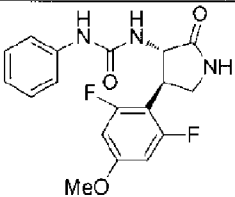
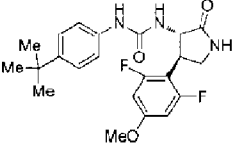
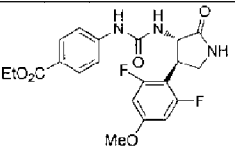
$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -150$ (c 0.10, EtOH).

[0651] 対応するイソシアネートを用い、実施例7－1と同様な方法で実施し、以下の実施例7－2から7－14を得た。

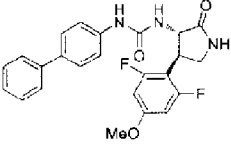
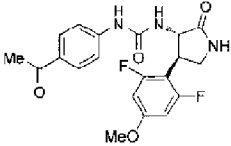
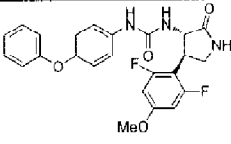
これらの構造およびスペクトルデータを表76～表80に示した。

[0652]

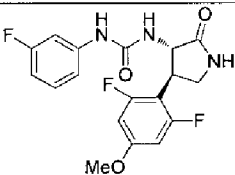
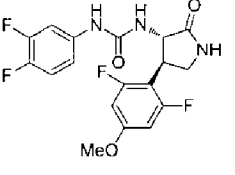
[表76]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-2		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニルウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.30 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (m, 1 H), 4.57 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18 (2H, dd, J = 8.6, 7.3 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -162 (c 0.10, EtOH)
7-3		(-) - 1 - [4 - (tert - ブチル) フェニル] - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.21 (9H, s), 3.27-3.48 (2H, m), 3.71-3.80 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 8.04 (1H, s), 8.51 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 418 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -117 (c 0.11, EtOH)
7-4		(-) - 4 - { (3 S *, 4 R *) - 3 - [4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレイド } 安息香酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.28 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.28-3.39 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.23 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.57 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, s), 9.13 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 434 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -161 (c 0.10, EtOH)

[表77]

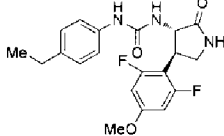
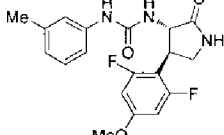
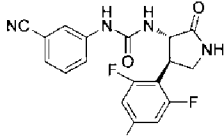
Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-5		(-) - 1 - [(1 , 1' - ビフェニル) - 4 - イル] - 3 - [(3 S* , 4 R*) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - ノル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.29-3.34 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 8.6 Hz), 4.59 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.28 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.38-7.43 (4H, m), 7.50 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.75 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 438 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -168 (c 0.10, EtOH)
7-6		(-) - 1 - (4 - アセチルフエニル) - 3 - [(3 S* , 4 R*) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.45 (3H, s), 3.26-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, d, J = 9.2, 8.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, s), 9.11 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 404 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -153 (c 0.10, EtOH)
7-7		(-) - 1 - [(3 S* , 4 R*) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.79 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.57 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.88-6.91 (4H, m), 7.05 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.30-7.35 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.67 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 454 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -163 (c 0.10, EtOH)

[表78]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
7 - 8		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.33 (1H, m), 3.40-3.49 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.5 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.0 Hz), 6.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.64-6.70 (1H, m), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17-7.23 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.90 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). $[\alpha]_D^{27} = -152$ (c 0.10, EtOH)
7 - 9		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.36 (1H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.81 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.03 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.91 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 398 (MH ⁺). $[\alpha]_D^{27} = -138$ (c 0.10, EtOH)

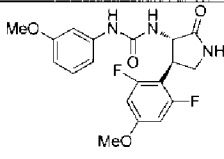
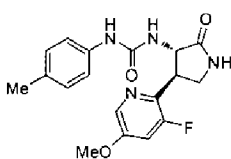
[0655]

[表79]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
7-10		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - エチルフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.11 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.49 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.30 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, s), 8.53 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 390 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -134 (c 0.10, EtOH)
7-11		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (m - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.20 (3H, s), 3.27-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.75 (3H, s), 3.76-3.82 (1H, m), 4.56 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.02-7.10 (2H, m), 7.18 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.53 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -135 (c 0.22, EtOH)
7-12		(-) - 1 - (3 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25-3.35 (1H, m), 3.40-3.50 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.78-3.87 (1H, m), 4.57 (1H, dd, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.30-7.33 (1H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 9.08 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 387 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -86 (c 0.13, EtOH)

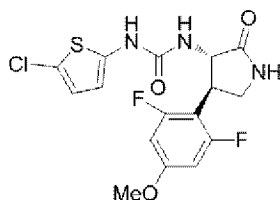
[0656]

[表80]

Ex. No	Str.	Chemical name	P.D.
7-13		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - メトキシフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.33 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.67 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, t, J = 9.8 Hz), 4.56 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 6.43-6.47 (2H, m), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.80-6.83 (1H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.63 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 392 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -173 (c 0.14, EtOH)
7-14		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (3 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.18 (3H, s), 3.38 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.47 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.83 (3H, s), 3.90-4.01 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J = 10.1, 8.3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.98 (2H, J = 8.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 12.2, 2.4 Hz), 7.93 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.53 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 359 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -177 (c 0.10, EtOH)

[0657] <実施例 8-1>

[0658] [化129]



[0659] (-) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

5-クロロチオフエン-2-カルボン酸 (60 mg) のトルエン溶液 (3, 7 mL) に、トリエチルアミン (51 μL) およびジフェニルリン酸アジド (83 μL) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反

応温度を100℃に昇温して反応液を1時間攪拌した後、(一)－(3S*, 4R*)－3－アミノ－4－(2,6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)ピロリジン-2-オン(71mg)を加えて、100℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～酢酸エチル)で精製することで、白色固体として表題化合物を得た(45mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.44 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 4.52 (1H, dd, $J = 11.0, 9.2$ Hz), 6.20 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 6.71-6.81 (4H, m), 8.06 (1H, s), 9.94 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 402 (MH⁺).

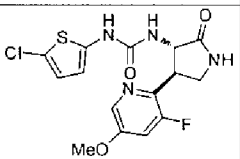
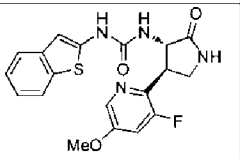
$[\alpha]_D^{27} = -135$ (c 0.11, EtOH)

[0660] 対応するカルボン酸体およびアミン体を用い、実施例8-1と同様な方法で実施し、以下の実施例8-2から8-3を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表81に示した。

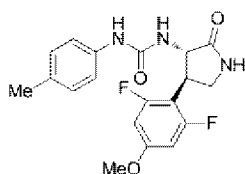
[0661]

[表81]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
8-2		(-) - 1 - (5-クロロチオフエン-2-イル) - 3-[(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.30-3.37 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.96-4.03 (1H, m), 4.48 (1H, d, J = 10.4 Hz), 6.05-6.15 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.00-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, dd, J = 11.6, 2.4 Hz), 7.89 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.3-10.6 (1H, m). MS (ESI ⁺) m/z: 385 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -166 (c 0.10, EtOH)
8-3		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフエン-2-イル) - 3-[(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-5-メトキシピリジン-2-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.39 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.49 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.83 (3H, s), 4.00-4.07 (1H, m), 4.57 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.65 (1H, s), 6.98-7.06 (1H, m), 7.08 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.21 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (1H, s), 8.20-8.23 (1H, m), 10.19 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 401 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -157 (c 0.11, EtOH)

[0662] <実施例 9-1>

[0663] [化130]



[0664] (-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (p-トリル) ウレア

5-クロロチオフエン-2-カルボン酸の代わりに、4-メチル安息香酸

を用いて実施例 8-1 と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

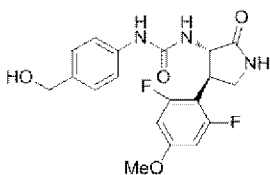
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.18 (3H, s), 3.29–3.49 (2H, m), 3.71–3.78 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 6.41 (1H, brd, $J = 8.6$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.51 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 376 (MH^+).

$[\alpha]_D^{27} = -144$ (c 0.10, EtOH)

[0665] <実施例 10-1>

[0666] [化131]



[0667] (一) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - [4-(ヒドロキシメチル)フェニル] ウレア

(一) - 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレイド} 安息香酸エチル (87 mg) のジクロロメタン溶液 (2.5 mL) に、氷冷下で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.0 mL, 1.04 mol/L ヘキサン溶液) を加え、反応液とした。反応液を室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 10% 酒石酸ナトリウム/カリウム水溶液、および酢酸エチルを加えて 30 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=50:1~酢酸エチル:メタノール=4:1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (66 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.30 (1H, dd, $J = 9.8, 9.2$ Hz), 3.44 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.75–3.81 (1H, m), 4.36 (2H, d, $J = 5.$

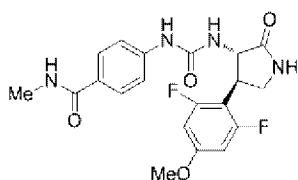
5 Hz), 4.56 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 4.99 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.43 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 11.0$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.05 (1H, s), 8.58 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 392 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{27} = -159$ (c 0.10, EtOH)

[0668] <実施例 1 1 - 1>

[0669] [化132]



[0670] (一) - 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレイド} - N - メチルベンズアミド

(一) - 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレイド} 安息香酸エチル (100 mg) のメタノール溶液 (2.4 mL) に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.28 mL) を加え、反応液とした。反応液を 60℃ で 9 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に氷冷下で 1 mol/L 塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することで、中間体化合物 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレイド} 安息香酸を得た。

得られた 4 - {3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレイド} 安息香酸 (45 mg)、メチルアミン (45 μL, 12 M/L 水溶液)、ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) (40 μL) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (1.1 mL) に、2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール -

1-イル) - 1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート メタナミニウム (HATU) (92 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することで、白色固体として表題化合物を得た (17 mg)。

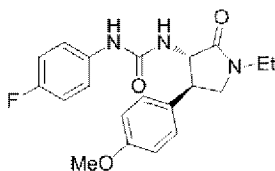
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2.72 (3H, s), 3.55–3.25 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.76–3.86 (1H, m), 4.52–4.61 (1H, m), 6.61 (1H, brs), 6.70–6.79 (2H, m), 7.34–7.41 (2H, m), 7.63–7.71 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16–8.23 (1H, brs), 8.93 (1H, brs).

MS (ESI $^-$) m/z : 417 (M-H) $^-$.

$[\alpha]_D^{28} = -159$ (c 0.10, DMSO)

[0671] <実施例 12-1>

[0672] [化133]



[0673] (一) - 1 - [(3S*, 4R*) - 1-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

[(3S*, 4R*) - 1-エチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸 *tert*-ブチル (63 mg) のジクロロメタン溶液 (2 mL) にトリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルおよび、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層の pH を 9 とした。2層の溶液に4-フルオロフェニルイソシアネート (20 μL) を加え、室温で15分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸

エチル : ヘキサン = 4 : 1 (～酢酸エチル) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (48 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.31–3.45 (2H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.71–3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.24 (1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz), 6.13 (1H, brs), 6.76 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06–7.10 (2H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.84 (1H, brs).

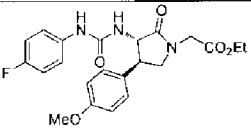
MS (ESI⁺) m/z : 372 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{24} = -135$ (c 0.30, EtOH).

[0674] 対応する Boc 体を用い、実施例 12-1 と同様な方法で実施し、以下の実施例 12-2 から 12-15 を得た。

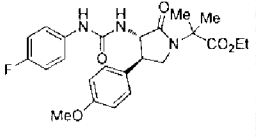
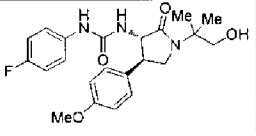
これらの構造およびスペクトルデータを表 82～表 87 に示した。

[0675] [表82]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
12-2		2 - { (3 S *, 4 R *) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } 酢酸エチル	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.61 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.72 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 3.81–3.89 (1H, m), 3.95 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.17–4.25 (2H, m), 4.37 (1H, d, $J = 17.8$ Hz), 4.39–4.43 (1H, m), 6.12 (1H, brs), 6.73 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.05–7.09 (2H, m), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z : 430 (MH ⁺).

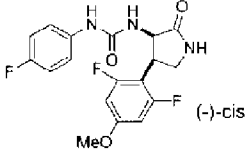
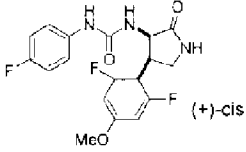
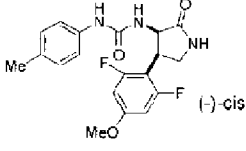
[0676]

[表83]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
12-3		2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-1-イル } - 2-メチルプロピオン酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.18 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.52 (3H, s), 1.57 (3H, s) 3.38 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.68 (1H, q, J = 9.2 Hz), 3.79 (3H, s), 3.83 (1H, t, J = 8.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.4 Hz), 4.80 (1H, dd, J = 11.6, 9.2 Hz), 5.87 (1H, brd, J = 8.6 Hz), 6.73 (2H, t, J = 9.2 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 458 (MH ⁺).
12-4		(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 1.39 (3H, s), 1.41 (3H, s), 3.42-3.53 (2H, m), 3.71 (1H, q, J = 9.6 Hz), 3.80 (3H, s), 3.98-4.06 (2H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 6.49 (1H, brs), 6.70-6.75 (2H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.56 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 416 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -113 (c 0.31, Et OH).

