

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4947406号
(P4947406)

(45) 発行日 平成24年6月6日 (2012.6.6)

(24) 登録日 平成24年3月16日 (2012.3.16)

(51) Int. Cl.

F 1

C O 7 D 205/04 (2006.01)

C O 7 D 205/04

A 6 1 K 31/397 (2006.01)

A 6 1 K 31/397

C O 7 D 207/16 (2006.01)

C O 7 D 207/16

A 6 1 K 31/401 (2006.01)

A 6 1 K 31/401

C O 7 D 211/60 (2006.01)

C O 7 D 211/60

請求項の数 19 (全 135 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2005-513544 (P2005-513544)
 (86) (22) 出願日 平成16年8月27日 (2004.8.27)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2004/012768
 (87) 国際公開番号 W02005/020882
 (87) 国際公開日 平成17年3月10日 (2005.3.10)
 審査請求日 平成19年8月20日 (2007.8.20)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-306088 (P2003-306088)
 (32) 優先日 平成15年8月29日 (2003.8.29)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-110573 (P2004-110573)
 (32) 優先日 平成16年4月2日 (2004.4.2)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-169958 (P2004-169958)
 (32) 優先日 平成16年6月8日 (2004.6.8)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000185983
 小野薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
 (74) 代理人 100081086
 弁理士 大冢 邦久
 (74) 代理人 100121050
 弁理士 林 篤史
 (72) 発明者 中出 眞嗣
 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品
 工業株式会社内
 (72) 発明者 水野 弘貴
 茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品
 工業株式会社内

最終頁に続く

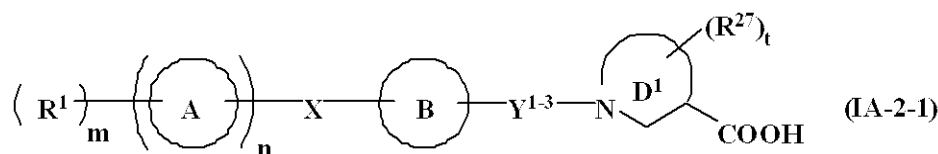
(54) 【発明の名称】 S 1 P 受容体結合能を有する化合物およびその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I A - 2 - 1)

【化 1】



〔式中、環 A は環状基を表し、環 B はさらに置換されていてもよい C 1 ～ 2 0 アルキル基、置換されていてもよい C 1 ～ 2 0 アルキルオキシ基、置換されていてもよいカルボキシ基、およびハロゲン基から選択される置換基を有していてもよいジヒドロナフタレン、インデン、または 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ベンゾ [7] フナレン環を表し、X は - CH₂ -、- (CH₂)₂ -、- (CH₂)₃ -、- (CH₂)₄ -、- (CH₂)₅ -、- (CH₂)₆ -、- (CH₂)₇ -、- (CH₂)₈ -、- CH₂ - O -、- (CH₂)₂ - O -、- (CH₂)₃ - O -、- (CH₂)₄ - O -、- (CH₂)₅ - O -、- CH = CH - CH₂ - O - または - シクロプロピレン - CH₂ - O - (ただし、各基の右側が環 B と結合するものとする。) を表し、環 D¹ は含窒素複素環を表し、Y¹⁻³ は置換されていてもよいメチレン基、置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されて

いてもよいプロペニレン基を表し、 R^{27} は水素原子、または置換基を表し、 t は0または1～5の整数を表し、 n は1を表し、 m は0または1～7の整数を表し、かつ R^1 は置換基（ m が2以上のとき複数の R^1 は同じでも異なってもよい。）を表し、 R^1 および R^{27} で示される置換基としては、置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC2～20アルケニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニル基、置換されていてもよいC1～20アルキリデン基、置換されていてもよい環状基、オキソ基、水酸基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルオキシ基、置換されていてもよい環状基で保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、チオキソ基、メルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルチオ基、置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルフィニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルホニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基、置換されていてもよいスルフィノ基、置換されていてもよいスルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいカルボニル基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいC1～20アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、ニトロ基、ニトロソ基、置換されていてもよいイミノ基、置換されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子を表すものとする。

ここで、上記「置換されていてもよい」における「置換」基は、C1～20アルキル基、C2～20アルケニル基、C2～20アルキニル基、C1～20アルキリデン基、環状基、環状基で置換されたC1～20アルキル基、オキソ基、水酸基、C1～20アルキルオキシ基、C2～20アルケニルオキシ基、C2～20アルキニルオキシ基、環状基で保護されていてもよい水酸基、C1～20アシルオキシ基、チオキソ基、メルカプト基、C1～20アルキルチオ基、C2～20アルケニルチオ基、C2～20アルキニルチオ基、環状基で置換されたメルカプト基、C1～20アルキルスルフィニル基、C2～20アルケニルスルフィニル基、C2～20アルキニルスルフィニル基、環状基で置換されたスルフィニル基、C1～20アルキルスルホニル基、C2～20アルケニルスルホニル基、C2～20アルキニルスルホニル基、環状基で置換されたスルホニル基、環状基で置換されたC1～20アルキルスルホニル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、カルボキシ基、C1～20アシル基、環状基で置換されたC1～20アシル基、環状基で置換されたカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミジノ基、ニトロ基、ニトロソ基、イミノ基、アミノ基、ハロゲン原子を表す。］で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのカルボキシ基がエステル化された化合物。

【請求項2】

環AがC3～15の炭素環である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

環Aがベンゼン、インダン、インデンまたはナフタレン環である請求項1記載の化合物。

【請求項4】

R^1 で示される置換基がハロゲン原子、置換されていてもよいC1～20アルキル基、または置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基である請求項1記載の化合物。

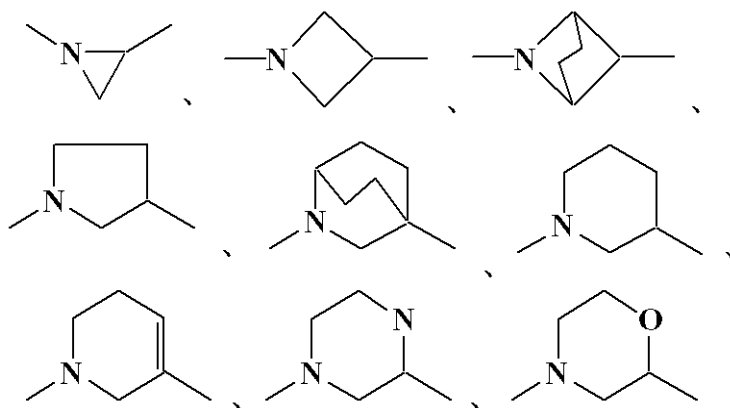
【請求項5】

R^1 で示される置換基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基である請求項4記載の化合物。

【請求項 6】

環 D¹ で示される含窒素複素環が

【化 2】



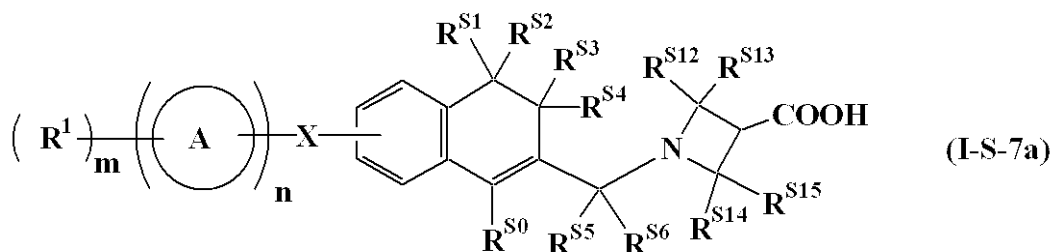
10

から選択される環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

一般式 (I-S-7a)

【化 3】



20

[式中、R^{S0}、R^{S1}、R^{S2}、R^{S3}、R^{S4}、R^{S5}およびR^{S6}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、R^{S12}、R^{S13}、R^{S14}およびR^{S15}はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表す。]

30

で示される請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

(11) 1- { [1-メチル-6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸、(14) 1-(6-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル)-3-アゼチジンカルボン酸、および(15) 1-(6-[3-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニルメチル)-3-アゼチジンカルボン酸である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

請求項 1 記載の一般式 (IA-2-1) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのカルボキシ基がエステル化された化合物を含有してなる医薬組成物。

40

【請求項 10】

S1P受容体結合剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 11】

EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤である請求項 10 記載の医薬組成物。

【請求項 12】

EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤がEDG-1アゴニスト作用を有していてもよいEDG-6アゴニストである請求項 11 記載の医薬組成物。

50

【請求項 13】

E D G - 1 および／または E D G - 6 が関与する疾患の予防および／または治療剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 14】

E D G - 1 および／または E D G - 6 が関与する疾患が移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患である請求項 13 記載の医薬組成物。

【請求項 15】

E D G - 1 および／または E D G - 6 が関与する疾患が腎臓、肝臓、心臓、肺、皮膚移植片、角膜、骨、骨髄細胞および／または臍島細胞の移植に対する拒絶反応、膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、自己免疫性糖尿病、肺線維症、アトピー性皮膚炎および／または喘息である請求項 13 記載の医薬組成物。

10

【請求項 16】

免疫抑制剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 17】

リンパ球減少作用剤である請求項 9 記載の医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 記載の一般式 (I A - 2 - 1) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのカルボキシ基がエステル化された化合物と、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T 細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウィルス薬および抗真菌薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医薬。

20

【請求項 19】

免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤を製造するための、請求項 1 記載の一般式 (I A - 2 - 1) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのカルボキシ基がエステル化された化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸（以下、S 1 P と略記することがある。）受容体結合能を有する化合物およびそれらを有効成分として含有する医薬に関する。

30

【0002】

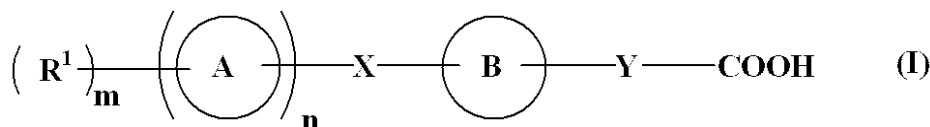
さらに詳しく言えば、本発明は

(1) S 1 P 受容体（特に E D G - 6、好ましくは E D G - 1 および E D G - 6）結合能を有する化合物、

(2) それらを有効成分として含有する医薬、

(3) 一般式 (I)

【化 1】



40

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩、ならびに

(4) 一般式 (I) で示される化合物、そのプロドラッグおよびそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

【背景技術】

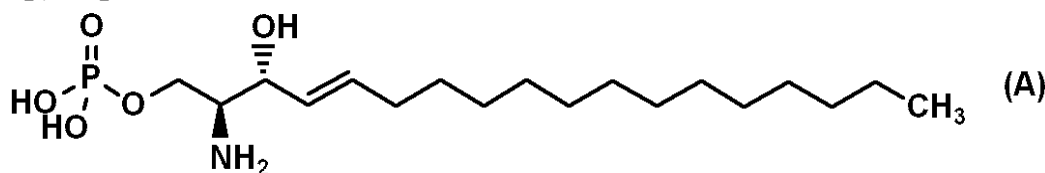
【0003】

構造式を式 (A) に示すスフィンゴシン-1-リン酸 (S 1 P) は細胞内でのスフィン

50

ゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間および細胞内のメッセンジャーとして働くことが提唱されている（バイオケミカル・ファーマコロジー（Biochem. Pharm.）, 58, 201（1999））。

【化 2】



【0004】

10

S 1 P の受容体としては、G タンパク共役型受容体の E D G - 1 とその類縁分子である E D G - 3、E D G - 5、E D G - 6 および E D G - 8（それぞれ S 1 P₁、S 1 P₃、S 1 P₂、S 1 P₄ および S 1 P₅ とも命名されている。）が知られており、これらは、リゾホスファチジン酸（L P A）受容体である E D G - 2、E D G - 4 および E D G - 7 とあわせて E D G 受容体ファミリーと呼ばれている。S 1 P 受容体は S 1 P と結合し、同受容体にカップリングした G タンパクを介して細胞内にシグナルを伝える。S 1 P 受容体に結合しうる G タンパクとしては G_s、G_i、G_q、G_{12/13} 等が知られており、同受容体は細胞増殖亢進作用、細胞増殖抑制作用、細胞遊走作用、細胞遊走抑制作用等の応答に関与すると考えられている。

【0005】

20

S 1 P の生物学的作用として、インビトロ（in vitro）実験では平滑筋細胞や癌細胞の運動抑制作用、血小板凝集作用、細胞遊走促進作用、細胞遊走抑制作用等が、またインビボ（in vivo）実験では血圧調節作用、血管新生促進作用、腎血流減少作用、肺線維化抑制作用、リンパ球のリンパ器官へのホーミング促進作用等が知られている。このような様々な生理作用は、細胞膜に存在する S 1 P 受容体を介して起こると考えられているが、実際に S 1 P 受容体のどのサブタイプを介して引き起こされているのかは、一部を除いてほとんど明らかにされていなかった。

【0006】

近年、E D G - 1 のノックアウトマウスの研究から、S 1 P の血管新生作用が E D G - 1 を介している可能性が強く示唆された（Yujing Liu ら、ザ・ジャーナル・オブ・クリニカル・インベスティゲーション（J. Clin. Invest.）, 106, 951（2000））。したがって、E D G - 1 アゴニストは血管形成不全からくる疾患の治療薬として用いられる可能性がある。例えば、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、バジュー病、糖尿病性ニューロパチー等の末梢動脈疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤あるいは敗血症、血管炎、腎炎、肺炎等の炎症性疾患、各臓器の虚血性異常、血液透過性亢進異常からくる各種浮腫性疾患、例えば、心筋梗塞症、脳梗塞、狭心症、D I C（Disseminated intravascular coagulation：汎発性血管内凝固症）、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全等の予防および／または治療薬として利用できる。また、角膜、皮膚、消化器等の創傷治療の亢進薬、例えば、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病の予防および／または治療薬としても利用できる。その他、各種臓器移植に伴う術前、術後および／または予後の血管賦活薬、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器の生着促進薬としても利用できる。

30

40

【0007】

一方、E D G - 6 は、他の E D G 受容体とは異なり、脾臓、白血球、リンパ腺、胸腺、骨髄、肺等のリンパ系および造血系の細胞および組織に局在して強く発現しており、炎症過程あるいは免疫系における S 1 P の作用に深く関わっている可能性が示唆された（バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ（Biochem. Biophys. Res. Commun.）, 268, 583（2000））。

【0008】

また、E D G - 6 ポリペプチドあるいはそのホモログが、免疫調節作用、抗炎症作用等

50

に關与する可能性があり、それらが、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、關節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の治療に利用できる可能性が知られている。

【0009】

したがって、EDG-6に作用する薬剤は、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、關節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用であると考えられる。

10

【0010】

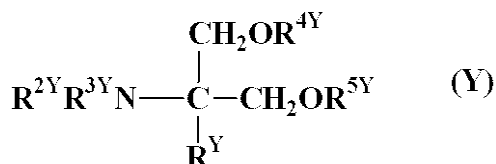
ところで、2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]-1,3-プロパンジオール 塩酸塩(CAS登録番号:162359-56-0、以下、FTY720と略記する。)はスフィンゴシンに類似した構造をしており、免疫抑制作用を有することが知られているが、長らくその標的分子は不明であった。最近になって、FTY720は生体内でリン酸化を受け、S1P受容体に結合することが明らかになった(サイエンス(Science), 296, 346 (2002)およびザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー(J. Biol. Chem.), 277, 21453 (2002)参照)。詳細な検討の結果、FTY720のリン酸化体は前記S1P受容体のうち、EDG-1、EDG-3、EDG-6およびEDG-8といった複数のサブタイプに結合することが明らかになった。

20

【0011】

このFTY720は、一般式(Y)

【化3】



[式中、R^Yは置換基を有していてもよい直鎖あるいは分枝鎖状の炭素鎖、置換基を有していてもよいアシルまたは置換基を有していてもよいシクロアルキル基等を、R^{2Y}、R^{3Y}、R^{4Y}およびR^{5Y}は同一または異なってそれぞれ水素原子、アルキル基、アラルキル基、アシル基またはアルコキシカルボニル基を表す(必要な部分のみ抜粋)。]で示される2-アミノ-1,3-プロパンジオール化合物の一つであり、それらが免疫抑制剤として有用であることが開示されている(W094/008943号パンフレット参照)。

30

【0012】

現在、FTY720はヒトで腎移植を対象とした臨床試験が行われ、急性拒絶反応発現率を有意に低下させる作用を持つことが発表された。FTY720は主作用として末梢血中のリンパ球数を減少させるが、リンパ球の増殖、活性化、記憶機能およびウイルス感染時における異物認識機能に対しては抑制作用を示さないことが分かり、臓器移植に対する拒絶反応をはじめとする疾患の治療においてFTY720は有用であることが示唆された。

40

【0013】

しかしながら、FTY720は、投与後に徐脈が認められるとの副作用も報告されており(ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ソサイエティ・オブ・ネフロロジー(J. Am. Soc. Nephrol.), 13, 1073 (2002))、使用にあたっては十分な注意が必要である。そこで、高い効果を示しかつ副作用の少ない安全性の高い薬剤が求められている。

【0014】

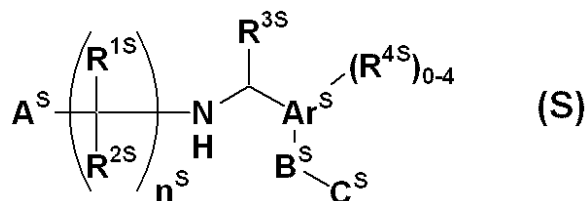
近年、EDG-1アゴニストが免疫抑制剤として有用であることが報告されたが、EDG-6アゴニストまたはアンタゴニストが免疫抑制剤として有用であるとの記載は全くない(W003/061567号パンフレット参照)。

50

【0015】

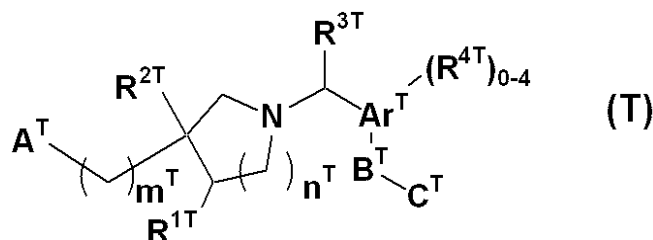
また、一般式 (S)

【化4】



[式中、 Ar^S はフェニル基またはナフチル基を表し、 A^S はカルボキシル基等を表し、 n^S は2、3または4を表し、 R^{1S} および R^{2S} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～6アルキル基または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表し、 R^{3S} は水素原子、または1～3個のヒドロキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、それぞれの R^{4S} は独立してヒドロキシ基、ハロゲン原子、カルボキシル基等を表し、 C^S はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェニル基等を表すかまたは存在しないものとし、 B^S はフェニル基、C5～16アルキル基等を表す(必要な部分のみ抜粋)。]で示される化合物、その薬学的に許容される塩およびその水和物、および一般式 (T)

【化5】

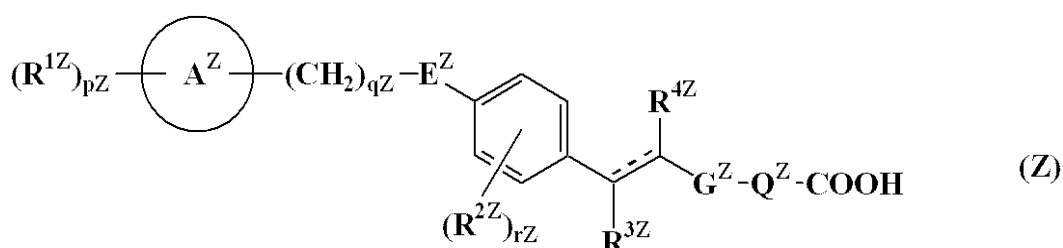


[式中、 Ar^T はフェニル基またはナフチル基を表し、 A^T はカルボキシル基等を表し、 m^T は0または1を表し、 n^T は0または1を表し、 R^{1T} および R^{2T} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基またはフェニル基等を表し、 R^{3T} は水素原子、またはヒドロキシ基またはハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基等を表し、それぞれの R^{4T} はハロゲン原子、C1～4アルキル基またはC1～3アルコキシ基等を表し、 C^T はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、フェニル基等を表すか、または存在しないものとし、 B^T はフェニル基、C5～16アルキル基等を表す(必要な部分のみ抜粋)。]で示される化合物、その薬学的に許容される塩およびその水和物がEDG-1アゴニストとして有用であることが開示されている(W003/062248号パンフレットおよびW003/062252号パンフレット参照)。

【0016】

また、一般式 (Z)

【化6】



[式中、 R^{1Z} はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 A^Z 環はC5～7の単環炭素環、または1～2個の窒

10

20

30

40

50

素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環ヘテロ環を表し、 E^Z は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6Z}-$ を表し（基中、 R^{6Z} は水素原子またはC1～8アルキル基を表す。）、 R^{2Z} はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 R^{3Z} は水素原子またはC1～8アルキル基を表し、 R^{4Z} は水素原子またはC1～8アルキル基を表すか、 R^{2Z} と R^{4Z} は一緒になって $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、 G^Z は $-CONR^{7Z}-$ 、 $-NR^{7Z}CO-$ 、 $-SO_2NR^{7Z}-$ 、 $-NR^{7Z}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7Z}-$ または $-NR^{7Z}CH_2-$ を表し（基中、 R^{7Z} は水素原子、C1～8アルキル基等を表す。）、 Q^Z はC1～4アルキレン基等を表し、 p^Z は0または1～5の整数を表し、 q^Z は4～6の整数を表し、 r^Z は0または1～4の整数を表し、

10

【化7】

は一重結合または二重結合を表す。]で示されるカルボン酸誘導体、それらのプロドラッグ体またはそれらの非毒性塩がEDG-1アゴニストとして知られている（W002/092068号パンフレット参照）。

【発明の開示】

【0017】

免疫抑制剤は、炎症性疾患、アレルギー疾患および／または移植に対する拒絶反応の予防および／または治療に有用である。しかしながら、現在多く用いられている免疫抑制剤は、かなりの頻度で重篤な副作用が発現することが知られており、しかも短時間で効果が減弱するものが多い。前記したFTY720も代謝酵素の影響が懸念され、また実際に臨床で用いた際に徐脈等の副作用も報告されている。そこで、薬理効果が長時間持続し、副作用の少ない、安全で、かつ代謝酵素に影響されない薬剤が切望されている。

20

【0018】

本発明者らは、医薬として有用なスフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体について鋭意研究を行ったところ、意外にも本発明化合物がEDG-6に対して強い結合能を示すことを見出した。また本発明化合物の一部は強いEDG-1アゴニスト作用をも有することを見出した。さらにこれらのEDG-6に結合する本発明化合物、とりわけEDG-1アゴニスト活性をも有する本発明化合物が末梢血中のリンパ球を減少させ、免疫抑制作用を発現することもあわせて見出した。また驚くべきことにこれらの本発明化合物の薬理活性が長時間持続することも見出し、本発明を完成した。

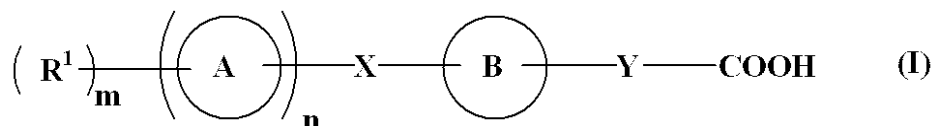
30

【0019】

本発明は、

1. 一般式(I)

【化8】



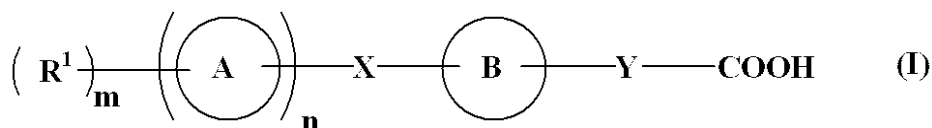
[式中、環Aは環状基を表し、環Bはさらに置換基を有していてもよい環状基を表し、Xは結合手またはスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒にあって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し、Yは結合手またはスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒にあって、置換基を有していてもよい環を形成してもよい主鎖の原子数1～10のスペーサーを表し、nは0または1を表し、nが0の場合、mは1を表し、かつ R^1 は水素原子または置換基を表し、nが1の場合、mは0または1～7の整数を表し、かつ R^1 は置換基（mが2以上のとき複数の R^1 は同じでも異なってもよい。）を表すものとする。]で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグ、

40

2. 一般式(I)

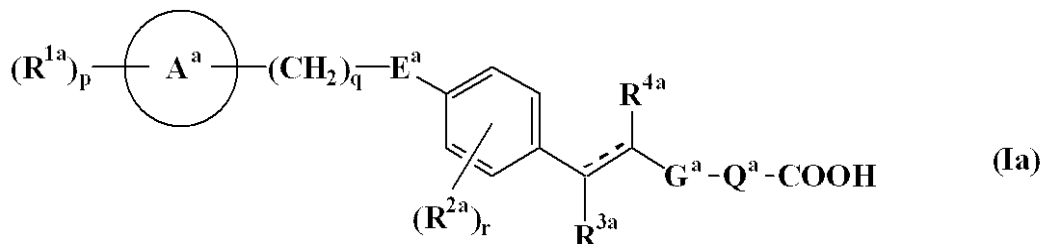
【化9】

50



[式中、すべての記号は前項1記載の記号と同じ意味を表す。ただし一般式 (I a)]

【化10】

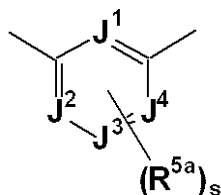


10

(式中、 R^{1a} はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 A^a 環はC5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表し、 E^a は $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ を表し(基中、 R^{6a} は、水素原子またはC1～8アルキル基を表す。)、 R^{2a} はC1～8アルキル基、C1～8アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基またはトリフルオロメチル基を表し、 R^{3a} は水素原子またはC1～8アルキル基を表し、 R^{4a} は水素原子またはC1～8アルキル基を表すか、 R^{2a} と R^{4a} は一緒になって、 $-CH_2CH_2-$ または $-CH=CH-$ を表し、 G^a は $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-SO_2NR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ を表し(基中、 R^{7a} は水素原子、C1～8アルキル基、Cyc1またはCyc1によって置換されたC1～8アルキル基を表し、Cyc1はC5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を表す。)、 Q^a はC1～4アルキレン基または

20

【化11】



30

基を表し、 J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 はそれぞれ独立して炭素原子または窒素原子を表し(ただし、窒素原子は2個以下である。)、 R^{5a} は(1)C1～8アルキル基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)トリフルオロメチル基、(6)トリフルオロメトキシ基、(7)フェニル基、(8)テトラゾリル基、(9) $-OR^{9a}$ 基、(10) $-SR^{10a}$ 基、(11) $-COOR^{11a}$ 基、(12) $-NR^{12a}R^{13a}$ 基、(13) $-CONR^{14a}R^{15a}$ 基、(14) $-SO_2NR^{16a}R^{17a}$ 基、(15) $-NR^{18a}COR^{19a}$ 基、(16) $-NR^{20a}SO_2R^{21a}$ 基、(17) $-SO_2R^{22a}$ 基、または(18) $-OP(O)(OR^{23a})_2$ 基を表し(基中、 $R^{9a} \sim R^{18a}$ 、 R^{20a} および R^{23a} はそれぞれ独立して、水素原子、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表すか、 R^{12a} と R^{13a} 、 R^{14a} と R^{15a} 、 R^{16a} と R^{17a} はそれらが結合する窒素原子と一緒に、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環(この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基またはアミノ基によって置換されていてもよい。)を表し、 R^{19a} および R^{21a} はそれぞれ独立して、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表し、 R^{22a} は水酸基、C1～8アルキル基、Cyc2またはCyc2によって置換されたC1～8アルキル基を表し、Cyc2はC5～7の単環式炭素環、または1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素

40

50

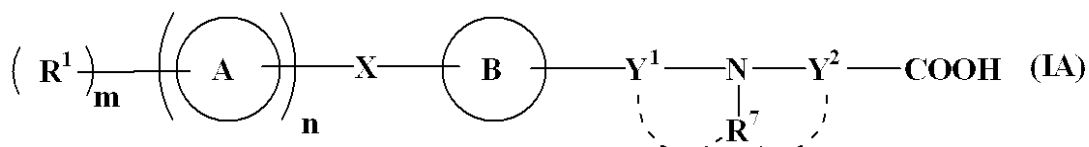
環を表す。) 、 p は 0 または 1 ～ 5 の整数を表し、 q は 4 ～ 6 の整数を表し、 r は 0 または 1 ～ 4 の整数を表し、 s は 0 または 1 ～ 4 の整数を表し、

【化 1 2】

は一重結合または二重結合を表す。) で示される化合物を除く。] で示される前項 1 記載の化合物、

3. 一般式 (I A)

【化 1 3】

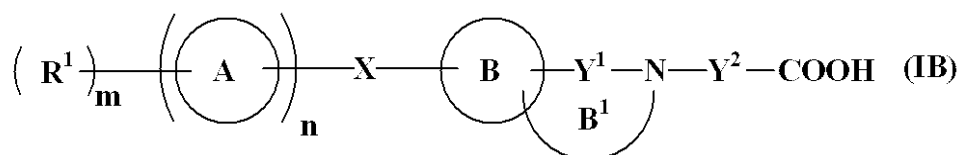


10

[式中、Y¹およびY²は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数 1 ～ 9 のスペーサーを表し (ただし、Y¹とY²の主鎖の原子数の総数は 9 を超えないものとする。) 、 R⁷は水素原子または置換基を表すか、Y¹および/またはY²で示されるスペーサーの原子 1 つと一緒に、置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、その他の記号は前項 1 記載の記号と同じ意味を表す。] で示される前項 2 記載の化合物、

4. 一般式 (I B)

【化 1 4】



20

[式中、環B¹はYで示されるスペーサーの窒素原子 1 つが環Bの置換基およびY¹と一緒に形成する置換基を有していてもよい含窒素複素環を表し、その他の記号は前項 1 および 3 記載の記号と同じ意味を表す。] で示される前項 2 記載の化合物、

30

5. 環Aがベンゼン、インダン、インデンまたはナフタレン環である前項 2 記載の化合物、

6. 環Bが置換基を有していてもよいC 5 ～ 1 2 の単環または二環式炭素環である前項 2 記載の化合物、

7. 環Bが置換基を有していてもよいベンゼンまたはナフタレン環である前項 6 記載の化合物、

8. 環Bが置換基を有していてもよい、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい 5 ～ 1 2 員の単環または二環式複素環である前項 2 記載の化合物、