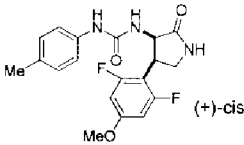
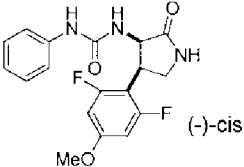
[0677]

[表84]

Ex. No	Str.	Chemical name	P.D.
12-5		(-) - 1 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.04 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.65 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ -239 (c 0.10, EtOH)
12-6		(+) - 1 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.31 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.18-4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.04 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.22-7.26 (2H, m), 8.06 (1H, s), 8.65 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 380 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +188 (c 0.10, EtOH)
12-7		(-) - 1 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.17 (3H, s), 3.12 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.01 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.49 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ -142 (c 0.12, EtOH)

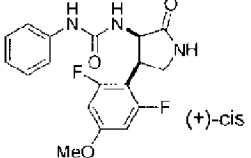
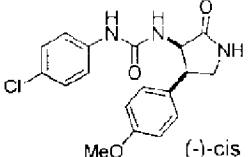
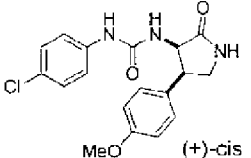
[0678]

[表85]

Ex. No	Str.	Chemical name	P.D.
12-8		(+) - 1 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.17 (3H, s), 3.12 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.72-3.76 (1H, m), 4.17-4.23 (1H, m), 4.61 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.01 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.04 (1H, s), 8.49 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 376 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ +125 (c 0.11, EtOH)
12-9		(-) - 1 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニルウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 9.8, 6.7 Hz), 6.08 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.66 (2H, d, J = 13.8 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.3 Hz), 8.06 (1H, s), 8.62 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ -201 (c 0.10, EtOH)

[0679]

[表86]

Ex. No	Str.	Chemical name	P.D.
12-10	 (+)-cis	(+) - 1 - [4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] - 3 フェニルウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.13 (1H, d, J = 10.4 Hz), 3.71 (3H, s), 3.74 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.21 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 9.8, 7.3 Hz), 6.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.66 (2H, d, J = 13.8 Hz), 6.85 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.17 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.23 (2H, t, J = 7.3 Hz), 8.05 (1H, s), 8.62 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 362 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +242 (c 0.10, EtOH)
12-11	 (-)-cis	(-) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.29 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.67-3.72 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.74 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ -260 (c 0.10, EtOH)
12-12	 (+)-cis	(+) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.29 (1H, t, J = 7.4 Hz), 3.67-3.72 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.80 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.74 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 360 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +235 (c 0.10, EtOH)

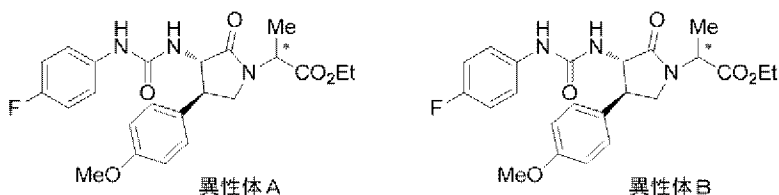
[表87]

Ex. No	Str.	Chemical name	P.D.
1 2 - 1 3		(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.25-3.29 (1H, m), 3.68-3.72 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.06 (4H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 8.09 (1H, s), 8.59 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 344 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +288 (c 0.10, EtOH)
1 2 - 1 4		(+) - 1 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.19 (3H, s), 3.26-3.29 (1H, m), 3.69-3.71 (5H, m), 4.59 (1H, t, J = 6.7 Hz), 5.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.44 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 340 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +177 (c 0.12, EtOH)
1 2 - 1 5		(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.29-3.39 (2H, m), 3.46 (1H, d, J = 9.8 Hz), 3.57 (2H, q, J = 5.5 Hz), 3.66 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.86 (1H, d, J = 10.4, 6.7 Hz), 4.69 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.86 (1H, brs), 5.76 (1H, brs), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.00-7.06 (4H, m), 7.29 (2H, dd, J = 9.2, 5.5 Hz), 8.65 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 388 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ +155 (c 0.11, EtOH)

[0681] <実施例 1 3 - 1>

[0682]

[化134]



[0683] 2- { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } プロピオン酸エチル

2- { (3 S*, 4 R*) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } プロピオン酸エチル (651 mg) のジクロロメタン溶液 (12 mL) にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に酢酸エチルおよび、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層のpHを9とした。2層の溶液に4 - フルオロフェニルイソシアネート (180 μ L) を加え、室温で15分攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 ~ 1 : 3) で精製することで、低極性画分の異性体 A (298 mg) と、高極性画分の異性体 B (276 mg) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た。

異性体 A :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.48 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.35 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 3.56-3.64 (1H, m), 3.75 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 3.79 (3H, s), 4.13-4.21 (2H, m), 4.84 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 5.02 (1H, dd, $J = 11.6, 9.2$ Hz), 5.65 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.14 (2H, dd, $J = 4.9, 9.2$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.87 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 444 (MH^+).

$[\alpha]_D^{25} = -102$ (c 0.21, EtOH).

異性体 B :

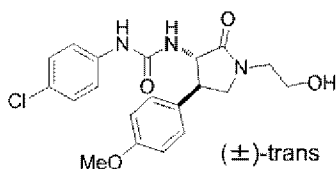
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (3H, t, $J = 6.7$ Hz), 1.52 (3H, d, $J = 7.9$ Hz), 3.52 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.77–3.88 (2H, m), 4.16–4.22 (3H, m), 4.90 (1H, q, $J = 7.9$ Hz), 6.13 (1H, brd, $J = 6.7$ Hz), 6.72–6.77 (2H, m), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04–7.08 (2H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.72 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 444 (MH^+).

$[\alpha]_D^{25} = -94$ (c 0.21, EtOH).

[0684] <実施例 14 – 1>

[0685] [化135]



[0686] (±) – トランス – 1 – (4 – クロロフェニル) – 3 – [1 – (2 – ヒドロキシエチル) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] ウレア

(±) – トランス – 1 – {2 – [(*tert* – ブチルジメチルシリル) オキシ] エチル} – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル) カルバミン酸 *tert* – ブチル (1.2 g) のジクロロメタン溶液 (2 mL) にトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) および水 (0.5 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層の pH を 9 とした後、酢酸エチル – メタノール (5 : 1) 混液 (10 mL) を加えた。2層の溶液に、4 – クロロフェニルイソシアネート (396 mg) を加え、室温で1時間攪拌した後、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、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール)

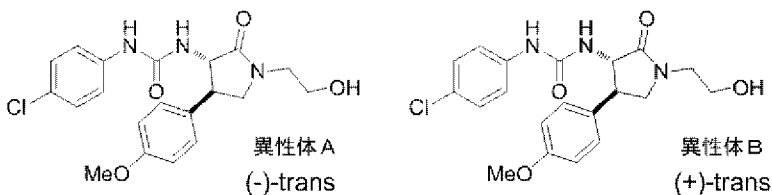
ール = 4 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (500 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.13–3.20 (1H, m), 3.35–3.45 (3H, m), 3.52 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 3.61 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.57 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.71 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 404 (MH⁺).

[0687] <実施例 15 – 1>

[0688] [化136]



[0689] (+) – トランス – 1 – (4 – クロロフェニル) – 3 – [1 – (2 – ヒドロキシエチル) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] ウレア

(-) – トランス – 1 – (4 – クロロフェニル) – 3 – [1 – (2 – ヒドロキシエチル) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] ウレア

(±) – トランス – 1 – (4 – クロロフェニル) – 3 – [1 – (2 – ヒドロキシエチル) – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 3 – イル] ウレアを、光学異性体分離用カラム (CHIRALPAK ID) を用いて高速液体クロマトグラフィー (ヘキサン : エタノール = 1 : 1, 流速 15.0 mL) による光学分割を行った。保持時間 7.91 分の異性体 A (–) および、保持時間 17.78 分の異性体 B (+) として、それぞれ白色固体として表題化合物を得た。

異性体 A (–) :

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.13–3.20 (1H, m), 3.35–3.45 (3H, m), 3.5

2 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 3.61 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.57 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.71 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 404 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{25} = -140$ (c 0.1, EtOH)

異性体 B (+) :

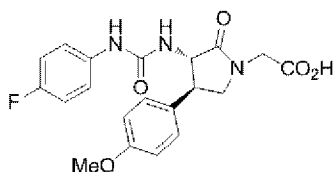
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.13–3.20 (1H, m), 3.35–3.45 (3H, m), 3.52 (2H, q, $J = 5.7$ Hz), 3.61 (1H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.57 (1H, t, $J = 10.0$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.71 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 404 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{26} = +140$ (c 0.1, EtOH)

[0690] <実施例 16-1>

[0691] [化137]



[0692] (一) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸

2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸エチル (258 mg) のメタノール溶液 (3.0 mL) に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.6 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で 30 分攪拌した。反応液に 1 mol/L 塩酸を加えて酸性 (pH 1) とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム

ムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た（228 mg）。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.34 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 3.44–3.51 (1H, m), 3.63 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.71 (3H, s), 3.93 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 4.05 (1H, d, $J = 17.7$ Hz), 4.51–4.56 (1H, m), 6.56 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33–7.37 (2H, m), 8.58 (1H, s), 12.9 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 402 (MH^+).

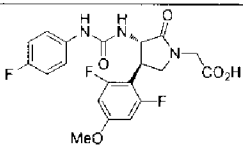
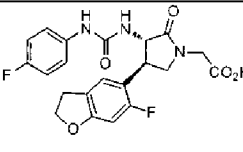
$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -90$ (c 0.31, EtOH).

[0693] 対応するエステル体を用い、実施例 16-1 と同様な方法で実施し、以下の実施例 16-2 から 16-3 を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表 88 に示した。

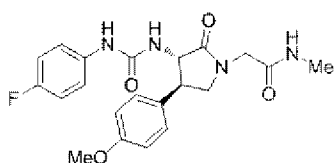
[0694]

[表88]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
16-2		(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.51-3.60 (2H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.87 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.61 (1H, brs), 6.71-6.6.78 (2H, m), 7.01 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 8.68 (1H, s), 12.9 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 438 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -115 (c 0.08, Et OH)
16-3		(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.40-3.52 (1H, m), 3.59 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.66 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.90 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.03 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.61-4.65 (1H, m), 6.60-6.70 (1H, m), 6.65 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.32-7.37 (3H, m), 8.67 (1H, s), 12.99 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 432 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -120 (c 0.13, DMSO)

[0695] <実施例 17-1>

[0696] [化138]



[0697] (-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4-フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-1-イル

ル} -N-メチルアセトアミド

(一) -2- { (3 S*, 4 R*) -3- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] -4- (4-メトキシフェニル) -2-オキソピロリジン-1-イル} 酢酸 (103 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (1.3 mL) に冷却下で1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (46 mg)、メチルアミン (0.5 mL, 2 mol/L, テトラヒドロフラン溶液), および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (53 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をプレパラティブTLC (クロロホルム: メタノール=9:1) で精製し、粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た (81 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.83 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.50 (1H, dd, $J = 9.8, 6.7$ Hz), 3.57 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 3.77 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.80 (3H, s), 3.88-3.94 (1H, m), 4.00 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 17.1$ Hz), 6.67 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92-6.96 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.80 (1H, brs), 7.87 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

MS (ESI⁺) m/z : 415 (MH^+).

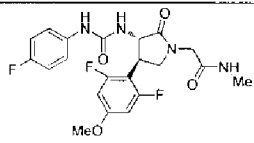
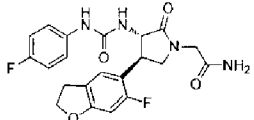
$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -152$ (c 0.31, EtOH).

[0698] 対応するカルボン酸体およびアミン体を用い、実施例17-1と同様な方法で実施し、以下の実施例17-2から17-3を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表89に示した。

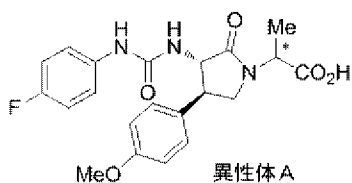
[0699]

[表89]

Ref. No	Str.	Chemical name	P.D.
17-2		(-) - 2 - { (3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N - メチルアセタミド	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.61 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.49-3.58 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 10.4 Hz), 3.88 (2H, s), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68 (1H, brs), 6.71-6.79 (2H, m), 7.01 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.92 (1H, q, J = 4.9 Hz), 8.85 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 451 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -156 (c 0.11, Et OH)
17-3		(-) - 2 - { (3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} アセトアミド	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.13 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.27-3.39 (1H, m), 3.56 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.68-3.75 (1H, m), 3.78 (1H, d, J = 16.5 Hz), 3.86 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 10.7, 8.9 Hz), 6.59-6.64 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.01-7.05 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.34-7.43 (4H, m), 8.77 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 431 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -145 (c 0.11, Et OH)

[0700] <実施例18-1>

[0701] [化139]



[0702] (-) - 2 - { (3 S *, 4 R *) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イ

ル} プロピオン酸（異性体 A）

2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸エチルの代わりに、(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} プロピオン酸エチル（異性体 A）を用いて実施例 16 - 1 と同様の方法に従い実施し、白色固体として表題化合物を得た。

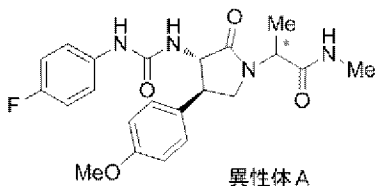
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.35 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.27-3.41 (2H, m), 3.61 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.71 (3H, s), 4.58 (1H, q, J = 7.4 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 11.6, 9.2 Hz), 6.55 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.36 (4H, m), 8.46 (1H, s), 12.8 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z: 416 (MH⁺).

[α]_D²⁵ = -103 (c 0.33, EtOH).

[0703] <実施例 19 - 1>

[0704] [化140]



[0705] (-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N - メチルプロピオン酸アミド（異性体 A）

(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸の代わりに、(-) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} プロピオン酸（異性体 A）を用いて実施例 17 - 1 と同様の方法に従い実施し、白色固体として表題化合物を得た。

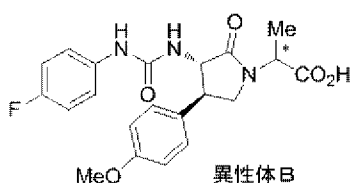
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.29 (3H, d, $J = 7.3$ Hz), 2.62 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.28 (1H, t, $J = 9.8$ Hz), 3.43–3.51 (1H, m), 3.68 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.48–4.55 (2H, m), 6.54 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.31–7.38 (4H, m), 7.83 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.67 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 429(MH⁺).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -199$ (c 0.34, EtOH).

[0706] <実施例 20-1>

[0707] [化141]



[0708] (–) – 2 – { (3 S*, 4 R*) – 3 – [3 – (4 – フルオロフェニル) ウレイド] – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 1 – イル} プロピオン酸 (異性体 B)

2 – { (3 S*, 4 R*) – 3 – [3 – (4 – フルオロフェニル) ウレイド] – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 1 – イル} 酢酸エチルの代わりに、(–) – 2 – { (3 S*, 4 R*) – 3 – [3 – (4 – フルオロフェニル) ウレイド] – 4 – (4 – メトキシフェニル) – 2 – オキソピロリジン – 1 – イル} プロピオン酸エチル (異性体 B) を用いて実施例 16-1 と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

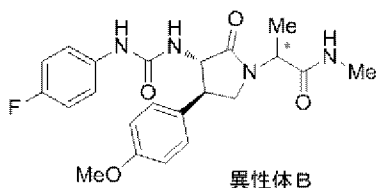
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.36 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.20 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.43–3.50 (1H, m), 3.68–3.74 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.49 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 4.62 (1H, q, $J = 7.4$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.03 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.32–7.38 (2H, m), 8.61 (1H, s), 12.9 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 416 (MH⁺).

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -111$ (c 0.32, EtOH).

[0709] <実施例 2 1 - 1>

[0710] [化142]



[0711] (－)－2－{(3S*, 4R*)－3－[3－(4－フルオロフェニル)ウレイド]－4－(4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－1－イル}－N－メチルプロピオン酸アミド (異性体B)

(－)－2－{(3S*, 4R*)－3－[3－(4－フルオロフェニル)ウレイド]－4－(4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－1－イル} 酢酸の代わりに (－)－2－{(3S*, 4R*)－3－[3－(4－フルオロフェニル)ウレイド]－4－(4－メトキシフェニル)－2－オキソピロリジン－1－イル} プロピオン酸 (異性体B) を用いて実施例 1 7 - 1 と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

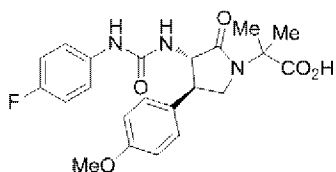
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.29 (3H, d, J = 7.3 Hz), 2.57 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.24 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.34-3.44 (1H, m), 3.66 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.72 (3H, s), 4.56 (1H, q, J = 7.3 Hz), 4.69 (1H, dd, J = 11.6, 9.2 Hz), 6.50 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.60 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 429 (MH⁺).