9. 環Bが置換基を有していてもよいジヒドロナフタレン、インデン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン、ピリジン、インドール、クロメン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキサピン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリンまたはテトラヒドロベンゾアゼピン環である前項 2 記載の化合物、

40

10. 環B¹で示される含窒素複素環がピロール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロールまたはテトラヒドロアゼピン環である前項 4 記載の化合物、

11. Xが置換されていてもよいC 1 ～ 8 アルキレン基、置換されていてもよいC 2 ～ 8 アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子、-CO-、-O-、置換されていてもよいC 3 ～ 6 シクロアルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基からなる群より選ばれる 1 ～ 4 個の組み合わせからなる、主鎖の原子数 1 ～ 8 の二価基である前項 2 記載の化合物、

50

12. Xが置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-(\text{CH}_2)_6-$ 、 $-(\text{CH}_2)_7-$ 、 $-(\text{CH}_2)_8-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_4-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_5-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{O}-$ または $-\text{シクロプロピレン}-\text{CH}_2-\text{O}-$ （ただし、各基の右側が環Bと結合するものとする。）である前項11記載の化合物、

13. Yが置換されていてもよいC1～10アルキレン基、置換されていてもよいC2～10アルケニレン基、置換されていてもよいC2～10アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、置換されていてもよいフェニレン基、 $-(\text{置換されていてもよいアジリジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいアゼチジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいピロリジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいピペリジン})-$ 、 $-(\text{置換されていてもよいピペラジン})-$ および $-(\text{置換されていてもよいテトラヒドロピリジン})-$ 基からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～10の二価基である前項2記載の化合物、

10

14. Yが置換されていてもよい $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONHCH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CONH}-(\text{m-フェニレン})-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^{\text{Y1}}-\text{CH}_2-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^{\text{Y1}}-\text{CH}_2-(\text{アゼチジン})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-(\text{ピペリジン})-$ または $-\text{CR}^{\text{Y1}}=\text{CH}-\text{CH}_2-(\text{ピペリジン})-$ （基中、 R^{Y1} は水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、各基の右側が環Bと結合するものとする。）である前項13記載の化合物、

20

15. Y^1 が置換されていてもよいC1～3アルキレン基および $-\text{CO}-$ からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1～4の二価基である前項3記載の化合物、

16. Y^1 が置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-\text{CO}-$ 、 $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{CH}_2)_3-$ である前項15記載の化合物、

17. Y^2 が置換されていてもよいC1～3アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基からなる群より選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～5の二価基である前項3記載の化合物、

30

18. Y^2 が置換されていてもよい $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ または $-(\text{m-フェニレン})-$ である前項17記載の化合物、

19. R^1 で示される置換基がハロゲン原子、置換されていてもよいC1～20アルキル基、または置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基である前項2記載の化合物、

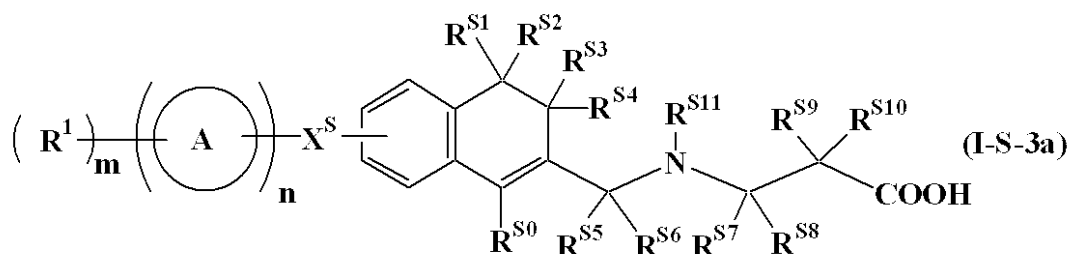
20. R^1 で示される置換基がフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基である前項19記載の化合物、

21. R^7 が水素原子または置換されていてもよいC1～20アルキル基である前項3記載の化合物、

40

22. 一般式(I-S-3a)

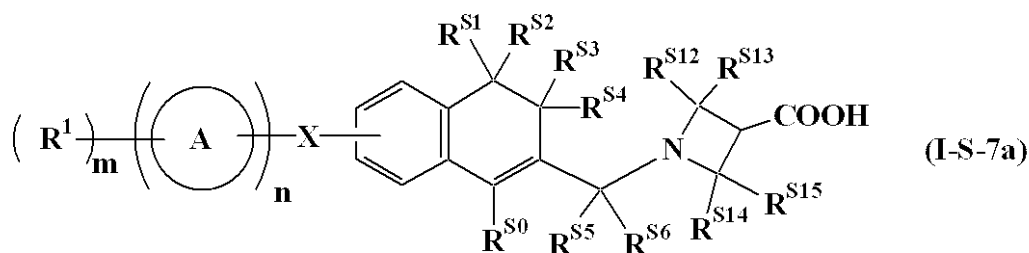
【化15】



[式中、 X^S は前項1記載のXと同じ意味を表し(ただし X^S は $-(CH_2)_q-E^a-$ を表さないものとする。)、 R^{S0} 、 R^{S1} 、 R^{S2} 、 R^{S3} 、 R^{S4} 、 R^{S5} 、 R^{S6} 、 R^{S7} 、 R^{S8} 、 R^{S9} 、 R^{S10} および R^{S11} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 E^a 、 q およびその他の記号は前項1および2記載の記号と同じ意味を表す。] または一般式(I-S-7a)

10

【化16】



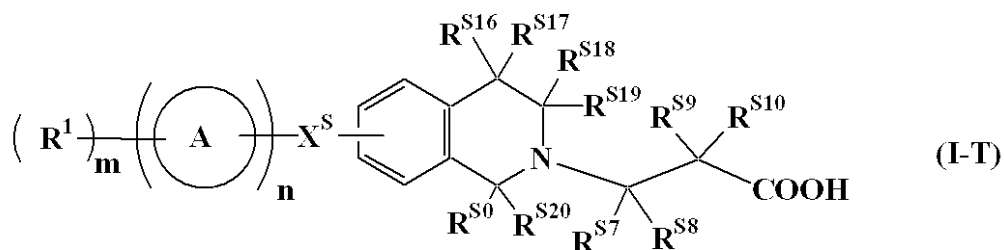
20

[式中、 R^{S0} 、 R^{S1} 、 R^{S2} 、 R^{S3} 、 R^{S4} 、 R^{S5} および R^{S6} はそれぞれ前記と同じ意味を表し、 R^{S12} 、 R^{S13} 、 R^{S14} および R^{S15} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、 E^a 、 q およびその他の記号は前項1および2記載の記号と同じ意味を表す。] で示される前項2記載の化合物、

23. 一般式(I-T)

【化17】

30

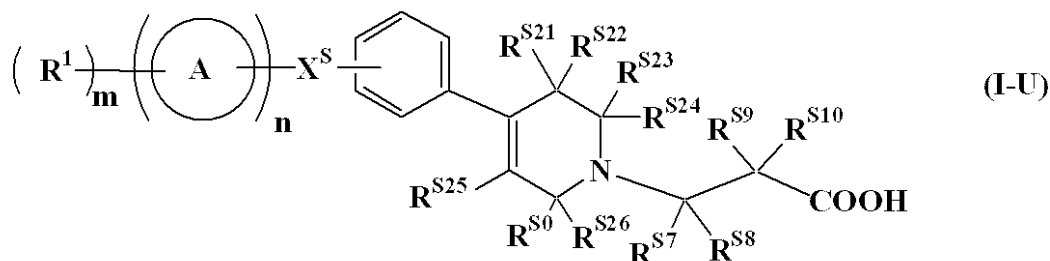


[式中、 R^{S16} 、 R^{S17} 、 R^{S18} 、 R^{S19} および R^{S20} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、その他の記号は前項1、2および22記載の記号と同じ意味を表す。] で示される前項2記載の化合物、

40

24. 一般式(I-U)

【化18】



[式中、 R^{S21} 、 R^{S22} 、 R^{S23} 、 R^{S24} 、 R^{S25} および R^{S26} はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、または1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～4アルキル基を表し、その他の記号は前項1、2および22記載の記号と同じ意味を表す。]で示される前項2記載の化合物、

25. (1) N- { (2E) - 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2 - エニル } - β - アラニン、(2) N- { [6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] メチル } - β - アラニン、(3) 1 - { [6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] メチル } アゼチジン - 3 - カルボン酸、(4) 1 - { [6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] メチル } ピペリジン - 4 - カルボン酸、(5) N- { (2E) - 3 - [2 - メチル - 4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロパー 2 - エニル } - β - アラニン、(6) 1 - { (2E) - 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] - 2 - プロペニル } ピペリジン - 4 - カルボン酸、(7) 1 - { (2E) - 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] - 2 - プロペニル } アゼチジン - 3 - カルボン酸、(8) N- { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } - β - アラニン、(9) 3 - ({ (2E) - 3 - [4 - (3 - フェニルプロピル) フェニル] - 2 - ブテニル } アミノ) プロパン酸、(10) 3 - ({ (2E) - 3 - [4 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) - 2 - メチルフェニル] - 2 - プロペニル } アミノ) プロパン酸、(11) 1 - { [1 - メチル - 6 - (4 - フェニルブトキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル] メチル } - 3 - アゼチジニカルボン酸、(12) N- { [1 - (5 - フェニルペンチル) - 1 H - インドール - 5 - イル] メチル } - β - アラニン、(13) 3 - [4 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] - 3, 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - イル] プロパン酸、(14) 1 - (6 - [3 - (4 - クロロフェニル) プロポキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニルメチル) - 3 - アゼチジニカルボン酸および(15) 1 - (6 - [3 - (4 - フルオロフェニル) プロポキシ] - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニルメチル) - 3 - アゼチジニカルボン酸である前項2記載の化合物、

26. (1) N- ((2E) - 3 - { 2 - メチル - 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル } プロパー 2 - エニル) - β - アラニン、(2) N- ((2E) - 3 - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニル } - 2 - プロペニル) - β - アラニンまたは(3) 3 - ({ [1 - メチル - 6 - (4 - フェニルブトキシ) - 3, 4 - ジヒドロ - 2 - ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸である前項1記載の化合物、

27. 前項1記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

28. S1P受容体結合剤である前項27記載の医薬組成物、

29. EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤である前項28記載の医薬組成物、

30. EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合剤がEDG-1アゴニスト作用を有していてもよいEDG-6アゴニストである前項29記載の医薬組成物、

31. EDG-1および／またはEDG-6が関与する疾患の予防および／または治療剤である前項27記載の医薬組成物、

32. EDG-1および／またはEDG-6が関与する疾患が移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患である前項31記載の医薬組成物、

33. EDG-1および／またはEDG-6が関与する疾患が腎臓、肝臓、心臓、肺、皮

10

20

30

40

50

膚移植片、角膜、骨、骨髓細胞および／または膵島細胞の移植に対する拒絶反応、膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、自己免疫性糖尿病、肺線維症、アトピー性皮膚炎および／または喘息である前記 3 1 記載の医薬組成物、

3 4. 免疫抑制剤である前項 2 7 記載の医薬組成物、

3 5. リンパ球減少作用剤である前項 2 7 記載の医薬組成物、

3 6. (1) 2- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 酢酸、(2) 3- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] プロパン酸、(3) 3- [2- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) エチルアミノ] プロパン酸、(4) 2- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸、(5) 2- [N-メチル-3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロピルアミノ] 酢酸、(6) N- ((2E)-3- {2-メチル-4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロパー-2-エニル) -β-アラニン、(7) N- ((2E)-3- {4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} -2-プロペニル) -β-アラニン、(8) 3- ({ [1-メチル-6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) プロパン酸、(9) 3-カルボキシー-5- [3- (4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、または(10) 2-クロロ-5- [3- (2-フルオロ-4- (5-フェニルペンチルオキシ) フェニル) プロパノイルアミノ] 安息香酸、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグを含有してなる前項 2 8、3 1、3 4 または 3 5 記載の医薬組成物、

3 7. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグと、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウィルス薬および抗真菌薬から選ばれる 1 種または 2 種以上とを組み合わせる医薬、

3 8. EDG-1 結合能を有していてもよい EDG-6 結合能を有する化合物を含有してなる免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤、

3 9. 移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤である前項 3 8 記載の免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤

4 0. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患の予防および／または治療方法、

4 1. 前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、哺乳動物における免疫抑制および／またはリンパ球減少方法、

4 2. EDG-1 および／または EDG-6 が関与する疾患の予防および／または治療剤を製造するための、前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

4 3. 免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤を製造するための、前項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの使用、

4 4. S1P 受容体結合能を有する化合物を含有してなる医薬、

4 5. 免疫抑制剤および／またはリンパ球減少作用剤である前項 4 4 記載の医薬、

4 6. S1P 受容体が EDG-1 および EDG-6 である前項 4 5 記載の医薬、

4 7. S1P 受容体が EDG-6 である前項 4 5 記載の医薬、

4 8. EDG-1 および EDG-6 結合能を有する化合物が EDG-1 アゴニストおよび EDG-6 アゴニストである前項 4 6 記載の医薬、

4 9. EDG-6 結合能を有する化合物が EDG-6 アゴニストである前項 4 7 記載の医

10

20

30

40

50

薬、

- 50. 拒絶反応の予防および／または抑制剤である前項45記載の医薬、
- 51. 拒絶反応が移植に対する拒絶反応、T細胞介在性の拒絶反応、急性拒絶反応および／または慢性拒絶反応である前項50記載の医薬、
- 52. 移植が臓器、組織および／または細胞の移植である前項51記載の医薬、
- 53. 臓器が腎臓、肝臓、心臓および／または肺、組織が皮膚移植片、角膜および／または骨、細胞が骨髄細胞および／または臍島細胞である前項52記載の医薬、
- 54. 自己免疫性疾患および／またはアレルギー性疾患の予防および／または治療剤である前項45記載の医薬、
- 55. アレルギー性疾患がアトピー性皮膚炎である前項54記載の医薬、
- 56. リンパ球減少作用剤が二次リンパ系組織へのホーミング促進作用剤、リンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制剤またはガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用剤である前項45記載の医薬、
- 57. S1P受容体結合能を有する化合物と、代謝拮抗薬、アルキル化薬、T細胞活性化阻害薬、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質、抗ウイルス薬および抗真菌薬から選ばれる1種または2種以上とを組み合わせる医薬、および
- 58. 一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグの製造方法等に関する。

10

【0020】

20

本明細書中、「S1P」とは、スフィンゴシン-1-リン酸((2S, 3R, 4E)-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸)を表す。また、「EDG」とは、「Endothelial Differentiation Gene」を表し、EDG-1からEDG-8までを総称するという。そのうちEDG-1、EDG-3、EDG-5、EDG-6およびEDG-8(それぞれ別にS1P1、S1P3、S1P2、S1P4およびS1P5と命名されている。)をS1P受容体という。

【0021】

本明細書中、受容体結合能を有する化合物には、アゴニスト、アンタゴニストおよびインバースアゴニストが含まれる。

本明細書中、アゴニストには、フルアゴニストおよびパーシャルアゴニストが含まれる。

30

【0022】

本明細書中、EDG-6が関与する疾患としては、例えば、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患(アトピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等が挙げられる。

【0023】

本明細書中、EDG-1が関与する疾患としては、例えば、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、バジュー病、糖尿病性ニューロパチーの末梢動脈疾患、敗血症、血管炎、腎炎、肺炎、脳梗塞、心筋梗塞症、浮腫性疾患、痔核、裂肛、痔瘻等の静脈瘤、解離性大動脈瘤、DIC、胸膜炎、うっ血性心不全、多臓器不全、とこずれ、火傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、骨粗しょう症、肺線維症、間質性肺炎、慢性肝炎、肝硬変、慢性腎不全または腎糸球体硬化症等が挙げられる。またEDG-1は各種臓器移植に伴う術前、術後および／または予後の血管賦活、例えば、心移植、腎移植、皮膚移植、肝移植等における移植臓器の生着促進にも関与している。

40

【0024】

本明細書中、移植に対する拒絶反応とは、移植片を移植後、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応およびそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を表す。

50

【0025】

本明細書中、移植片とは、移植臓器（例えば、腎臓、肝臓、心臓、肺、小腸等）、移植組織（例えば、皮膚移植片（例えば、全層皮膚移植片、表皮移植片、真皮移植片、ダーヴィス移植片等）、角膜、骨、胎児組織等）または、移植細胞（例えば、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、臍島細胞、その一部であるランゲルハンス島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞等）をいう。臓器として好ましくは、腎臓、肝臓、心臓、肺が挙げられる。組織として好ましくは、皮膚移植片、角膜が挙げられる。細胞として好ましくは、骨髄細胞、臍島細胞が挙げられる。

【0026】

本明細書中、T細胞介在性とは、疾患の形成、増悪、または継続の何れかの過程にT細胞が関与していることをいう。

10

【0027】

本明細書中、自己免疫性疾患とは、例えば、膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シェーグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病（I型糖尿病）、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎および橋本病等をいう。

【0028】

本明細書中、アレルギー性疾患とは、例えば、アトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症等をいう。アレルギー性疾患として好ましくは、アトピー性皮膚炎が挙げられる。

20

【0029】

本明細書中、免疫抑制剤とは、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、各種悪性腫瘍、がん、アレルギー疾患等の予防および／または治療の目的に用いられる薬剤をいう。このような薬剤としては、代謝拮抗剤、アルキル化薬、T細胞活性化阻害薬（T細胞機能抑制薬）、カルシニューリン阻害薬、増殖シグナル阻害薬、ステロイド薬、免疫抑制に用いる抗体、その他の拒絶反応治療剤等が用いられる。

【0030】

本明細書中、リンパ球減少作用剤とは、末梢血中のリンパ球の減少、循環リンパ球の減少、リンパ球の浸潤量の減少、リンパ球の二次リンパ系組織へのホーミング促進、リンパ節からの血中へのリンパ球再循環抑制、リンパ球の核酸合成経路（ピリミジン代謝系およびプリン代謝系）の酵素阻害等の作用を有する薬剤をいう。

30

【0031】

本明細書中、二次リンパ系組織とは、リンパ節、パイエル板（腸管リンパ組織）、脾臓等をいう。

本明細書中、二次リンパ系組織へのホーミング促進作用とは、リンパ球が二次リンパ系組織へ移行するのを促進すること、リンパ球の二次リンパ系組織への隔離を増強すること、リンパ球が二次リンパ系組織中に保持されるのを延長すること等をいい、これらにより炎症部位や拒絶反応が起きている部位等からリンパ球を減少させることができる。

40

【0032】

本明細書中、ガンの治療時における末梢血リンパ球保護作用とは、ガンの治療（特に化学療法、放射線療法等）時に末梢血中のリンパ球をあらかじめ二次リンパ系組織へホーミングさせておくこと等によって、リンパ球を保護する作用をいう。本作用には移植前の抗ガン剤の大量投与時におけるリンパ球保護作用も含む。抗ガン剤を用いた化学療法等によるガンの治療時には、造血細胞の機能低下等の強い副作用がおこり易感染性になること等が知られているが、本作用によりこれらの副作用を軽減することができる。

本明細書中、「環状基」とは、例えば「炭素環」または「複素環」をいう。

【0033】

本明細書中、「炭素環」とは、例えば「C3～15の炭素環」をいう。「C3～15の

50

炭素環」には、C 3～15の単環、二環または三環式炭素環アリール、その一部または全部が飽和されている炭素環、スピロ結合した二環式炭素環および架橋した二環式炭素環が含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン、5H-ベンゾ [7] アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン、ピフェニレン、a s-インダセン、s-インダセン、アセナフチレン、アセナフテン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、スピロ [4. 4] ノナン、スピロ [4. 5] デカン、スピロ [5. 5] ウンデカン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプター2-エン、ビシクロ [2. 2. 2] オクタン、ビシクロ [2. 2. 2] オクター2-エン、アダマンタン、ノルアダマンタン環等が挙げられる。

【0034】

本明細書中、「C 5～12の単環または二環式炭素環」とは、C 5～12の単環または二環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表す。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン、シクロウンデカン、シクロドデカン、シクロトリドデカン、シクロテトラデカン、シクロペンタデカン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、シクロオクタジエン、ベンゼン、ペンタレン、パーヒドロペンタレン、アズレン、パーヒドロアズレン、インデン、パーヒドロインデン、インダン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、テトラヒドロナフタレン、パーヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン、5H-ベンゾ [7] アヌレン、ヘプタレン、パーヒドロヘプタレン環等が挙げられる。

【0035】

本明細書中、「C 5～7の単環式炭素環」とは、C 5～7の単環式炭素環アリールまたはそれらが一部または全部飽和したものを表す。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

【0036】

本明細書中、「複素環」とは、例えば「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」をいう。「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、3～15員の複素環」には、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、フタラジン、プテリジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール

ル、クロメン、ベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベン
 ズチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼ
 ピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、 β -
 カルボリン、アクリジン、フェナジン、ジベンゾフラン、キサントエン、ジベンゾチオフ
 ェン、フェノチアジン、フェノキサジン、フェノキサチン、チアンスレン、フェナント
 リジン、フェナントロリン、ペリミジン、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジ
 ン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テ
 トラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、
 ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジ
 ン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒド
 ロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パー
 ヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピ
 ン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テ
 トラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピ
 ン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオ
 ピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒド
 ロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジ
 ヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒ
 ドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、
 テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフ
 ラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジ
 ン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラ
 ヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロ
 オキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロ
 オキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾ
 リジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒ
 ドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピ
 ン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピ
 ン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロ
 ベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベ
 ンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベ
 ンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロ
 インダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒド
 ロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラ
 ジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラ
 ヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキ
 ノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、
 パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシン
 ノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピ
 ラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒ
 ドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パ
 ーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、
 ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒ
 ドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テ
 トラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロ
 アクリジン、パーヒドロアクリジン、ジヒドロジベンゾフラン、ジヒドロジベンゾチオフ
 ェン、テトラヒドロジベンゾフラン、テトラヒドロジベンゾチオフェン、パーヒドロジベ
 ンゾフラン、パーヒドロジベンゾチオフェン、ジオキサラン、ジオキサン、ジチオラン、
 ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロメン、クロマン、ベンゾジチオラ
 ン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0037】

本明細書中、「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～12員の単環または二環式複素環」とは、「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～12員の単環または二環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環」を表す。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフエン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジ

アゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、イソベンゾチオフエン、ジチアナフタレン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、クロメン、ベンゾオキセピン、ジヒドロベンゾオキセピン、ベンゾオキサゼピン、ベンゾオキサジアゼピン、ベンゾチエピン、ベンゾチアゼピン、ベンゾチアジアゼピン、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テ

トラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフエン、パーヒドロベンゾチオフエン、ジヒドロイソベンゾチオフエン、パーヒドロイソベンゾチオフエン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ベンゾオキサチアン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラ

10

20

30

40

50

ジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ベンゾジオキセパン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ジオキサインダン、ベンゾジオキサン、クロマン、ベンゾジチオラン、ベンゾジチアン環等が挙げられる。

【0038】

本明細書中、「1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環」とは、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリアルまたはそれらが一部または全部飽和したものを表す。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン（チオピラン）、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン（ジヒドロチオピラン）、テトラヒドロチアイン（テトラヒドロチオピラン）、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

【0039】

本明細書中、「それらが結合する窒素原子と一緒に形成する、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環」とは、1～2個の窒素原子と、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環アリアル、またはその一部または全部が飽和したものである。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトロヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール、ジヒドロチオジアゾール、テトラヒドロチオジアゾール、テトラヒドロオキサジアジン、テトラヒドロチアジアジン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン環等が挙げられる。

【0040】

本明細書中、「さらに置換基を有していてもよい環状基」、「置換されていてもよい環状基」および「環状基で置換された」における「環状基」とは、前記した「環状基」と同じ意味を表す。

【0041】

本明細書中、「置換基を有していてもよい」における「置換基」とは、置換基であれば特に限定されないが、例えば以下に例示する置換基が挙げられる。置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC2～20アルケニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニル基、置換されていてもよいC1～20アルキリデン基、置換されていてもよい環状基、オキシ基、水酸基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルオキシ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルオキシ基、置換されていてもよい環状基で保護されていてもよい水酸基、置換されていてもよいC1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルケニルチオ基、置換されていてもよいC2～20アルキニルチオ基、置換されていてもよい環状基で置換されたメルカプト基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルフィニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルフィニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルフィニル基、置換されていてもよいC1～20アルキルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルケニルスルホニル基、置換されていてもよいC2～20アルキニルスルホニル基、置換されていてもよい環状基で置換されたスルホニル基、置換されていてもよいスルフィノ基、置換されていてもよいスルホ基、置換されていてもよいスルファモイル基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、置換されていてもよいカルボニル基、置換されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいC1～20アシル基、置換されていてもよいカルバモイル基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、ニトロ基、ニトロソ基、置換されていてもよいイミノ基、置換されていてもよいアミノ基（置換基が2個のときは、それらが結合する窒素原子と一緒にあって、1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含む5～7員の単環式複素環を形成してもよい。（この複素環は、C1～8アルキル基、水酸基、またはアミノ基によって置換されていてもよい。））、ハロゲン原子等が挙げられる。

【0042】

本明細書中、 R^1 、 R^7 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} および R^{31} で示される「置換基」とは、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」と同じ意味を表す。

【0043】

本明細書中、「置換されていてもよい」における「置換」基としては、例えば、C1～20アルキル基、C2～20アルケニル基、C2～20アルキニル基、C1～20アルキリデン基、環状基、環状基で置換されたC1～20アルキル基、オキシ基、水酸基、C1～20アルキルオキシ基、C2～20アルケニルオキシ基、C2～20アルキニルオキシ基、環状基で保護されていてもよい水酸基、C1～20アシルオキシ基、チオキシ基、メルカプト基、C1～20アルキルチオ基、C2～20アルケニルチオ基、C2～20アルキニルチオ基、環状基で置換されたメルカプト基、C1～20アルキルスルフィニル基、

C 2～20アルケニルスルフィニル基、C 2～20アルキニルスルフィニル基、環状基で置換されたスルフィニル基、C 1～20アルキルスルホニル基、C 2～20アルケニルスルホニル基、C 2～20アルキニルスルホニル基、環状基で置換されたスルホニル基、環状基で置換されたC 1～20アルキルスルホニル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、カルボキシ基、C 1～20アシル基、環状基で置換されたC 1～20アシル基、環状基で置換されたカルボニル基、カルバモイル基、シアノ基、アミジノ基、ニトロ基、ニトロソ基、イミノ基、アミノ基、ハロゲン原子等をいい、これらは置換可能な任意の位置に、置換可能な任意の数だけ置換していてもよい。

【0044】

本明細書中、C 1～20アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、イコシル基およびそれらの異性体である。

10

【0045】

本明細書中、C 1～8アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～20アルケニル基とは、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル、ヘキサデセニル、ヘプタデセニル、オクタデセニル、ノナデセニル、イコセニル基およびそれらの異性体である。

20

【0046】

本明細書中、C 2～20アルキニル基とは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル、ウンデシニル、ドデシニル、トリデシニル、テトラデシニル、ペンタデシニル、ヘキサデシニル、ヘプタデシニル、オクタデシニル、ノナデシニル、イコシニル基およびそれらの異性体である。

【0047】

本明細書中、C 1～20アルキリデン基とは、メチリデン、エチリデン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ヘキシリデン、ヘプチリデン、オクチリデン、ノニリデン、デシリデン、ウンデシリデン、ドデシリデン、トリデシリデン、テトラデシリデン、ペンタデシリデン、ヘキサデシリデン、ヘプタデシリデン、オクタデシリデン、ノナデシリデン、イコシリデン基およびこれらの異性体である。

30

【0048】

本明細書中、C 1～20アルキルオキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ、トリデシルオキシ、テトラデシルオキシ、ペンタデシルオキシ、ヘキサデシルオキシ、ヘプタデシルオキシ、オクタデシルオキシ、ノナデシルオキシ、イコシルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0049】

本明細書中、C 1～8アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ基およびそれらの異性体である。

40

【0050】

本明細書中、C 2～20アルケニルオキシ基とは、エテニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシ、オクテニルオキシ、ノネニルオキシ、デセニルオキシ、ウンデセニルオキシ、ドデセニルオキシ、トリデセニルオキシ、テトラデセニルオキシ、ペンタデセニルオキシ、ヘキサデセニルオキシ、ヘプタデセニルオキシ、オクタデセニルオキシ、ノナデセニルオキシ、イコセニルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0051】

本明細書中、C 2～20アルキニルオキシ基とは、エチニルオキシ、プロピニルオキシ

50

、ブチニルオキシ、ペンチニルオキシ、ヘキシニルオキシ、ヘプチニルオキシ、オクチニルオキシ、ノニルオキシ、デシニルオキシ、ウンデシニルオキシ、ドデシニルオキシ、トリデシニルオキシ、テトラデシニルオキシ、ペンタデシニルオキシ、ヘキサデシニルオキシ、ヘプタデシニルオキシ、オクタデシニルオキシ、ノナデシニルオキシ、イコシニルオキシ基およびそれらの異性体である。

【0052】

本明細書中、C1～20アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオ、ウンデシルチオ、ドデシルチオ、トリデシルチオ、テトラデシルチオ、ペンタデシルチオ、ヘキサデシルチオ、ヘプタデシルチオ、オクタデシルチオ、ノナデシルチオ、イコシルチオ基およびそれらの異性体である。

10

【0053】

本明細書中、C2～20アルケニルチオ基とは、エテニルチオ、プロペニルチオ、ブテニルチオ、ペンテニルチオ、ヘキセニルチオ、ヘプテニルチオ、オクテニルチオ、ノネニルチオ、デセニルチオ、ウンデセニルチオ、ドデセニルチオ、トリデセニルチオ、テトラデセニルチオ、ペンタデセニルチオ、ヘキサデセニルチオ、ヘプタデセニルチオ、オクタデセニルチオ、ノナデセニルチオ、イコセニルチオ基およびそれらの異性体である。

【0054】

本明細書中、C2～20アルキニルチオ基とは、エチニルチオ、プロピニルチオ、ブチニルチオ、ペンチニルチオ、ヘキシニルチオ、ヘプチニルチオ、オクチニルチオ、ノニニルチオ、デシニルチオ、ウンデシニルチオ、ドデシニルチオ、トリデシニルチオ、テトラデシニルチオ、ペンタデシニルチオ、ヘキサデシニルチオ、ヘプタデシニルチオ、オクタデシニルチオ、ノナデシニルチオ、イコシニルチオ基およびそれらの異性体である。

20

【0055】

本明細書中、C1～20アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル、ヘプチルスルフィニル、オクチルスルフィニル、ノニルスルフィニル、デシルスルフィニル、ウンデシルスルフィニル、ドデシルスルフィニル、トリデシルスルフィニル、テトラデシルスルフィニル、ペンタデシルスルフィニル、ヘキサデシルスルフィニル、ヘプタデシルスルフィニル、オクタデシルスルフィニル、ノナデシルスルフィニル、イコシルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

30

【0056】

本明細書中、C2～20アルケニルスルフィニル基とは、エテニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル、ブテニルスルフィニル、ペンテニルスルフィニル、ヘキセニルスルフィニル、ヘプテニルスルフィニル、オクテニルスルフィニル、ノネニルスルフィニル、デセニルスルフィニル、ウンデセニルスルフィニル、ドデセニルスルフィニル、トリデセニルスルフィニル、テトラデセニルスルフィニル、ペンタデセニルスルフィニル、ヘキサデセニルスルフィニル、ヘプタデセニルスルフィニル、オクタデセニルスルフィニル、ノナデセニルスルフィニル、イコセニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

【0057】

本明細書中、C2～20アルキニルスルフィニル基とは、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル、ブチニルスルフィニル、ペンチニルスルフィニル、ヘキシニルスルフィニル、ヘプチニルスルフィニル、オクチニルスルフィニル、ノニニルスルフィニル、デシニルスルフィニル、ウンデシニルスルフィニル、ドデシニルスルフィニル、トリデシニルスルフィニル、テトラデシニルスルフィニル、ペンタデシニルスルフィニル、ヘキサデシニルスルフィニル、ヘプタデシニルスルフィニル、オクタデシニルスルフィニル、ノナデシニルスルフィニル、イコシニルスルフィニル基およびそれらの異性体である。

40

【0058】

本明細書中、C1～20アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体である。

50

ル、ヘプチルスルホニル、オクチルスルホニル、ノニルスルホニル、デシルスルホニル、ウンデシルスルホニル、ドデシルスルホニル、トリデシルスルホニル、テトラデシルスルホニル、ペンタデシルスルホニル、ヘキサデシルスルホニル、ヘプタデシルスルホニル、オクタデシルスルホニル、ノナデシルスルホニル、イコシルスルホニル基およびそれらの異性体である。

【0059】

本明細書中、C 2～20アルケニルスルホニル基とは、エテニルスルホニル、プロペニルスルホニル、ブテニルスルホニル、ペンテニルスルホニル、ヘキセニルスルホニル、ヘプテニルスルホニル、オクテニルスルホニル、ノネニルスルホニル、デセニルスルホニル、ウンデセニルスルホニル、ドデセニルスルホニル、トリデセニルスルホニル、テトラデセニルスルホニル、ペンタデセニルスルホニル、ヘキサデセニルスルホニル、ヘプタデセニルスルホニル、オクタデセニルスルホニル、ノナデセニルスルホニル、イコセニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

10

【0060】

本明細書中、C 2～20アルキニルスルホニル基とは、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル、ブチニルスルホニル、ペンチニルスルホニル、ヘキシニルスルホニル、ヘプチニルスルホニル、オクチニルスルホニル、ノニニルスルホニル、デシニルスルホニル、ウンデシニルスルホニル、ドデシニルスルホニル、トリデシニルスルホニル、テトラデシニルスルホニル、ペンタデシニルスルホニル、ヘキサデシニルスルホニル、ヘプタデシニルスルホニル、オクタデシニルスルホニル、ノナデシニルスルホニル、イコシニルスルホニル基およびそれらの異性体である。

20

【0061】

本明細書中、C 1～20アシル基とは、メタノイル、エタノイル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、イコサノイル基およびそれらの異性体である。

【0062】

本明細書中、C 1～20アシルオキシ基とは、メタノイルオキシ、エタノイルオキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、ヘプタノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ノナノイルオキシ、デカノイルオキシ、ウンデカノイルオキシ、ドデカノイルオキシ、トリデカノイルオキシ、テトラデカノイルオキシ、ペンタデカノイルオキシ、ヘキサデカノイルオキシ、ヘプタデカノイルオキシ、オクタデカノイルオキシ、ノナデカノイルオキシ、イコサノイルオキシ基およびそれらの異性体である。

30

【0063】

本明細書中、「保護されていてもよい水酸基」における「保護」基としては、前記した「置換されていてもよい」における「置換」基と同じ意味を表す。

本明細書中、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

本明細書中、結合手とは、間に他の原子を介さずに直接結合することをいう。

40

【0064】

本明細書中、「主鎖の原子数1～10のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～10個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～10のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC 1～10アルキレン基、C 2～10アルケニレン基、C 2～10アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～10の二価基等が挙げられる。

【0065】

50

本明細書中、C 1～10アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン基およびそれらの異性体である。

【0066】

本明細書中、C 2～10アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン、デセニレン基およびそれらの異性体である。

【0067】

本明細書中、C 2～10アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン、デシニレン基およびそれらの異性体である。

10

【0068】

本明細書中、「主鎖の原子数1～9のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～9個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～9のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC 1～9アルキレン基、C 2～9アルケニレン基、C 2～9アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～9の二価基等が挙げられる。

20

【0069】

本明細書中、C 1～9アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン基およびそれらの異性体である。

【0070】

本明細書中、C 2～9アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン、ノネニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～9アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン、ノニニレン基およびそれらの異性体である。

30

【0071】

本明細書中、「主鎖の原子数1～8のスペーサー」とは、主鎖の原子が1～8個連なっている間隔を意味する。ここで、「主鎖の原子数」は、主鎖の原子が最小となるように数えるものとする。「主鎖の原子数1～8のスペーサー」としては、例えば、置換されていてもよいC 1～8アルキレン基、C 2～8アルケニレン基、C 2～8アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(—NH—)、—CO—、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(置換されていてもよい炭素環)—、—(置換されていてもよい複素環)—基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～8の二価基等が挙げられる。

40

【0072】

本明細書中、C 1～8アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン基およびそれらの異性体である。

【0073】

本明細書中、C 2～8アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン、ヘプテニレン、オクテニレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 2～8アルキニレン基とは、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン、ヘプチニレン、オクチニレン基およびそれらの異性体であ

50

る。

【0074】

本明細書中、C 1～3アルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン基およびそれらの異性体である。

本明細書中、C 3～6シクロアルキレン基とは、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン基およびそれらの異性体である。

【0075】

本明細書中、Xで示されるスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に表す「置換基を有していてもよい環」とは、Xで示されるスペーサーの原子1つおよび環Bの置換基の1つが一緒になって形成する「置換基を有していてもよい環」である。「置換基を有していてもよい環」は、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。

10

【0076】

本明細書中、Yで示されるスペーサーの原子1つが環Bの置換基と一緒に表す「置換基を有していてもよい環」とは、Yで示されるスペーサーの原子1つおよび環Bの置換基の1つが一緒になって形成する「置換基を有していてもよい環」である。「置換基を有していてもよい環」は、前記した「さらに置換基を有していてもよい環状基」と同じ意味を表す。

【0077】

本明細書中、Y¹および／またはY²で示されるスペーサーの原子1つがR⁷と一緒に表す「置換基を有していてもよい含窒素複素環」とは、Y¹および／またはY²で示されるスペーサーの原子1つ、R⁷、およびY¹またはY²が結合している窒素原子と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」である。「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば「1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、3～15員の複素環」等が挙げられる。「1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、3～15員の複素環」には、1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい3～15員の単環、二環または三環式複素環アリール、スピロ結合した二環式複素環および架橋した二環式複素環が含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、アゼピン、ジアゼピン、インドール、イソインドール、インダゾール、プリン、ピロロピリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾアゼピン、ベンゾジアゼピン、ベンゾトリアゾール、カルバゾール、β-カルボリン、フェノチアジン、フェノキサジン、ピラゾロイソキノリン、ピラゾロナフチリジン、ピリミドインドール、インドリジノインドール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサ

20

30

40

50

ジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロインドゾール、パーヒドロインドゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、テトラヒドロピロロピリジン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサジン、ジヒドロベンゾチアジン、ピラジノモルホリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、パーヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロベンゾアゼピン（2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾアゼピン、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンゾアゼピン等）、ジヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、ジヒドロベンゾオキサゼピン、テトラヒドロベンゾオキサゼピン、ジヒドロカルバゾール、テトラヒドロカルバゾール、パーヒドロカルバゾール、ジヒドロアクリジン、テトラヒドロアクリジン、パーヒドロアクリジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロ-β-カルボリン、ジヒドロアゼピノインドール、ヘキサヒドロアゼピノインドール、テトラヒドロピラゾロイソキノリン、テトラヒドロピラゾロナフチリジン、ジヒドロアゼピノインドゾール、ヘキサヒドロアゼピノインドゾール、ジヒドロピラゾロピリダゼピン、ヘキサヒドロピラゾロピリダゼピン、テトラヒドロピリミドインドール、ジヒドロチアジノインドール、テトラヒドロチアジノインドール、ジヒドロオキサジノインドール、テトラヒドロオキサジノインドール、ヘキサヒドロインドリジノインドール、ジヒドロインドロベンゾジアゼピン、オクタヒドロインドロキノリジン、ヘキサヒドロイミダゾピリドインドール、ヘキサヒドロピロロチアゼピノインドール、アザスピロ〔4. 4〕ノナン、オキサザスピロ〔4. 4〕ノナン、オキサアザスピロ〔2. 5〕オクタン、アザスピロ〔4. 5〕デカン、1, 3, 8-トリアザスピロ〔4. 5〕デカン、2, 7-ジアザスピロ〔4. 5〕デカン、1, 4, 9-トリアザスピロ〔5. 5〕ウンデカン、オキサザスピロ〔4. 5〕デカン、アザスピロ〔5. 5〕ウンデカン、アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン（8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン等）、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン（2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等）、アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン（5-アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン等）等が挙げられる。

【0078】

本発明中、環B¹で示される「Y¹で示されるスパーサーの窒素原子1つが環Bの置換基と一緒に表す「置換基を有していてもよい含窒素複素環」とは、前記した「置換基を有していてもよい含窒素複素環」と同じ意味を表す。

【0079】

本発明中、環Aとしては、「C3～15の炭素環」が好ましく、「C5～12の単環または二環式炭素環」がより好ましく、ベンゼン、インダン、インデン、ナフタレン環が最も好ましい。

【0080】

本発明中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「環状基」としては、「C3～15の炭素環」および「3～15員の複素環」が好ましく、「C5～12の単環または二環式炭素環」および「酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和されていてもよい5～12員の単環または二環式複

10

20

30

40

50

素環」がより好ましく、ベンゼン、インデン、ナフタレン、ジヒドロナフタレン、6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン、ピリジン、インドール、クロメン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾオキセピン、テトラヒドロイソキノリン、イソインドリン、テトラヒドロベンゾアゼピン環が最も好ましい。

【0081】

本発明中、環B¹で示される「含窒素複素環」としては、ピロール、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、テトラヒドロアゼピン等が好ましい。

【0082】

本発明中、環Bの「置換基を有していてもよい環状基」の「置換基」としては、置換されていてもよいC1~20アルキル基、置換されていてもよいC1~20アルキルオキシ基、置換されていてもよいカルボキシ基、ハロゲン原子が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、メトキシ基、カルボキシ基、フッ素原子、塩素原子、トリフルオロメチル基がより好ましい。

【0083】

本発明中、Xとしては、置換されていてもよいC1~8アルキレン基、置換されていてもよいC2~8アルケニレン基、置換されていてもよい窒素原子(-NH-)、-CO-、-O-、置換されていてもよいC3~6シクロアルキレン基、置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1~4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1~8の二価基が好ましく、置換されていてもよい-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -(CH₂)₅-, -(CH₂)₆-, -(CH₂)₇-, -(CH₂)₈-, -CH₂-O-, -(CH₂)₂-O-, -(CH₂)₃-O-, -(CH₂)₄-O-, -(CH₂)₅-O-, -CH=CH-CH₂-O-, -シクロプロピレン-CH₂-O- (ただし、各基の右側が環Bと結合するものとする。)がより好ましい。

【0084】

本発明中、Yとしては、置換されていてもよいC1~10アルキレン基、置換されていてもよいC2~10アルケニレン基、置換されていてもよいC2~10アルキニレン基、置換されていてもよい窒素原子(-NH-)、-CO-、-O-、-S-、置換されていてもよいフェニレン基、-(置換されていてもよいアジリジン)-、-(置換されていてもよいアゼチジン)-、-(置換されていてもよいピロリジン)-、-(置換されていてもよいピペリジン)-、-(置換されていてもよいピペラジン)-、-(置換されていてもよいモルホリン)-、-(置換されていてもよいアザビシクロ[3.2.1]オクタン)-、-(置換されていてもよいアザビシクロ[2.2.2]オクタン)-、-(置換されていてもよいアザビシクロ[2.1.1]ヘキサン)-、-(置換されていてもよいテトラヒドロピリジン)-基等から選ばれる1~4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1~10の二価基が好ましく、置換されていてもよい-(CH₂)₃-NHCH₂-, -(CH₂)₃-NCH₃-CH₂-, -(CH₂)₃-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CONHCH₂-, -(CH₂)₂-CONH-(m-フェニレン)-、-CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-(CH₂)₄-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-(CH₂)₅-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CH=CR^{Y1}-CH₂-NH-(CH₂)₂-, -CR^{Y1}=CH-CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-(アゼチジン)-、-(CH₂)₂-(アゼチジン)-、-(CH₂)₃-(アゼチジン)-、-CR^{Y1}=CH-CH₂-(アゼチジン)-、-CH=CR^{Y1}-CH₂-(アゼチジン)-、-(CH₂)₃-(ピペリジン)-、-CR^{Y1}=CH-CH₂-(ピペリジン)- (基中、R^{Y1}は水素原子、ハロゲン原子、または1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1~4アルキル基を表し、各基の右側が環Bと結合するものとする。)がより好ましい。

【0085】

本発明中、Y¹としては、置換されていてもよいC1~3アルキレン基および-CO-から選ばれる1~4個の組み合わせからなる主鎖の原子数1~4の二価基が好ましく、置換されていてもよい-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-CO-, -(CH₂)₃-がより好ましい。

【0086】

本発明中、 Y^2 としては、置換されていてもよいC1～3アルキレン基および置換されていてもよいフェニレン基等から選ばれる1～4個の組み合わせからなる、主鎖の原子数1～5の二価基が好ましく、置換されていてもよい $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(m$ フェニレン) $-$ がより好ましい。

【0087】

本発明中、 R^1 で示される置換基としては、ハロゲン原子、置換されていてもよいC1～20アルキル基、置換されていてもよいC1～20アルキルオキシ基が好ましく、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基がより好ましい。

10

【0088】

本発明中、 R^7 としては、水素原子または置換されていてもよいC1～20アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましい。

【0089】

本発明中、 Y^1 で示されるスペーサーの原子1つが R^7 と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、置換基を有していてもよいピペリジン、テトラヒドロピリジン、ピラジン等が好ましく、置換基を有していてもよいテトラヒドロピリジンがより好ましい。

【0090】

本発明中、 Y^2 で示されるスペーサーの原子1つが R^7 と一緒に形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、置換基を有していてもよいアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、テトラヒドロピリジン等が好ましく、置換基を有していてもよいアゼチジンがより好ましい。

20

【0091】

本発明中、 m は0、1または2が好ましい。

本発明中、 n は0または1が好ましい。

【0092】

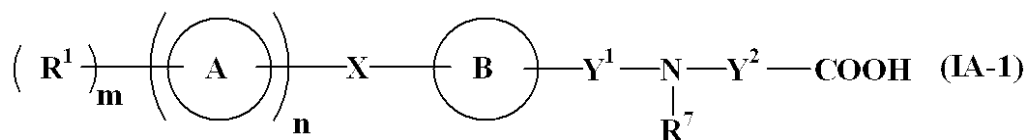
本発明のS1P受容体結合能を有する化合物として好ましくは、EDG-1結合能を有していてもよいEDG-6結合能を有する化合物であり、該化合物のEDG-1結合作用においてさらに好ましくは作動（アゴニスト）作用である。

30

【0093】

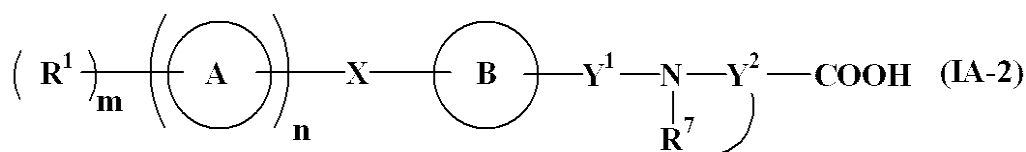
一般式（I）で示される本発明化合物のうち、好ましい化合物としては、一般式（IA-1）

【化19】



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）、一般式（IA-2）

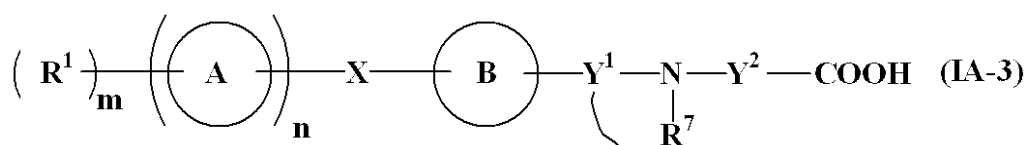
【化20】



40

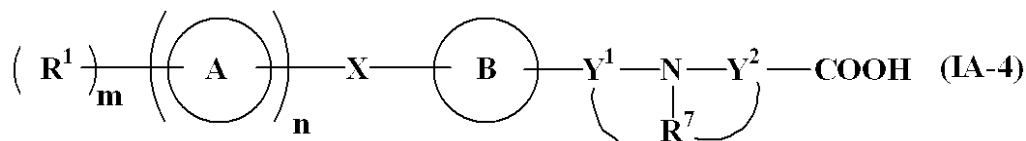
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）、一般式（IA-3）

【化21】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-4)

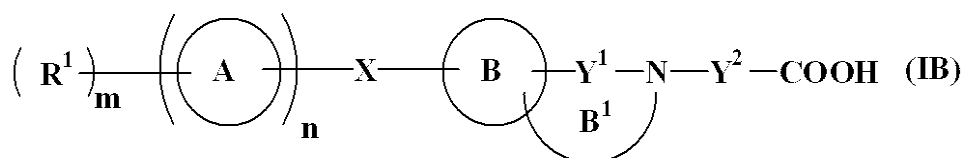
【化22】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) および一般式 (I B)

【化23】



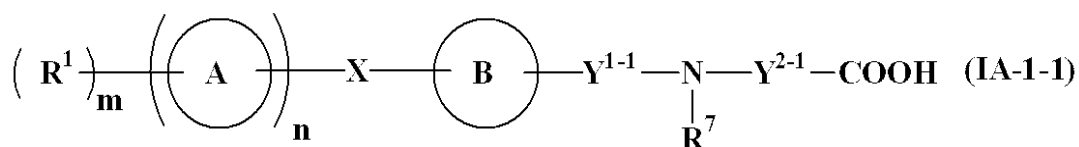
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

【0094】

20

より好ましい化合物としては、一般式 (I A-1-1)

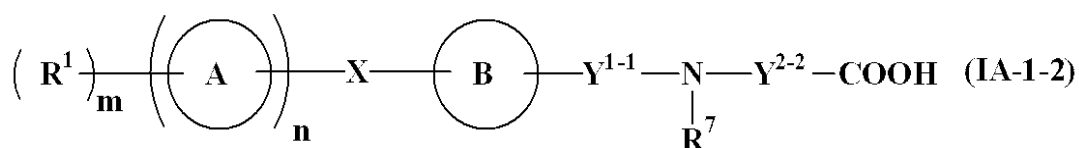
【化24】



(式中、 Y^{1-1} は置換されていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されていてもよいプロペニレン基を表し、 Y^{2-1} は置換されていてもよいエチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-1-2)

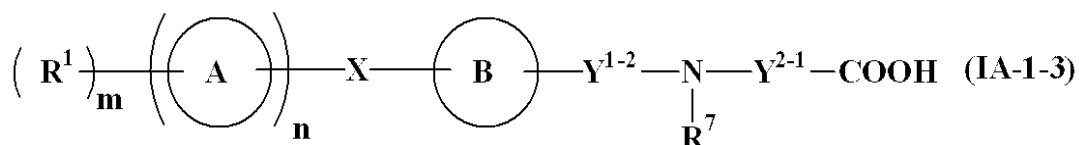
【化25】

30



(式中、 Y^{2-2} は置換されていてもよいメチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-1-3)

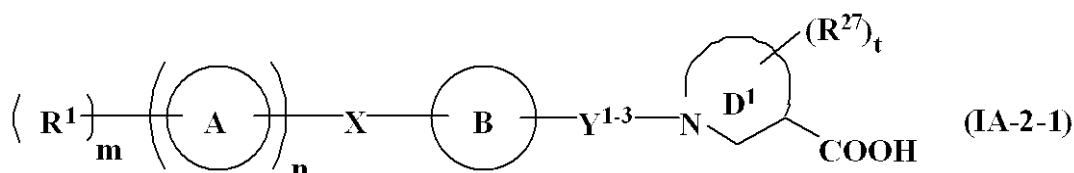
【化26】



40

(式中、 Y^{1-2} は置換されていてもよいメチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-2-1)

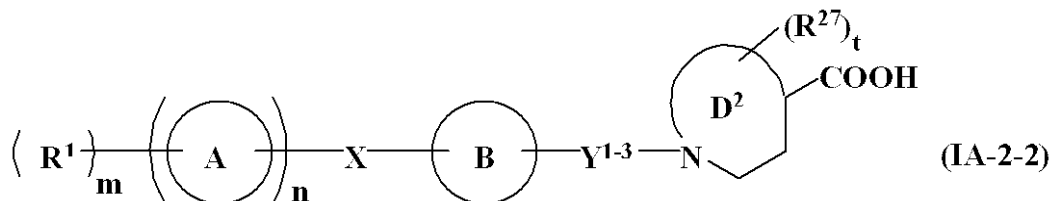
【化27】



(式中、環 D^1 は含窒素複素環を表し、 Y^{1-3} は置換されていてもよいメチレン基、置換さ

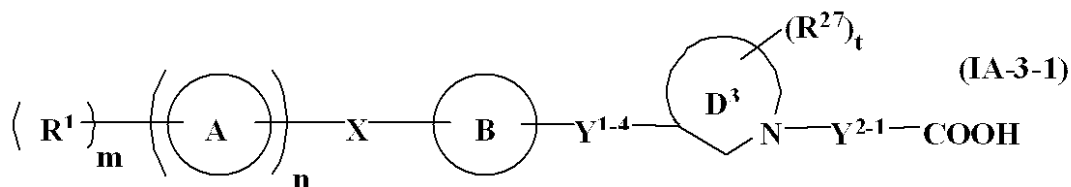
50

れていてもよいエチレン基、置換されていてもよいプロピレン基、または置換されていてもよいプロペニレン基を表し、 R^{27} は水素原子、または置換基を表し、 t は0または1～5の整数を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-2-2)
【化28】



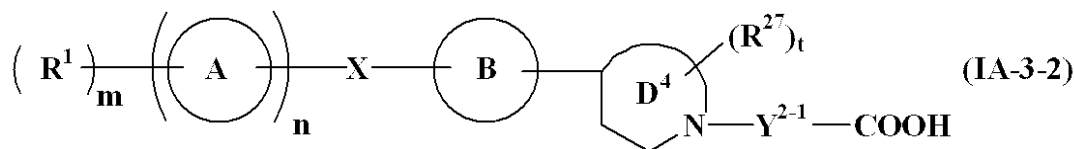
10

(式中、環 D^2 は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-3-1)
【化29】



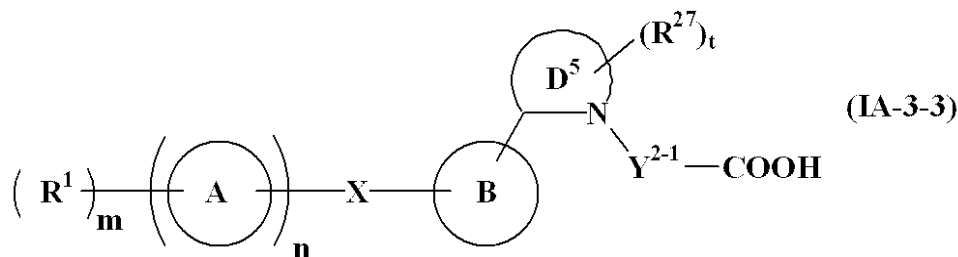
(式中、環 D^3 は含窒素複素環を表し、 Y^{1-4} は結合手、または置換されていてもよいメチレン基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-3-2)
【化30】

20



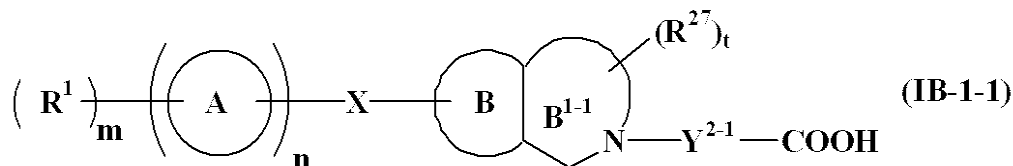
(式中、環 D^4 は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I A-3-3)
【化31】

30

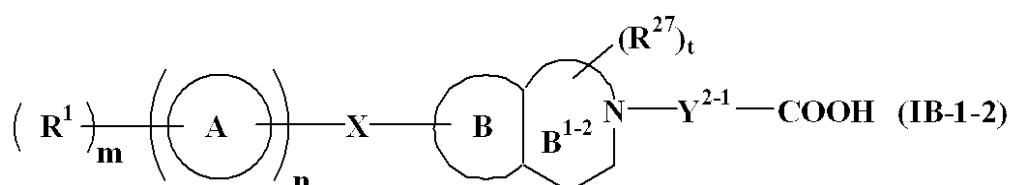


(式中、環 D^5 は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I B-1-1)
【化32】

40

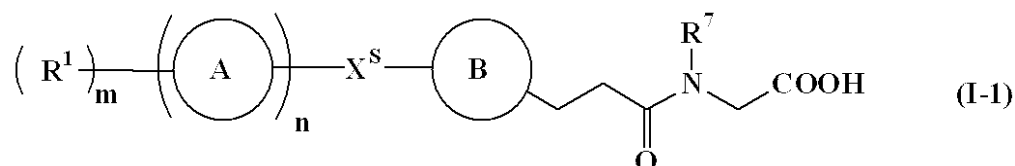


(式中、環 B^{1-1} は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I B-1-2)
【化33】



(式中、環 B^{1-2} は含窒素複素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-1)

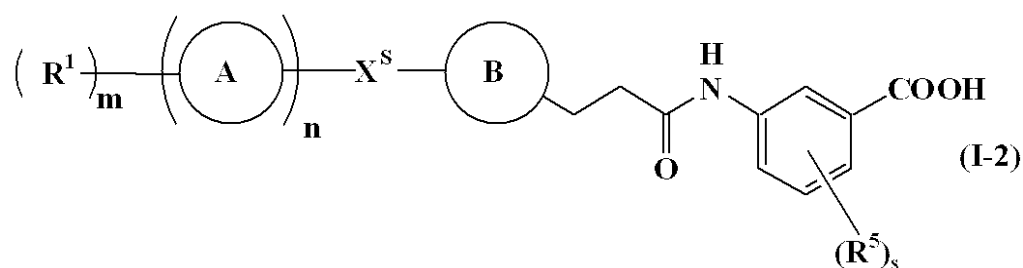
【化 3 4】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-2)

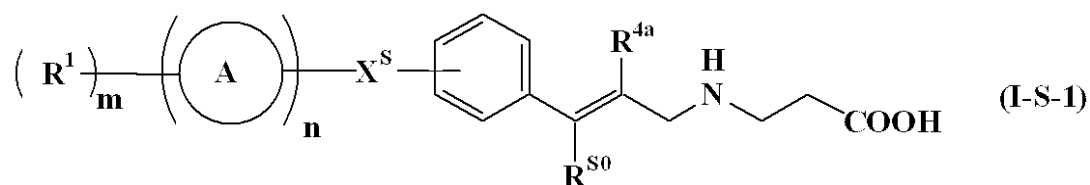
【化 3 5】



20

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-1)

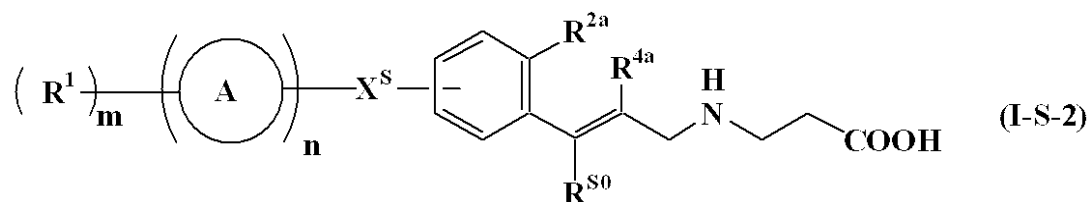
【化 3 6】



30

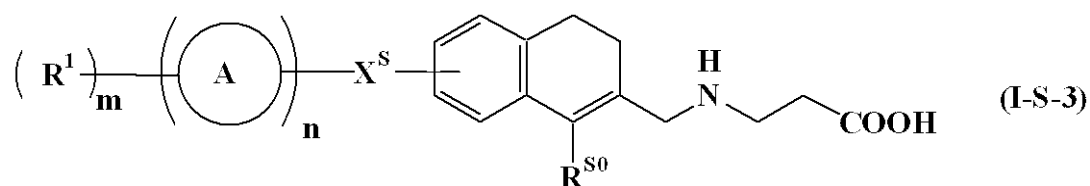
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-2)

【化 3 7】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-3)