[α]_D²⁵ = -94 (c 0.30, EtOH).

[0712] <実施例 2 2 - 1>

[0713] [化143]



[0714] 2－{(3S*, 4R*)－3－[3－(4－フルオロフェニル)ウレイド]

－４－（４－メトキシフェニル）－２－オキソピロリジン－１－イル}－２－メチルプロピオン酸

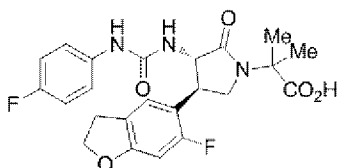
２－{(３Ｓ*, ４Ｒ*)－３－[３－（４－フルオロフェニル）ウレイド]－４－（４－メトキシフェニル）－２－オキソピロリジン－１－イル}プロピオン酸エチルの代わりに、２－{(３Ｓ*, ４Ｒ*)－３－[３－（４－フルオロフェニル）ウレイド]－４－（４－メトキシフェニル）－２－オキソピロリジン－１－イル}－２－メチルプロピオン酸エチルを用いて実施例１６－１と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52 (3H, s), 1.53 (3H, s), 3.36 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.60-3.80 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 6.06 (1H, brs), 6.72-6.78 (2H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07-7.13 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.61 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z: 430 (MH⁺).

[0715] 実施例２２－２

[0716] [化144]



[0717] (－)－２－{(３Ｓ*, ４Ｒ*)－４－（６－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－[３－（４－フルオロフェニル）ウレイド]－２－オキソピロリジン－１－イル}－２－メチルプロパン酸

２－{(３Ｓ*, ４Ｒ*)－４－（６－フルオロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）－３－[３－（４－フルオロフェニル）ウレイド]－２－オキソピロリジン－１－イル}－２－メチルプロパン酸エチル（１８ｍｇ）のメタノール溶液（０．２ｍＬ）に２ｍｏｌ／Ｌ水酸化ナトリウム水溶液（０．２ｍＬ）を加え、反応液とした。反応液を室温で１８時間攪拌した。反応液に１ｍｏｌ／Ｌ塩酸を加えてｐＨを１とし、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出物をろ取した後、プレパラティブＴＬＣ（クロロホルム：

メタノール = 10 : 1) で精製することで、無色固体として表題化合物を得た (4.4 mg)。

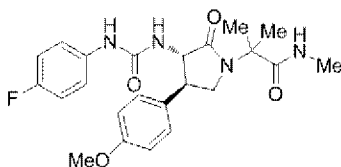
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.40 (3H, s), 1.42 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.28–3.37 (1H, m), 3.47–3.59 (1H, m), 3.70 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 4.53–4.62 (3H, m), 6.64 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 6.70 (1H, brs), 7.02 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.31–7.40 (3H, m), 8.73 (1H, brs), 12.47 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 460 (MH^+).

$[\alpha]_{\text{D}}^{27} = -163$ (c 0.09, DMSO)

[0718] <実施例 23-1>

[0719] [化145]



[0720] (一) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - N, 2 - ジメチルプロピオン酸アミド

(一) - 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸の代わりに 2 - { (3 S*, 4 R*) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} - 2 - メチルプロピオン酸を用いて実施例 17-1 と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

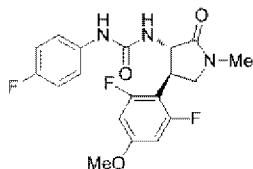
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.53 (3H, s), 1.72 (3H, s), 2.69 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.45–3.49 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.85 (2H, dd, $J = 7.3, 4.3$ Hz), 3.93–3.98 (1H, m), 6.73 (1H, brs), 6.78 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 6.89 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 7.08 (2H, dd, $J = 9.2, 4.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.88 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z: 443 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{29} = -109$ (c 0.31, EtOH).

[0721] <実施例 24-1>

[0722] [化146]



[0723] (一) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジル (100 mg) のエタノール溶液 (5 mL) に 10%パラジウムカーボン (10 mg) を加え、反応液とした。反応液を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧下濃縮して無色油状の中間体化合物 (3 S*, 4 R*) - 3-アミノ-4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1-メチルピロリジン-2-オンを得た。得られた (3 S*, 4 R*) - 3-アミノ-4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1-メチルピロリジン-2-オン (66 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2.6 mL) に、4-フルオロフェニルイソシアネート (28 μ L) を加え、反応液とした。反応液を室温で 20 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (91 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.81 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J = 9.8, 9.2 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.57 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.97-7.05 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 8.72 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 394 (MH⁺).

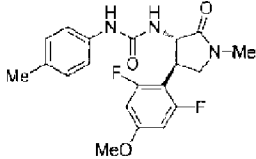
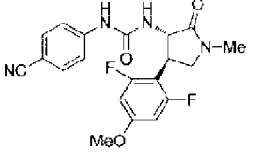
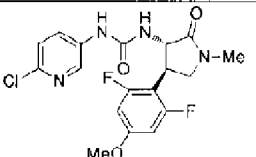
$[\alpha]_D^{27} = -143$ (c 0.10, EtOH)

[0724] 対応するC b z体およびイソシアネートを用い、実施例24-1と同様に
して、以下の実施例24-2から24-24を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表90~100に示した。

[0725]

[表90]

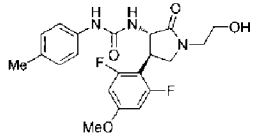
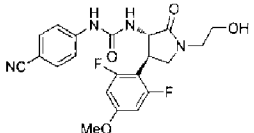
Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-2		(-) - 1 - [(3 S [*] , 4 R [*]) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.18 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.40 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.71-3.80 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.56 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.78 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.59 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 390 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -120 (c 0.14, Et OH)
24-3		(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S [*] , 4 R [*]) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.81 (3H, s), 3.41 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.54 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.58 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.85 (1H, brd, J = 7.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.34 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 401 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -176 (c 0.11, Et OH)
24-4		(-) - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - [(3 S [*] , 4 R [*]) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.81 (3H, s), 3.41 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.53 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.57 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.70-6.79 (2H, m), 6.94 (1H, brs), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 3.1 Hz), 8.35 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.24 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 411 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -197 (c 0.11, Et OH)

[0726] [表91]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-5		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.83 (3H, s), 3.43 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.75 (3H, s), 3.83 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.60 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.67 (1H, s), 6.72-6.79 (2H, m), 6.84 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.21 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.1 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 432 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -189 (c 0.10, EtOH)
24-6		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - フェニルウレア	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 3.21-3.28 (1H, m), 3.35-3.44 (1H, m), 3.47-3.63 (4H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.64-4.68 (1H, m), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.74 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.87 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.18 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.64 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 406 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -88 (c 0.13, EtOH)

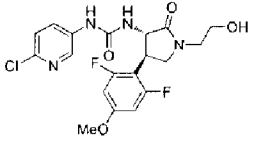
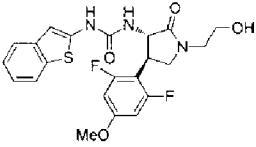
[0727]

[表92]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
2 4 - 7		(-) - 1 - [(3 S * , 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.18 (3H, s), 3.20-3.30 (1H, m), 3.33-3.43 (1H, m), 3.45-3.62 (4H, m), 3.67-3.75 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.65 (1H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.70-6.77 (2H, m), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.53 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 420 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -199 (c 0.12, Et OH)
2 4 - 8		(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S * , 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.20-3.28 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.48-3.63 (4H, m), 3.72-3.82 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.78 (1H, t, J = 4.9 Hz), 6.70-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.29 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 431 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -148 (c 0.11, Et OH)

[0728]

[表93]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-9		(-) - 1 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3-[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.18-3.28 (1H, m), 3.38-3.46 (1H, m), 3.47-3.63 (4H, m), 3.73-3.81 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.71-6.78 (2H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.09 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 441 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -153 (c 0.10, Et OH)
24-10		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3-[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.20-3.27 (1H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 3.50-3.64 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.68 (1H, dd, J = 9.8, 8.6 Hz), 4.78 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.67 (1H, s), 6.72-6.79 (2H, m), 6.87 (1H, brd, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.21 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.1 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 462 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -170 (c 0.11, Et OH)

[0729]

[表94]

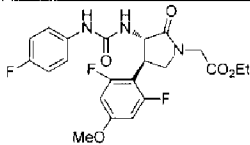
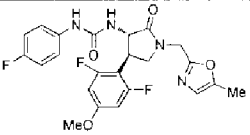
Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-1 1		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - プロピルピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.57-1.67 (2H, m), 3.25-3.33 (1H, m), 3.42-3.50 (1H, m), 3.57 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.62-3.70 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.14-4.23 (1H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 6.20 (1H, brs), 6.47 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.70-6.77 (2H, m), 7.03-7.10 (2H, m), 7.68 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 422 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -126 (c 0.19, Et OH)
24-1 2		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 1 - ベンジル - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ 3.35-3.45 (2H, m), 3.72 (3H, s), 3.88 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.47 (2H, s), 4.65 (1H, dd, J = 10.4, 8.0 Hz), 5.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.53 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.91 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.23-7.36 (7H, m), 7.48 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 470 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -109 (c 0.17, Et OH)
24-1 3		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イルメチル)ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.46 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.88 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.51 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.61-4.69 (2H, m), 6.64 (1H, t, J = 9.5 Hz), 6.74 (2H, t, J = 9.5 Hz), 7.03 (2H, td, J = 7.6, 2.2 Hz), 7.29-7.37 (4H, m), 7.81 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 8.54 (1H, q, J = 2.2 Hz), 8.74 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 470 (MH ⁺). [α] _D ³⁰ = -142 (c 0.10, Et OH)

[0730] [表95]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-14		(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [(メチルスルホニル) メチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル } - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.31 (3H, s), 3.67 (1H, t, J = 9.5 Hz), 3.76 (3H, s), 3.85 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.02 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 11.0, 7.9 Hz), 4.71 (1H, d, J = 14.7 Hz), 4.82 (1H, d, J = 14.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.77 (2H, d, J = 10.0 Hz), 7.03 (2H, dt, J = 14.5, 3.7 Hz), 7.33-7.36 (2H, m), 8.89 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 472 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -203 (c 0.10, Et OH)
24-15		(-) - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } メタンスルホンアミド	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.68-3.90 (6H, m), 4.53 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.69 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.77 (1H, t, J = 10.0 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.09 (2H, s), 7.31-7.35 (2H, m), 8.81 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 473 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -120 (c 0.10, Et OH)

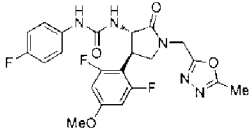
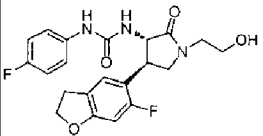
[0731]

[表96]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-16		(-) - 2 - { (3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル} 酢酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 1.21 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.51-3.61 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 10.4 Hz), 3.97 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.13 (2H, q, J = 6.7 Hz), 4.27 (1H, d, J = 17.0 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.80 (3H, m), 7.01 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 9.2, 4.9 Hz), 8.79 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 466 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -128 (c 0.11, Et OH)
24-17		(-) - 1 - { (3 S *, 4 R *) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [(5 - メチルオキサゾール - 2 - イル) メチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル} - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.27 (3H, s), 3.49 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.59 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.82 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.44 (1H, d, J = 16.5 Hz), 4.64-4.71 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.80 (1H, s), 7.02 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 8.71 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 475 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -108 (c 0.12, Et OH)

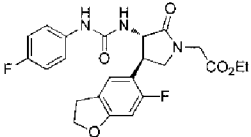
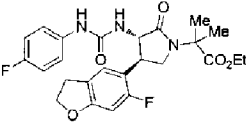
[0732]

[表97]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-18		(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - [(5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) メチル] - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル } - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 2.49 (3H, s), 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.62 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.84 (1H, q, J = 9.2 Hz), 4.64-4.68 (2H, m), 4.81 (1H, d, J = 16.5 Hz), 6.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.76 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.33 (2H, dd, J = 8.6, 4.9 Hz), 8.71 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 476 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -106 (c 0.11, Et OH)
24-19		(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.16-3.21 (1H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.49-3.53 (2H, m), 3.56-3.66 (2H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.62 (1H, t, J = 9.5 Hz), 4.76 (1H, t, 5.5 Hz), 6.53-6.66 (1H, m), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.34-7.39 (3H, m), 8.67-8.76 (1H, m). MS (ESI ⁺) m/z: 418 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -164 (c 0.12, Et OH)

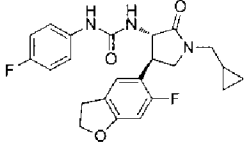
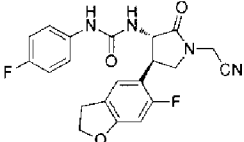
[0733]

[表98]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-20		(-) - 2 - { (3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } 酢酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 1.21 (3H, t, J = 6.7 Hz), 3.10-3.16 (2H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 3.60 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.65-3.70 (1H, m), 4.02 (1H, d, J = 17.7 Hz), 4.11-4.19 (3H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.62 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 11.0 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.03 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.31-7.38 (3H, m), 8.81-8.84 (1H, m). MS (ESI ⁺) m/z: 460 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -109 (c 0.11, Et OH)
24-21		(-) - 2 - { (3 S *, 4 R *) - 4 - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル } - 2 - メチルプロパン酸エチル	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 1.18 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39 (3H, s), 1.44 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.28-3.38 (1H, m), 3.60 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.74 (1H, t, J = 8.9 Hz), 4.03-4.09 (2H, m), 4.53-4.57 (3H, m), 6.62-6.67 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.33-7.36 (3H, m), 8.70 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 488 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -140 (c 0.12, Et OH)

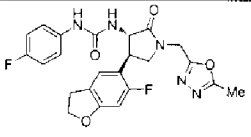
[0734]

[表99]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-2 2		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 1 - (シクロプロピルメチル) - 4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 0.21-0.29 (2H, m), 0.49-0.55 (2H, m), 0.92-1.02 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.9, 7.3), 3.17 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 13.9, 7.0 Hz), 3.33-3.43 (1H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 4.60 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.64-6.71 (1H, m), 6.70 (1H, J = 11.0 Hz), 7.07 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.38-7.46 (3H, m), 8.77 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 428 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -159 (c 0.11, Et OH)
24-2 3		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *) - 1 - (シアノメチル) - 4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 3.12 (2H, t, J = 9.1 Hz), 3.29-3.34 (1H, m), 3.65 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.73-3.81 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.53-4.60 (3H, m), 6.65 (2H, d, J = 10.9 Hz), 7.25-7.32 (1H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 9.32 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 413 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -136 (c 0.11, Et OH)

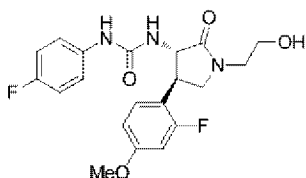
[0735]

[表100]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
24-2 4		(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 1 - [(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル] - 2-オキソピロリジン-3-イル } - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.49 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 9.1 Hz), 3.29-3.37 (1H, m), 3.63 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.69-3.77 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.62-4.76 (3H, m), 6.57 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.65 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.01-7.06 (2H, m), 7.34-7.38 (3H, m), 8.64 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 470(MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -126 (c 0.10, Et OH)

[0736] <実施例 25-1>

[0737] [化147]



[0738] (-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

[(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジルの代わりに, [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] カルバミン酸ベンジルを用いて実施例 24-1 と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.14-3.20 (1H, m), 3.28-3.42 (2H, m), 3.48-3.52 (2H, m), 3.57-3.66 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 11.0, 8.6 Hz), 4.73 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75

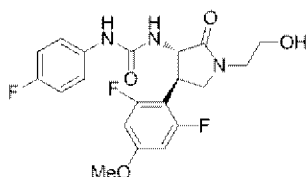
-6.80 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J = 9.2, 9.2 Hz), 8.60 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 406 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{27} = -118$ (c 0.10, EtOH)

[0739] <実施例 2 6 - 1 >

[0740] [化148]



[0741] (－)－1－[(3S*, 4R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソピロリジン－3－イル]－3－(4－フルオロフェニル)ウレア

[(3S*, 4R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－メチル－2－オキソピロリジン－3－イル]カルバミン酸ベンジルの代わりに, [(3S*, 4R*)－4－(2, 6－ジフルオロ－4－メトキシフェニル)－1－(2－ヒドロキシエチル)－2－オキソピロリジン－3－イル]カルバミン酸ベンジルを用いて実施例 2 4－1 と同様の方法に従い実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.21-3.30 (1H, m), 3.36-3.45 (1H, m), 3.48-3.62 (4H, m), 3.71-3.78 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.66 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 4.77 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.99-7.06 (2H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 8.68 (1H, s).

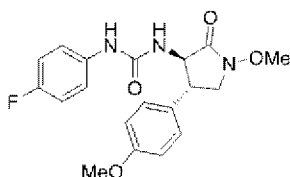
MS (ESI⁺) m/z: 424 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{27} = -139$ (c 0.11, EtOH)

[0742] <実施例 2 7 - 1 >

[0743]

[化149]



[0744] (+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 1 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア

(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸の代わりに、(3 R*, 4 S*) - 1 - メトキシ - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸を用いて実施例 1 - 1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

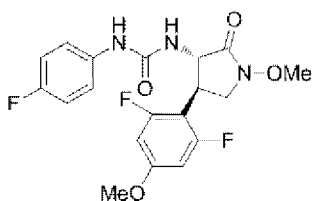
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.55 (1H, t, J = 8.5 Hz), 3.74-3.82 (1H, m), 3.80 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.01 (1H, t, J = 8.2 Hz), 4.10 (1H, dd, J = 8.5, 8.2 Hz), 6.08 (1H, brs), 6.79 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (2H, q, J = 4.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.50 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z: 374 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = +144(c 0.12, EtOH)

[0745] <実施例 2 7 - 2>

[0746] [化150]



[0747] (-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 1 - メトキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

(-) - (3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソ

ピロリジン-3-カルボン酸の代わりに、(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メトキシ-2-オキソピロリジン-3-カルボン酸を用いて実施例1-1と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

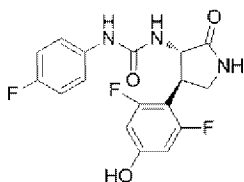
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.54-3.61 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 4.46 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 6.67 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 8.83 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 410 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{25} = -208$ (c 0.20, EtOH)

[0748] <実施例28-1>

[0749] [化151]



[0750] (一)-1-[(3S*, 4R*)-4-(2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア

アルゴン雰囲気下、1-[(3S*, 4R*)-4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレア (490 mg) のエタノール溶液 (10 mL) に、10%パラジウムカーボン (49 mg) を加え、反応液とした。反応液を水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (383 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.23-3.28 (1H, m), 3.41 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.74 (1H, q, $J = 9.6$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 10.7, 8.3$ Hz), 6.41 (

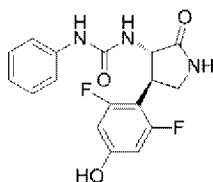
2H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99–7.04 (2H, m), 7.31–7.35 (2H, m), 8.01 (1H, s), 8.66 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 366 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{28} = -151$ (c 0.1, EtOH)

[0751] <実施例 28-2>

[0752] [化152]



[0753] 1-[(3 S*, 4 R*) -4-(2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-フェニルウレア

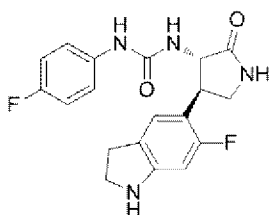
1-[(3 S*, 4 R*) -4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-(4-フルオロフェニル)ウレアの代わりに、1-[(3 S*, 4 R*) -4-(4-ベンジルオキシ-2, 6-ジフルオロフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル]-3-フェニルウレアを用いて実施例 28-1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.25–3.30 (1H, m), 3.42 (1H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.74 (1H, q, $J = 9.6$ Hz), 4.53 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 6.41–6.47 (3H, m), 6.86 (1H, t, $J = 7.3$ Hz), 7.18 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.60 (1H, s), 10.35 (1H, brs).

MS (ESI⁺) m/z : 348 (MH⁺).

[0754] <実施例 28-3>

[0755] [化153]



[0756] (一) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロインドリン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-ベンジルオキシ-2, 6-ジフルオロフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレアの代わりに、1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (1-ベンジル-6-フルオロインドリン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレアを用いて実施例 28-1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

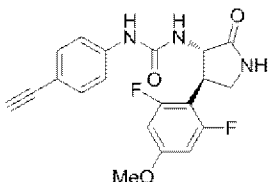
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.83 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.11 (1H, t, J = 9.7 Hz), 3.35-3.44 (3H, m), 3.53-3.61 (1H, m), 4.47 (1H, dd, J = 11.5, 9.1 Hz), 5.68 (1H, br), 6.20 (1H, d, J = 11.5 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.55 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 373 (MH⁺).

[α]_D²⁷ = -202 (c 0.12, EtOH)

[0757] <実施例 28-4>

[0758] [化154]



[0759] (一) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-エチニルフェニル) ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - {4 - [(トリメチルシリル) エチニル]フェニル}ウレア (66 mg) のメタノール溶液 (1.4 mL) に、氷冷下で炭酸カリウム (1 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で

8時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1～酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール＝4：1）で精製することで、無色固体として表題化合物を得た（44 mg）。

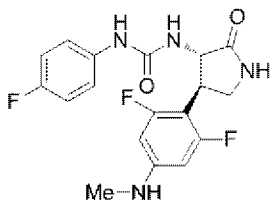
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.27-3.32 (1H, m), 3.45 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.80 (1H, ddd, $J = 11.0, 9.2, 9.2$ Hz), 3.98 (1H, s), 4.56 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.70-6.77 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 386 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{28} = -147$ (c 0.11, EtOH)

[0760] <実施例28-5>

[0761] [化155]



[0762] (一) -1-[(3S*, 4R*)-4-{2-[6-(4-fluorophenyl)-4-(methylamino)phenyl]-2-oxopiperidin-3-yl}-3-(4-fluorophenyl)urea]

(3, 5-difluoro-4-{(3R*, 4S*)-4-[3-(4-fluorophenyl)ureid]-5-oxopiperidin-3-yl}phenyl) (methyl) carbamate tert-butyl (80 mg) にトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、反応液とした。反応液を60℃で1時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製することで、無色固体として表題化合物を得た（30 mg）。

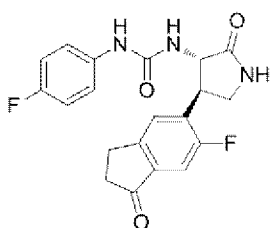
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.63 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 3.25 (1H, t, $J = 10.1$ Hz), 3.37 (1H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.67 (1H, q, $J = 9.8$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz), 6.16 (2H, d, $J = 12.0$ Hz), 6.21 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.99–7.04 (2H, m), 7.32–7.36 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.61 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z : 379 (MH^+).

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -54$ (c 0.14, EtOH)

[0763] <実施例 28-6>

[0764] [化156]



[0765] 1-[(3S*, 4R*) -4- (6-フルオロ-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル]-3- (4-フルオロフェニル) ウレア

アルゴン雰囲気下、1-[(3S*, 4R*) -4- (6-フルオロ-1-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) -2-オキソピロリジン-3-イル]-3- (4-フルオロフェニル) ウレア (13 mg) のジクロロメタン (0.66 mL) とアセトニトリル (0.66 mL) 混合溶液に、冷却下でデスーマーチン試薬 (14 mg) を加え、反応液とした。反応液を室温で3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル：メタノール = 9 : 1) で精製することで、無色固体として表題化合物を得た (11 mg)。

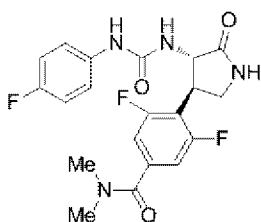
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.64–2.67 (2H, m), 3.15 (2H, t, $J = 5.2$ Hz)

z), 3.27 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.53 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.89 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 11.6, 8.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.00–7.04 (2H, m), 7.32–7.37 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.04 (1H, s), 8.69 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 386 (MH⁺).

[0766] <実施例 29 – 1>

[0767] [化157]



[0768] (–) – 3, 5 – ジフルオロ – 4 – { (3 R*, 4 S*) – 4 – [3 – (4 – フルオロフェニル) ウレイド] – 5 – オキソピロリジン – 3 – イル} – N, N – ジメチルベンズアミド

3, 5 – ジフルオロ – 4 – { (3 R*, 4 S*) – 4 – [3 – (4 – フルオロフェニル) ウレイド] – 5 – オキソピロリジン – 3 – イル} フェニルトリフルオロメタンスルホネート (300 mg) のトルエン溶液 (6 mL) に、アセトニトリル (3 mL)、酢酸パラジウム (II) (14 mg)、(±) – 2, 2' – ビス (ジフェニルホスフィノ) – 1, 1' – ビナフチル (rac-BINAP) (38 mg)、ヘキサカルボニルモリブデン (Mo(CO)₆) (240 mg)、炭酸セシウム (236 mg)、およびジメチルアミン (3 mL, 2.0 M テトラヒドロフラン溶液) を加え、反応液とした。反応液をアルゴン雰囲気下、70℃で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、酢酸エチルで洗浄した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (192 mg)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.88 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.35–3.39 (1H

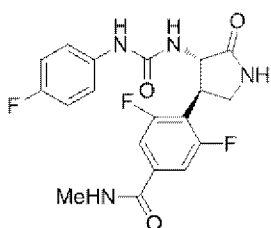
, m), 3.51 (1H, t, J = 8.9 Hz), 3.94 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.58 (1H, d, J = 10.7, 8.3 Hz), 6.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98–7.03 (2H, m), 7.17 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.29–7.33 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.71 (1H, s)

MS (ESI⁺) m/z: 421 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{28} = -111$ (c 0.1, EtOH)

[0769] <実施例 29 – 2>

[0770] [化158]



[0771] (–) – 3, 5 – ジフルオロ – 4 – { (3 R*, 4 S*) – 4 – [3 – (4 – フルオロフェニル) ウレイド] – 5 – オキソピロリジン – 3 – イル} – N – メチルベンズアミド

ジメチルアミンの代わりにメチルアミンを用いて、実施例 29 – 1 と同様の方法で実施し、表題化合物を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.34–3.40 (1H, m), 3.51 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.93 (1H, q, J = 9.6 Hz), 4.60 (1H, dd, J = 10.4, 7.9 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98–7.03 (2H, m), 7.29–7.32 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 9.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.56–8.60 (1H, m), 8.74 (1H, s).

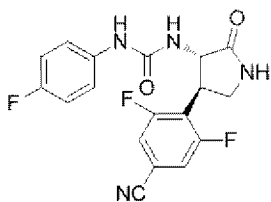
MS (ESI⁺) m/z: 407 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{28} = -167$ (c 0.1, EtOH)

[0772] <実施例 30 – 1>

[0773]

[化159]



[0774] (一) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4 - シアノ - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア

アルゴン雰囲気下、3, 5 - ジフルオロ - 4 - [(3 R*, 4 S*) - 4 - (3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド) - 5 - オキソピロリジン - 3 - イル] フェニルトリフルオロメタンスルホネート (150 mg) の N, N - ジメチルホルムアミド溶液 (3 mL) に、シアン化亜鉛 (53 mg)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (18 mg) を加え、反応液とした。反応液を 80℃ で 5 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (100 mg)。

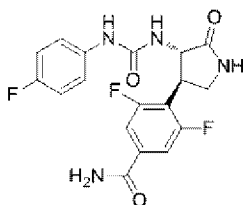
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.33-3.38 (1H, m), 3.52 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.95 (1H, q, J = 9.8 Hz), 4.58 (1H, dd, J = 10.4, 7.3 Hz), 6.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.18 (1H, s), 8.75 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 375 (MH⁺).

[α]_D²⁸ = -145 (c 0.1, EtOH)

[0775] <実施例 3 1 - 1>

[0776] [化160]



[0777] (一) - 3, 5-ジフルオロ-4- { (3 R*, 4 S*) - 4 - [3 - (4 - フルオロフェニル) ウレイド] - 5-オキソピロリジン-3-イル} ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、(一) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-シアノ-2, 6-ジフルオロフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア (160 mg) のメタノール溶液 (4 mL) に、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (0.21 mL) を加え、反応液とした。反応液を室温で1時間加熱攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸 (1 mL) を加えて酸性 (pH 1) とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 酢酸エチル ~ 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (37 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.34-3.41 (1H, m), 3.52 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.94 (1H, q, $J = 9.6$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 10.7, 8.3$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m), 7.58 (2H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.74 (1H, s)

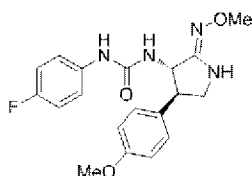
MS (ESI $^-$) m/z : 391 (M-H) $^-$.

HRESIMS (-) : 391.10226 ($\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ として計算値 391.10180).

$[\alpha]_D^{28} = -130$ (c 0.1, EtOH)

[0778] <実施例 32-1>

[0779] [化161]



[0780] (一) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル

ル] ウレア

[(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] カルバミン酸ベンジル 223 mg) のエタノール溶液 (12 mL) に 10% パラジウムカーボン (22 mg) を加え、反応液とした。反応液を水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して白色固体の (3 S*, 4 R*, Z) - 3 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2 - オン オ - メチルオキシムを得た。得られた (3 S*, 4 R*, Z) - 3 - アミノ - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2 - オン オ - メチルオキシム (140 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (2 mL) に 4 - フルオロフェニルイソシアネート (68.3 μ L) を加え、反応液とした。反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 10 : 1) で精製することで、白色固体として表題化合物を得た (156 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.13 (1H, t, $J = 9.1$ Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.48 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, t, $J = 9.4$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 9.7$ Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 8.45 (1H, s).