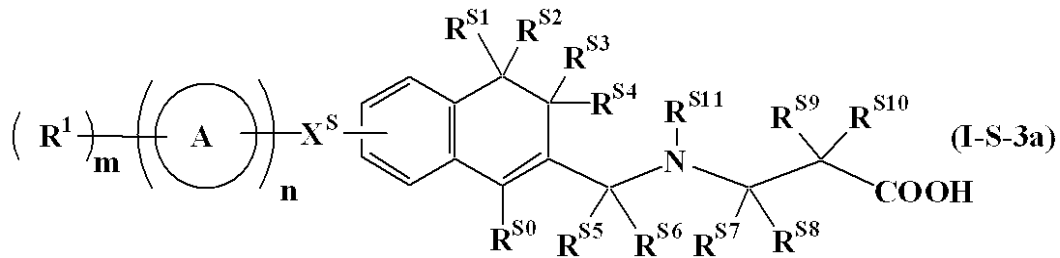
【化 3 8】



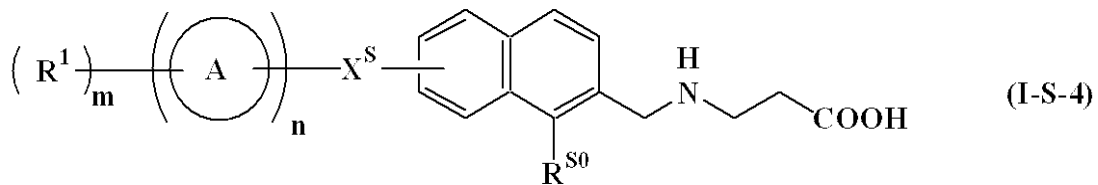
40

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-3 a)

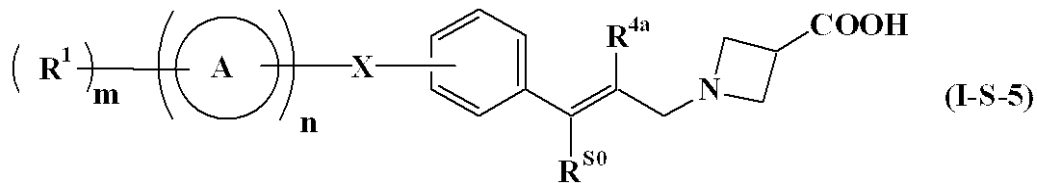
【化 3 9】



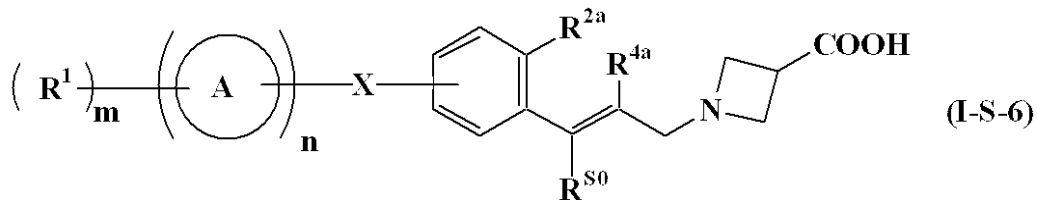
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-4)
【化 4 0】



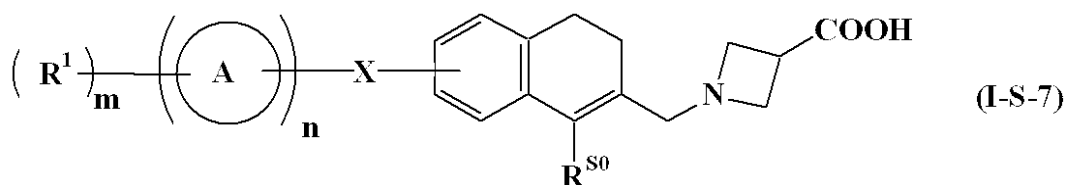
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-5)
【化 4 1】



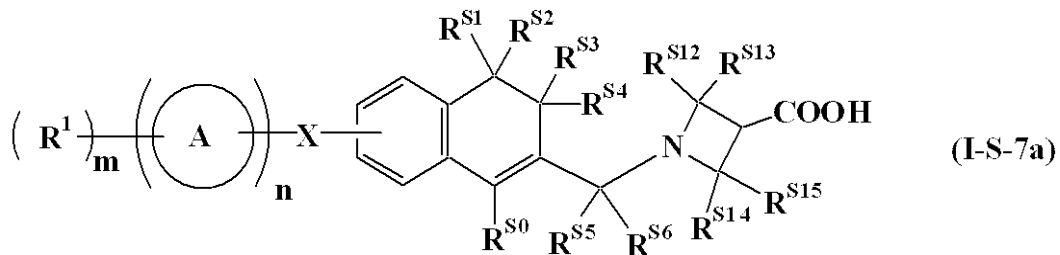
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-6)
【化 4 2】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-7)
【化 4 3】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-S-7a)
【化 4 4】



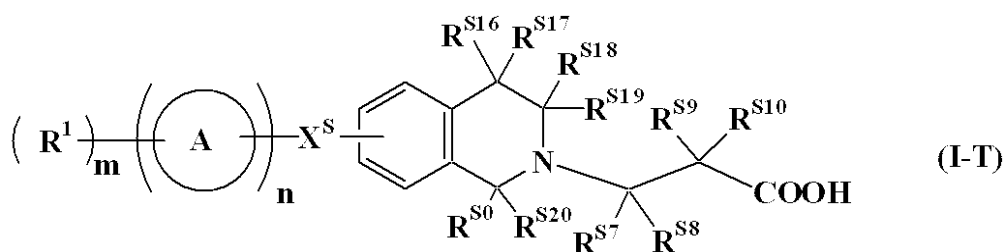
(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。)、一般式 (I-T)
【化 4 5】

10

20

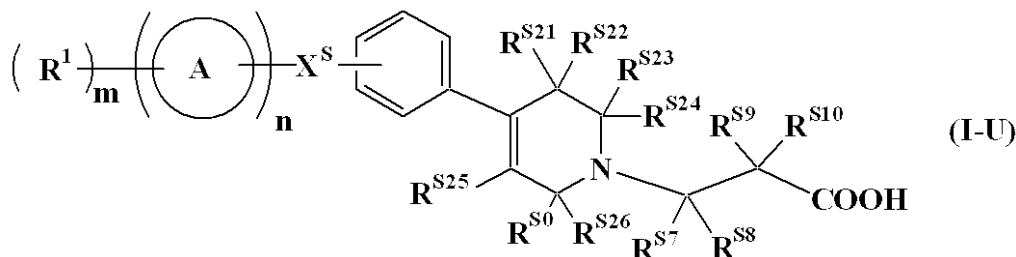
30

40



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。) および一般式 (I-U)

【化 4 6】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表す。) で示されるカルボン酸誘導体、そのプロドラッグまたはそれらの塩が挙げられる。

【0095】

本発明中、 R^{S0} としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基が好ましく、水素原子、メチル基またはトリフルオロメチル基がより好ましい。

【0096】

環 D^1 、環 D^3 および環 D^5 で示される「含窒素複素環」としては、例えば 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい 3～9 員の単環式複素環アリアルおよび架橋した二環式複素環等が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アジリジン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール (オキサゾリジン)、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール (イソオキサゾリジン)、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール (チアゾリジン)、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール (イソチアゾリジン)、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール (オキサジアゾリジン)、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール (チアジアゾリジン)、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン等)、アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン等)、ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン (5-アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン等) 等が挙げられる。

【0097】

環 D^2 および環 D^4 で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4～9員の単環式複素環アリールおよび架橋した二環式複素環等が挙げられる。例えば、ピロール、ピラゾール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン（8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン等）、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン（2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン等）、ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン（5-アザビシクロ〔2. 1. 1〕ヘキサン等）等が挙げられる。

10

20

【0098】

環 B^{1-1} で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい4～9員の単環式複素環アリール等が挙げられる。例えば、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピラゾール、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

30

40

【0099】

環 B^{1-2} で示される「含窒素複素環」としては、例えば1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含んでいてもよい、一部または全部飽和されていてもよい5～9員の単環式複素環アリール等が挙げられる。例えば、ピロール、ピラゾール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、

50

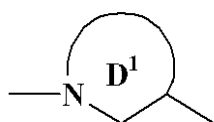
テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

10

【0100】

一般式（IA-2-1）における

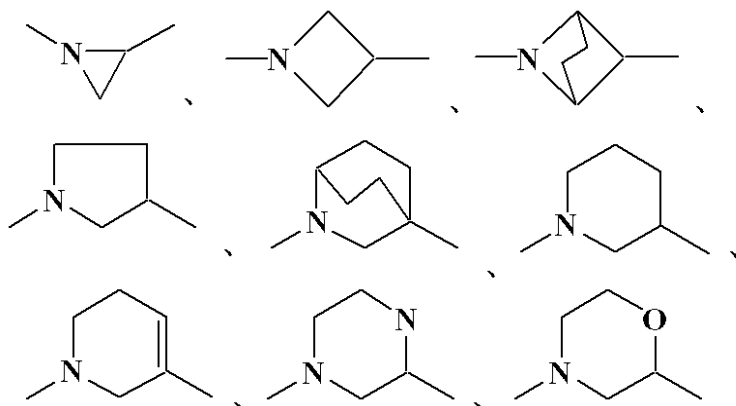
【化47】



として、具体的には例えば

20

【化48】



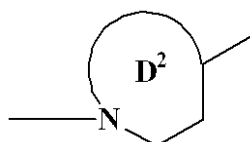
30

等が挙げられる。

【0101】

一般式（IA-2-2）における

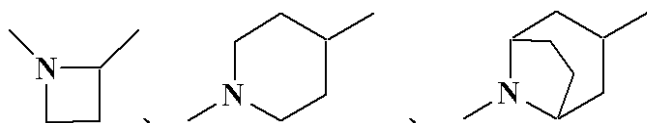
【化49】



40

として、具体的には例えば

【化50】



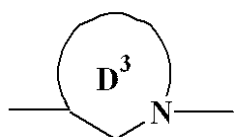
等が挙げられる。

【0102】

一般式（IA-3-1）における

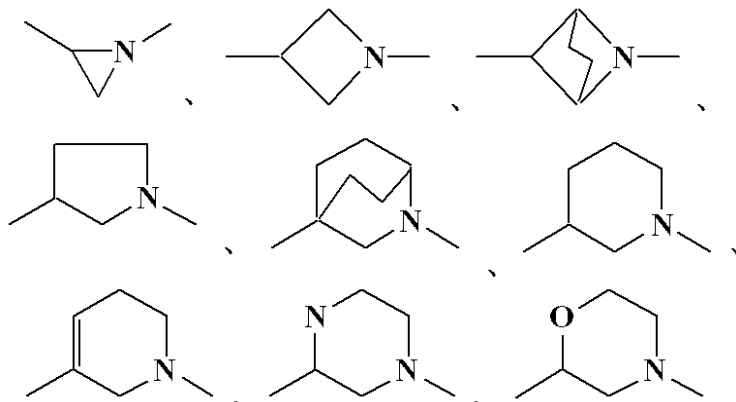
【化51】

50



として、具体的には例えば

【化 5 2】



10

等が挙げられる。

【0 1 0 3】

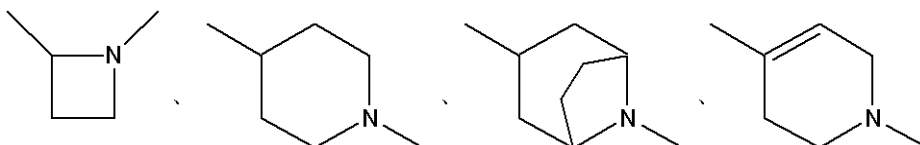
一般式 (I A - 3 - 2) における

【化 5 3】



として、具体的には例えば

【化 5 4】



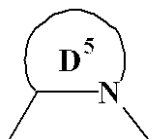
30

等が挙げられる。

【0 1 0 4】

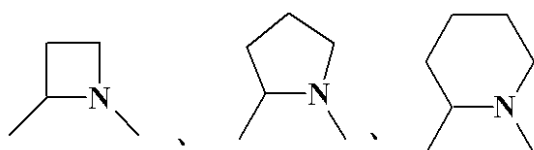
一般式 (I A - 3 - 3) における

【化 5 5】



として、具体的には例えば

【化 5 6】



40

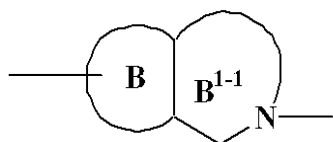
等が挙げられる。

【0 1 0 5】

一般式 (I B - 1 - 1) における

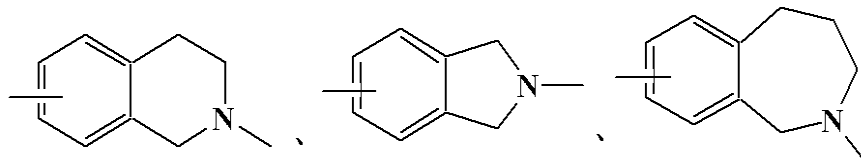
【化 5 7】

50



として、具体的には例えば

【化 5 8】



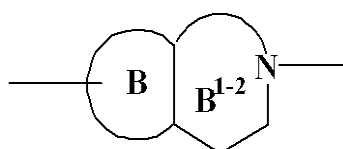
10

等が挙げられる。

【0 1 0 6】

一般式 (I B-1-2) における

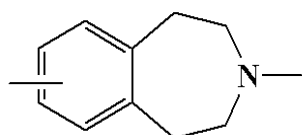
【化 5 9】



20

として、具体的には例えば

【化 6 0】



等が挙げられる。

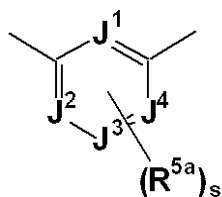
【0 1 0 7】

医薬組成物を製造するための一般式 (I a) で示される化合物中、 R^{1a} としては、C 1 ~ 8 アルキル基、C 1 ~ 8 アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基、塩素原子またはフッ素原子がより好ましく； A^a 環としては、C 5 ~ 7 の単環炭素環が好ましく、ベンゼン環がより好ましく； E^a としては、 $-O-$ 、 $-S-$ または $-NR^{6a}-$ が好ましく、 $-O-$ がより好ましく； R^{2a} としては、C 1 ~ 8 アルキル基、C 1 ~ 8 アルコキシ基またはハロゲン原子が好ましく、メチル基、メトキシ基、塩素原子またはフッ素原子がより好ましく； R^{3a} としては水素原子、C 1 ~ 4 アルキル基またはハロゲン原子が好ましく、水素原子、メチル基または塩素原子がより好ましく； R^{4a} としては水素原子が好ましく； R^{2a} と R^{4a} が一緒になって表す基としては $-CH_2CH_2-$ が好ましく； G^a としては、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-NR^{7a}CO-$ 、 $-NR^{7a}SO_2-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ が好ましく、 $-CONR^{7a}-$ 、 $-CH_2NR^{7a}-$ または $-NR^{7a}CH_2-$ がより好ましく； R^{7a} としては、水素原子またはC 1 ~ 8 アルキル基が好ましく、水素原子またはメチル基がより好ましく； Q^a としては、C 1 ~ 4 アルキレン基または

30

40

【化 6 1】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) が好ましく、メチレン基、エチレン基またはフェニレン基がより好ましく； J^1 、 J^2 、 J^3 および J^4 としては、炭素原子または

50

窒素原子が好ましく、すべて炭素原子を表すものがより好ましく； R^{5a} としては、ハロゲン原子または $-COOR^{11a}$ が好ましく、塩素原子または $-COOH$ 基がより好ましく； p としては、0、1または2が好ましく、0または1がより好ましく； q としては、4、5または6が好ましく； r としては、0または1が好ましく； s としては、0または1が好ましい。

【0108】

また、本発明においては、好ましい基、好ましい環として上に列挙した組み合わせを含む一般式(I)の化合物がすべて好ましい。特に、本発明においては、実施例に記載した化合物、および2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]酢酸、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸、3-[2-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)エチルアミノ]プロパン酸、2-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、2-[N-メチル-3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]酢酸、3-カルボキシ-5-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸または2-クロロ-5-[3-(2-フルオロ-4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロパノイルアミノ]安息香酸、N-{(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパー2-エニル}-β-アラニン、N-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}-β-アラニン、1-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸、1-{[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}ピペリジン-4-カルボン酸、N-{(2E)-3-[2-メチル-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパー2-エニル}-β-アラニン、1-{(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル}ピペリジン-4-カルボン酸、1-{(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル}アゼチジン-3-カルボン酸、またはN-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン、N-{(2E)-3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパー2-エニル}-β-アラニン、N-{(2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル}-β-アラニン、そのプロドラッグまたはそれらの塩がより好ましい。

【0109】

さらに具体的な態様として、以下に示す化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグまたは実施例に記載した化合物等が挙げられる。

- (1) 4-{3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]プロピル}モルホリン-2-カルボン酸、(2) 4-{(2E)-3-{4-[4-(4-クロロフェニル)ブチル]-2-メチルフェニル}-2-プロペニル}-1-メチルピペラジン-2-カルボン酸、(3) 5-オキソ-1-{[6-(5-フェニルペンタノイル)-2-ナフチル]メチル}ピロリジン-3-カルボン酸、(4) 1-(3-{2-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-3-オキソプロピル)ピペリジン-4-カルボン酸、(5) 4-ヒドロキシ-1-(2-{6-[4-イソブチルベンジル]オキシ}-1-ナフチル)エチル)ピペリジン-4-カルボン酸、(6) 1-(2-{5-[3-(2,4-ジクロロフェニル)プロポキシ]-1H-インドール-1-イル}エチル)アゼチジン-3-カルボン酸、(7) 1-{(2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル}アジリジン-2-カルボン酸、(8) N-{[6-[4-(3-クロロフェニル)ブトキシ]-2-ナフチル]メチル}-N-(2-ヒドロキシエチル)-β-アラニン、(9) 5-{(2E)-3-[2-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-プロペニル}-5-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサン-6-カルボン酸、(10) 8-{[6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]メチル}-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸、(11) 1-{[7-[4-(4-クロロフェニル)ブチル]-4-オキソ-4H-クロメン-3-

イル} メチル) ピロリジン-3-カルボン酸、(12) N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) - 3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル} -β-アラニン、(13) 1- ({ 2- [4- (2-クロロフェニル) ブチル] - 1-ベンゾチエン-5-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸、(14) 1- ({ 2- [4- (2-ナフチル) ブチル] - 1, 3-ベンゾオキサゾール-5-イル} メチル) ピペリジン-4-カルボン酸、(15) N- (2-ヒドロキシエチル) -N- ({ 5- [(7E) - 8-フェニル-7-オクテノイル] ピリジン-2-イル} メチル) -β-アラニン、(16) N- ({ 3- [3- (2, 4-ジメチルフェニル) プロポキシ] - 6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-8-イル} メチル) -β-アラニン、(17) 1- { [8- (4-フェニルブトキシ) - 2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾオキセピン-4-イル] メチル} ピロリジン-3-カルボン酸、(18) 1- ({ 2- [(3-イソブチルベンジル) オキシ] - 5-オキソ-5H-ベンゾ [7] アヌレン-6-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸、(19) N- [(5-ノニル-1-ベンゾチエン-2-イル) メチル] -β-アラニン、(20) 3- { 4- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] ピペリジン-1-イル} プロパン酸、(21) 3- [5- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] プロパン酸、(22) 3- [5- { 3- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル} - 3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H) -イル] プロパン酸、(23) 3- { 4- [3- ({ 5- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] ペンチル} オキシ) フェニル] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] - 2-オクチル} プロパン酸、(24) 3- (4- { 3- [3- (3-イソブチルフェニル) プロポキシ] フェニル} - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] - 2-オクチル) プロパン酸、(25) 3- [3- (3- { 2- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) ピペリジン-1-イル] プロパン酸、(26) 3- { 4- [3- (オクチルオキシ) フェニル] ピペリジン-1-イル} プロパン酸、(27) 3- (3- { 6- [2- (2-クロロ-6-メチルフェニル) エトキシ] - 2-ナフチル} ピロリジン-1-イル) プロパン酸、(28) 3- (2- { 4- [(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} アゼチジン-1-イル) プロパン酸、(29) 3- (3- { 3- [(5-メチルヘキシル) オキシ] フェニル} アゼチジン-1-イル) プロパン酸、(30) 3-メチル-3- [6- { 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] ブタン酸、(31) 3- (5-クロロ-6- { 3- [4-クロロ-2- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} - 1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロパン酸、(32) 3- [6-メトキシ-5- (オクチルオキシ) - 1-オキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル] プロパン酸、(33) 3- [7- (3-シクロヘキシルプロポキシ) - 1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2H-2-ベンゾアゼピン-2-イル] プロパン酸、(34) 3- { 7- [2- (1, 1'-ビフェニル-3-イル) エチル] - 8-クロロ-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-3H-3-ベンゾアゼピン-3-イル} プロパン酸。

【0110】

[異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルオキシ基、アルコキシ基、アルケニルオキシ基、アルキニルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、アルキレン基、アルケニレン基、アルキニレン基、アシル基およびアシルオキシ基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における異性体 (E体、Z体、シス体、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R体、S体、α配置、β配置、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学活性体 (D体、L体、d体、l体)、クロマトグラフィー分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、回転異性体、およびこれらの任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。

【0111】

本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号【化 6 2】



は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、

【化 6 3】



は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、

【化 6 4】



は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表し、

【化 6 5】



は、 α 配置と β 配置の混合物であることを表す。

【0 1 1 2】

[塩および溶媒和物]

本発明化合物は公知の方法で塩に変換される。塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

【0 1 1 3】

本発明化合物の塩としては、例えば、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム、リチウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩（テトラメチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等）、有機アミン（トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）が挙げられる。

【0 1 1 4】

本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

【0 1 1 5】

本発明化合物の溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系溶媒（例えば、メタノール、エタノール等）等の溶媒和物が挙げられる。

【0 1 1 6】

[プロドラッグ]

一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により一般式（I）で示される化合物に変換される化合物をいう。一般式（I）で示される化合物のプロドラッグとしては、例えば、一般式（I）で示される化合物がアミノ基を有する場合、アミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、アセトキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物が水酸基を有する場合、水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化され

10

20

30

40

50

た化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（I）で示される化合物がカルボキシ基を有する場合、カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例えば、一般式（I）で示される化合物のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が挙げられる。これらの化合物はそれ自体の公知の方法によって製造することができる。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式（I）で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163-198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式（I）で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式（I）で示される化合物は同位元素（例えば、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I 等）等で標識されていてもよい。

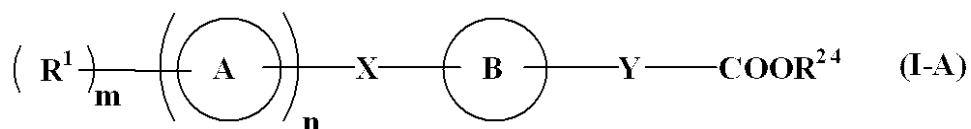
10

【0117】

一般式（I）で示される本発明化合物のプロドラッグとしては、例えば一般式（I-A）

【化66】

20

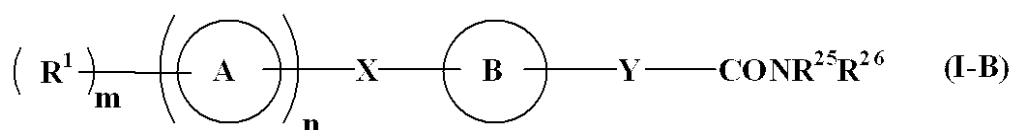


（式中、 R^{24} は $\text{C}1\sim8$ アルキル基または1～2個の水酸基またはアミノ基によって置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物、

一般式（I-B）

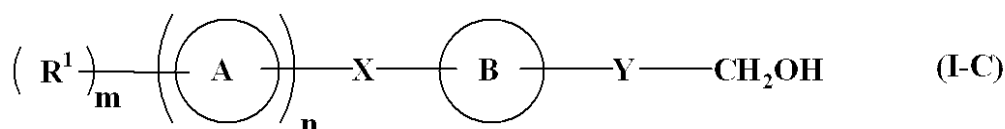
【化67】

30



（式中、 R^{25} および R^{26} は、それぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}1\sim8$ アルキル基または1～2個の水酸基またはアミノ基によって置換された $\text{C}1\sim8$ アルキル基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物、または一般式（I-C）

【化68】



40

（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物等が挙げられる。

【0118】

一般式（I）で示される本発明化合物は、溶解性および吸収性に優れ、かつ長時間薬理活性（S1P受容体（特にEDG-6、好ましくはEDG-1およびEDG-6）結合能）が持続し、しかも薬物代謝酵素の阻害が弱く、毒性も低い化合物である。これらの性質は医薬品として開発するにあたって要求される最も重要な物理的、化学的、薬学的性質であり、一般式（I）で示される本発明化合物はこれらの条件を満たし、大変優れた医薬品となる可能性を有している [ザ・メルク・マニュアル・オブ・ダイアグノシス・アンド・セラピー（第17版）、メルク&Co. 出版（The Merck Manual of Diagnosis and Th

50

erapy (17th Ed.), Merck & Co.) 参照]。

【0119】

一般式 (I) で示される本発明化合物が、医薬品として有用であることは、以下に示す各種実験系、生物学の実施例に記載の方法およびそれらを適宜改良して実施できる方法により評価することができる。また、一般式 (I) で示される本発明化合物が動態学的に、例えば、血中半減期の長さ、消化管内安定性、経口吸収性、バイオアベイラビリティ等の点において優れているということは、公知の方法、例えば、「薬物バイオアベイラビリティ (評価と改善の科学)」、現代医療社、1998年7月6日発行に記載の方法等によっても容易に評価することができる。

【0120】

(I) 化合物の物性を評価する実験系

本発明化合物の溶解性評価

[実験方法]

ラルボ試験管にあらかじめ37℃ (実温度計測定) に加温しておいた被験化合物を約3~5mg測り取り、ここにあらかじめ水浴中で37℃に加温しておいた溶媒 (日本薬局方記載の局方第I液、日本薬局方記載の局方第II液、人工胆汁 (0.5% (w/w) のウシ胆汁酸 (シグマ社) を局方第II液に加えて調製した。)、pH7.4緩衝液 (マッキルバイン緩衝液を4倍希釈して調製した。)、pH4.0緩衝液 (マッキルバイン緩衝液を4倍希釈して調製した。)、精製水および生理食塩水) を、それぞれ1.5mg/mLの濃度になるように加える。37℃の恒温下で30分間攪拌後、フィルター (原則としてDISMIC-13cp、酢酸セルロース、hydrophilic、0.20μm、advantec) でろ過し、直ちにろ液を被験化合物が易溶な有機溶媒 (アセトニトリルまたはメタノール) で2倍希釈し攪拌する。HPLCによる外部標準法にて濃度の算出を行うことで、被験化合物の溶解性を評価できる。

【0121】

本発明化合物のイヌ経口投与時の吸収実験

[実験方法]

絶食下のビーグル成犬に、ペンタガストリン (10μg/kg) を筋肉注射 (i.m.) により投与し、15分後に、被験化合物を、各々水 (20mL) を用いて、経口投与する (100mg/body)。さらに、15分後に、ペンタガストリン (10μg/kg) を筋肉注射 (i.m.) により投与する。被験化合物を投与してから15、30分、1、2、3、4、6、8および10時間後に採血し、アセトニトリルで抽出し、高速液体クロマトグラフィー (内部標準法) により、血漿中の化合物濃度を測定する。また、得られた血漿中の化合物濃度を用いて、血漿中濃度曲線下面積 (AUC、μg·min/mL)、最高血漿中濃度 (C_{max}、ng/mL) を求めることができる。

【0122】

(II) 本発明化合物の有効性評価実験系 (サイトカイン測定系)

本発明化合物の、サイトカイン産生に対する影響は、以下の実験系によって確認することができる。例えば、ヒト単球系細胞株であるTHP-1、ヒト希釈全血、マウスまたはラットを用いた、サイトカインを誘導する物質によるサイトカイン産生系における、本発明化合物の作用をこれらの系で評価することができる。サイトカインの1つであるTNF-αにおける産生阻害作用の評価系の例を説明する。

【0123】

ヒト細胞株を用いたTNF-α産生阻害作用

[実験方法]

細胞培養用96穴プレートに、10%ウシ胎児血清を含むRPMI-1640培地 (以下、RPMI-1640と略記する。) を用いて、40ng/mLに調製したリポポリサッカライド (LPS; Difco #3120-25-0)、および被験化合物を含有するRPMI-1640を、共に50μL添加する。RPMI-1640を用いて、2×10⁶ cells/mLに調製したTHP-1 (大日本製薬#06-202) 細胞懸濁液を、100μL添加し、90分間、37℃のインキュベーター (5% CO₂、95% Air) 内で培養を行う。反応終了後、培養上清を回収し、産生されたTN

10

20

30

40

50

F-α量をELISAキット (Invitrogen #850090192) を用いて測定する。

TNF-αの産生阻害活性は、以下の式により、阻害率(%)として算出することができる。

【数1】

$$\text{阻害率 (\%)} = \{(A_C - A_X) / (A_C - A_B)\} \times 100$$

A_B : LPS非惹起下での測定値

A_C : LPS惹起下、化合物非存在下での測定値

A_X : LPS惹起下、化合物存在下での測定値

10

各濃度の化合物における阻害率を計算し、阻害曲線から阻害率50%を示す濃度(IC50値)を決定することができる。

【0124】

ヒト希釈全血を用いたTNF-α産生阻害作用

[実験方法]

ヒト末梢血は、健常男性ボランティアよりヘパリン加採血することにより得、採取した末梢血は、RPM1640培地(GibcoBRL製)にて、最終的に10倍希釈して使用する。

細胞培養用96穴プレートにリポポリサッカライド(LPS)溶液(終濃度100ng/ml)(Bacto W. E. coli 055:B5; DIFCO Lab.製)、被験化合物の溶液および希釈全血液を添加する。混合物を37℃で、6時間インキュベーションした後、96穴プレートを遠心し、上清を回収する。上清のTNF-α産生量を、ELISAキット(R&D system製)を用いて測定する。無処置群とLPS惹起群のTNF-α量の差を100%とし、被験化合物の阻害率(%)を求め、50%阻害濃度(IC50値)を算出する。

20

【0125】

マウスにおけるTNF-α産生阻害作用(静脈内投与)

[実験方法]

TNF-α産生阻害活性の測定は、文献(大内和雄編集, 生物科学実験講座12, 707頁(1994年)廣川書店, 東京)記載の方法を適宜改良して行うことができる。例えば、雌性マウス(BALB/c、7週齢)に各種濃度の被験化合物を静脈内投与した後、LPS(100μg/マウス)(Bacto W. E. coli 055:B5; DIFCO Lab. 製)を腹腔内投与する。LPS投与90分後、エーテル麻酔下にて腹部大動脈よりヘパリン加血を採取し、ただちに血漿を調製し、-80℃で保存する。血漿中TNF-α量の測定は、マウスサイトカインELISAキット(Genzyme社製)を用いて行う。無処置群とLPS投与群の血漿中TNF-α量の差を100%とし、被験化合物の阻害率(%)および50%阻害用量(ED50)を算出する。