MS (ESI $^+$) m/z : 373 (MH^+).

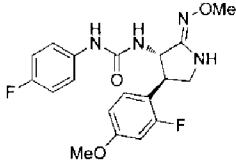
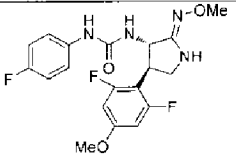
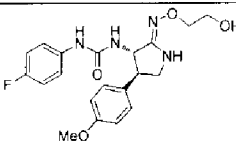
$[\alpha]_D^{28} = -72$ (c 0.31, DMSO)

[0781] 対応するイミノ体およびイソシアネートを用い、実施例 32-1 と同様な方法で実施し、以下の実施例 32-2 から 32-20 を得た。

これらの構造およびスペクトルデータを表 101 ~ 表 107 に示した。

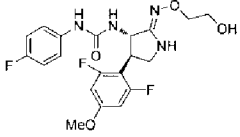
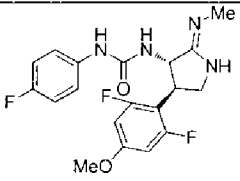
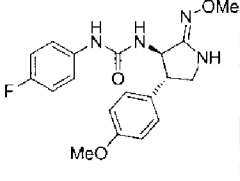
[0782]

[表101]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
3 2 - 2		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.08-3.15 (1H, m), 3.40-3.49 (2H, m), 3.58 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.97 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71-6.77 (3H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.6, 8.6 Hz), 8.48 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 391 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -50 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 3		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.26-3.46 (2H, m), 3.53-3.59 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.08 (1H, t, J = 9.2 Hz), 6.43 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.80 (1H, s), 6.98-7.03 (2H, m), 7.29-7.33 (2H, m), 8.56 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 409 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -67 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 4		(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - { (3 S *, 4 R *, Z) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル } ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.15 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.48-3.58 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.45 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.82 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.27 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.31-7.36 (2H, m), 8.45 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 403 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -86 (c 0.36, EtOH)

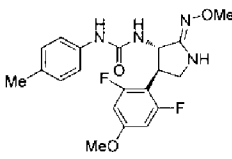
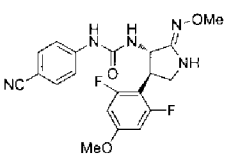
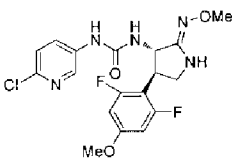
[0783]

[表102]

Ex.No	Str.	Chemical name	P.D.
3 2 - 5		(-) - 1 - { (3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン - 3 - イル } - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.31 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.50-3.62 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.80-3.82 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz), 6.42 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.79 (1H, s), 6.97-7.04 (2H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 8.56 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 439 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -105 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 6		1 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メチルイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.68 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.35-3.51 (2H, m), 3.66-3.80 (4H, m), 5.04 (1H, t, J = 8.6 Hz), 5.96-6.03 (1H, m), 6.59 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.71 (2H, d, J = 10.4 Hz), 7.02 (2H, t, J = 9.2 Hz), 7.32-7.39 (2H, m), 8.53 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 393 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -205 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 7		(+) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 R *, 4 S *, Z) - 2 - (メトキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.13 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.22-3.30 (1H, m), 3.48 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.59 (3H, s), 3.70 (3H, s), 4.82 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.69 (1H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.05 (2H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.36 (2H, m), 8.45 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 373 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = +100 (c 0.15, EtOH)

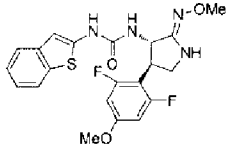
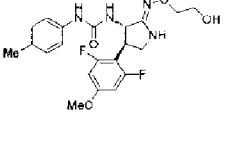
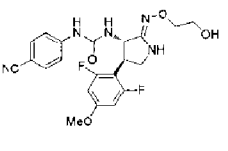
[0784]

[表103]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
3 2 - 8		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.18 (3H, s), 3.25-3.31 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.53 (1H, q, J = 9.2 Hz), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J = 9.2, 8.6 Hz), 6.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.67-6.74 (2H, m), 6.79 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 405 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -102 (c 0.11, EtOH)
3 2 - 9		(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25-3.34 (1H, m), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.56-3.65 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.08 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.76 (2H, m), 6.77-6.84 (2H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.18 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 416 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -69 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 10		(-) - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン - 3 - イル] ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.25-3.35 (1H, m), 3.43 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.58-3.66 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.74 (3H, s), 5.08 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.80 (3H, m), 6.81 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.94 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 426 (MH ⁺). [α] _D ²⁶ = -66 (c 0.13, EtOH)

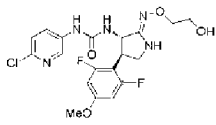
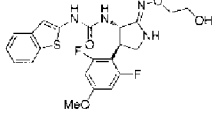
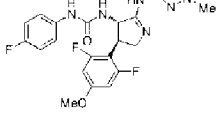
[0785]

[表104]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
3 2 - 1 1		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル]ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.33 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.44 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.62-3.71 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.09 (1H, dd, J = 9.8, 9.2 Hz), 6.66 (1H, s), 6.70-6.76 (2H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 7.08 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.20 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.93 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 447 (MH ⁺). [α] _D ²⁸ = -78 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 1 2		(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } - 3 - (p - トリル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.18 (3H, s), 3.27-3.34 (1H, m), 3.45 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.50-3.60 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.79-3.82 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 6.1 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.6, 8.6 Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.67-6.75 (2H, m), 6.78 (1H, s), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.40 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 435 (MH ⁺). [α] _D ²³ = -52 (c 0.17, EtOH)
3 2 - 1 3		(-) - 1 - (4 - シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル } ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.28-3.34 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.51-3.67 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.79-3.82 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.6, 8.6 Hz), 6.68-6.77 (3H, m), 6.82 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.14 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 446 (MH ⁺). [α] _D ²³ = -88 (c 0.10, EtOH)

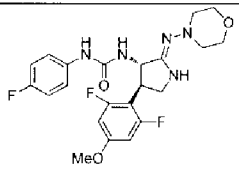
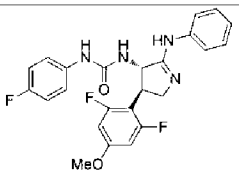
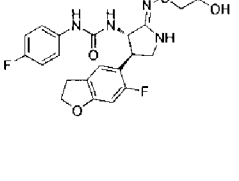
[0786]

[表105]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
3 2 - 1 4		(-) - 1 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ]ピロリジン-3-イル}ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.32 (1H, m), 3.46 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.52-3.67 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 5.5 Hz) 4.45 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.07 (1H, dd, J = 10.4, 8.6 Hz), 6.68-6.76 (2H, m), 6.78-6.83 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.6, 3.0 Hz), 8.32 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.00 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 456 (MH ⁺). [α] _D ²⁷ = -71 (c 0.10, EtOH)
3 2 - 1 5		(-) - 1 - (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ]ピロリジン-3-イル}ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.27-3.35 (1H, m), 3.55 (1H, t, J = 9.8 Hz), 3.52-3.60 (2H, m), 3.67 (1H, q, J = 9.8 Hz), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.46 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.09 (1H, dd, J = 10.4, 9.2 Hz), 6.66 (1H, s), 6.70-6.77 (2H, m), 6.80 (1H, brd, J = 9.2 Hz), 6.821 (1H, s), 7.08 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.20 (1H, td, J = 7.9, 1.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.89 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 477 (MH ⁺). [α] _D ²⁹ = -91 (c 0.12, EtOH)
3 2 - 1 6		(-) - 1 - [(3 R*, 4 S*) - 3 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 5 - [(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) アミノ] - 3, 4-ジヒドロ-2H-ピロール-4-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.50-3.73 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.76 (3H, s), 5.04 (1H, t, J = 8.9 Hz), 5.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.73 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.30-7.36 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.41 (1H, s), 8.72 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 459 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -30 (c 0.16, EtOH)

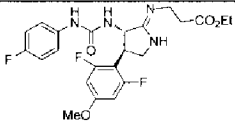
[0787]

[表106]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
3 2 - 1 7		(-) - 1 - [(3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - (モルホリノイミノ) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 2.74-2.84 (4H, m), 3.57-3.83 (10H, m), 5.46 (1H, brs), 5.95 (1H, brs), 6.46 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.75-6.82 (2H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 9.11 (1H, brs). MS (ESI ⁺) m/z: 464 (MH ⁺). [α] _D ²⁴ = -31 (c 0.14, EtOH)
3 2 - 1 8		1 - [(3 R *, 4 S *) - 3 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 5 - (フェニルアミノ) - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 4 - イル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.52-3.63 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.99-4.08 (1H, m), 5.16 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.72 (2H, d, J = 11.0 Hz), 6.75 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.88 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.22 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.83 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, s), 8.60 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 455 (MH ⁺).
3 2 - 1 9		(-) - 1 - ((3 S *, 4 R *, Z) - 4 - (6 - フルオロ - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) - 2 - [(2 - ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3.08-3.17 (3H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 3.79-3.81 (2H, m), 4.47 (1H, t, J = 5.2 Hz), 4.54 (2H, t, J = 8.6 Hz), 4.95 (1H, t, J = 8.9 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 7.02 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.30-7.36 (3H, m), 8.73 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 433 (MH ⁺). [α] _D ²⁵ = -137 (c 0.14, EtOH)

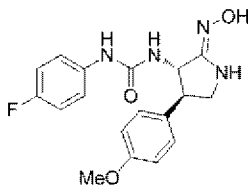
[0788]

[表107]

Ex. No	Structure	Chemical name	P.D.
3 2 - 2 0		3 - ((Z) - { (3 S , 4 R) - 4 - (2 , 6 - ジ フルオロ - 4 - メ トキシフェニル) - 3 - [3 - (4 - フルオロフェニ ル) ウレイド] ピ ロリジン - 2 - イ リデン } アミノ) プロパン酸エチル	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ : 1.17 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.65 (2H , t, J = 7.3 Hz), 3.42-3.53 (2 H, m), 3.57-3.66 (1H, m), 3.7 5 (3H, s), 3.86-3.93 (1H, m), 3.97-4.10 (3H, m), 5.18 (1H, t, J = 8.6 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.77 (2H, d, J = 11.0 Hz), 7.04 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.33-7.37 (2H, m), 8 .99 (1H, s). MS (ESI ⁺) m/z: 479 (MH ⁺).

[0789] <実施例 3 3 - 1 >

[0790] [化162]



[0791] (一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S * , 4 R * , Z) - 2
- (2 - ヒドロキシイミノ) - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン -
3 - イル] ウレア

1 - ((3 S * , 4 R * , Z) - 2 - { [(t e r t - ブチルジメチルシリル)
オキシ] イミノ } - 4 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 3 - イル
- 3 - (4 - フルオロフェニル) ウレア (2 9 0 m g) の 1 , 4 - ジオキ
サン溶液 (1 . 5 m L) に水 (1 . 3 5 m L) 、およびトリフルオロ酢酸 (1 3 5 μ L) を加え、反応液とした。反応液を室温で 3 0 分間攪拌した。その後、反応液に氷冷下で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することで、白色固体として表題化合物を得た (2 1 2 m g) 。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.19 (1H, t, J = 9.1 Hz), 3.30 (1H, q, J

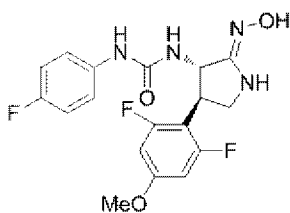
= 8.7 Hz), 3.55 (1H, t, J = 8.2 Hz), 3.76 (3H, s), 4.80 (1H, t, J = 9.4 Hz), 6.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.43 (1H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04–7.10 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.36–7.40 (2H, m), 8.49 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 359 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{29} = -95$ (c 0.30, EtOH)

[0792] <実施例 3 3 – 2>

[0793] [化163]



[0794] (–) – 1 – ((3 S*, 4 R*, Z) – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) – 2 – (ヒドロキシイミノ) ピロリジン – 3 – イル) – 3 – (4 – フルオロフェニル) ウレア

1 – ((3 S*, 4 R*, Z) – 2 – { [(t e r t – ブチルジメチルシリル) オキシ] イミノ } – 4 – (4 – メトキシフェニル) ピロリジン – 3 – イル) – 3 – (4 – フルオロフェニル) ウレアの代わりに、1 – ((3 S*, 4 R*, Z) – 2 – { [(t e r t – ブチルジメチルシリル) オキシ] イミノ } – 4 – (2, 6 – ジフルオロ – 4 – メトキシフェニル) ピロリジン – 3 – イル) – 3 – (4 – フルオロフェニル) ウレアを用いて実施例 3 3 – 1 と同様な方法で実施し、表題化合物を得た。

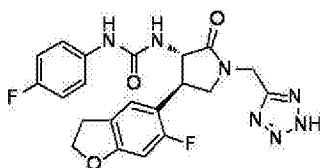
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26–3.33 (1H, m), 3.42 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.49–3.57 (1H, m), 3.75 (3H, s), 5.02 (1H, t, J = 9.8 Hz), 6.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.48 (1H, s), 6.72 (2H, d, J = 10.4 Hz), 6.97–7.04 (2H, m), 7.26–7.32 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.90 (1H, s).

MS (ESI⁺) m/z: 395 (MH⁺).

$[\alpha]_D^{26} = -21$ (c 0.10, EtOH)

[0795] <実施例 3 4 - 1 >

[0796] [化164]



[0797] (一) - 1 - { (3 S*, 4 R*) - 1 - [(2 H-テトラゾール-5-イル) メチル] - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア

1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - (シアノメチル) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア (35 mg) のトルエン(850 μ L)とN,N-ジメチルホルムアミド(500 μ L)混合溶液に、アジ化ナトリウム(22 mg)、トリエチルアミン(47 μ L)、および酢酸(19 μ L)を加え、反応液とした。反応液を125℃で2時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮した後、得られた粗生成物をジエチルエーテルで洗浄することで、薄褐色固体として表題化合物を得た(24 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.12 (2H, t, J = 8.6 Hz), 3.31–3.35 (1H, m), 3.64 (1H, t, J = 9.2 Hz), 3.71–3.78 (1H, m), 4.55 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.70–4.76 (2H, m), 4.85–4.89 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.64 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.01–7.06 (2H, m), 7.34–7.40 (3H, m), 8.67 (1H, s), 16.47 (1H, brs).

MS (ESI $^+$) m/z: 456(MH $^+$).