30

【0126】

マウスにおけるTNF-α産生阻害作用(経口投与)

[実験方法]

マウス(雄性C57BL/6)に、溶媒に懸濁した被験化合物を経口投与し、0.5時間後にリポポリサッカライド(LPS、055:B5、Sigma)を60mg/kgの用量で腹腔内投与する。対照群には溶媒のみを経口投与する。LPS処置60分後にエーテル麻酔下、腹部大静脈よりヘパリン加採血を行い、4℃で3分間、遠心分離(12000rpm)を行うことにより血漿を得る。得られた血漿サンプルは使用時まで-80℃で保存する。血漿中のTNF-αは、ELISAキット(R&D systems)を用いて定量する。

40

【0127】

ラットにおけるTNF-α産生阻害作用(経口投与)

[実験方法]

雌性Lewisラット(日本チャールスリバー(株))に、被験化合物を含む溶媒を経口投与し、2時間後にリポポリサッカライド(LPS、055:B5、Difco)を10μg/kgの用量で静脈内投与する(各群5例)。対照群(コントロール)には溶媒のみを経口投与する

50

(5例)。LPS処置90分後にエーテル麻酔下に腹部大静脈よりヘパリン加採血を行い、遠心分離(12,000rpm、3min、4℃)により血漿を得る。得られた血漿サンプルは使用時まで-80℃で保存する。血漿中のTNF-αは、Genzyme/Techne社(#10516)のELISAキットを用いて定量する。

TNF-αの産生阻害活性は、以下の式により、阻害率(%)として算出することができる。

【数2】

$$\text{阻害率 (\%)} = \{(A_C - A_X) / A_C\} \times 100$$

A_C : LPS惹起下、化合物非投与下での測定値

A_X : LPS惹起下、化合物投与下での測定値

TNF-αの代わりに、他のサイトカインにおいても、上記した方法を適宜改良することによって、本発明化合物のサイトカイン産生に与える影響を評価することができる。例えば、TNF-αのELISAキットの代わりに、市販の他のサイトカイン(例えば、IL-1、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、TGF-β、インターフェロンγ等のTh1型あるいはTh2型サイトカイン)のELISAキットを、各サイトカインに適合した時間インキュベートし、各サイトカインを誘導する物質(例えば、ホルボール-12-ミリスレート-13-アセテート(PMA)、コンカナバリンA(ConA)等)を用いること等により、測定することができる。

【0128】

(III) 本発明化合物の有効性評価実験系(病態モデル)

本発明化合物が、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、アトピー性皮膚炎またはアレルギー性鼻炎の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

【0129】

マウス遅延型皮膚炎モデル

[実験方法]

14週齢のBALB/cAnCrj雄性マウス(日本チャールスリバー)の腹部の毛を剃毛し、翌日、7%ピクリルクロリド(PC、東京化成工業、cat. C0307)エタノール溶液を0.1mL、剃毛部分の全面にピペットマンを用いて塗布し、感作する。その4日後に両耳介の表裏に2%PC-オリーブオイル溶液を0.02mL/耳ずつ、ピペットマンを用いて塗布し、マウス遅延型皮膚炎を惹起する。24時間後の左右両耳介の厚さをダイヤルシクネスゲージ(尾崎製作所)で測定し、平均値を算出して耳介浮腫の評価を行う。被験化合物は、惹起30分前に0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、単回経口投与または、塗布剤として投与を行う。

なお、ハプテンとしてはピクリルクロリドの代わりに、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン(4-ETHOXYMETHYLENE-2-PHENYL-2-OXAZOLIN-5-ONE、オキサロン)等を用いることもできる。

【0130】

マウスDTHモデル

[実験方法]

マウス(雄性Balb/c)の腹部をバリカンで剃毛し、腹部に7%(w/v)2,4,6-トリニトロクロロベンゼン(TNCB)エタノール溶液(100μL)を塗布し、感作を行う。感作から7日後、マウス耳介(右耳両側)に1%(w/v)TNCBオリーブ油溶液(20μL)を塗布することにより惹起を行う。被験化合物は溶媒に溶解し、TNCB塗布前に、経口投与あるいは、右耳両側に塗布(20μL)する。対照群には溶媒のみを塗布する。被験化合物投与の直前およびTNCB塗布24時間後に、Dialthickness gauge(尾崎製作所)を用いてマウス耳介厚を測定し、マウスDTHモデルでの有効性

10

20

30

40

50

の指標とする。

なお、ハプテンとしてはTNCBの代わりに、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン (4-ETHOXYMETHYLENE-2-PHENYL-2-OXAZOLIN-5-ONE、オキザロン) 等を用いることもできる。

【0131】

マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデル

[実験方法]

マウス (雄性B a l b / c) の耳介 (右耳両側) に1% (w / v) TNCB溶液 (アセトン: オリーブ油 = 4 : 1) を塗布 (20 μ L) し、初回感作を行う。感作から7日後、マウス耳介に1% (w / v) TNCB (アセトン: オリーブ油 = 4 : 1) 溶液を塗布 (20 μ L) することにより惹起を行う (Day 0)。さらにDay 2、4、6、8、10、12、14、16に、Day 0と同様の操作を繰り返す。被験化合物は溶媒に溶解し、TNCB塗布前に、経口投与あるいは、右耳両側に塗布 (20 μ L) する。対照群には溶媒のみを塗布する。被験化合物投与の直前およびTNCB塗布24時間後に、Dialthicknes gauge (尾崎製作所) を用いてマウス耳介厚を測定し、マウスハプテン連続塗布皮膚炎モデルでの有効性の指標とする。

なお、ハプテンとしてはTNCBの代わりに、4-エトキシメチレン-2-フェニル-2-オキサゾリン-5-オン (4-ETHOXYMETHYLENE-2-PHENYL-2-OXAZOLIN-5-ONE、オキザロン) 等を用いることもできる。

【0132】

皮膚炎を自然発症したNCマウスの自発性掻き行動に対する本発明化合物の抑制効果

[実験方法]

皮膚炎を自然発症した雄性NCマウスを用いる。マウスを観察ケージ入れ30分間環境に馴化させ、1時間の掻き行動を無人下にてビデオ撮影する。ビデオ再生によりマウスが後肢で顔、耳、頸背部およびその周辺を掻く一連の行動を1回の掻き行動と判定し、その回数を数える。30分毎に被験化合物または対照として0.5%メチルセルロース水溶液を合計3~5回経口投与する。2回目の投与直後から1~3時間ビデオ撮影を行い、マウスの掻き回数を数えることにより、評価することができる。

【0133】

DNFB惹起皮膚炎BNラットの自発性掻き行動に対する抑制効果

ブラウン・ノルウェー (BN) ラットの頭皮に0.3%ジニトロフルオロベンゼン (DNFB) を反復塗布し皮膚炎を惹起させると、自発性掻き行動の増加が塗布後24~27時間にみられる。この掻き行動に対する本発明化合物の抑制効果を検討できる。

[実験方法]

雄性BNラットの刈毛した頭皮に、ハプテンとしてアセトン・オリーブ油混合液に溶解した0.3%DNFBを塗布する。また、非惹起群としてアセトン・オリーブ油混合液を塗布する。これらを1週間後に再び頭皮に塗布し、その後隔日で3回の塗布を繰り返す。4回目塗布後24~27時間に、ラットを無人下にてビデオ撮影した。ビデオ再生によりラットが後肢でハプテン塗布部位周辺を掻く一連の行動を1回の掻き行動と判定し、その回数を数える。3~6回目塗布後12~48時間後に被験化合物または対照として0.5%メチルセルロース水溶液を経口投与する。非惹起群には0.5%メチルセルロース水溶液を経口投与する。投与後30分から3時間ビデオ撮影を行い、ラットの掻き回数を数えることにより、評価することができる。

【0134】

アレルギー性鼻炎モデル

[実験方法]

Crjハートレイ雄性モルモット (6週齢) に、表1に示す手順で卵白アルブミン (ov albumin) を投与することにより、アレルギー性鼻炎モデルを作製する。

【表1】

表 1

日	投与量	投与経路
0	0.5 mg / 0.5 mL	腹腔内
2	1.0 mg / 0.5 mL	腹腔内
2 2	0.1 % 40 μ L	点鼻 (両側)
2 4	0.2 % 40 μ L	点鼻 (両側)
2 7	0.4 % 40 μ L	点鼻 (両側)
3 1	0.5 % 40 μ L	点鼻 (両側)
3 6	1.0 % 40 μ L	点鼻 (両側)
4 1	1.0 % 40 μ L	点鼻 (両側)

開始後42日目に、モルモットを麻酔下、気管にチューブを挿入し、ヒートパットで保温する。被験化合物または生理食塩水を両側に40 μ Lずつ点鼻し、10分後1%卵白アルブミンを両側に40 μ Lずつ点鼻する。卵白アルブミン点鼻後、30分に鼻中の水分を脱脂綿で取り除き、さらに15分後、重量測定した脱脂綿を鼻に15分間挿入する。脱脂綿の前後の重量差を鼻汁量とし、評価することができる。

【0135】

本発明化合物が、免疫抑制作用を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、移植に対する拒絶反応の治療効果を有することは、心臓、腎臓、肝臓、脾臓、肺、骨髄、皮膚等の移植モデルによって確認することができる。例として、心移植モデルについて、以下に示す。

【0136】

ラット異所性心移植モデル

[実験方法]

ラットを用いてドナーラットより心臓を摘出し、レシピエントラットの腹部に心臓を移植する。被験化合物をレシピエントラットに予防的に経口投与することにより、心臓の生着日数を評価することにより、治療的效果を測定することができる。

【0137】

本発明化合物が、自己免疫性疾患の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、関節リウマチ（例えば、関節炎、変形性関節症等）の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

【0138】

ラットコラーゲン関節炎モデルに対する効果

[実験方法]

8週齢の雌性DAラット（SLC）を使用し、実験期間中、室温24 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C、湿度55 $\pm$ 5%、照明1日12時間サイクルに人工的に調整された動物室で飼育する。動物には、固形飼料（CE-2；日本クレア）および水道水を自由摂取させ、1週間の予備飼育後、実験に使用する。コラーゲン関節炎モデルは以下の方法により作製する。すなわち、ウシII型コラーゲン（0.3%溶液、コラーゲン技術研修会；#K-41、lot.11214、以下、CIIと略す。）とフロイン드의不完全アジュバント（adjuvant incomplete freund、DIDCO #0639-60、以下、IFAと略す。）を用いて、CII：生理食塩水：IFAを1：1：2の比で混和した後、超音波処理（1分間隔で20秒 $\times$ 3回）にてエマルジョンを調製する。このエマルジョン（0.75mg of CII / mL）をラット背部皮内に0.1mLずつ4ヶ所に投与する。さらに、追感作として1週間後に0.15mLの同エマルジョンを尾根部皮内に投与して関節炎を誘発する。被験化合物は0.5%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁し、投与日から28日目までの間、朝および夕の1日2回、経口ゾンデを用いて胃内に強制経口投与する。関節炎の評価は、Osterman T. et al. (Inflamm. Res., 44, 258-2

63, 1995)の方法に準じ、関節炎の程度をスコア化する。また、プレシスモメーター (UNICOM、TK-101CMP)を用いて各個体の足容積を測定することができる。

【0139】

マウスカクテル抗体惹起関節炎

[実験方法]

雄性DBA/1JNCrj系マウスにタイプIIコラーゲンに対する抗体のカクテルを2mg/0.5mL/mouseの用量で静脈内投与する。さらに、3日後にリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide)を25μg/0.1mL/mouseの用量で腹腔内投与し、関節炎を惹起する。10日目に紅斑と腫脹の強さに応じて、四肢各々に4点満点で評点を付け評価することができる。被験化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解した後、蒸留水にて希釈したものをリポポリサッカライド (Lipopolysaccharide)投与30分前から1日3回経口投与する。

10

【0140】

アジュバント惹起関節炎モデル

[実験方法]

7週齢のLewis雄性ラットもしくは、雌性ラットを用いて評価する。ラット左後肢容積を測定後、アジュバントとして流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウムブチリカム乾燥菌体 (Difco) 600μg/100μLを右後肢足蹠皮内に注射し、アジュバント関節炎ラットを作製する。被験化合物を経口投与した群と投与しない群を比較することにより、治療的もしくは、予防的効果を測定する。

20

【0141】

アジュバント惹起関節炎モデルの疼痛反応に対する本発明化合物の抑制効果

慢性関節炎疼痛モデルであるアジュバント惹起関節炎モデルの疼痛反応に対する被験化合物の抑制効果を、啼鳴反応を指標として以下のように検討できる。

[実験方法]

7週齢のLewis雄性ラットを用いることができる。ラット左後肢容積を測定後、アジュバントとして流動パラフィンに懸濁したマイコバクテリウムブチリカム乾燥菌体 (Difco) 600μg/100μLを右後肢足蹠皮内に注射し、アジュバント関節炎ラットを作製する。アジュバント注入22日後、被験化合物経口投与前において左後肢膝関節屈曲・伸展を5回施行し、5回とも啼鳴した個体を実験に使用する。前日の左後肢浮腫量にもとづいて1群10匹として群分けを行い、各用量の被験化合物および対照として0.5%メチルセルロース水溶液を5mL/kgの容量で経口投与する。投与後1、2、3および4時間に啼鳴反応の観察を行う。啼鳴反応を指標とした鎮痛効果の判定は、各観察ポイントにおいて、左後肢膝関節屈曲・伸展を5回施行し、5回とも啼鳴を発しなかった場合のみを啼鳴反応陰性とし、1ポイント以上の評価ポイントで啼鳴反応陰性を示した個体を鎮痛作用陽性とするにより評価する。

30

【0142】

ウサギ外側半月部分切除モデル

[実験方法]

ウサギ (雌性Kbs:NZW (Healthy)系ウサギ)を1週間予備飼育した後、以下の方法によって半月板切除の手術を施す。

40

ウサギにセラクタル2%注射液 (0.05mL/kg)を頸背部皮下に投与し、ネンブター注射液 (20mg/kg)を耳介辺縁静脈内に投与して、麻酔を施す。右膝を蒸留水で5倍希釈したヨードチンキで消毒する。必要に応じて、切開部分にキシロカイン注射液2%を滴下し、局所麻酔を施す。

次に、右後肢の膝の外側の上皮および関節包を膝蓋靱帯に対して90°に切開し、外側副靱帯を切離し、次に、種子骨靱帯を切離する。その際、止血にはボスミン注射液を滴下する。外側半月板前方の組織と結合した組織を鉗子でつまみ、半月板を手前に引き出し、中央1/3を切除する。生理食塩注射液で術部を洗浄し、滑膜および関節包を縫合する。さらに、筋層および外皮もそれぞれ縫合する。

50

術後、感染を予防するため、結晶ペニシリンGカリウム（5000U/animal）および硫酸ストレプトマイシン（100mg/animal）を左後肢に筋肉内注射する。手術後7日目に解剖するまで飼育し、その間、被験化合物を、1回当たり各投与量を、1日2回投与する。

ネブタール注射液（40mg/kg）を耳介縁静脈内に投与して麻酔を施す。その後、動物を放血致死せしめ、右の膝関節部分を採取する。膝関節を切開し、大腿骨および脛骨頭を採取する。大腿骨および脛骨頭は、10%中性緩衝ホルマリン中、室温で保存する。全サンプルの採取が終了した後、大腿骨および脛骨頭をマスク化する。実体顕微鏡を用いて侵蝕面積の計測を行う。

統計処理方法は、対照群（vehicle）と被験化合物投与群の軟骨侵蝕面積の比較をウィリアムズ（Williams）の多重比較（EXSAS, Ver5.00）で行うことにより、評価できる。

10

上記実験モデルは、ヒトの変形性関節症に酷似した軟骨破壊を誘導することができ、O Aモデルとして一般的に認知されたものである。

【0143】

本発明化合物が、自己免疫性疾患の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。例えば、神経疾患（多発性硬化症等）、炎症性腸疾患、肝炎の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

【0144】

E A Eモデル（実験的アレルギー性脳脊髄炎）

〔実験方法〕

20

Lewisラットを用いて、Spinal cord、またはMOG（myelin oligodendrocyte glycoprotein）など、各種抗原を用いて、実験的アレルギー性脳髄膜炎を発症させる。被験化合物を経口投与した群と投与しない群を比較することにより、治療的もしくは、予防的効果を測定することができる。

【0145】

酢酸誘発大腸炎モデル

〔実験方法〕

ディスポーザブル経口ゾンデ（マウス用）を装着した1mLのシリンジに、5%酢酸溶液を必要量充填する。ソムノペンチル麻酔下、雄性SD（CD）IGS系ラット（7週齢）の肛門から大腸内へ、ゾンデをその先端から5cm部位まで挿入する。挿入後、5%酢酸溶液（0.25mL）を大腸内に約10秒かけて注入する。ゾンデを引き抜き、約1分間肛門を閉じる。ディスポーザブル経口ゾンデ（ラット用）を装着した50mLのシリンジに生理食塩液を必要量充填する。肛門から大腸内へ、ゾンデをその先端から8cm部位まで挿入する。挿入後、生理食塩液（約10mL）で腸管内を洗浄する。

30

被験化合物および溶媒は、大腸炎惹起30分前および惹起8時間後に各用量ずつ経口投与する。

惹起24時間後に解剖を行い、全大腸（肛門部位から盲腸との付け根まで）を摘出し、大腸内容物を生理食塩水で洗浄する。摘出洗浄した大腸をトリミングした後、肛門から9cm部位を切断し、切断した大腸の余分な水分を拭き取り、電子天秤を用いて湿重量を測定する。また切開した大腸の傷害面積（mm²）を画像解析により算出する。

40

【0146】

T N B S誘発大腸炎モデル

〔実験方法〕

ソムノペンチル麻酔下、雄性SD（CD）IGS系ラット（7週齢）の肛門から大腸内に、フレキシブル経口ゾンデをその先端から8cm部位まで挿入し、50mg TNBS（2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸）／20%エタノール／0.25mL／ラットあるいは20%エタノール／0.25mL／ラットを注入する。注入部を閉じ、約2時間静置させて大腸炎を惹起する。また、被験化合物は惹起日の惹起30分前と8時間後に、翌日からは朝夕2回にそれぞれ経口投与する。惹起3日後、ラットをエーテル麻酔下で放血致死させ、全大腸を摘出し、大腸内容物を生理食塩水で洗浄し、大腸全長を測定する。大腸を

50

トリミングした後、肛門から9 cm部位を切断し、切断した大腸の余分な水分を拭き取り、電子天秤を用いて湿重量を測定する。

【0147】

潰瘍性大腸炎モデル

[実験方法]

ペントバルビタール麻酔下、Syrian系雄ハムスター（6～7週齢）の肛門からラット用フレキシブル経口ゾンデを用いて、1%酢酸水溶液（10 ml/kg）を大腸腔内に注入し、30分間肛門部をクリッピングして大腸炎を惹起する。ノーマル群には蒸留水を同様に注入する。被験化合物は、大腸炎惹起18時間前および1時間前と、惹起6時間後の計3回経口投与する。惹起24時間後に解剖し、肛門から7 cm長の大腸をサンプリングする。腸管膜附着部位に沿って切開し、腸管内を生理食塩水（5 ml）で洗浄する。切開した大腸を写真撮影し、潰瘍面積率を算出する（全潰瘍面積×100/全大腸面積）。また、大腸洗浄液の上清は潜血反応に使用する。

10

【0148】

潰瘍性大腸炎抑制作用

[実験方法]

雄性C57BL/6系マウスに7%デキストラン硫酸ナトリウム（以下、DSSと略記する）水溶液を自由に飲水させる。飲水開始から1日置きに、体重およびクリニカルスコアを測定する。クリニカルスコアは下痢スコア（正常：0、軟便：2、下痢：4）および血便スコア（正常：0、出血：2、大出血：4）の合計で算出する。DSS水溶液飲水10日にエーテル麻酔下、後大静脈よりヘパリン加採血し、血球カウンターを用いてヘマトクリット値を測定する。DSS水溶液飲水0日から10日まで被験化合物を各用量で1日2回反復経口投与する。

20

【0149】

ガラクトサミン/LPS惹起肝障害モデルにおけるその抑制効果

[実験方法]

一晩絶食させた雄性マウス（BALB/c、7～8週齢）に、各種濃度の被験化合物を経口投与する。30分後、ガラクトサミン（Galactosamine）（700 mg/kg）およびLPS（10 μg/kg）（Bacto W. E. coli 055:B5; DIFCO Lab.製）混合液を、腹腔内投与し、肝障害を惹起する。なお、被験化合物は全て0.5%メチルセルロースに懸濁して調製する。

30

惹起7時間後、エーテル麻酔下にて腹部大動脈より、ヘパリン加血を採取し、ただちに血漿を調製する。肝障害の程度は、血漿中GPTの上昇を指標に評価する。血漿GPTはGPT測定試薬（和光純薬製）を用い、自動分析装置にて測定する。無処置群と肝障害惹起群の血漿中GPT量の差を100%とし、被験化合物の阻害率（%）を算出することができる。

【0150】

本発明化合物が、多臓器不全、敗血症の予防および／または治療効果を有することは、以下の系によって確認することができる。

【0151】

40

多臓器障害モデル

[実験方法]

約24時間絶食したラットを、ペントバルビタール（40 mg/kg）を腹腔内投与することにより麻酔する。両大腿静脈にカテーテル、尾静脈には翼状針を装着し、リポポリサッカライド（LPS；0.3 mg/kg/h）および被験化合物、あるいは対照群として被験化合物投与時の溶媒のみを任意の静脈より持続投与する。なお、投与期間中は被験動物の覚醒状態に応じて適宜追加麻酔を行う。静脈内持続投与開始から6時間経過後、腹部大静脈より採血し、エラスターゼ活性、凝固線溶系のパラメータ（Fibrinogen、FDP、血小板数等）、血液生化学パラメーター（GOT、GPT、クレアチニン、BUN等）を測定する。また、肺を摘出し、湿重量を測定するか、あるいは全身投与された蛍光標識蛋

50

白の肺胞中への漏出を測定することにより肺障害の指標とする。

【0152】

(IV) 本発明化合物の薬物代謝酵素の阻害作用および／または薬物代謝酵素の誘導阻害作用の評価実験系

発現系ミクロソームを用いたCYP1A2阻害作用

[実験方法]

酵素系としては、ヒトリンパ芽球様細胞で発現し調製したCYP1A2発現系ミクロソーム (Gentest) を用い、蛍光基質には3-シアノー7-エトキシマリリン (CEC、Molecular Probes) を用いる。

反応系としては、CYP1A2発現系ミクロソーム (0.05mg/ml)、MgCl₂ (5mmol/l) およびNADPH (1mmol/l) を含む、リン酸緩衝液 (100mmol/l、200μl; pH7.4) を用い、その中に、蛍光基質CEC (最終濃度10μmol/l)、および被験化合物 (最終濃度3、10および30μmol/l) または陽性対照阻害剤としてα-ナフトフラボン (最終濃度0.003および0.01μmol/l; 東京化成) を加え、37℃で30分間反応させる。基質の代謝物の蛍光強度 (Ex = 409nm、Em = 409nm) を測定する (蛍光検出器: Spectra Max Gemini (Molecular Devices))。

阻害作用は、被験化合物が基質の代謝物生成を抑えることを指標とし、阻害率 (%) で評価できる。

【0153】

ヒトCYP2C9阻害作用

[実験方法]

佐藤らの方法 (薬物動態, Xenobio. Metabol. and Dispos., 16(2), 115-126 (2001)) をもとに測定精度の向上および／または測定感度の改良等を加えることにより、本発明化合物のCYP2C9阻害活性を評価できる。

【0154】

ヒトCYP3A4阻害作用

[実験方法]

CYP3A4の阻害試験については、DRUG METABOLISM AND DISPOSITION. Vol.28, No.12, 1440-1448, 2000に記載されている方法を適宜改善することで本発明化合物を評価できる。

例えば、リン酸カリウム緩衝液 (pH7.4) (最終濃度200mM) および塩化マグネシウム・六水和物 (最終濃度5mM)、基質 (7-ベンジルオキシキノリン (7-BQ)、最終濃度40μM)、発現系ミクロソーム (第一化学薬品、最終濃度0.25mg/mL) を加えた反応混合液を調製する。この反応混合液100μlを添加した96ウェルプレートに、アセトニトリル濃度が0.8%となるように水で調製した被験化合物溶液を50μl添加し、37℃で10分間プレインキュベーションする。さらに、還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH、4mM) 50μlを加えることにより反応を開始する。NADPH添加時、および30分間のインキュベーション後に各ウェルの蛍光強度を測定し、基質の代謝物であるキノリノール (quinolinol) を励起波長 (excitation wavelength) 409nm、蛍光波長 (emission wavelength) 530nmで測定する。阻害率を次式によって計算しIC50値を求めることができる。

【数3】

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{(\text{被験化合物値} - \text{ブランク値}) / (\text{コントロール値} - \text{ブランク値})\}] \times 100$$

【0155】

ヒトCYP3A4誘導作用

[実験方法]

He p G 2 細胞は、改変イーグルMEM培地アール (Minimum Essential Medium Eagle (Mod.) with Earle's Salts without L-Glutamine、ICN社、製品番号1210254) に

、1/100量のイーグルMEM培地用非必須アミノ酸 (Non-Essential Amino Acids For MEM Eagle (100X)、ICN社、製品番号1681049)、Antibiotic-Antimycotic ((100X)、GIBCO社、製品番号15240-096)、L-グルタミンー200mM ((100X)、GIBCO社、製品番号25030-081) および1/10量のウシ胎仔血清 (Fetal Bovine Serum、Sigma社、製品番号F9423) を混和した培地 (MEM (+)) を用いて、37℃、5% CO₂ インキュベーターで培養する。2～3日に一度培地交換を行い、1週間に一度、コンフルエントになるまで培養した細胞の約1/5を継代する。225cm²培養フラスコでほぼコンフルエントになるまで培養したHe p G 2細胞を、24穴プレート (IWAKI社、製品番号3820-024) に5×10⁴個/ MEM (+) 500μL/穴になるように播種し、37℃、5% CO₂ インキュベーターで2日間培養した後、以下の形質導入を行う。すなわち、24穴プレート1穴当たり、MEM (100μL) に、自家調製したh P X Rベクター (10ng)、C Y P 3 A 4ベクター (200ng) およびp R L-T Kベクター (200ng) を混和した溶液に、予め調製したT f x (登録商標) -20試薬 (0.75μL、Promega社、製品番号E2391、取扱説明書に従って調製) を添加し、数回転倒混和した後に、室温で15分間放置する (DNA・リポソーム混合液)。2日間培養した細胞を、P B S (-) で1回洗浄した後 (1穴あたり1mL)、調製したDNA・リポソーム混合液 (100μL) を添加し、1時間、37℃、5% CO₂ インキュベーターで培養後、MEM (+) (440μL/穴) および被験化合物 (1% DMSOを含むMEM (+) で終濃度の10倍に調製したもの、60μL/穴) を添加し、37℃、5% CO₂ インキュベーターで2日間培養する。被験化合物添加後2日間培養した細胞を、P B S (-) (1穴あたり1mL) で1回洗浄した後、細胞溶解バッファー (Passive Lysis Buffer (P L B)、100μL/穴) を添加し、室温で15分間以上放置する (細胞溶解液)。調製した細胞溶解液のうち20μL/穴を96穴ホワイトプレート (パーキンエルマー社、製品番号23300) に移し替え、ルミノメーター (ベルトールドジャパン社、Microlumat LB96P) を用いて、ルシフェラーゼアッセイ試薬II (Luciferase Assay ReagentII (LARI I I)、100μL/穴) を添加後2～14秒間、ストップ&グロー試薬 (Stop&Glo Reagent、100μL/穴) を添加後2～14秒間、各々の化学発光を測定する。添付試薬 (P L B、L A R I I I およびストップ&グロー試薬) の調製方法および操作手順については、デュアルールシフェラーゼレポーターアッセイシステム (Dual-Luciferase^R Reporter Assay System、Promega社、製品番号E1910) の取扱説明書に従うことによって行う。

C Y P 3 A 4誘導活性は、陽性対照薬としてリファンピシン (10μmol/L) 使用時のC Y P 3 A 4転写活性の上昇を100%として計算する。

【0156】

(V) 本発明化合物の毒性評価実験系

変異原性試験

本発明化合物の変異原性については、「安衛法における変異原性試験ーテストガイドラインとG L Pー (労働省安全衛生部化学物質調査課編、中央労働災害防止協会、1991年刊) 第4章」に記載の方法に従って評価することができる。

【0157】

ラット単回急性毒性作用

6週齢のC r j : C D (S D) 系雌雄ラットに、被験化合物を単回静脈内または単回経口投与し、溶媒投与群と比較して毒性検討を行うことができる。一般状態観察、自発運動観察等、基本的な毒性評価を行うことにより評価できる。

【0158】

ラット心毒性作用 (徐脈)

S Dラットを用い、麻酔下で頸静脈および頸動脈 (あるいは大腿静脈および大腿動脈) にカテーテルを挿入した。動脈カニューレの先端を圧トランスデューサー (D X-100, 日本光電) に接続し、ひずみ圧力用アンプ (AP-641G, 日本光電) を介して血圧を、また瞬時心拍計ユニット (AT-601G, 日本光電) を介して心拍数をそれぞれ測定した。麻酔下にて、または、覚醒を促して覚醒下にて、被験物質を静脈内投与または、経口投与して

血圧および心拍数の変動を測定した。

【0159】

本発明化合物の hERG I_{Kr} 電流に対する作用の評価

[実験方法]

Zouらの報告（バイオフィジカル・ジャーナル（Biophys. J.），74巻，230－241頁（1998年））に従い、ヒト ether-a-go-go-related gene（hERG）を過剰発現したHEK293細胞を用いて、脱分極パルスに続く再分極パルスによって誘導される hERG I_{Kr} 電流の最大テール電流をパッチクランプ法で測定し、被験物質適用前の最大テール電流に対する被験物質適用10分後の変化率（抑制率）を算出する。被験物質による hERG I_{Kr} 電流に対する影響はこの抑制率をもとに評価できる。

10

【0160】

[本発明化合物の製造方法]

一般式（I）で示される本発明化合物は、公知の方法、例えばW002/092068号パンフレット、シンセティック・コミュニケーションズ（Synth. Commun.，），33巻，19号，3347頁（2003年）、コンプレヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ（第2版）（Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Ed.）（Richard C.Larock著，John Wiley & Sons Inc.(1999)）等に記載の方法、あるいは以下に示す方法および／またはそれに準じた方法、または実施例記載の方法を適宜改良して組み合わせて用いることで製造することができる。なお、以下の各製造方法において、原料化合物は塩として用いてもよい。このような塩としては、