$[\alpha]_D^{26} = -120$ (c 0.09, EtOH)

[0798] 次に本発明化合物について、有用性を裏付ける成績を試験例によって示す。

[0799] <試験例 1>

ヒトFPRL1に対するアゴニスト活性測定試験

(1-1) ヒトFPRL1発現ベクターの構築

単球性白血病細胞株THP-1 (TIB-202、ATCC) 由来のcDNAを鋳型とし、配列番号1に示したフォワードプライマーと配列番号2に示したリバースプライマーを使用し、KOD -plus- ver.2 (KOD-211、TOYOBO) を用いたPCR反応によりヒトFPRL (配列番号3) を増幅した。増幅したPCR産物及びpCMV-script vector (212220、STRATAGENE) をHind III (1060A、TaKaRa) 及びXhoI (1094A、TaKaRa) を用いて消化し、得られた消化物はLigation high ver.2 (LGK-201、TOYOBO) を用いてラーゲーションさせた。ラーゲーション産物はDH5 α (DNA-901、TOYOBO) に形質転換し、100 μ g/mL kanamycin 含有のLB培地で培養後、HiSpeed Plasmid Maxi Kit (12662、QIAGEN) を用いて精製した。

[0800] (1-2) ヒトG α 15発現ベクターの構築

骨髓性白血病細胞株HL-60 (CCL-240、ATCC) 由来のcDNAを鋳型とし、配列番号4に示したフォワードプライマーと配列番号5に示したリバースプライマーを使用し、KOD -plus- ver.2を用いたPCR反応によりヒトG α 15 (配列番号6) を増幅した。増幅したPCR産物及びpCMV-script vectorをHindIII及びXhoIを用いて消化し、得られた消化物はLigation high ver.2を用いてラーゲーションさせた。ラーゲーション産物はDH5 α に形質転換し、100 μ g/mL kanamycin含有のLB培地で培養後、HiSpeed Plasmid Maxi Kitを用いて精製した。

[0801] (2-1) HEK293培養及び継代方法

HEK293 (JCRB9068、NIBIO) は10%FBS及び1xPenicillin-Streptomycin (15140-122、GIBCO) を含有したDMEM (11885-092、GIBCO) を用い、5%CO₂かつ37°Cのインキュベーター内で培養した。継代は、80-90%コンフルエントに達した細胞をPBS(-)で洗浄後、0.25% Trypsin-EDTA (25200-072、GIBCO) で剥がして遠心し、新しい培地で再懸濁した後、Collagen Type 1 Coated dish (4020-010、IWAKI) にsplit ratio = 1:8で播種した (3日間培養)。

[0802] (2-2) ヒトFPRL1及びG α 15発現ベクターの導入

80-90%コンフルエントに達したHEK293をPBS(-)で洗浄し、0.25% Trypsin-EDTAで剥がして遠心後、1xPenicillin-Streptomycinを除いた新しい培地で再懸濁した。5x10⁵cells/2.5mL/well となるように、Collagen Type 1 coated 6-well plate (4810-010、IWAKI) に播種し一晚培養した。翌日、ヒトFPRL1及びGα15発現ベクターをLipofectamine 2000 transfection reagent (11668-019、Life technologies) を用いて導入した。まずヒトFPRL1及びGα15発現ベクターを2 μg/250 μL/wellに、Lipofectamine 2000 transfection reagentは4 μL/250 μL/wellとなるように、Opti-MEM I Reduced Serum Medium (31985-070、GIBCO) でそれぞれ希釈した。穏やかに拡散させ、5分間室温でインキュベーションした後に、ベクター溶液とLipofectamine 2000 transfection reagentを等量混合した。さらにベクターとLipofectamine 2000 transfection reagentの複合体を形成させるため室温で20分間インキュベーションした後、播種しておいた細胞の培地中に500 μL/well ずつ加えた。処理した細胞は24時間の培養後、Poly-D-Lysine coated 96-well plate (356640、BD Biosciences) に7x10⁴cells/100 μL/wellの細胞数で播種し、さらに24時間培養した細胞を細胞内カルシウム動員試験測定に用いた。

[0803] (3) ヒトFPRL1アゴニスト活性評価(細胞内カルシウム動員試験)

はじめに各試験化合物を適量秤量し、10⁻²MとなるようにDimethyl sulfoxide (DMSO) を加えて溶解した。アゴニスト活性のEC₅₀値算出のため化合物溶液をDMSOで10倍ずつ段階希釈し、10⁻²Mから10⁻⁹Mの8つの濃度を作成した。作成した各濃度の化合物溶液をFluo-4 NW Calcium Assay Kit (F36206、Life technologies) に含まれているAssay bufferにて100倍希釈後、V-bottomの96-well plateへ100 μLずつ分注し、分注後のplateは測定までFlexstation (Molecular Devices) にセットした。

次に、Fluo-4 NW dye mixに10mLのAssay buffer及び100 μLのプロベネシド溶液(250mM stockに1mLのAssay bufferを加えて溶解したもの)を加え、よく混合して溶解した。前日に播種した細胞の培地を除き、溶解したFluo-4 NW dye mixを90 μL/wellずつ添加し、45分間37℃遮光下で反応させた。反応

後の細胞と化合物添加用チップをFlexstationにセットし、化合物添加による経時的蛍光強度変化を測定した[化合物添加量=10 μ L (最終濃度 : 10⁻⁵Mから10⁻¹²M)、励起波長 485nm、測定波長 525nm、1.5 sec x 54 read]。相対蛍光単位の最大値から、DMS0添加時のベース値を引いた値を算出し、解析に供した。測定データは全てデータ解析ツールであるPrism4を用いて解析した。EC₅₀値として、50%最大活性化を生じるモル濃度を算出した。得られた各試験化合物のEC₅₀値を以下の表I～表Vに示した。

[0804] [表I]

被験化合物	EC ₅₀ (nM)
実施例 1 - 1	0.09
実施例 1 - 2	0.09
実施例 1 - 3	2.57
実施例 1 - 5	2.88
実施例 1 - 6	0.20
実施例 1 - 7	0.22
実施例 1 - 8	0.90
実施例 1 - 9	0.45
実施例 1 - 10	3.98

[0805]

[表II]

被験化合物	E C ₅₀ (nM)
実施例 1-11	1.59
実施例 1-12	0.06
実施例 1-13	0.15
実施例 1-14	4.12
実施例 1-16	0.24
実施例 1-18	0.36
実施例 1-19	0.72
実施例 1-20	1.75
実施例 1-22	0.11
実施例 1-23	0.78
実施例 1-24	3.20
実施例 1-26	1.91
実施例 1-31	2.67
実施例 1-32	4.54
実施例 1-35	0.76
実施例 1-39	3.51
実施例 1-40	1.44
実施例 1-41	0.73
実施例 1-43	5.13
実施例 1-53	0.18
実施例 1-54	0.11
実施例 1-55	1.02
実施例 7-1	1.09
実施例 7-2	0.45
実施例 7-7	1.56
実施例 7-8	0.95
実施例 7-9	0.16
実施例 8-1	0.29
実施例 9-1	0.86
実施例 12-1	0.13
実施例 12-4	0.05
実施例 14-1	0.32
実施例 15-1A	0.01
実施例 15-1B	1.99
実施例 17-1	0.11
実施例 18-1	2.36
実施例 19-1	0.21

[0806] [表III]

被験化合物	E C ₅₀ (nM)
実施例 20-1	0.47
実施例 21-1	0.04
実施例 23-1	0.09
実施例 24-1	0.09
実施例 25-1	0.04
実施例 26-1	0.07
実施例 27-1	3.14
実施例 31-1	1.94
実施例 32-1	0.13
実施例 32-2	0.03
実施例 32-3	0.05
実施例 32-4	0.17
実施例 32-5	0.03
実施例 32-6	0.37
実施例 33-1	1.14

[0807]

[表IV]

被験化合物	E C ₅₀ (nM)
実施例 1-57	0.16
実施例 1-58	0.32
実施例 1-62	1.05
実施例 1-63	0.92
実施例 1-68	0.08
実施例 1-71	0.09
実施例 1-72	0.05
実施例 1-73	1.2
実施例 1-74	1.8
実施例 1-77	5.2
実施例 1-80	0.69
実施例 1-84	1.92
実施例 1-85	3.5
実施例 7-10	2.31
実施例 7-12	3.9
実施例 8-2	1.6
実施例 12-11	4.57
実施例 12-12	0.9
実施例 12-13	1.12
実施例 12-15	0.43
実施例 16-2	0.49
実施例 16-3	0.75
実施例 17-2	0.07
実施例 17-3	0.29
実施例 22-2	0.38
実施例 24-3	1.1
実施例 24-4	0.81
実施例 24-5	1.6
実施例 24-6	0.4
実施例 24-7	0.69
実施例 24-8	0.39
実施例 24-9	0.88
実施例 24-10	1.0
実施例 24-11	0.06
実施例 24-12	2.2
実施例 24-13	0.11
実施例 24-14	0.12
実施例 24-15	0.03
実施例 24-16	0.15

[0808] [表V]

被験化合物	E C ₅₀ (nM)
実施例 2 4 - 1 7	0 . 0 2
実施例 2 4 - 1 8	0 . 0 3
実施例 2 4 - 1 9	0 . 3 3
実施例 2 4 - 2 0	0 . 1 5
実施例 2 4 - 2 1	0 . 4 5
実施例 2 4 - 2 2	1 . 3 2
実施例 2 4 - 2 3	0 . 8
実施例 2 4 - 2 4	0 . 4 6
実施例 2 7 - 2	0 . 1
実施例 2 8 - 4	1 . 6 4
実施例 2 8 - 5	1 . 4 2
実施例 3 2 - 8	0 . 4 4
実施例 3 2 - 9	0 . 3
実施例 3 2 - 1 0	0 . 5 3
実施例 3 2 - 1 1	0 . 8 8
実施例 3 2 - 1 2	0 . 2 7
実施例 3 2 - 1 3	0 . 2 5
実施例 3 2 - 1 4	0 . 8 2
実施例 3 2 - 1 5	0 . 2 7
実施例 3 2 - 1 6	0 . 5 4
実施例 3 2 - 1 7	0 . 5 7
実施例 3 2 - 1 8	0 . 5 4
実施例 3 2 - 1 9	0 . 1 3
実施例 3 2 - 2 0	2 . 8 6
実施例 3 3 - 2	0 . 0 3

[0809] 表 I から表 V により、本発明の化合物 (I)、またはその薬理学的に許容される塩が、強力な F P R L 1 アゴニスト作用を示すことが分かる。

[0810] <試験例 2>

Lipopolysaccharide 誘発によるマウス肺への好中球浸潤に対する効果

マウス (BALB/c、雄) に被験化合物を経口投与し、30 分後にプラスチック容器へ入れた。生理食塩液に溶解した Lipopolysaccharide (0.3 mg/mL) を超音波式吸入器 (NE-U17、オムロン) で霧化し、10 分間マウスに噴霧した。5 時間後、麻酔したマウスを脱血致死させ、気道にカニューレを挿入して 0.4% sodium citrate を含む 0.85% NaCl 液 1 mL で気管支洗浄 (BAL) を行った。この操

作を3回繰り返して、BAL液を得た。BAL液を4℃、5分間、×200 gで遠心し、沈渣に0.1 % BSAを含む生理食塩液に懸濁した。チュルク液を用いて顕微鏡下で白血球数を数えて、総白血球数を算出した。サイトスピン3（サーモバイオアナリシスジャパン）を用いて、白血球をスライドガラスに固定した。ディフ・クイック（国際試薬）で染色し、顕微鏡下で白血球を数え、好中球の比率を算出した。総白血球数に好中球の比率を乗じて、総好中球数を算出した。被験化合物の効果は、コントロールの好中球数に対する抑制率を百分率(%)で示した。得られた各試験化合物の抑制率を以下の表VI～VIIに示した。

[0811] [表VI]

被験化合物	抑制率 (%)	投与量 (m g / k g)
実施例 1 - 1	95.1	1
実施例 1 - 2	99.2	1
実施例 1 - 7	96.9	1
実施例 1 - 9	98.5	3

[0812] [表VII]

被験化合物	抑制率 (%)	投与量 (m g / k g)
実施例 1 - 12	96.8	1
実施例 1 - 16	95.8	1
実施例 1 - 18	98.3	1
実施例 1 - 22	93.1	1
実施例 1 - 23	98.9	3
実施例 1 - 31	69.7	1
実施例 1 - 53	78.9	1
実施例 1 - 54	98.6	3
実施例 1 - 55	83.7	3
実施例 12 - 1	97.4	3
実施例 25 - 1	99.1	3
実施例 26 - 1	99.6	1
実施例 32 - 1	99.0	3
実施例 32 - 3	99.1	3
実施例 32 - 5	99.8	1

[0813] [表VIII]

被験化合物	抑制率 (%)	投与量 (m g / k g)
実施例 1 - 6 8	8 5 . 6	3
実施例 1 - 7 1	7 9 . 7	3
実施例 1 - 7 2	9 3 . 3	3
実施例 1 - 8 4	9 9 . 2	1
実施例 7 - 2	8 7 . 7	1
実施例 9 - 1	5 7 . 0	3
実施例 3 2 - 1 2	9 6 . 8	1

[0814] 表V I、～V I I Iから本発明の化合物（I）、またはその薬理学的に許容される塩が、強力な好中球浸潤抑制作用を有することが分かる。

産業上の利用可能性

[0815] 本発明の化合物は、強力なF P R L 1 アゴニスト作用による好中球浸潤抑制作用により、炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I Vレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害等の治療薬またはその予防薬として有用である。

配列表フリーテキスト

[0816] <配列表 1>

配列番号1は、ヒトFPRL1（配列番号3）のDNAを増幅するために使用されたフォワードプライマーの配列であり、HindIII認識部位を付加している。

<配列表 2>

配列番号2は、ヒトFPRL1（配列番号3）のDNAを増幅するために使用されたリバースプライマーの配列であり、XhoI認識部位を付加している。

<配列表 3>

配列番号3は、ヒトFPRL1のOpen Reading Frame (ORF) であり、アミノ酸に翻訳される部位のDNA配列である。

<配列番号 4>

配列番号4は、ヒトG α 15（配列番号6）のDNAを増幅するために使用されたフォワードプライマーの配列であり、HindIII認識部位を付加している。

<配列番号5>

配列番号5は、ヒトG α 15（配列番号6）のDNAを増幅するために使用されたリバースプライマーの配列であり、XhoI認識部位を付加している。

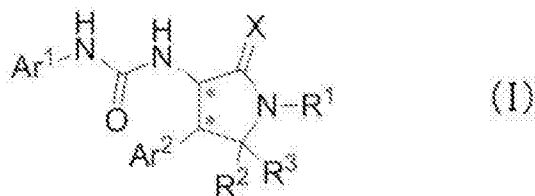
<配列番号6>

配列番号6はヒトG α 15のOpen Reading Frame (ORF) であり、アミノ酸に翻訳される部位のDNA配列である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式 (I) 中、 Ar^1 は、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基、置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基、または置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基であり；

Ar^2 は、置換基を有しても良いフェニル基（ただし、置換基がハロゲン原子だけのフェニル基は除く）、置換基を有しても良い5員環芳香族複素環基、置換基を有しても良い6員環芳香族複素環基、または置換基を有しても良い原子数8個または9個からなる二環性芳香族複素環基であり；

Xは、以下のa)、b) およびc) :

a) 酸素原子または硫黄原子

b) NR^4

c) NOR^4

からなる群から選択される基であり、Xがb) またはc) である場合、 R^4 は、水素原子、置換基を有しても良いフェニル基、置換基を有しても良い複素環基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり

；

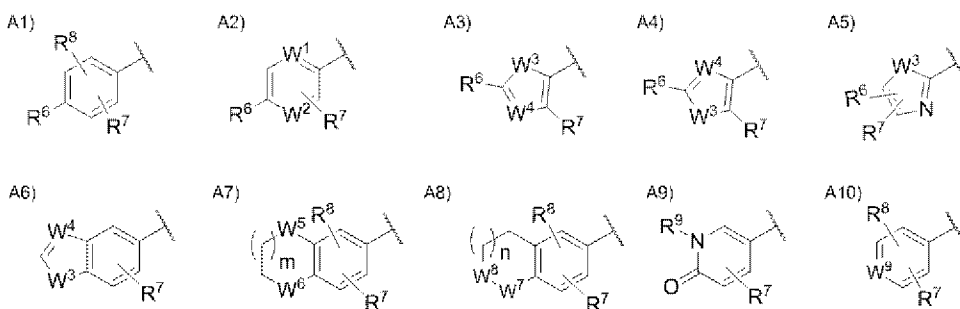
R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^2 と R^3 が一緒になった $C_2 \sim C_6$ アルキレン基であり；

*を付された炭素原子は、不斉炭素原子を表す。］で表される化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項2]

式(1)中、 Ar^2 が、以下のA1)、A2)、A3)、A4)、A5)、A6)、A7)、A8)、A9)およびA10)：

[化2]



からなる群から選択される基であり；

Ar^2 がA2)である場合、 W^1 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいCHまたは窒素原子であり；

Ar^2 がA2)である場合、 W^2 は、CHまたは窒素原子であり；

Ar^2 がA3)、A4)、A5)またはA6)である場合、 W^3 は、酸素原子、硫黄原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHであり；

Ar^2 がA3)、A4)またはA6)である場合、 W^4 は、CHまたは窒素原子であり； Ar^2 がA7)である場合、 W^5 は、 CH_2 、酸素原子または硫黄原子であり；

Ar^2 がA7)である場合、 W^6 は、 $C=O$ 、 CH_2 、 CF_2 、 CHO 、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNH、 SO 、 SO_2 、酸素原子または硫黄原子であり；

Ar^2 がA8)である場合、 W^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置

換されてもよいNHまたはC=Oであり；

A_{r^2} がA 8)である場合、 W^8 は、 W^7 が $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHのときは、C=O、 W^7 がC=Oのときは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基によって置換されてもよいNHであり；

A_{r^2} がA 10)である場合、 W^9 は、窒素原子またはN=Oであり；

A_{r^2} がA 1)、A 2)、A 3)、A 4)またはA 5)である場合、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い複素環基、 $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子、または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

A_{r^2} がA 1)、A 2)、A 3)、A 4)、A 5)、A 6)、A 7)、A 8)、A 9)またはA 10)である場合、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキコキシ基であり； A_{r^2} がA 1)、A 7)、A 8)またはA 10)である場合、 R^8 は、水素原子、ハロゲン原子または置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり； A_{r^2} がA 9)である場合、 R^9 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり； A_{r^2} がA 7)である場合、 m は0または1であり；

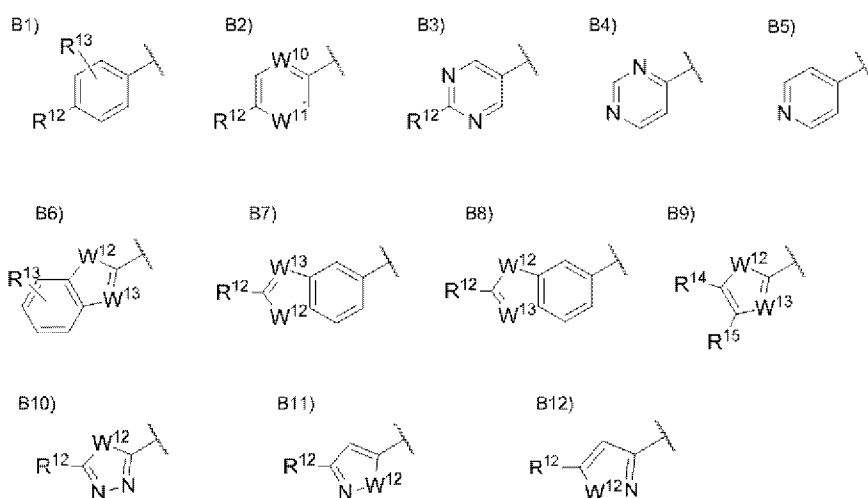
$A r^2$ がA 8) である場合、 n は0または1であり；

ただし、 $A r^2$ がA 1) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、請求項1記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項3]

式(1)中、 $A r^1$ が、以下のB 1) 、B 2) 、B 3) 、B 4) 、B 5) 、B 6) 、B 7) 、B 8) 、B 9) 、B 10) 、B 11) およびB 12) :

[化3]



からなる群から選択される基であり；

$A r^1$ が、B 2) 、B 3) 、B 7) 、B 8) 、B 10) 、B 11) またはB 12) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、置換基を有しても良い $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アシル基、置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、置換基を有しても良い $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、アリー

ルオキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

Ar^1 が、B 1) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ基、置換基を有しても良い $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルコキシ基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、置換基を有しても良い $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシカルボニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルファニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルフィニル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、アリールオキシ基、置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ または $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基、置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アシル基、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子、または置換基を有しても良い $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル基であるか、または R^{12} と R^{13} が一緒になって $\text{C}_3\sim\text{C}_5$ アルキレン基または、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキレンジオキシ基を形成してもよく；

Ar^1 が、B 6) である場合、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒ

ドロキシ基、シアノ基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

A_{r^1} が、B 9) である場合、 R^{14} 、 R^{15} は、独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり；

A_{r^1} が、B 2) である場合、 W^{10} および W^{11} は、一方が窒素原子であり、他方がCHまたは窒素原子であり；

A_{r^1} が、B 6)、B 7)、B 8)、B 9)、B 10)、B 11) またはB 12) である場合、 W^{12} は、酸素原子、硫黄原子、またはN- R^{16} であり、 W^{12} がN- R^{16} である場合、 R^{16} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

A_{r^1} が、B 6)、B 7)、B 8)、またはB 9) である場合、 W^{13} は、CHまたは窒素原子である、

請求項2記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項4]

A_{r^2} が、A 1)、A 2)、A 3)、A 4)、またはA 5) である場合、 R^6 は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、置換基を有しても良い複素環基、-CONR¹⁰R¹¹または-NR¹⁰R¹¹であり、 R^6 が-CONR¹⁰R¹¹または-NR¹⁰R¹¹である場合、 R^{10} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

A_{r^2} が、A 1)、A 2)、A 3)、A 4)、A 5)、A 6)、A 7)、A 8)、A 9) またはA 10) である場合、 R^7 は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基または $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基であり；

$A r^2$ が、A 1)、A 7)、A 8) またはA 10) である場合、 R^8 は、水素原子、ハロゲン原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

$A r^2$ が、A 9) である場合、 R^9 は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

ただし、 $A r^2$ がA 1) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、請求項3記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項5] R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルボキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、カルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、モノ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ジ $C_1 \sim C_6$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、アミノスルホニル $C_1 \sim C_6$ アルキル基、置換基を有しても良い芳香族ヘテロ環 $C_1 \sim C_3$ アルキル基または置換基を有しても良いフェニル $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、または R^2 と R^3 が一緒になった $C_2 \sim C_6$ アルキレン基であり；

$A r^1$ が、B 2)、B 3)、B 7)、B 8)、B 10)、B 11) またはB 12) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CO NR^{10} R^{11}$ 、 $-NR^{10} R^{11}$ 、アリーールオキシ基、置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-CONR^{10} R^{11}$ または $-NR^{10} R^{11}$ である場合、 R^{10} は、水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ ア

シル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は、水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

$A r^1$ が、B 1) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、アリーロキシ基、置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ である場合、 R^{10} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、または $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基であり、 R^{11} は水素原子または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になって $C_3 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル基を形成しており、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{12} と R^{13} が一緒になって $C_3 \sim C_5$ アルキレン基または、 $C_1 \sim C_2$ アルキレンジオキシ基を形成しており；

Xは、以下のa)、b) およびc)：

a) 酸素原子

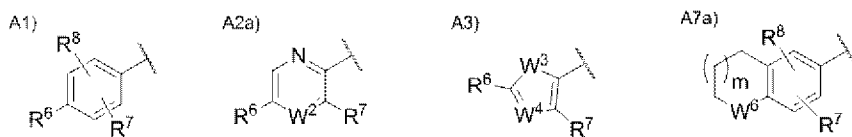
b) NR^4

c) NOR^4

からなる群から選択される基であり、Xがb) またはc) である場合、 R^4 は、水素原子、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、フェニル基、複素環基または $C_1 \sim C_6$ アルキル基である、請求項4記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項6] 式(1)中、 A_{r^2} がA1)、A2a)、A3)およびA7a)：

[化4]



からなる群から選択される基であり；

A_{r^2} がA2a)である場合、 W^2 は、請求項2において A_{r^2} がA2)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA3)である場合、 W^4 は、請求項2において A_{r^2} がA3)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA7a)である場合、 W^6 は、請求項2において A_{r^2} がA7)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA1)、A2a)、A3)またはA7a)である場合、 R^7 は、請求項4において A_{r^2} がA1)、A2)、A3)またはA7)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA1)またはA7a)である場合、 R^8 は、請求項4において A_{r^2} がA1)またはA7)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA7a)である場合、 m は、請求項2において A_{r^2} がA7)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA1)、A2a)、またはA3)である場合、 R^6 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ である場合、 R^{10} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アシル基であり、 R^{11} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を

形成してもよく；

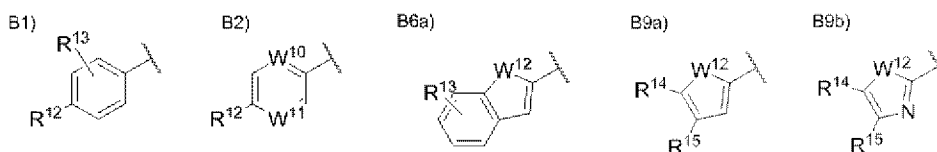
$A r^2$ がA 3)である場合、 W^3 は、酸素原子または硫黄原子であり；

ただし、 $A r^2$ がA 1)である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、請求項5記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項7]

式(1)中、 $A r^1$ がB 1)、B 2)、B 6 a)、B 9 a)およびB 9 b)：

[化5]



からなる群から選択される基であり；

$A r^1$ がB 6 a)である場合、 R^{13} は、請求項3において $A r^1$ がB 6)である場合について定義したものと同義であり；

$A r^1$ がB 9 a)またはB 9 b)である場合、 R^{14} 、 R^{15} は、請求項3において $A r^1$ がB 9)である場合について定義したものと同義であり；

$A r^1$ がB 2)である場合、 W^{10} 、 W^{11} は、請求項3において $A r^1$ がB 2)である場合について定義したものと同義であり； $A r^1$ がB 2)である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アシル基、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、アリーールオキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であり、 R

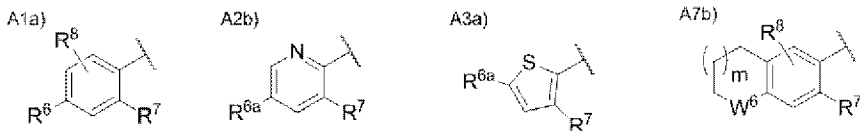
R^{12} が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、または $C_1\sim C_6$ アシル基であり、 R^{11} は、水素原子、または $C_1\sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよく；

Ar^1 がB 1) である場合、 R^{12} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、ハロ $C_1\sim C_6$ アルキル基、ヒドロキシ $C_1\sim C_6$ アルキル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルキル基、 $C_3\sim C_6$ シクロアルコキシ基、 $C_1\sim C_6$ アシル基、 $C_2\sim C_6$ アルケニル基、 $C_1\sim C_6$ アルコキシカルボニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルフィニル基、 $C_1\sim C_6$ アルキルスルホニル基、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、アリールオキシ基、または置換基を有しても良い複素環基であり、 R^{12} が $-CONR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、 $C_1\sim C_6$ アルキル基、または $C_1\sim C_6$ アシル基であり、 R^{11} は水素原子、または $C_1\sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよく、 R^{13} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、または $C_1\sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{12} と R^{13} が一緒になって $C_3\sim C_5$ アルキレン基または、 $C_1\sim C_2$ アルキレンジオキシ基を形成してもよく；

Ar^1 がB 6 a)、B 9 a) またはB 9 b) である場合、 W^{12} は、酸素原子または硫黄原子である、請求項 6 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項8] 式 (1) 中、 Ar^2 がA 1 a)、A 2 b)、A 3 a) およびA 7 b) :

[化6]



からなる群から選択される基であり；

A_{r^2} がA1a)である場合、 R^6 は、請求項6において A_{r^2} がA1)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA1a)またはA7b)である場合、 R^8 は、請求項4において A_{r^2} がA1)またはA7)である場合について定義したものと同義であり；

A_{r^2} がA7b)である場合、 m は、請求項2において A_{r^2} がA7)である場合について定義したものと同義であり；

R^1 は、水素原子、ヒドロキシ基、 $C_1 \sim C_3$ アルキル基、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基、ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基、カルボキシ $C_1 \sim C_3$ アルキル基、カルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基、モノ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基またはジ $C_1 \sim C_2$ アルキルカルバモイル $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

X がb)またはc)である場合、 R^4 は、水素原子、ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル基または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

A_{r^2} がA2b)またはA3a)である場合、 R^{6a} は、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ基であり；

A_{r^2} がA1a)、A2b)、A3a)またはA7b)である場合、 R^7 は、水素原子、フッ素原子、塩素原子または $C_1 \sim C_3$ アルキル基であり；

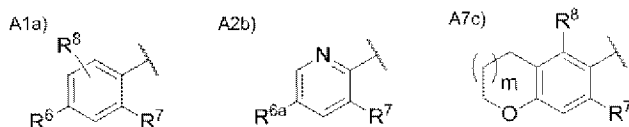
A_{r^2} がA7b)である場合、 W^6 は、 $C=O$ 、 CH_2 、 CF_2 、 $CHOH$ または酸素原子であり；

ただし、 A_{r^1} がA1a)である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の

組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、請求項 7 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項9] 式 (1) 中、 $A r^2$ がA 1 a)、A 2 b) およびA 7 c) :

[化7]



からなる群から選択される基であり；

$A r^2$ がA 2 b) である場合、 R^{6a} は請求項 8 において $A r^2$ がA 2 b) である場合について定義したものと同義であり；

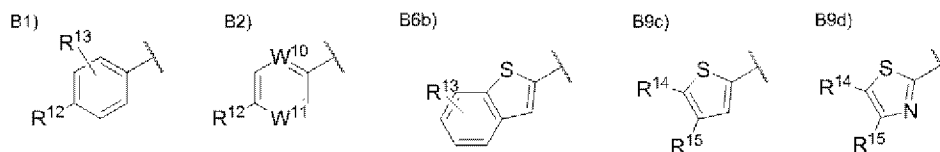
$A r^2$ がA 1 a) またはA 7 c) である場合、 R^8 は、請求項 4 において $A r^2$ がA 1) またはA 7) である場合について定義したものと同義であり；