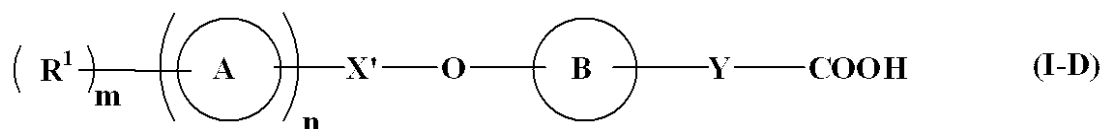
20

前記した一般式（I）で示される化合物の塩として記載したものが用いられる。

【0161】

一般式（I）で示される本発明化合物のうち、Xが環Bと酸素を介して結合している化合物、すなわち一般式（I-D）

【化69】



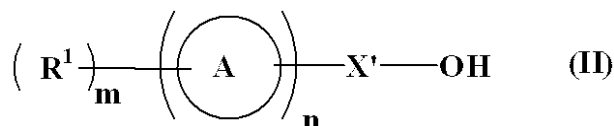
（式中、X'は結合手または主鎖の原子数1～7のスペーサーを表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物は、以下に示す（1）あるいは（2）の方法によって製造することができる。

30

【0162】

（1）一般式（I-D）で示される化合物は、一般式（II）

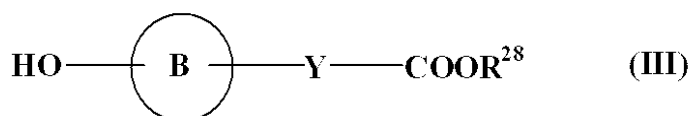
【化70】



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物と、一般式（III）

40

【化71】



（式中、 R^{28} は水素原子、またはカルボキシ基の保護基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。）で示される化合物を光延反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この光延反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等）中、アゾ化合物（アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロ

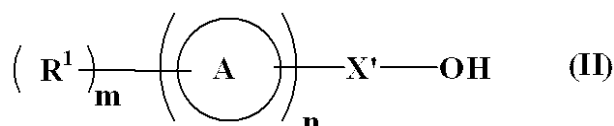
50

ピル、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) 等) およびホスフィン化合物 (トリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリメチルホスフィン、ポリマーサポートトリフェニルホスフィン等) の存在下、0 ~ 60 °C で反応させることにより行われる。また、カルボキシ基の保護基の脱保護反応は、公知の方法、例えばW002/092068号パンフレットに記載の方法、それに準じた方法および/またはプロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) (T.W.Greene 著, John Wiley & Sons Inc, (1999)) に記載された方法を用いて行うことができる。カルボキシ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。

【0163】

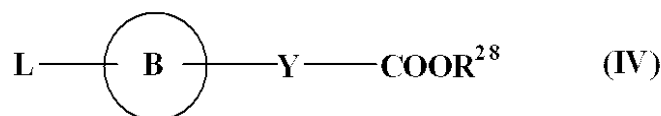
(2) 一般式 (I - D) で示される化合物は、一般式 (II)

【化72】



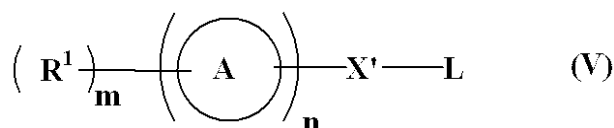
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と、一般式 (IV)

【化73】



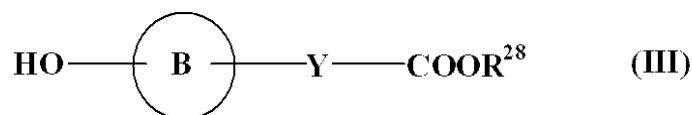
(式中、L はハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基 (OMs 基)、トルエンスルホニルオキシ基 (OTs 基)、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基 (OTf 基)、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、ヒドロキシルスルホニル基等の脱離基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物、あるいは、一般式 (V)

【化74】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物と、一般式 (III)

【化75】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物をそれぞれエーテル化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N - ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert - ブチル エーテル等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0 ~ 100 °C で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

【0164】

一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Y が

【化76】

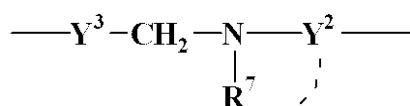
10

20

30

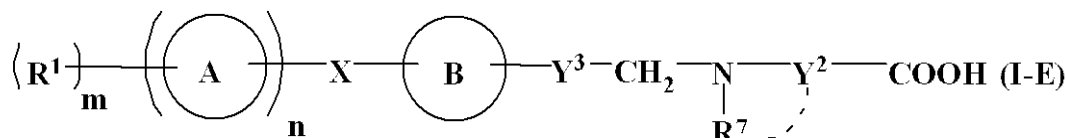
40

50



(式中、 Y^2 および Y^3 は、それぞれ独立して、結合手または主鎖の原子数1～8のスペーサーを表し(ただし、 Y^2 と Y^3 の主鎖の原子数の総数は8を超えないものとする。)、 R^7 は水素原子または置換基を表すか、 Y^2 で示されるスペーサーの原子1つは R^7 と一緒にあって、置換基を有していてもよい複素環を形成してもよい。)である化合物、すなわち一般式(I-E)

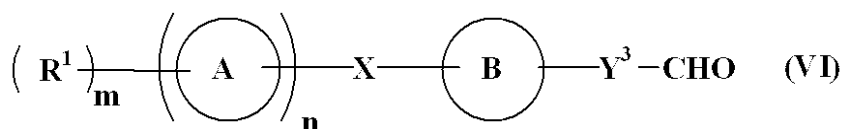
【化77】



10

(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式(VI)

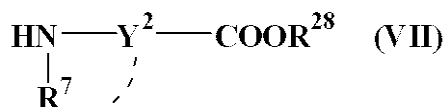
【化78】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式(VII)

20

【化79】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物を還元的アミノ化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。この還元的アミノ化反応は、公知であり、例えば、有機溶媒(N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等単独で、あるいはそれらのうち複数の溶媒の任意の割合からなる混合溶媒)中、有機酸(酢酸等)存在下または非存在下あるいは、有機塩基(トリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム等)存在下または非存在下、還元剤(トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム等)を用いて、0～100℃の温度で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

30

【0165】

一般式(I)で示される本発明化合物のうち、Yが

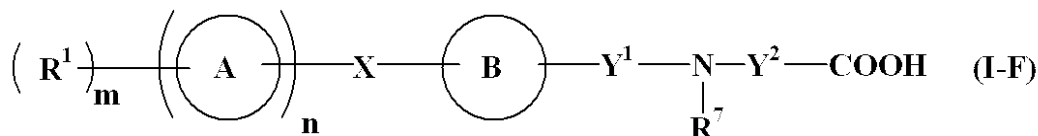
【化80】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)である化合物、すなわち一般式(I-F)

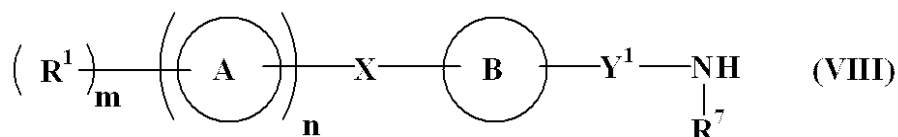
40

【化81】



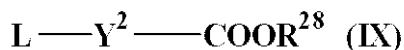
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式(VIII)

【化82】



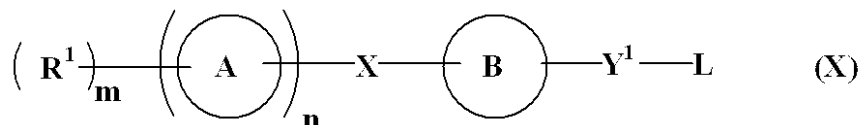
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式 (IX)

【化 8 3】



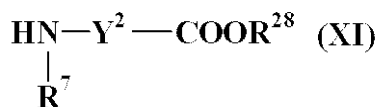
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物、あるいは一般式 (X)

【化 8 4】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式 (XI)

【化 8 5】

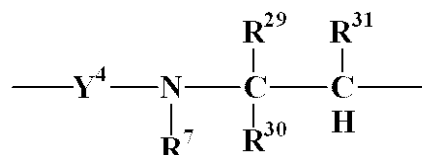


(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物をそれぞれアルキル化反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することにより製造できる。このアルキル化反応は公知であり、例えば有機溶媒 (N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル ーブチル エーテル等) 中、アルカリ金属の水酸化物 (水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等)、アルカリ土類金属の水酸化物 (水酸化バリウム、水酸化カルシウム等) もしくは炭酸塩 (炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等) またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0 ~ 100 °C で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

【0 1 6 6】

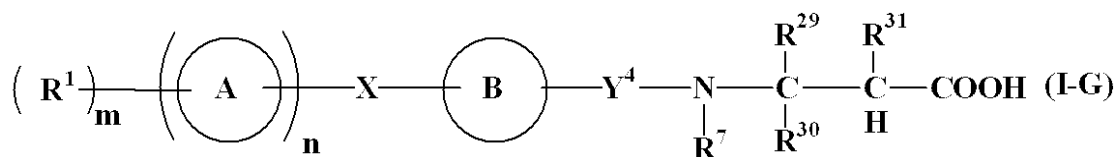
一般式 (I) で示される本発明化合物のうち、Y が

【化 8 6】



(式中、Y⁴ は結合手または主鎖の原子数 1 ~ 7 のスペーサーを表し、R²⁹、R³⁰ および R³¹ はそれぞれ独立して、水素原子または置換基を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)である化合物、すなわち一般式 (I-G)

【化 8 7】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、一般式 (XII)

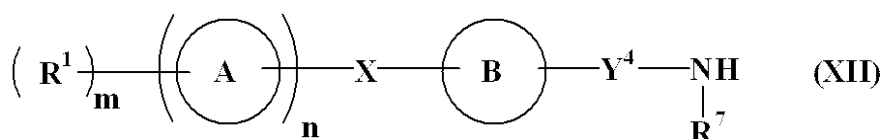
【化 8 8】

10

20

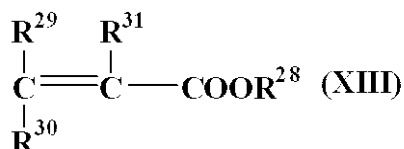
30

40



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物と、一般式 (XIII)

【化 8 9】



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物をアミンの付加反応に付し、次いで必要に応じて保護基を脱保護することで製造できる。このアミンの付加反応は公知であり、例えば有機溶媒 (例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等) 中もしくは無溶媒で、 $-78^{\circ}C$ ~ 還流温度で反応させることにより行われる。保護基の脱保護反応は前記した方法に準じて行うことができる。

【0167】

本発明において、原料として用いられる一般式 (II) ~ (XIII) で示される化合物は、それ自体公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

【0168】

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー (例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等) に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

【0169】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前記手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行ってもよいし、いくつかの反応終了後に行ってもよい。

【0170】

[医薬品への適用]

S1P受容体 (特に EDG-6、好ましくは EDG-1 および EDG-6) 結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。EDG-1 の結合様式として好ましくは、作動 (アゴニスト) 作用である。

【0171】

一般式 (I) で示される本発明化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、EDG-6 結合能を有する化合物であり、かつ長時間薬理活性が持続することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患 (全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等)、アレルギー性疾患 (アトピー性皮膚炎、喘息等)、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、急性心不全、狭心症、脳卒中、外傷性傷害、遺伝病等の予防および/または治療薬として有用である。

【0172】

また本発明化合物の一部は EDG-6 結合能に加えてさらに EDG-1 アゴニスト作用を有することにより、免疫抑制作用を有し、また長時間薬理活性が持続することから、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および/または治療薬としてより有用である。

【0173】

一般式 (I) で示される本発明化合物、または一般式 (I) で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または

10

20

30

40

50

非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ngから100 mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ngから10 mgの範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

【0174】

一般式(I)で示される本発明化合物、または一般式(I)で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤を投与する際には、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤、点眼剤、吸入剤等として用いられる。

10

【0175】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。また錠剤には舌下錠、口腔内貼付錠、口腔内速崩壊錠等が含まれる。このような内服用固形剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質はそのままか、または賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、安定剤、溶解補助剤(グルタミン酸、アスパラギン酸等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよい、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

20

【0176】

舌下錠は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、膨潤剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、膨潤補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等)、安定剤、溶解補助剤(ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等)、香味料(オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等)等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤(白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等)で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内貼付錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質に賦形剤(ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等)、結合剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等)、崩壊剤(デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等)、滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム等)、付着剤(ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カーボポール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、キサンタンガム、グアーガム等)、付着補助剤(グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール

30

40

50

、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。口腔内速崩壊錠は公知の方法に準じて調製される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質をそのまま、あるいは原末もしくは造粒原末粒子に適当なコーティング剤（エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸コポリマー等）、可塑剤（ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル等）を用いて被覆を施した活性物質に賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、コロイダルシリカ、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（デンプン、L-ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、分散補助剤（グルコース、フルクトース、マンニトール、キシリトール、エリスリトール、マルトース、トレハロース、リン酸塩、クエン酸塩、ケイ酸塩、グリシン、グルタミン酸、アルギニン等）、安定剤、溶解補助剤（ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルタミン酸、アスパラギン酸等）、香味料（オレンジ、ストロベリー、ミント、レモン、バニラ等）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。また、必要に応じて常用される防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤等の添加物を加えることもできる。

10

20

【0177】

経口投与のための内服用液剤は、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

30

【0178】

非経口投与のための外用剤の剤形には、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらはひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造される。

【0179】

軟膏剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（ミツロウ、鯨ロウ、セレンシ等）、界面活性剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤

40

50

、着香剤等を含んでいてもよい。

【0180】

ゲル剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させて製造される。ゲル基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール等）、ゲル化剤（カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース等）、中和剤（トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等）、界面活性剤（モノステアリン酸ポリエチレングリコール等）、ガム類、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

10

【0181】

クリーム剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解または乳化させて製造される。クリーム基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸エステル、低級アルコール、炭化水素類、多価アルコール（プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、高級アルコール（2-ヘキシルデカノール、セタノール等）、乳化剤（ポリオキシエチレンアルキルエーテル類、脂肪酸エステル類等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

20

【0182】

湿布剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、練合物とし支持体上に展延塗布して製造される。湿布基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、増粘剤（ポリアクリル酸、ポリビニルピロリドン、アラビアゴム、デンプン、ゼラチン、メチルセルロース等）、湿潤剤（尿素、グリセリン、プロピレングリコール等）、充填剤（カオリン、酸化亜鉛、タルク、カルシウム、マグネシウム等）、水、溶解補助剤、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

【0183】

貼付剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を基剤に溶解させ、支持体上に展延塗布して製造される。貼付剤用基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高分子基剤、油脂、高級脂肪酸、粘着付与剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

30

【0184】

リニメント剤は公知または通常使用されている処方により製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物を水、アルコール（エタノール、ポリエチレングリコール等）、高級脂肪酸、グリセリン、セッケン、乳化剤、懸濁化剤等から選ばれるもの単独または2種以上に溶解、懸濁または乳化させて製造される。さらに、保存剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでいてもよい。

40

【0185】

噴霧剤、吸入剤、スプレー剤およびエアロゾル剤は、一般的に用いられる希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有していてもよい。スプレー剤の製造方法は、例えばUS2,868,691号およびUS3,095,355号に詳しく記載されている。

【0186】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生

50

理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0187】

非経口投与のための点眼剤には、点眼液、懸濁型点眼液、乳濁型点眼液、用時溶解型点眼液および眼軟膏が含まれる。これらの点眼剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、ひとつまたはそれ以上の活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。点眼剤の溶剤としては、例えば、滅菌精製水、生理食塩水、その他の水性溶剤または注射用非水性用剤（例えば、植物油等）等およびそれらの組み合わせが用いられる。点眼剤は、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、界面活性化剤（ポリソルベート80（登録商標）、ステアリン酸ポリオキシル40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等）、安定化剤（クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウム等）、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）等を必要に応じて適宜選択して含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか、無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の滅菌精製水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

【0188】

非経口投与のための吸入剤としては、エアロゾル剤、吸入用粉末剤または吸入用液剤が含まれ、当該吸入用液剤は用時に水または他の適当な媒体に溶解または懸濁させて使用する形態であってもよい。これらの吸入剤は公知の方法に準じて製造される。例えば、吸入用液剤の場合には、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、着色剤、緩衝化剤（リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、等張化剤（塩化ナトリウム、濃グリセリン等）、増粘剤（カリボキシビニルポリマー等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

【0189】

吸入用粉末剤の場合には、滑沢剤（ステアリン酸およびその塩等）、結合剤（デンプン、デキストリン等）、賦形剤（乳糖、セルロース等）、着色剤、防腐剤（塩化ベンザルコニウム、パラベン等）、吸収促進剤等を必要に応じて適宜選択して調製される。

【0190】

吸入用液剤を投与する際には通常噴霧器（アトマイザー、ネブライザー）が使用され、吸入用粉末剤を投与する際には通常粉末薬剤用吸入投与器が使用される。

【0191】

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

【0192】

一般式（I）で示される本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬剤と組み合わせて、併用剤として投与してもよい。

【0193】

一般式（I）で示される本発明化合物と他の薬剤の併用剤は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含ま

れる。また時間差による投与は、一般式（I）で示される本発明化合物を先に投与し、他の薬剤を後に投与してもよいし、他の薬剤を先に投与し、一般式（I）で示される本発明化合物を後に投与してもかまわず、それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

【0194】

一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤は、本明細書中に例示したものに限定されない。また、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する他の薬剤の併用剤には、本明細書中に示したメカニズムに基づいて、現在までに見出されているものだけでなく、今後見出されるものも含まれる。

【0195】

上記併用剤により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、一般式（I）で示される本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。例えば、EDG-6 アゴニストの適応疾患である移植の拒絶反応の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとして、他の免疫抑制薬、抗生物質等が挙げられる。自己免疫性疾患の予防および／または治療に用いるものとしては、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs、遅効性抗リウマチ薬）、他の免疫抑制薬、T細胞阻害薬、消炎酵素薬、軟骨保護薬、プロスタグランジン類、プロスタグランジン合成酵素阻害薬、IL-1 阻害薬、IL-6 阻害薬（抗IL-6 受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）、TNF- α 阻害薬（抗TNF- α 抗体等の蛋白質製剤を含む）、インターフェロン γ 作動薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬、メタロプロテイナーゼ阻害薬等が挙げられる。EDG-6 アゴニストはこれらの方法と併用して用いることができる。また、アレルギー性疾患の予防および／または治療効果の補完および／または増強のために用いるものとしては、例えばアトピー性皮膚炎に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬剤としては、例えば、免疫抑制薬、ステロイド薬、非ステロイド系抗炎症薬、プロスタグランジン類、抗アレルギー薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、フォルスコリン製剤、ホスホジエステラーゼ阻害薬、カンナビノイド-2 受容体刺激薬等が挙げられる。

【0196】

免疫抑制薬としては、例えば、アザチオプリン（商品名：イムラン、アザニン）、ミゾリビン（商品名：プレディニン）、メトトレキサート（商品名：メトトレキサート、リウマトレックス）、ミコフェノール酸モフェチル（商品名：セルセプト）、シクロホスファミド（商品名：エンドキサンP）、シクロスポリンA（商品名：ネオーラル、サンディミュン）、タクロリムス（FK506、商品名：プロGRAF）、シロリムス（ラパマイシン）、エベロリムス（商品名：サーティカン）、プレドニゾロン（商品名：プレドニン）、メチルプレドニゾロン（商品名：メドロール）、オルソクロンOKT3（商品名：モロナブCD3）、抗ヒトリンパ球グロブリン（ALG、商品名：アールプリン）、デオキシスパーガリン（DSG、塩酸グスペリムス、商品名：スパニジン）等が挙げられる。

【0197】

抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロベネム三水合物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生薬としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

【0198】

ステロイド薬としては、例えば、外用薬として、プロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、プデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピ

10

20

30

40

50

オン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デブロン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド等が挙げられる。内服薬、注射剤としては、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤としては、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、S T-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラスチックホルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

10

【0199】

非ステロイド系抗炎症薬（NSAID）としては、例えば、サザピリン、サリチル酸ナトリウム、アスピリン、アスピリン・ダイアルミネート配合、ジフルニサル、インドメタシン、スプロフェン、ウフェナマート、ジメチルイソプロピルアズレン、ブフェキサマク、フェルビナク、ジクロフェナク、トルメチンナトリウム、クリノリル、フェンブフェン、ナブメトン、プログルメタシン、インドメタシンファルネシル、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン、アンフェナクナトリウム、モフェゾラク、エトドラク、イブプロフェン、イブプロフェンピコノール、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、フェノプロフェンカルシウム、チアプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、ロキソプロフェンナトリウム、アルミノプロフェン、ザルトプロフェン、メフェナム酸、メフェナム酸アルミニウム、トルフェナム酸、フロクタフェニン、ケトフェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、ピロキシカム、テノキシカム、アンピロキシカム、ナバゲルン軟膏、エピリゾール、塩酸チアラミド、塩酸チノリジン、エモルファゾン、スルピリン、ミグレニン、サリドン、セデスG、アミピローN、ソルボン、ピリン系感冒薬、アセトアミノフェン、フェナセチン、メシル酸ジメトチアジン、シメトリド配合剤、非ピリン系感冒薬等が挙げられる。

20

30

【0200】

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs、遅効性抗リウマチ薬）としては、例えば、金チオグルコース、金チオリンゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、アクタリット、D-ペニシラミン製剤、ロベンザリット二ナトリウム、ブシラミン、ヒドロキシクロロキン、サラゾスルファピリジン、メトトレキセート、レフルノミド等が挙げられる。

【0201】

消炎酵素薬としては、例えば、塩化リゾチーム、ブロメライン、プロナーゼ、セラペターゼ、ストレプトキナーゼ・ストレプトドルナーゼ配合剤等が挙げられる。

40

軟骨保護薬としては、例えば、ヒアルロン酸ナトリウム、グルコサミン、コンドロイチン硫酸、多硫酸グリコサミノグリカン等が挙げられる。

【0202】

プロスタグランジン類（以下、PGと略記する。）としては、PG受容体アゴニスト、PG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。PG受容体としては、PGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）、TX受容体（TP）等が挙げられる。

【0203】

50

プロスタグランジン合成酵素阻害薬としては、例えば、サラゾスルファピリジン、メサラジン、オサラジン、4-アミノサリチル酸、JTE-522、オーラノフィン、カルプロフェン、ジフェンピラミド、フルノキサプロフェン、フルルビプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ロルノキシカム、ロキソプロフェン、メロキシカム、オキサプロジン、パーサルミド、ピプロキセン、ピロキシカム、ピロキシカムベータデックス、ピロキシカムシンナメート、トロピンインドメタシネート、ザルトプロフェン、プラノプロフェン等が挙げられる。

【0204】

IL-1阻害薬（ヒトIL-1レセプターアンタゴニスト等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、アナキンラ等が挙げられる。

10

IL-6阻害薬（抗IL-6受容体抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、MRA等が挙げられる。

【0205】

TNF- α 阻害薬（抗TNF- α 抗体等の蛋白質製剤を含む）としては、例えば、インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト等が挙げられる。

【0206】

ホスホジエステラーゼ阻害薬としては、例えば、PDE4阻害薬であるロリプラム、シロミラスト（商品名アリフロ）、Bay19-8004、NIK-616、ロフルミラスト（BY-217）、シバムフィリン（BRL-61063）、アチゾラム（CP-80633）、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-168787、D-4396、IC-485、ONO-6126等が挙げられる。

20

【0207】

メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。

【0208】

抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。

30

【0209】

[毒性]

本発明化合物の毒性は低いものであり、医薬として使用するために十分に安全であると判断できる。

【発明の効果】

【0210】

S1P受容体（特にEDG-6、好ましくはEDG-1およびEDG-6）結合能を有する化合物は、免疫抑制剤として有用である。

40

【0211】

一般式(I)で示される本発明化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、EDG-6結合能を有する化合物であり、かつ長時間薬理活性が持続することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、動脈硬化、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

【0212】

また本発明化合物の一部はEDG-6結合能に加えてさらにEDG-1アゴニスト作用

50

を有することにより、免疫抑制作用を有し、また長時間薬理活性が持続することから、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療薬としてより有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0213】

以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。クロマトグラフィーによる分離の箇所、TLCに示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。TLCに用いたアンモニア水は市販の28%アンモニア水を用いた。NMRの箇所に示されているカッコ内の溶媒は、測定に使用した溶媒を示している。MSは、特に記載していなければESI（エレクトロンスプレーイオン）法を用い、陽イオン（pos.）のみの検出を行った。

【0214】

本明細書中に用いた化合物名は、一般的にIUPACの規則に準じて命名を行うコンピュータプログラム、ACD/Name（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）またはACD/Nameバッチ（登録商標、Advanced Chemistry Development Inc.社製）を用いるか、または、IUPAC命名法に準じて命名したものである。

【0215】

参考例1：メチル 3-〔4-（3-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロパノエート

メチル 3-（4-ヒドロキシフェニル）プロパノエート（2.50g）および3-フェニルプロパン-1-オール（2.8mL）のテトラヒドロフラン（70mL）溶液に室温でトリフェニルホスフィン（5.46g）を加え、ジエチルアゾジカルボキシレート（9.4mL；40%トルエン溶液）を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られ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=30：1→5：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（3.02g）を得た。

TLC：R_f 0.45（ヘキサン：酢酸エチル=5：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 2.09（m, 2H），2.60（t, 2H），2.80（m, 2H），2.89（t, 2H），3.67（s, 3H），3.94（t, 2H），6.82（d, 2H），7.10（d, 2H），7.20（m, 3H），7.29（m, 2H）。

【0216】

参考例2：3-〔4-（3-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロパナール

参考例1で製造した化合物（1.0g）の無水ジクロロメタン（15mL）溶液に-78℃で水素化ジイソブチルアルミニウム（3.5mL；0.95M n-ヘキサン溶液）を滴下し、-78℃で30分間攪拌した。反応混合物にメタノール（0.5mL）を滴下し、室温で40分間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）でろ過し、ろ液を濃縮した。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=10：1→6：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（614mg）を得た。

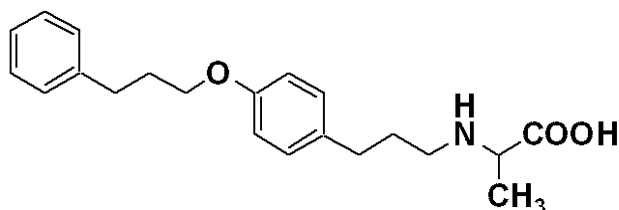
TLC：R_f 0.20（ヘキサン：酢酸エチル=7：1）；

¹H-NMR（CDCl₃）：δ 2.09（m, 2H），2.77（m, 4H），2.90（t, 2H），3.94（t, 2H），6.82（d, 2H），7.09（d, 2H），7.20（m, 3H），7.27（m, 2H），9.82（t, 1H）。

【0217】

参考例3：N-〔3-〔4-（3-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロピル〕アラニン

【化90】



アラニン（7.1mg）のメタノール（0.30mL）懸濁液に室温で水酸化ナトリウム（3.4mg）を加え、参考例2で製造した化合物（30mg）を加え、室温で15分

間攪拌した。反応混合物に 0℃で水素化ホウ素ナトリウム (4.0 mg) を加え、0℃で 1 時間攪拌した。反応混合物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：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (14 mg) を得た。

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.23 (d, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 3.14 (q, 1H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (m, 5H)。

【0218】

参考例 3 (1) ~ 3 (38)

10

アラニンの代わりに相当するアミン化合物、および参考例 2 で製造した化合物またはその代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、参考例 3 と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

【0219】

参考例 3 (1) : N- { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } グリシン

TLC : Rf 0.52 (酢酸エチル：酢酸：水 = 3 : 1 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.03 (m, 4H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.18 (m, 7H)。

【0220】

20

参考例 3 (2) : 4 - ({ 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アミノ) ブタン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.83 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.19 (m, 7H)。

【0221】

参考例 3 (3) : 5 - ({ 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アミノ) ペンタン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.66 (m, 4H), 2.03 (m, 4H), 2.21 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.18 (m, 7H)。

【0222】

参考例 3 (4) : 2 - メチル - N - { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アラニン

TLC : Rf 0.36 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 5 : 1) : δ 1.34 (s, 6H), 1.89 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 3.87 (t, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.20 (m, 2H)。

【0223】

40

参考例 3 (5) : N - { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } バリン

TLC : Rf 0.42 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CDCl₃ : CD₃OD = 5 : 1) : δ 0.94 (m, 6H), 1.89 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 3.13 (d, 1H), 3.86 (t, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.20 (m, 2H)。

【0224】

参考例 3 (6) : N - { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } フェニルアラニン

TLC : Rf 0.41 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

50

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.72 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.89 (d, 2H) 7.16 (m, 10H)。

【0225】

参考例 3 (7) : N- { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } セリン

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.10 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.44 (t, 1H), 3.93 (m, 4H), 6.84 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

10

【0226】

参考例 3 (8) : N- { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } ホモセリン

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.99 (m, 6H), 2.57 (t, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.87 (t, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 7.20 (m, 2H)。

【0227】

参考例 3 (9) : 2-ヒドロキシ-3- ({ 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } アミノ) プロパン酸

20

TLC : Rf 0.12 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.06 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.97 (m, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 4.03 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.22 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

【0228】

参考例 3 (10) : 2-メチル-N- { 3 - [4 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } セリン

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.34 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 2.67 (t, 2H), 2.81 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.54 (d, 1H), 3.94 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

30

【0229】

参考例 3 (11) : N- { [6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] メチル } グリシン

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.19 (m, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.43 (s, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.22 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.44 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.82 (d, 1H)。

【0230】

参考例 3 (12) : 4- ({ [6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] メチル } アミノ) ブタン酸

40

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 1.84 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.13 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.43 (dd, 1H), 7.76 (m, 3H)。

【0231】

参考例 3 (13) : 2-ヒドロキシ-3- ({ [6 - (3 - フェニルプロポキシ) - 2 - ナフチル] メチル } アミノ) プロパン酸

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 : \text{CD}_3\text{OD} = 5 : 1$) : δ 2.19 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 3.11 (dd, 1H), 3.

50

20 (dd, 1H), 4.09 (m, 3H), 4.23 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.27 (m, 6H), 7.44 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.82 (s, 1H)。

【0232】

参考例3(14)：N-{(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパ-2-エニル}-β-アラニン

TLC：Rf 0.13 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.07 (m, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.76 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 6.12 (dt, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.20 (m, 5H), 7.39 (d, 2H)。

【0233】

参考例3(15)：1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}アゼチジン-3-カルボン酸 酢酸塩

TLC：Rf 0.44 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.71-1.92 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.99-2.12 (m, 2H), 2.61 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.09-3.20 (m, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 4.09-4.26 (m, 4H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.14-7.29 (m, 5H)。

【0234】

参考例3(16)：1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}プロリン

TLC：Rf 0.46 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.82-2.19 (m, 7H), 2.32-2.48 (m, 1H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.96-3.16 (m, 2H), 3.15-3.29 (m, 1H), 3.61-3.77 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.91 (t, 2H), 6.76-6.90 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.14-7.35 (m, 5H)。

【0235】

参考例3(17)：1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピロリジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.46 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.92-2.12 (m, 4H), 2.13-2.38 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.98-3.09 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.22-3.47 (m, 3H), 3.52-3.65 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.16-7.33 (m, 5H)。

【0236】

参考例3(18)：1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピペリジン-2-カルボン酸

TLC：Rf 0.51 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.44-1.64 (m, 1H), 1.65-1.91 (m, 4H), 1.97-2.12 (m, 4H), 2.12-2.27 (m, 1H), 2.49-2.70 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.83-3.06 (m, 2H), 3.16-3.29 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 1H), 3.47-3.62 (m, 1H), 3.92 (t, 2H), 6.77-6.87 (m, 2H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.14-7.31 (m, 5H)。

【0237】

参考例3(19)：1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピペリジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.44 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.66-1.99 (m, 4H), 1.99-2.15 (m, 4H), 2.57-2.71 (m, 3H), 2.78 (t, 2H), 2.88-3.39 (m, 6H), 3.92 (t, 2H), 6.77-6.89 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 7.16-7.31 (m, 5H)。

【0238】

参考例3(20)：1-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}ピペリジン-4-カルボン酸

TLC：Rf 0.51 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.78-2.15 (m, 8H), 2.31-2.47 (m, 1H), 2.63 (t, 2H), 2.78 (t

10

20

30

40

50

, 2H), 2.88-3.08 (m, 4H), 3.34-3.50 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.79-6.88 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 7.14-7.31 (m, 5H)。

【0239】

参考例3(21): N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル }
-β-アラニン

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2.14-2.24 (m, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.87 (t, 2H), 3.09 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.23 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.18-7.33 (m, 6H), 7.43 (dd, 1H), 7.75-7.82 (m, 3H)。

【0240】

参考例3(22): N- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル }
-β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.13 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2.09-2.19 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.91 (s, 1H)。

【0241】

参考例3(23): 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル }
アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2.09-2.19 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.28-4.38 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.45 (dd, 1H), 7.81-7.85 (m, 2H), 7.90 (s, 1H)。

【0242】

参考例3(24): 1- { [6- (3-フェニルプロポキシ) -2-ナフチル] メチル }
ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.75-1.93 (m, 2H), 2.09-2.27 (m, 4H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 3.03-3.14 (m, 2H), 3.53-3.61 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.13-7.29 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.81-7.87 (m, 2H), 7.93 (s, 1H)。

【0243】

参考例3(25): N- { (2E) -3- [2-メチル-4- (3-フェニルプロポキシ)
)フェニル] プロパー-2-エニル } -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.99-2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.74-2.81 (m, 4H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.02 (dt, 1H), 6.71-6.76 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.12-7.29 (m, 5H), 7.44 (d, 1H)。

【0244】

参考例3(26): N- ((2E) -3- { 2-メチル-4- [(5-フェニルペンチル)
)オキシ] フェニル } プロパー-2-エニル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.21 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.44-1.55 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.95 (t, 2H), 6.02 (dt, 1H), 6.70-6.74 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.43 (d, 1H)。

【0245】

参考例3(27): 1- { (2E) -3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル]
-2-プロペニル } ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.81-2.16 (m, 6H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.90-3.07 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.07-6.18 (m, 1H), 6.

10

20

30

40

50

80 (d, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.11-7.29 (m, 5H), 7.41 (d, 2H)。

【0246】

参考例3(28)：1-[(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル]アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.10 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.01-2.12 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.63-3.71 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 4H), 4.23-4.40 (m, 4H), 5.97-6.09 (m, 1H), 6.81-6.92 (m, 3H), 7.11-7.28 (m, 5H), 7.40 (d, 2H)。

【0247】

参考例3(29)：N-((2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC：Rf 0.20 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.41-1.57 (m, 2H), 1.61-1.74 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.97 (t, 2H), 6.11 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.08-7.30 (m, 5H), 7.39 (d, 2H)。

【0248】

参考例3(30)：N-({6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2-ナフチル}メチル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC：Rf 0.17 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.48-1.63 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.18-3.42 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.07-7.29 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.88-7.93 (m, 1H)。

【0249】

参考例3(31)：1-({6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2-ナフチル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.14 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.46-1.64 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 2H), 1.79-1.95 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 3.58-3.76 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.26-4.39 (m, 4H), 4.51 (s, 2H), 7.06-7.29 (m, 7H), 7.45 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.88-7.92 (m, 1H)。

【0250】

参考例3(32)：1-({6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2-ナフチル}メチル)ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.16 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.46-1.64 (m, 2H), 1.63-1.79 (m, 2H), 1.79-1.97 (m, 4H), 2.10-2.32 (m, 2H), 2.55-2.74 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.98-3.23 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 2H), 4.10 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.07-7.30 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.90-7.97 (m, 1H)。

【0251】

参考例3(33)：N-{ [6-(4-フェニルブトキシ)-2-ナフチル]メチル}-β-アラニン 塩酸塩

TLC：Rf 0.17 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.78-1.95 (m, 4H), 2.64-2.79 (m, 4H), 3.23-3.36 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 7.09-7.31 (m, 7H), 7.50 (dd, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H)。

【0252】

参考例3(34)：1-{ [6-(4-フェニルブトキシ)-2-ナフチル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.13 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.79-1.94 (m, 4H), 2.64-2.77 (m, 2H), 3.65-3.77 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 2H), 4.22-4.42 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.08-7.30 (m, 7H), 7.46 (dd, 1

10

20

30

40

50

H), 7.83 (t, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H)。

【0253】

参考例3(35) : 1- { [6- (4-フェニルブトキシ) - 2-ナフチル] メチル} ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4)。

【0254】

参考例3(36) : N- ({ 6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] - 2-ナフチル} メチル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.03-2.24 (m, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.25-3.36 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.16-7.30 (m, 6H), 7.50 (dd, 1H), 7.83 (t, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H)。

10

【0255】

参考例3(37) : 1- ({ 6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] - 2-ナフチル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.11 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.05-2.21 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 3.60-3.79 (m, 1H), 4.09 (t, 2H), 4.24-4.40 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 7.17-7.31 (m, 6H), 7.46 (dd, 1H), 7.79-7.87 (m, 2H), 7.88-7.94 (m, 1H)。

【0256】

参考例3(38) : 1- ({ 6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] - 2-ナフチル} メチル) ピペリジン-4-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.72-1.97 (m, 2H), 2.03-2.32 (m, 4H), 2.52-2.71 (m, 1H), 2.83 (t, 2H), 2.95-3.20 (m, 2H), 3.47-3.69 (m, 2H), 4.09 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.13-7.32 (m, 6H), 7.52 (dd, 1H), 7.76-7.90 (m, 2H), 7.90-7.99 (m, 1H)。

20

【0257】

参考例4 : tert-ブチル N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -β-アラニエート

4- (3-アミノプロピル) フェノール (1.83 g) のメタノール (25 mL) 溶液に室温でtert-ブチル アクリレート (1.7 mL) を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮した。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=3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.55 g) を得た。

30

TLC : Rf 0.24 (酢酸エチル:メタノール=5:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9H), 1.79 (m, 2H), 2.44 (t, 2H), 2.60 (m, 4H), 2.83 (t, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.99 (d, 2H)。

【0258】

参考例5 : tert-ブチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -β-アラニエート

参考例4で製造した化合物 (1.55 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液に0℃でジ-tert-ブチルジカーボネート (1.15 g) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、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=6:1→3:1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.57 g) を得た。

40

TLC : Rf 0.45 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.43 (m, 18H), 1.79 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 4.92 (s, 1H), 6.75 (d, 2H), 7.03 (d, 2H)。

【0259】

参考例6 : tert-ブチル N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- { 3- [4

50

－（３－フェニルプロポキシ）フェニル］プロピル}－β－アラニエート

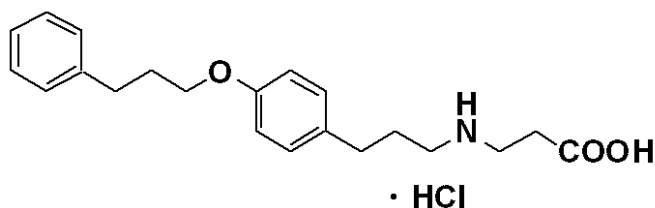
参考例５で製造した化合物（３．６ｇ）のジメチルホルムアミド（３６ｍＬ）溶液に室温で炭酸カリウム（４．２０ｇ）を加え、（３－ブロモプロピル）ベンゼン（２．３１ｍＬ）を滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を氷水に加え、混合溶媒（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１；２回）で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝３０：１→４：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（４．４４ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.18（ヘキサン：酢酸エチル＝１０：１）；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.43 (s, 18H), 1.81 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.81 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.94 (t, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H)。

【０２６０】

参考例７：N－{３－[４－（３－フェニルプロポキシ）フェニル]プロピル}－β－アラニン 塩酸塩



参考例６で製造した化合物（４．６８ｇ）の１，４－ジオキサン（９ｍＬ）溶液に室温で４Ｎ塩化水素－１，４－ジオキサン溶液（３８ｍＬ）を加え、室温で一晩撹拌した。析出物をろ取後、乾燥することにより、下記物性値を有する標題化合物（２．８７ｇ）を得た。

TLC：Rf 0.31（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝８０：２０：４）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.02 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.20 (m, 5H)。

【０２６１】

参考例８～８（３）

（３－ブロモプロピル）ベンゼンの代わりに相当する誘導体を用いて、参考例６→参考例７と同様の操作に付し、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

【０２６２】

参考例８：N－（３－{４－[３－（４－メトキシフェニル）プロポキシ]フェニル}プロピル）－β－アラニン 塩酸塩

TLC：Rf 0.25（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝８０：２０：４）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.00 (m, 4H), 2.69 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.82 (m, 4H), 7.11 (m, 4H)。

【０２６３】

参考例８（１）：N－（３－{４－[３－（３，４－ジメトキシフェニル）プロポキシ]フェニル}プロピル）－β－アラニン 酢酸塩

TLC：Rf 0.25（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝８０：２０：４）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.90 (s, 3H), 2.02 (m, 4H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.73 (t, 2H), 2.96 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.84 (m, 3H), 7.12 (d, 2H)。

【０２６４】

参考例８（２）：N－（３－{４－[３－（４－クロロフェニル）プロポキシ]フェニル}プロピル）－β－アラニン 塩酸塩

10

20

30

40

50

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.02 (m, 4H), 2.65 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.25 (d, 2H)。

【0265】

参考例8(3) : N-(3-{4-[(7-クロロキノリン-2-イル)メトキシ]フェニル}プロピル)-β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.84 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.69 (d, 1H), 8.06 (m, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.66 (s, 2H)。

【0266】

参考例9 : メチル N-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-N-(トリフルオロアセチル)-β-アラニエート

チラミン(3.0g)のメタノール(40mL)溶液にメチル アクリレート(0.98mL)のメタノール(5.0mL)を室温で滴下し、室温で13時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、トルエンで共沸した。残渣をジクロロメタン(30mL)に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸無水物(4.6mL)およびピリジン(2.6mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム(30mL)を加えた。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水および1N塩酸で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。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＝40：1)で精製し、下記物性値を有する標題化合物(1.43g)を得た。

TLC : Rf 0.63 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝8：1：0.1)；

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.63 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.90-2.96 (m, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.59-3.68 (m, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 8.83 (s, 1H)。

【0267】

参考例10 : メチル N-(2-{4-[(3-フェニルプロパー-2-イニル)オキシ]フェニル}エチル)-N-(トリフルオロアセチル)-β-アラニエート

メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエートの代わりに参考例9で製造した化合物、および3-フェニルプロパン-1-オール代わりに3-フェニルプロパー-2-イン-1-オールを用いて、参考例1と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

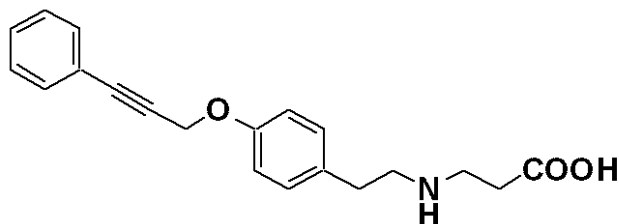
TLC : Rf 0.43 (ヘキサン：酢酸エチル＝3：1)；

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.55 (t, 1.2H), 2.68 (t, 0.8H), 2.79-2.92 (m, 2H), 3.51-3.70 (m, 4H), 3.67-3.70 (m, 3H), 4.90 (s, 2H), 6.93-7.04 (m, 2H), 7.08-7.19 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 2H)。

【0268】

参考例11 : N-(2-{4-[(3-フェニルプロパー-2-イニル)オキシ]フェニル}エチル)-β-アラニン

【化91】



参考例10で製造した化合物(39mg)のテトラヒドロフラン(1mL)およびメタノール(0.5mL)の混合溶液に室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(0.5mL)を加えて、3時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。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：ギ酸＝１５：１：０．５）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（１８ｍｇ）を得た。

TLC：Rf 0.26（クロロホルム：メタノール：ギ酸＝１０：１：０．５）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.48 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 3.11-3.26 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.02 (d, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.27-7.35 (m, 3H), 7.35-7.43 (m, 2H)。

【０２６９】

参考例１２～１２（２）

メチル ３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエートの代わりに相当するアルコール化合物、および３－フェニルプロパン－１－オールの代わりに相当するアルコール化合物を用いて、参考例１→参考例１１と同様の操作に付すことにより、さらに必要に応じて公知の方法で相当する塩に変換し、以下の化合物を得た。

10

【０２７０】

参考例１２：N－[２－（４－{[(２E)－３－フェニルプロパー２－エニル]オキシ}フェニル)エチル]－β－アラニン ギ酸塩

TLC：Rf 0.28（クロロホルム：メタノール：ギ酸＝１０：１：０．５）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 2.52 (t, 2H), 2.93 (t, 2H), 3.14-3.27 (m, 4H), 4.69 (dd, 2H), 6.43 (dt, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.14-7.26 (m, 3H), 7.30 (t, 2H), 7.41 (d, 2H), 8.32 (s, 1H)。

【０２７１】

参考例１２（１）：N－（３－{４－[(３－フェニルプロパー２－イニル)オキシ]フェニル}プロピル)－β－アラニン

20

TLC：Rf 0.31（クロロホルム：メタノール：ギ酸＝１０：１：０．５）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.89-2.05 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 4.91 (s, 2H), 6.98 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.28-7.35 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 2H)。

【０２７２】

参考例１２（２）：N－[３－（４－{[(２E)－３－フェニルプロパー２－エニル]オキシ}フェニル)プロピル]－β－アラニン

TLC：Rf 0.35（クロロホルム：メタノール：ギ酸＝１０：１：０．５）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.83-2.06 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.92-3.05 (m, 2H), 3.14 (t, 2H), 4.68 (dd, 2H), 6.43 (dt, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.19-7.26 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.37-7.45 (m, 2H)。

30

【０２７３】

参考例１３：エチル（２E)－２－シアノ－３－[４－（３－フェニルプロポキシ）フェニル]アクリレート

４－（３－フェニルプロポキシ）ベンズアルデヒド（２４０ｍｇ）、シアノ酢酸エチル（０．０９４ｍＬ）および酢酸アンモニウム（７４ｍｇ）を混合し、マイクロウェーブ照射（５０Ｗ、１００℃、１０分間）下、反応させた。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。上記操作を三回繰り返し、３つの残渣を得た。あわせ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＝２０：１→７：１）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（６２９ｍｇ）を得た。

40

TLC：Rf 0.28（ヘキサン：酢酸エチル＝５：１）；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.39 (t, 3H), 2.15 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 4.04 (t, 2H), 4.37 (q, 2H), 6.97 (d, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.17 (s, 1H)。

【０２７４】

参考例１４：エチル ２－シアノ－３－[４－（３－フェニルプロポキシ）フェニル]プロパノエート

アルゴン雰囲気下、１０％含水パラジウム炭素（２５０ｍｇ）にエタノール（１ｍＬ）

50

を加えた後、参考例 13で製造した化合物（620 mg）のエタノール（4 mL）および酢酸エチル（4 mL）の混合溶液を加え、水素置換後、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライト（商品名）でろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物（594 mg）を得た。

TLC : Rf 0.26 （ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）；

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.28 (t, 3H), 2.10 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.67 (dd, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.24 (q, 2H), 6.85 (d, 2H), 7.19 (m, 5H), 7.28 (m, 2H)。

【0275】

参考例 15 : 3-アミノ-2-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジル]プロパン-1-オール

10

水素化リチウムアルミニウム（131 mg）に無水テトラヒドロフラン（10 mL）を加え、参考例 14で製造した化合物（290 mg）の無水テトラヒドロフラン（15 mL）溶液を滴下し、60℃で3時間攪拌した。反応混合物に0℃で1 N塩酸を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に無水硫酸ナトリウムを加え、セライト（商品名）でろ過した。ろ液を濃縮し、下記物性値を有する粗製の標題化合物（284 mg）を得た。得られた化合物はさらに精製せずに次の反応に用いた。

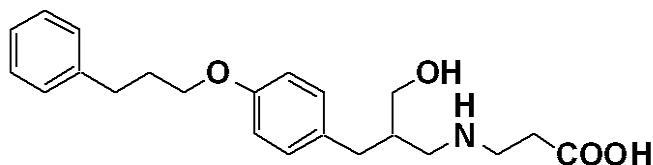
TLC : Rf 0.43 （クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）。

【0276】

参考例 16 : N-{3-ヒドロキシ-2-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジル]プロピル}-β-アラニン

20

【化92】



tert-ブチル N-{3-ヒドロキシ-2-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジル]プロピル}-β-アラニエート（65 mg；4-(3-アミノプロピル)フェノールの代わりに参考例 15で製造した化合物を用いて参考例 4と同様の操作に付すことにより、製造した。）のジクロロメタン（3 mL）溶液に0℃でトリフルオロ酢酸（3 mL）を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。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：アンモニア水＝80：20：4）で精製した。得られた粗精製体をエーテルで洗浄し、下記物性値を有する標題化合物（38 mg）を得た。

30

TLC : Rf 0.56 （酢酸エチル：酢酸：水＝3：1：1）；

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.86 (m, 1H), 1.99 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.23 (m, 5H)。

【0277】

40

参考例 17 : シアノ[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]メチル アセテート

無水ジクロロメタン（3 mL）に0℃でチタンテトライソプロポキシド（0.074 mL）および4-(3-フェニルプロポキシ)ベンズアルデヒド（300 mg）の無水ジクロロメタン（3 mL）溶液、およびトリメチルシリルシアニド（0.33 mL）を順次滴下し、室温で一晩攪拌した。反応混合物に0℃で1 N塩酸（3 mL）を加え、室温で6.5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、ろ過した。ろ液に室温で無水酢酸（0.24 mL）およびピリジン（0.20 mL）を順次滴下し、室温で一晩攪拌し、反応混合物を濃縮した。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＝10：1）で精製し、下記物性値を有する標題化合物（160 mg）を得た。

50

TLC : Rf 0.30 (ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.05-2.20 (m, 5H), 2.81 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 6.93 (d, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.44 (d, 2H)。

【0278】

参考例 18 : 3-ヒドロキシ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパンニトリル

無水テトラヒドロフラン (14 mL) に -78℃ で n-ブチルリチウム (0.94 mL ; 1.6 M ヘキサン溶液) および無水アセトニトリル (0.082 mL) を順次滴下し、30分攪拌後、-78℃ で 4-(3-フェニルプロポキシ)ベンズアルデヒド (300 mg) の無水テトラヒドロフラン (3 mL) 溶液を滴下した。反応混合物を室温で1時間攪拌後、氷水に加え、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。残渣をエーテルおよびヘキサンの混合溶媒で洗浄後、ろ取することにより、下記物性値を有する標題化合物 (238 mg) を得た。

TLC : Rf 0.52 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 2.11 (m, 2H), 2.18 (d, 1H), 2.76 (m, 4H), 3.97 (t, 2H), 5.00 (td, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.20 (m, 3H), 7.30 (m, 4H)。

【0279】

参考例 19 ~ 19 (1)

参考例 14 で製造した化合物の代わりに参考例 17 または参考例 18 で製造した化合物を用いて、参考例 15 → 参考例 4 → 参考例 11 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

【0280】

参考例 19 : N-{2-ヒドロキシ-2-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]エチル}-β-アラニエート ナトリウム塩

TLC : Rf 0.55 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.38 (t, 2H), 2.68-2.90 (m, 6H), 3.94 (t, 2H), 4.70 (dd, 1H), 6.86 (d, 2H), 7.12-7.28 (m, 7H)。

【0281】

参考例 19 (1) : N-{3-ヒドロキシ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}-β-アラニン

TLC : Rf 0.48 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.98-2.10 (m, 4H), 2.48 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.04-3.20 (m, 4H), 3.94 (t, 2H), 4.78 (t, 1H), 6.89 (d, 2H), 7.12-7.31 (m, 7H)。

【0282】

参考例 20 : 1-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパー 2-エン-1-オール

4-(3-フェニルプロポキシ)ベンズアルデヒド (10.4 g) の無水テトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に 0℃ でプロモ(ビニル)マグネシウムのテトラヒドロフン溶液 (14%, c.a. 1 M) を加え、15分間攪拌した。反応混合物を冷飽和塩化アンモニウム水溶液に加え、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、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 = 20 : 1 → 3 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (10.01 g) を得た。

TLC : Rf 0.24 (ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.85 (d, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 3.96 (t, 2H), 5.14-5.21 (m, 2H), 5.34 (dt, 1H), 6.05 (ddd, 1H), 6.88 (d, 2H), 7.16-7.23 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 4H)。

【0283】

参考例 21 : オキシラン-2-イル [4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]メタノール

10

20

30

40

50

参考例 20 で製造した化合物 (3.0 g) のジクロロメタン (50 mL) 溶液に室温で m -クロロ過安息香酸 (7.67 g; mCPBA) を加え、4 時間攪拌した。反応混合物を冷 0.1 N 水酸化ナトリウム水溶液に加え、混合溶媒 (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 5) で抽出した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、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 = 10 : 1 $\rightarrow$ 2 : 1) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (1.96 g) を得た。

TLC : Rf 0.29 (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) ;

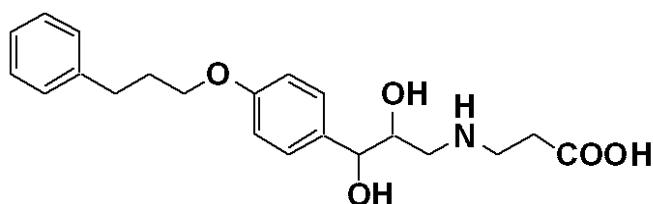
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 2.06-2.15 (m, 2H), 2.23 (d, 0.5H), 2.76-2.89 (m, 3.5H), 2.98 (dd, 0.5H), 3.17-3.27 (m, 1H), 3.97 (t, 2H), 4.43 (t, 0.5H), 4.89 (d, 0.5H), 6.87-6.93 (m, 2H), 7.16-7.24 (m, 3H), 7.26-7.36 (m, 4H)。

10

【0284】

参考例 22 : N -{2, 3-ジヒドロキシ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン

【化93】



20

β -アラニン (550 mg) の 2.5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 mL) に室温で参考例 21 で製造した化合物 (350 mg) の 2-プロパノール (2.2 mL) 溶液を滴下し、50 $^{\circ}\text{C}$ で 2 時間攪拌した。反応混合物を放冷後、0 $^{\circ}\text{C}$ で 1 N 塩酸 (5.5 mL) を加え、濃縮した。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: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) で精製し、下記物性値を有する標題化合物 (313 mg) を得た。

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 40 : 4) ;

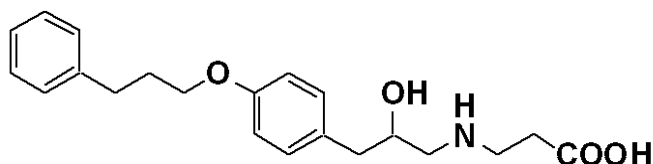
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.01-2.10 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.85-3.18 (m, 4H), 3.84-3.97 (m, 3H), 4.52 (d, 0.5H), 4.59 (d, 0.5H), 6.88-6.92 (m, 2H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.26-7.34 (m, 2H)。

30

【0285】

参考例 23 : N -{2-ヒドロキシ-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン

【化94】



参考例 20 で製造した化合物の代わりに 1-アリル-4-(3-フェニルプロポキシ)ベンゼンを用いて、参考例 21 $\rightarrow$ 参考例 22 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

40

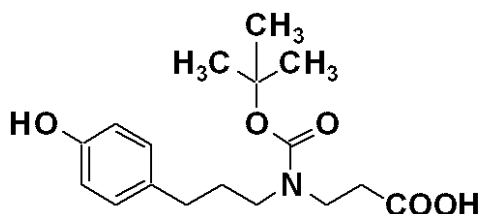
TLC : Rf 0.19 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 2.00-2.10 (m, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.66-2.90 (m, 5H), 2.99-3.19 (m, 3H), 3.92 (t, 2H), 3.96-4.04 (m, 1H), 6.84 (d, 2H), 7.11-7.29 (m, 7H)。

【0286】

参考例 24 : N -(tert-ブトキシカルボニル)- N -[3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル]- β -アラニン

【化95】



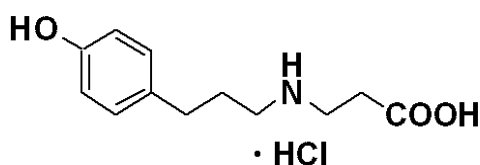
参考例 1 4 で製造した化合物の代わりに 3- (4-ヒドロキシフェニル) プロパンニトリルを用いて、参考例 1 5 → 参考例 4 → 参考例 5 → 参考例 1 1 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.40 (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 3) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 1.45 (s, 9H), 1.81 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 2.61 (t, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 6.76 (d, 2H), 7.02 (d, 2H)。

【0287】

参考例 2 5 : N- [3- (4-ヒドロキシフェニル) プロピル] -β-アラニン 塩酸塩
【化 9 6】



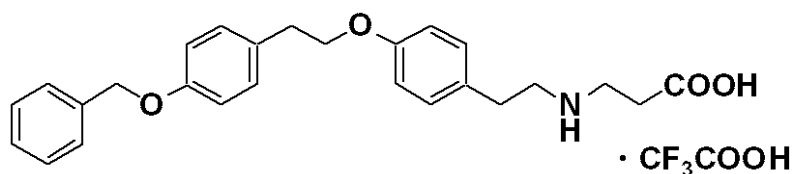
参考例 6 で製造した化合物の代わりに参考例 2 4 で製造した化合物を用いて、参考例 7 と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.69 (酢酸エチル：酢酸：水 = 3 : 1 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.95 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 6.71 (d, 2H), 7.03 (d, 2H)。

【0288】

参考例 2 6 : N- [2- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ} フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩
【化 9 7】



(工程 A) Wang 樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製 ; Cat No. 800296) (1.06 mmol/g, 10.6 g, 11.2 mmol) のジクロロメタン (100 mL) 懸濁液に -78℃ で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17.4 mL ; 100 mmol) を加え、アクリル酸クロリド (4.06 mL ; 50 mmol) を加え、室温で一晩振とうした。溶媒を吸引除去し、得られた樹脂をジクロロメタンで 4 回洗浄後、アクリレート樹脂 (10.9 g) を得た。

(工程 B) アクリレート樹脂 (1.5 g) に室温で 4- (2-アミノエチル) フェノール (20 mmol) の N-メチルピロリドン (20 mL) 溶液を加え、室温で一晩振とうした。溶媒を吸引除去し、得られた樹脂をジクロロメタンで 4 回洗浄後、乾燥し、フェノール樹脂 (1.78 g, 1.2 mmol/g) を得た。

(工程 C) フェノール樹脂 (50 mg, 0.060 mmol) に室温で 2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エタノール (0.30 mmol) を加え、混合溶媒 (1 mL ; ジクロロメタン：無水テトラヒドロフラン = 1 : 1) を加え、トリ-n-ブチルホスフィン (0.30 mmol) を加え、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (0.30 mmol) を加え、室温で一晩振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン：テトラヒドロフラン = 1 : 1) で 3 回、ジクロロメタンで 3 回、メタノールで 4

10

20

30

40

50

回、混合溶媒（ジクロロメタン：メタノール＝３：１）で２回、およびジクロロメタンで３回洗浄後、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）およびジクロロメタン（０．５ｍＬ）を加え、室温で４時間振とうした。樹脂をろ別し、ジクロロメタンで４回洗浄後、ろ液を濃縮することにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

HPLC保持時間（分）： 3.67；MS（ m/z ）： 839（ $2M+H$ ）⁺，420（ $M+H$ ）⁺。

【0289】

なお、HPLCの測定条件は、特に記載がない限り、以下の条件で測定を行った。

使用したカラム：Xterra（登録商標） MS C₁₈ 5 μ m、4.6 × 50 mm I. D.