$A r^2$ がA 7 c) である場合、 m は請求項 8 において $A r^2$ がA 7 b) である場合について定義したものと同義であり； $A r^2$ がA 1 a) である場合、 R^6 は水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、ハロ $C_1 \sim C_6$ アルコキシ基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルファニル基、 $C_1 \sim C_6$ アルキルスルフィニル基または $-CONR^{10}R^{11}$ であり、 R^6 が $-CONR^{10}R^{11}$ であるとき、 R^{10} は水素原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、または $C_1 \sim C_6$ アシル基であり、 R^{11} は水素原子、または $C_1 \sim C_6$ アルキル基であるか、または R^{10} と R^{11} が一緒になってピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基またはモルホリニル基を形成してもよく、； $A r^2$ がA 1 a)、A 2 b) またはA 7 c) である場合、 R^7 は、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；ただし、 $A r^2$ がA 1 a) である場合に R^6 、 R^7 及び R^8 の置換基の組み合わせが水素原子とハロゲン原子の場合を除く、請求項 8 記載の化合物、またはその薬理的に許容される塩。

[請求項10] 式 (1) 中、 $A r^1$ がB 1)、B 2)、B 6 b)、B 9 c) およびB

9 d) :

[化8]



からなる群から選択される基であり；

R¹は、水素原子、ヒドロキシ基、C₁～C₃アルキル基、C₁～C₃アルコキシ基またはヒドロキシC₁～C₄アルキル基であり；

A^{r1}がB1) またはB2) である場合、R¹²は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、シアノ基、C₁～C₃アルキル基またはC₁～C₆アルコキシ基であり；

A^{r1}がB1) またはB6b) である場合、R¹³は、水素原子、ヒドロキシ基、フッ素原子または塩素原子であり；

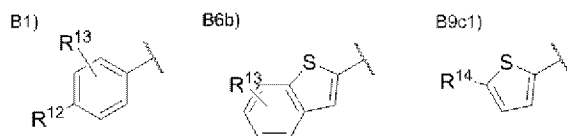
A^{r1}がB9c) またはB9d) である場合、R¹⁴は、水素原子、フッ素原子、塩素原子、C₁～C₃アルキル基、メトキシ基またはエトキシ基であり；

A^{r1}がB9c) またはB9d) である場合、R¹⁵は、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

A^{r1}がB2) である場合、W¹⁰、W¹¹は、一方がNであり、もう片方がCHである、請求項9記載の化合物、または薬理的に許容される塩。

[請求項11] 式(1)中、A^{r1}がB1)、B6b) およびB9c1) :

[化9]



からなる群から選択される基であり；

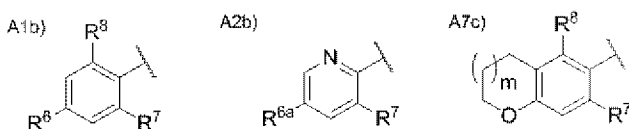
A^{r1}がB1) である場合、R¹²は請求項10においてA^{r1}がB1) である場合について定義したものと同義であり；

A r¹がB 1) またはB 6 b) である場合、R¹³は請求項 1 0 において A r¹がB 1) またはB 6 b) である場合について定義したものと同義であり；

A r¹がB 9 c 1) である場合、R¹⁴は請求項 1 0 において A r¹が B 9 c) である場合について定義したものと同義である、請求項 1 0 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項12] 式 (1) 中、A r²がA 1 b) 、 A 2 b) およびA 7 c) ；

[化10]



からなる群から選択される基であり；

A r²がA 2 b) である場合、R^{6a}は請求項 8 において A r²がA 2 b) である場合に定義したものと同義であり；

A r²がA 7 c) である場合、mは請求項 8 において A r²がA 7 b) である場合に定義したものと同義であり；

A r²がA 1 b) である場合、R⁶は、シアノ基、エチル基またはC 1 ～C 3 アルコキシ基であり；

R⁷は、フッ素原子または塩素原子であり；

A r²がA 1 b) またはA 7 c) である場合、R⁸は、水素原子、フッ素原子、塩素原子またはC₁～C₃アルキル基である、請求項 1 1 記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

[請求項13] 式 (1) で表される化合物が、

(一) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S^{*}, 4 R^{*})
- 4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]
ウレア、

(一) - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - [(3 S^{*}, 4 R^{*}) -
4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル]
ウレア、

(-) - 1 - (3, 4-ジフルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (3-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2-クロロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (4-メトキシ-2-メチルフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 5-ジフルオロ-4

ーメトキシフェニル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ー3ー(4ーフルオロフェニル)ウレア、

(ー)ー1ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(3, 5ージフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ー3ー(4ーフルオロフェニル)ウレア、

(ー)ー1ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(6ーフルオロー2, 3ージヒドロベンゾフランー5ーイル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ー3ー(4ーフルオロフェニル)ウレア、

(ー)ー1ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(3ーフルオロー5ーメトキシピリジンー2ーイル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ー3ー(4ーフルオロフェニル)ウレア、

(ー)ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー3ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(5ーメトキシチオフエンー2ーイル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ウレア、

(ー)ー1ー(4ーフルオロフェニル)ー3ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(4ーメチルチオフエンル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ウレア、

(ー)ー1ー(4ークロロフェニル)ー3ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(2, 6ージフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ウレア、

(ー)ー1ー(4ーシアノフェニル)ー3ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(2, 6ージフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ウレア、

(ー)ー1ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(2, 6ージフルオロー4ーメトキシフェニル)ー2ーオキソピロリジンー3ーイル]ー3ー(4ーメトキシフェニル)ウレア、

(ー)ー1ー(5ークロロチアゾールー2ーイル)ー3ー[(3 S*, 4 R*)ー4ー(2, 6ージフルオロー4ーメトキシフェニル)ー

2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (6-クロロピリジン-3-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (5-クロロピリジン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (ベンゾ [b]チオフェン-2-イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 -

(2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (5-メチルチオフェン-2-イル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 S*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, 5 R*) - 4 - (4-メトキシフェニル) - 5-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(+) - 1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [(3 R*, 4 S*) - 2-オキソ-4-フェニルピロリジン-3-イル] ウレア、

(±) - トランス-1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(±) - トランス-1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [4 - (4-メトキシフェニル) - 2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(±) - トランス-1 - (4-クロロフェニル) - 3 - [4 - (4-

メトキシフェニル) - 1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル
] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4
- メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4
- メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - フ
ェニルウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4
- メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フェノキシフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4
- メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3 - フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4
- メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (5 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6 - ジフルオロ - 4
- メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (p - トリル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 1 - エチル - 4 - (4 - メトキ
シフェニル) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] - 3 - (4 - フル
オロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*)
- 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 4 - (

4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(±)-トランス-1-(4-クロロフェニル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(+)-トランス-1-(4-クロロフェニル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-)-トランス-1-(4-クロロフェニル)-3-[1-(2-ヒドロキシエチル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-)-2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルアセトアミド、

(-)-2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} プロピオン酸 (異性体A)、

(-)-2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルプロピオン酸アミド (異性体A)、

(-)-2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル} プロピオン酸 (異性体B)、

(-)-2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロリジン-1-イル}-N-メチルプロピオン酸アミド (異性体B)、

(-)-2-{(3S*, 4R*)-3-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]-4-(4-メトキシフェニル)-2-オキソピロ

リジン-1-イル} -N, 2-ジメチルプロピオン酸アミド、

(-) -1- [(3 S*, 4 R*) -4- (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) -1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) -1- [(3 S*, 4 R*) -4- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) -1- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) -1- [(3 S*, 4 R*) -4- (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) -1- (2-ヒドロキシエチル) -2-オキソピロリジン-3-イル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア、

(+) -1- (4-フルオロフェニル) -3- [(3 R*, 4 S*) -1-メトキシ-4- (4-メトキシフェニル) -2-オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) -3, 5-ジフルオロ-4- { (3 R*, 4 S*) -4- [3- (4-フルオロフェニル) ウレイド] -5-オキソピロリジン-3-イル} ベンズアミド、

(-) -1- (4-フルオロフェニル) -3- [(3 S*, 4 R*, Z) -2- (メトキシイミノ) -4- (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) -1- [(3 S*, 4 R*, Z) -4- (2-フルオロ-4-メトキシフェニル) -2- (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) -1- [(3 S*, 4 R*, Z) -4- (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) -2- (メトキシイミノ) ピロリジン-3-イル] -3- (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) -1- (4-フルオロフェニル) -3- { (3 S*, 4 R*, Z) -2- [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] -4- (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル} ウレア、

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル} - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - (メチルイミノ) ピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*, Z) - 2 - (2-ヒドロキシイミノ) - 4 - (4-メトキシフェニル) ピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (3-ヒドロキシ-4-メチルフェニル) ウレア、

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - (4-フルオロ-3-ヒドロキシフェニル) ウレア、

(-) - 1 - (4-クロロ-3-ヒドロキシフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - (4-シアノフェニル) - 3 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (6-フルオロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] ウレア、

(-) - 1 - { (3 S*, 4 R*, Z) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 2 - [(2-ヒドロキシエトキシ) イミノ] ピロリジン-3-イル} - 3 - (p-トリル) ウレア、または

(-) - 1 - [(3 S*, 4 R*) - 4 - (2, 6-ジフルオロ-4-メトキシフェニル) - 1 - (2-ヒドロキシエチル) - 2 - オキソピロリジン-3-イル] - 3 - フェニルウレアである、請求項1記載の

化合物、またはその薬理学的に許容される塩。

- [請求項14] 請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。
- [請求項15] 請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するF P R L 1 作動薬。
- [請求項16] 請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩を投与する炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I Vレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害の治療又は予防方法。
- [請求項17] 炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I Vレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害の治療又は予防のための医薬を製造するための請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩の使用。
- [請求項18] 炎症性疾患、慢性気道疾患、がん、敗血症、アレルギー性症状、H I Vレトロウイルス感染、循環器障害、神経炎症、神経障害、疼痛、プリオン病、アミロイド症、免疫障害の予防または治療に使用するための、請求項1から13のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理学的に許容される塩及び薬学的に許容されうる担体を含有する医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/005933

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D207/273, A61K31/4015, A61K31/4025, A61K31/403, A61K31/42, A61K31/423, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/506, A61P9/00, A61P11/00, A61P25/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/18,		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2015 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2015 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2015		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CApplus/REGISTRY (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/071203 A1 (ALLERGAN, INC.), 16 May 2013 (16.05.2013), claims; each example & JP 2014-533282 A & US 2013/0123215 A1 & EP 2776403 A1 & AU 2012335039 A & CA 2855390 A	1-15, 17-18
A	WO 2012/109544 A1 (ALLERGAN, INC.), 16 August 2012 (16.08.2012), claims; example 7; tables 6 to 9 & US 2013/0338187 A1 & US 2012/0208842 A1 & EP 2673263 A1 & CA 2827005 A & AU 2012214265 A	1-15, 17-18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 05 January 2015 (05.01.15)		Date of mailing of the international search report 13 January 2015 (13.01.15)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/005933

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BURLI R. W. et al., Potent hFPRL1(ALXR) agonists as potential anti-inflammatory agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, p.3713-8, Scheme 1-2, Table 1-3 compd 24-58, Figure 1-2	1-15, 17-18
A	CILIBRIZZI A. et al., 6-Methyl-2,4-Disubstituted Pyridazin-3(2H)-ones: A Novel Class of Small-Molecule Agonists for Formyl Peptide Receptors, Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol.52, No.16, p.5044-57, Figure 1 Compd 2, Table 1 compd 6a-c, 7, 19a, 25a	1-15, 17-18
A	WO 2010/032856 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 25 March 2010 (25.03.2010), claims; examples 65, 69, 72 & US 2011/0178060 A1 & JP 5580741 B & EP 2336105 A1	1-15, 17-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/005933

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 16
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 16 pertains to a method for treatment of the human body or animal body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/005933

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

C07D207/273(2006.01)i, A61K31/4015(2006.01)i, A61K31/4025(2006.01)i, A61K31/403(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D209/54(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D409/04(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P35/00, A61P37/08, A61P43/00, C07D209/54, C07D401/04, C07D401/12, C07D403/12,

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D207/273, A61K31/4015, A61K31/4025, A61K31/403, A61K31/42, A61K31/423, A61K31/427, A61K31/428, A61K31/4439, A61K31/497, A61K31/506, A61P9/00, A61P11/00, A61P25/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P31/04, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/08, A61P43/00, C07D209/54, C07D401/04, C07D401/12, C07D403/12,			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 5 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 5 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 5 年			
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY(STN), JSTplus/JMEDplus/JST7580(JDreamIII)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
A	WO 2013/071203 A1 (ALLERGAN, INC.) 2013.05.16, 特許請求の範囲, 各実施例 & JP 2014-533282 A & US 2013/0123215 A1 & EP 2776403 A1 & AU 2012335039 A & CA 2855390 A	1-15, 17-18	
A	WO 2012/109544 A1 (ALLERGAN, INC.) 2012.08.16, 特許請求の範囲, Example 7, Table 6-9 & US 2013/0338187 A1 & US 2012/0208842 A1 & EP 2673263 A1 & CA 2827005 A & AU 2012214265 A	1-15, 17-18	
☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願		の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 0 5 . 0 1 . 2 0 1 5		国際調査報告の発送日 1 3 . 0 1 . 2 0 1 5	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官（権限のある職員） 清水 紀子 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 4 6 6 9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	BURLI R. W. et al., Potent hFPRL1(ALXR) agonists as potential anti-inflammatory agents, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2006, Vol.16, p.3713-8, Scheme 1-2, Table 1-3 compd 24-58, Figure 1-2	1-15, 17-18
A	CILIBRIZZI A. et al., 6-Methyl-2,4-Disubstituted Pyridazin-3(2H)-ones: A Novel Class of Small-Molecule Agonists for Formyl Peptide Receptors, Journal of Medicinal Chemistry, 2009, Vol.52, No.16, p.5044-57, Figure 1 Compd 2, Table 1 compd 6a-c, 7, 19a, 25a	1-15, 17-18
A	WO 2010/032856 A1 (武田薬品工業株式会社) 2010.03.25, 特許請求の範囲, 実施例 65, 69, 72 等 & US 2011/0178060 A1 & JP 5580741 B & EP 2336105 A1	1-15, 17-18

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 16 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項16は、治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

発明の属する分野の分類

C07D207/273(2006.01)i, A61K31/4015(2006.01)i, A61K31/4025(2006.01)i,
A61K31/403(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i, A61K31/423(2006.01)i,
A61K31/427(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i,
A61K31/497(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/04(2006.01)i,
A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,
C07D209/54(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D403/12(2006.01)i, C07D405/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,
C07D409/04(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,
C07D417/12(2006.01)i, C12N15/09(2006.01)n