使用した流速：3 ml/min

使用した溶媒

A液：０．１％トリフルオロ酢酸水溶液

B液：０．１％トリフルオロ酢酸－アセトニトリル溶液

測定開始後０．５分間はA液とB液の混合比を９５／５に固定した。その後２．５分間でA液とB液の混合比を０／１００に直線的に変えた。その後０．５分間A液とB液の混合比を０／１００に固定した。その後０．０１分間でA液とB液の混合比を９５／５に直線的に変えた。

【0290】

参考例 26（１）～参考例 26（２４４）

４－（２－アミノエチル）フェノールまたはその代わりに相当する誘導体、および２－[４－（ベンジルオキシ）フェニル]エタノールまたはその代わりに相当する誘導体を用いて、参考例 26 と同様の操作に付すことにより、以下の化合物を得た。

【0291】

参考例 26（１）：N－{２－[４－（２－フェノキシエトキシ）フェニル]エチル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.34；MS（ m/z ）： 659（ $2M+H$ ）⁺，330（ $M+H$ ）⁺，266。

参考例 26（２）：N－{２－[４－（３－フェニルプロポキシ）フェニル]エチル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.48；MS（ m/z ）： 655（ $2M+H$ ）⁺，328（ $M+H$ ）⁺。

参考例 26（３）：N－{２－[４－（４－フェニルブトキシ）フェニル]エチル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.58；MS（ m/z ）： 683（ $2M+H$ ）⁺，342（ $M+H$ ）⁺。

参考例 26（４）：N－（２－{４－[４－（４－メトキシフェニル）ブトキシ]フェニル}エチル）－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.54；MS（ m/z ）： 743（ $2M+H$ ）⁺，372（ $M+H$ ）⁺。

参考例 26（５）：N－（２－{４－[２－（ベンジルスルファニル）エトキシ]フェニル}エチル）－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.48；MS（ m/z ）： 719（ $2M+H$ ）⁺，360（ $M+H$ ）⁺。

【0292】

参考例 26（６）：N－{２－[４－（３－フェノキシプロポキシ）フェニル]エチル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.45；MS（ m/z ）： 687（ $2M+H$ ）⁺，344（ $M+H$ ）⁺。

参考例 26（７）：N－{２－[４－（シクロヘキシルメトキシ）フェニル]エチル}－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.56；MS（ m/z ）： 611（ $2M+H$ ）⁺，306（ $M+H$ ）⁺。

参考例 26（８）：N－（２－{４－[２－（２，４－ジフルオロフェニル）エトキシ]フェニル}エチル）－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間（分）： 3.46；MS（ m/z ）： 699（ $2M+H$ ）⁺，350（ $M+H$ ）⁺。

参考例 26（９）：N－（２－{４－[(３－フェノキシベンジル)オキシ]フェニル}エチル）－β－アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 783 ($2M+H$)⁺, 392 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (10) : N- { 2 - [4 - (2 - シクロヘキシルエトキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 639 ($2M+H$)⁺, 320 ($M+H$)⁺。

【0293】

参考例 26 (11) : N- { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 599 ($2M+H$)⁺, 300 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (12) : N- { 2 - [4 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

10

HPLC 保持時間 (分) : 3.41; MS (m/z) : 627 ($2M+H$)⁺, 314 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (13) : N- { 2 - [4 - (3, 3 - ジメチルブトキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 587 ($2M+H$)⁺, 294 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (14) : N- { 2 - [4 - (3 - シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.77; MS (m/z) : 667 ($2M+H$)⁺, 334 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (15) : N- (2 - { 4 - [(4 - tert - ブチルベンジル) オキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.50; MS (m/z) : 711 ($2M+H$)⁺, 356 ($M+H$)⁺。

20

【0294】

参考例 26 (16) : N- (2 - { 4 - [(4 - シクロヘキシルベンジル) オキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.65; MS (m/z) : 763 ($2M+H$)⁺, 382 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (17) : N- { 3 - [4 - (2 - フェニルエトキシ) フェニル] プロピル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.39; MS (m/z) : 655 ($2M+H$)⁺, 328 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (18) : N- (3 - { 4 - [2 - (2 - メチルフェニル) エトキシ] フェニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.46; MS (m/z) : 683 ($2M+H$)⁺, 342 ($M+H$)⁺。

30

参考例 26 (19) : N- (3 - { 4 - [2 - (3 - メチルフェニル) エトキシ] フェニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.47; MS (m/z) : 683 ($2M+H$)⁺, 342 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (20) : N- (3 - { 4 - [2 - (4 - メチルフェニル) エトキシ] フェニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.48; MS (m/z) : 683 ($2M+H$)⁺, 342 ($M+H$)⁺。

【0295】

参考例 26 (21) : N- { 3 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.30; MS (m/z) : 627 ($2M+H$)⁺, 314 ($M+H$)⁺。

40

参考例 26 (22) : N- (4 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ } ベンジル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 406 ($M+H$)⁺。

参考例 26 (23) : N- [4 - (2 - フェノキシエトキシ) ベンジル] - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.22; MS (m/z) : 316 ($M+H$)⁺, 227。

参考例 26 (24) : N- { 4 - [2 - (ベンジルオキシ) エトキシ] ベンジル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.21; MS (m/z) : 330 ($M+H$)⁺, 241。

参考例 26 (25) : N- [4 - (3 - フェニルプロポキシ) ベンジル] - β - アラニン

50

トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.35 ; M S (m / z) : 314 (M + H) ⁺ , 225.

【 0 2 9 6 】

参考例 2 6 (2 6) : N - [4 - (4 - フェニルブトキシ) ベンジル] - β - アラニン

トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.43 ; M S (m / z) : 328 (M + H) ⁺ , 239.

参考例 2 6 (2 7) : N - { 4 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] ベンジル } - β -

アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.54 ; M S (m / z) : 342 (M + H) ⁺ , 253.

参考例 2 6 (2 8) : N - [4 - (2 - チエン - 2 - イルエトキシ) ベンジル] - β - ア

ラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.21 ; M S (m / z) : 306 (M + H) ⁺ , 217.

参考例 2 6 (2 9) : N - { 4 - [2 - (ベンジルスルファニル) エトキシ] ベンジル }

- β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.33 ; M S (m / z) : 346 (M + H) ⁺ , 151.

参考例 2 6 (3 0) : N - { 4 - [(6 - フェニルヘキシル) オキシ] ベンジル } - β -

アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.61 ; M S (m / z) : 356 (M + H) ⁺ .

【 0 2 9 7 】

参考例 2 6 (3 1) : N - { 4 - [3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ] ベンジル } - β

- アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.28 ; M S (m / z) : 344 (M + H) ⁺ , 255.

参考例 2 6 (3 2) : N - { 4 - [(7 - フェニルヘプチル) オキシ] ベンジル } - β -

アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.72 ; M S (m / z) : 370 (M + H) ⁺ .

参考例 2 6 (3 3) : N - [4 - (3 - フェノキシプロポキシ) ベンジル] - β - アラニ

ン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.32 ; M S (m / z) : 330 (M + H) ⁺ , 241.

参考例 2 6 (3 4) : N - { 4 - [(9 - フェニルノニル) オキシ] ベンジル } - β - ア

ラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.91 ; M S (m / z) : 398 (M + H) ⁺ , 309.

参考例 2 6 (3 5) : N - { 4 - [(8 - フェニルオクチル) オキシ] ベンジル } - β -

アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.82 ; M S (m / z) : 384 (M + H) ⁺ , 295.

【 0 2 9 8 】

参考例 2 6 (3 6) : N - [4 - (シクロヘキシルメトキシ) ベンジル] - β - アラニン

トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.41 ; M S (m / z) : 292 (M + H) ⁺ , 203.

参考例 2 6 (3 7) : N - [4 - (2 - シクロペンチルエトキシ) ベンジル] - β - アラ

ニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.41 ; M S (m / z) : 292 (M + H) ⁺ , 203.

参考例 2 6 (3 8) : N - (4 - { [5 - (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ } ベンジ

ル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.43 ; M S (m / z) : 372 (M + H) ⁺ , 283.

参考例 2 6 (3 9) : N - { 4 - [4 - (ベンジルオキシ) ブトキシ] ベンジル } - β -

アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.36 ; M S (m / z) : 358 (M + H) ⁺ , 269.

参考例 2 6 (4 0) : N - { 4 - [(3 - フェノキシベンジル) オキシ] ベンジル } - β

- アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.48 ; M S (m / z) : 378 (M + H) ⁺ , 289.

10

20

30

40

50

【0299】

参考例 26 (41) : N- [4- (2-シクロヘキシルエトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.50; MS (m/z) : 306 ($M+H$)⁺, 217。

参考例 26 (42) : N- (4-ブトキシベンジル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.15; MS (m/z) : 252 ($M+H$)⁺, 163。

参考例 26 (43) : N- [4- (シクロペンチルメトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 278 ($M+H$)⁺, 189。

参考例 26 (44) : N- [4- (ベンジルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.18; MS (m/z) : 286 ($M+H$)⁺, 197。

参考例 26 (45) : N- [4- (2-フェニルエトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.26; MS (m/z) : 300 ($M+H$)⁺, 211。

【0300】

参考例 26 (46) : N- (4-イソブトキシベンジル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.17; MS (m/z) : 252 ($M+H$)⁺, 163。

参考例 26 (47) : N- {4- [(4-メチルペンチル) オキシ] ベンジル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 280 ($M+H$)⁺, 191。

参考例 26 (48) : N- [4- (3, 3-ジメチルブトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 280 ($M+H$)⁺, 191。

参考例 26 (49) : N- {4- [(2-プロピルペンチル) オキシ] ベンジル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.59; MS (m/z) : 308 ($M+H$)⁺, 219。

参考例 26 (50) : N- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.61; MS (m/z) : 320 ($M+H$)⁺, 231。

【0301】

参考例 26 (51) : N- [4- (ペンチルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 266 ($M+H$)⁺, 177。

参考例 26 (52) : N- [4- (ヘキシルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 280 ($M+H$)⁺, 191。

参考例 26 (53) : N- [4- (ヘプチルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.50; MS (m/z) : 294 ($M+H$)⁺, 205。

参考例 26 (54) : N- [4- (オクチルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 308 ($M+H$)⁺, 219。

参考例 26 (55) : N- {4- [(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.32; MS (m/z) : 320 ($M+H$)⁺, 231。

【0302】

参考例 26 (56) : N- [3- (4- {2- [4- (ベンジルオキシ) フェニル] エト

10

20

30

40

50

キシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.60; MS (m/z) : 434 (M+H)⁺, 219。

参考例 26 (57) : N- {3- [4- (2-フェノキシエトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.33; MS (m/z) : 344 (M+H)⁺。

参考例 26 (58) : N- (3- {4- [2- (ベンジルオキシ) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.31; MS (m/z) : 358 (M+H)⁺。

参考例 26 (59) : N- {3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M+H)⁺。

参考例 26 (60) : N- {3- [4- (2-チエン-2-イルエトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.34; MS (m/z) : 334 (M+H)⁺。

【0303】

参考例 26 (61) : N- (3- {4- [2- (ベンジルスルファニル) エトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.44; MS (m/z) : 374 (M+H)⁺。

参考例 26 (62) : N- (3- {4- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.38; MS (m/z) : 372 (M+H)⁺。

参考例 26 (63) : N- {3- [4- (3-フェノキシプロポキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.42; MS (m/z) : 358 (M+H)⁺。

参考例 26 (64) : N- (3- {4- [(9-フェニルノニル) オキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 4.00; MS (m/z) : 426 (M+H)⁺。

参考例 26 (65) : N- (3- {4- [(8-フェニルオクチル) オキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.93; MS (m/z) : 412 (M+H)⁺。

【0304】

参考例 26 (66) : N- {3- [4- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.55; MS (m/z) : 320 (M+H)⁺, 219。

参考例 26 (67) : N- {3- [4- (2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.53; MS (m/z) : 320 (M+H)⁺。

参考例 26 (68) : N- [3- (4- { [5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.53; MS (m/z) : 400 (M+H)⁺。

参考例 26 (69) : N- (3- {4- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.45; MS (m/z) : 386 (M+H)⁺。

参考例 26 (70) : N- (3- {4- [(3-フェノキシベンジル) オキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.58; MS (m/z) : 406 (M+H)⁺, 219。

【0305】

参考例 26 (71) : N- {3- [4- (2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.60; MS (m/z) : 334 (M+H)⁺, 219。

10

20

30

40

50

参考例 26 (72) : N- { 3- [4- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 306 (M+H)⁺。

参考例 26 (73) : N- [3- (4-イソブトキシフェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺。

参考例 26 (74) : N- (3- { 4- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺。

参考例 26 (75) : N- { 3- [4- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺。

【0306】

参考例 26 (76) : N- (3- { 4- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 336 (M+H)⁺。

参考例 26 (77) : N- { 3- [4- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.75; MS (m/z) : 348 (M+H)⁺。

参考例 26 (78) : N- (3- { 4- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 350, 348 (M+H)⁺。

参考例 26 (79) : N- (3- { 4- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.69; MS (m/z) : 384 (M+H)⁺。

参考例 26 (80) : N- (3- { 4- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 378 (M+H)⁺。

【0307】

参考例 26 (81) : N- { 3- [4- (デシルオキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.99; MS (m/z) : 364 (M+H)⁺。

参考例 26 (82) : N- { 2- [4- (2-チエン-2-イルエトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.27; MS (m/z) : 320 (M+H)⁺。

参考例 26 (83) : N- (2- { 4- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 370 (M+H)⁺, 219。

参考例 26 (84) : N- (2- { 4- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 358 (M+H)⁺。

参考例 26 (85) : N- (2- { 4- [(7-フェニルヘプチル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.77; MS (m/z) : 384 (M+H)⁺。

【0308】

参考例 26 (86) : N- (2- { 4- [(9-フェニルノニル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.95; MS (m/z) : 412 (M+H)⁺。

参考例 26 (87) : N- (2- { 4- [(8-フェニルオクチル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.86; MS (m/z) : 398 (M+H)⁺。

参考例 26 (88) : N- { 2- [4- (2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.47; MS (m/z) : 306 (M+H)⁺。

参考例 26 (89) : N- [2- (4- { [5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ } フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 386 (M+H)⁺。

参考例 26 (90) : N- (2- { 4- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 372 (M+H)⁺。

10

【0309】

参考例 26 (91) : N- [2- (4-ブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 266 (M+H)⁺。

参考例 26 (92) : N- { 2- [4- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 292 (M+H)⁺。

参考例 26 (93) : N- [2- (4-イソブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 266 (M+H)⁺。

20

参考例 26 (94) : N- (2- { 4- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 294 (M+H)⁺。

参考例 26 (95) : N- (2- { 4- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 322 (M+H)⁺, 219。

【0310】

参考例 26 (96) : N- { 2- [4- (ペンチルオキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺。

30

参考例 26 (97) : N- { 2- [4- (ヘキシルオキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 294 (M+H)⁺。

参考例 26 (98) : N- { 2- [4- (ヘプチルオキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺, 219。

参考例 26 (99) : N- { 2- [4- (オクチルオキシ) フェニル] エチル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 322 (M+H)⁺。

40

参考例 26 (100) : N- (2- { 4- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 336, 334 (M+H)⁺。

【0311】

参考例 26 (101) : N- (2- { 4- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.66; MS (m/z) : 370 (M+H)⁺。

参考例 26 (102) : N- (2- { 4- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル } エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 364 (M+H)⁺。

参考例 26 (103) : N- (2- { 4- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェ

50

ニル} エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M+H)⁺。

参考例 26 (104) : N- { 2 - [4 - (ノニルオキシ) フェニル] エチル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.80; MS (m/z) : 336 (M+H)⁺。

参考例 26 (105) : N- (2 - { 4 - [2 - (3 -メチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M+H)⁺。

【0312】

参考例 26 (106) : N- { 2 - [4 - (デシルオキシ) フェニル] エチル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

10

HPLC保持時間(分) : 3.89; MS (m/z) : 350 (M+H)⁺。

参考例 26 (107) : N- (2 - { 4 - [2 - (2 -メチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.40; MS (m/z) : 328 (M+H)⁺。

参考例 26 (108) : N- [2 - (3 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ } フェニル) エチル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.58; MS (m/z) : 420 (M+H)⁺。

参考例 26 (109) : N- { 2 - [3 - (2 -フェノキシエトキシ) フェニル] エチル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

20

HPLC保持時間(分) : 3.27; MS (m/z) : 330 (M+H)⁺。

参考例 26 (110) : N- { 2 - [3 - (3 -フェニルプロポキシ) フェニル] エチル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.38; MS (m/z) : 328 (M+H)⁺。

【0313】

参考例 26 (111) : N- { 2 - [3 - (4 -フェニルブトキシ) フェニル] エチル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.47; MS (m/z) : 342 (M+H)⁺。

参考例 26 (112) : N- (2 - { 3 - [(5 -フェニルペンチル) オキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

30

HPLC保持時間(分) : 3.56; MS (m/z) : 356 (M+H)⁺, 219。

参考例 26 (113) : N- (2 - { 3 - [2 - (ベンジルスルファニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.38; MS (m/z) : 360 (M+H)⁺。

参考例 26 (114) : N- (2 - { 3 - [(6 -フェニルヘキシル) オキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.64; MS (m/z) : 370 (M+H)⁺。

参考例 26 (115) : N- (2 - { 3 - [3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.34; MS (m/z) : 358 (M+H)⁺。

40

【0314】

参考例 26 (116) : N- (2 - { 3 - [(7 -フェニルヘプチル) オキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.75; MS (m/z) : 384 (M+H)⁺。

参考例 26 (117) : N- (2 - { 3 - [(9 -フェニルノニル) オキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.95; MS (m/z) : 412 (M+H)⁺。

参考例 26 (118) : N- (2 - { 3 - [(8 -フェニルオクタール) オキシ] フェニル } エチル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.84; MS (m/z) : 398 (M+H)⁺。

50

参考例 26 (119) : N- {2- [3- (シクロヘキシルメトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 320, 306 (M+H)⁺。

参考例 26 (120) : N- {2- [3- (2-シクロペンチルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 306 (M+H)⁺。

【0315】

参考例 26 (121) : N- [2- (3- { [5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ} フェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.47; MS (m/z) : 386 (M+H)⁺。

参考例 26 (122) : N- (2- {3- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 372 (M+H)⁺。

参考例 26 (123) : N- (2- {3- [(3-フェノキシベンジル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 392 (M+H)⁺。

参考例 26 (124) : N- {2- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.58; MS (m/z) : 320 (M+H)⁺, 219。

参考例 26 (125) : N- [2- (3-ブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.22; MS (m/z) : 266 (M+H)⁺。

【0316】

参考例 26 (126) : N- {2- [3- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 336, 320, 292 (M+H)⁺。

参考例 26 (127) : N- {2- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 300 (M+H)⁺。

参考例 26 (128) : N- {2- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.33; MS (m/z) : 314 (M+H)⁺。

参考例 26 (129) : N- [2- (3-イソブトキシフェニル) エチル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.23; MS (m/z) : 266 (M+H)⁺。

参考例 26 (130) : N- (2- {3- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 294 (M+H)⁺。

【0317】

参考例 26 (131) : N- {2- [3- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.40; MS (m/z) : 294 (M+H)⁺。

参考例 26 (132) : N- (2- {3- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル} エチル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 322 (M+H)⁺。

参考例 26 (133) : N- {2- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.66; MS (m/z) : 334 (M+H)⁺。

参考例 26 (134) : N- {2- [3- (ペンチルオキシ) フェニル] エチル} -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.33 ; M S (m / z) : 280 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 3 5) : N - { 2 - [3 - (ヘキシルオキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.44 ; M S (m / z) : 294 (M + H) ⁺。

【 0 3 1 8 】

参考例 2 6 (1 3 6) : N - { 2 - [3 - (ヘプチルオキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.56 ; M S (m / z) : 308 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 3 7) : N - { 2 - [3 - (オクチルオキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.67 ; M S (m / z) : 322 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 3 8) : N - (2 - { 3 - [(4 - クロロベンジル) オキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.37 ; M S (m / z) : 336, 334 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 3 9) : N - (2 - { 3 - [2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.62 ; M S (m / z) : 370 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 0) : N - (2 - { 3 - [2 - (2 - ナフチル) エトキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.47 ; M S (m / z) : 364 (M + H) ⁺。

【 0 3 1 9 】

参考例 2 6 (1 4 1) : N - (2 - { 3 - [2 - (4 - メチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.40 ; M S (m / z) : 328 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 2) : N - { 2 - [3 - (ノニルオキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.78 ; M S (m / z) : 336 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 3) : N - (2 - { 3 - [2 - (3 - メチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.40 ; M S (m / z) : 328 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 4) : N - { 2 - [3 - (デシルオキシ) フェニル] エチル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.88 ; M S (m / z) : 350 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 5) : N - (2 - { 3 - [2 - (2 - メチルフェニル) エトキシ] フェニル } エチル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.38 ; M S (m / z) : 328 (M + H) ⁺。

【 0 3 2 0 】

参考例 2 6 (1 4 6) : N - (3 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エトキシ } ベンジル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.55 ; M S (m / z) : 406 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 7) : N - [3 - (3 - フェニルプロポキシ) ベンジル] - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.33 ; M S (m / z) : 314 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 8) : N - [3 - (4 - フェニルブトキシ) ベンジル] - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.42 ; M S (m / z) : 328 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 4 9) : N - { 3 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] ベンジル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩

H P L C 保持時間 (分) : 3.51 ; M S (m / z) : 342 (M + H) ⁺。

参考例 2 6 (1 5 0) : N - { 3 - [2 - (ベンジルスルファニル) エトキシ] ベンジル

10

20

30

40

50

} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.34; MS (m/z) : 360, 346 ($M+H$)⁺。

【0321】

参考例26 (151) : N- { 3- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.60; MS (m/z) : 356 ($M+H$)⁺。

参考例26 (152) : N- { 3- [3- (ベンジルオキシ) プロポキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.29; MS (m/z) : 344 ($M+H$)⁺。

参考例26 (153) : N- { 3- [(7-フェニルヘプチル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.69; MS (m/z) : 370 ($M+H$)⁺。

参考例26 (154) : N- [3- (3-フェノキシプロポキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.31; MS (m/z) : 330 ($M+H$)⁺。

参考例26 (155) : N- { 3- [(9-フェニルノニル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.88; MS (m/z) : 330 ($M+H$)⁺。

【0322】

参考例26 (156) : N- { 3- [(8-フェニルオクチル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.77; MS (m/z) : 384 ($M+H$)⁺。

参考例26 (157) : N- [3- (2-シクロペンチルエトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.38; MS (m/z) : 292 ($M+H$)⁺。

参考例26 (158) : N- (3- { [5- (ベンジルオキシ) ペンチル] オキシ } ベンジル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.42; MS (m/z) : 372 ($M+H$)⁺。

参考例26 (159) : N- { 3- [4- (ベンジルオキシ) ブトキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.33; MS (m/z) : 358 ($M+H$)⁺。

参考例26 (160) : N- { 3- [(3-フェノキシベンジル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.45; MS (m/z) : 378 ($M+H$)⁺。

【0323】

参考例26 (161) : N- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.45; MS (m/z) : 306 ($M+H$)⁺。

参考例26 (162) : N- (3-ブトキシベンジル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.14; MS (m/z) : 252 ($M+H$)⁺。

参考例26 (163) : N- [3- (シクロペンチルメトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.29; MS (m/z) : 278 ($M+H$)⁺。

参考例26 (164) : N- [3- (ベンジルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.16; MS (m/z) : 286 ($M+H$)⁺。

参考例26 (165) : N- [3- (2-フェニルエトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC保持時間(分) : 3.25; MS (m/z) : 300 ($M+H$)⁺。

10

20

30

40

50

【0324】

参考例 26 (166) : N- (3-イソブトキシベンジル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.16 ; MS (m/z) : 252 (M+H)⁺.

参考例 26 (167) : N- { 3- [(4-メチルペンチル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.36 ; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺.

参考例 26 (168) : N- [3- (3, 3-ジメチルブトキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.33 ; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺.

参考例 26 (169) : N- { 3- [(2-プロピルペンチル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.56 ; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺.

参考例 26 (170) : N- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 320 (M+H)⁺.

【0325】

参考例 26 (171) : N- [3- (ペンチルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.25 ; MS (m/z) : 266 (M+H)⁺.

参考例 26 (172) : N- [3- (ヘキシルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.40 ; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺.

参考例 26 (173) : N- [3- (ヘプチルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.47 ; MS (m/z) : 294 (M+H)⁺.

参考例 26 (174) : N- [3- (オクチルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.60 ; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺.

参考例 26 (175) : N- { 3- [(4-クロロベンジル) オキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.31 ; MS (m/z) : 322, 320 (M+H)⁺.

【0326】

参考例 26 (176) : N- { 3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.58 ; MS (m/z) : 356 (M+H)⁺.

参考例 26 (177) : N- { 3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.42 ; MS (m/z) : 350 (M+H)⁺.

参考例 26 (178) : N- { 3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 314 (M+H)⁺.

参考例 26 (179) : N- [3- (ノニルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.71 ; MS (m/z) : 322 (M+H)⁺.

参考例 26 (180) : N- { 3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] ベンジル } - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34 ; MS (m/z) : 314 (M+H)⁺.

【0327】

参考例 26 (181) : N- [3- (デシルオキシ) ベンジル] - β -アラニン トリフ

10

20

30

40

50

ルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.80 ; M S (m/z) : 336 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 2) : N - { 3 - [2 - (2 - メチルフェニル) エトキシ] ベンジル }
- β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.33 ; M S (m/z) : 314 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 3) : N - [3 - (3 - { 2 - [4 - (ベンジルオキシ) フェニル] エ
トキシ } フェニル) プロピル] - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.64 ; M S (m/z) : 434 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 4) : N - { 3 - [3 - (2 - フェノキシエトキシ) フェニル] プロピ
ル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.33 ; M S (m/z) : 344 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 5) : N - { 3 - [3 - (3 - フェニルプロポキシ) フェニル] プロピ
ル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.45 ; M S (m/z) : 342 (M+H)⁺。**【 0 3 2 8 】**参考例 2 6 (1 8 6) : N - { 3 - [3 - (4 - フェニルブトキシ) フェニル] プロピ
ル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.53 ; M S (m/z) : 356 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 7) : N - (3 - { 3 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] フェニ
ル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.64 ; M S (m/z) : 370 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 8) : N - (3 - { 3 - [(6 - フェニルヘキシル) オキシ] フェニ
ル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.73 ; M S (m/z) : 384 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 8 9) : N - (3 - { 3 - [3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ] フェ
ニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.40 ; M S (m/z) : 372 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 9 0) : N - (3 - { 3 - [(7 - フェニルヘプチル) オキシ] フェ
ニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.82 ; M S (m/z) : 398 (M+H)⁺。**【 0 3 2 9 】**参考例 2 6 (1 9 1) : N - (3 - { 3 - [(9 - フェニルノニル) オキシ] フェニ
ル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 4.00 ; M S (m/z) : 426 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 9 2) : N - (3 - { 3 - [(8 - フェニルオクチル) オキシ] フェ
ニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.89 ; M S (m/z) : 412 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 9 3) : N - { 3 - [3 - (2 - シクロペンチルエトキシ) フェニ
ル] プロピル } - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.51 ; M S (m/z) : 320 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 9 4) : N - [3 - (3 - { [5 - (ベンジルオキシ) ペンチル] オ
キシ } フェニル) プロピル] - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.51 ; M S (m/z) : 400 (M+H)⁺。参考例 2 6 (1 9 5) : N - (3 - { 3 - [4 - (ベンジルオキシ) ブトキシ] フェ
ニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.45 ; M S (m/z) : 386 (M+H)⁺。**【 0 3 3 0 】**参考例 2 6 (1 9 6) : N - (3 - { 3 - [(3 - フェノキシベンジル) オキシ] フェ
ニル } プロピル) - β - アラニン トリフルオロ酢酸塩H P L C 保持時間 (分) : 3.55 ; M S (m/z) : 406 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

参考例 26 (197) : N- { 3- [3- (2-シクロヘキシルエトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 334 (M+H)⁺。

参考例 26 (198) : N- [3- (3-ブトキシフェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺。

参考例 26 (199) : N- { 3- [3- (シクロペンチルメトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 306 (M+H)⁺。

参考例 26 (200) : N- { 3- [3- (ベンジルオキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 314 (M+H)⁺。

【0331】

参考例 26 (201) : N- { 3- [3- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.38; MS (m/z) : 328 (M+H)⁺。

参考例 26 (202) : N- [3- (3-イソブトキシフェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.29; MS (m/z) : 280 (M+H)⁺。

参考例 26 (203) : N- (3- { 3- [(4-メチルペンチル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺。

参考例 26 (204) : N- { 3- [3- (3, 3-ジメチルブトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺。

参考例 26 (205) : N- (3- { 3- [(2-プロピルペンチル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.69; MS (m/z) : 336 (M+H)⁺。

【0332】

参考例 26 (206) : N- { 3- [3- (3-シクロヘキシルプロポキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 348 (M+H)⁺。

参考例 26 (207) : N- { 3- [3- (ペンチルオキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 294 (M+H)⁺。

参考例 26 (208) : N- { 3- [3- (ヘキシルオキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.51; MS (m/z) : 308 (M+H)⁺。

参考例 26 (209) : N- { 3- [3- (ヘプチルオキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 322 (M+H)⁺。

参考例 26 (210) : N- { 3- [3- (オクチルオキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 336 (M+H)⁺。

【0333】

参考例 26 (211) : N- (3- { 3- [(4-クロロベンジル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.42; MS (m/z) : 350, 348 (M+H)⁺。

参考例 26 (212) : N- (3- { 3- [2- (4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.67; MS (m/z) : 384 (M+H)⁺。

参考例 26 (213) : N- (3- {3- [2- (2-ナフチル) エトキシ] フェニル}
プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 378 (M+H)⁺。

参考例 26 (214) : N- (3- {3- [2- (4-メチルフェニル) エトキシ] フェ
ニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M+H)⁺。

参考例 26 (215) : N- {3- [3- (ノニルオキシ) フェニル] プロピル} -β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.84; MS (m/z) : 350 (M+H)⁺。

10

【0334】

参考例 26 (216) : N- (3- {3- [2- (3-メチルフェニル) エトキシ] フェ
ニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.45; MS (m/z) : 342 (M+H)⁺。

参考例 26 (217) : N- {3- [3- (デシルオキシ) フェニル] プロピル} -β-
アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.93; MS (m/z) : 364 (M+H)⁺。

参考例 26 (218) : N- (3- {3- [2- (2-メチルフェニル) エトキシ] フェ
ニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 342 (M+H)⁺。

20

参考例 26 (219) : N- (3- {4- [3- (4-フルオロフェニル) プロポキシ]
フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 360 (M+H)⁺。

参考例 26 (220) : N- (3- {4- [3- (4-ブロモフェニル) プロポキシ] フ
ェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 422, 420 (M+H)⁺。

【0335】

参考例 26 (221) : N- [3- (4- {3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル]
プロポキシ] フェニル) プロピル] -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 410 (M+H)⁺。

30

参考例 26 (222) : N- (3- {4- [3- (3-メチルフェニル) プロポキシ] フ
ェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 356 (M+H)⁺。

参考例 26 (223) : N- (3- {4- [3- (2-クロロフェニル) プロポキシ] フ
ェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 378, 376 (M+H)⁺。

参考例 26 (224) : N- (3- {4- [3- (2, 6-ジクロロフェニル) プロポキ
シ] フェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 412, 410 (M+H)⁺。

参考例 26 (225) : N- (3- {4- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] フ
ェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

40

HPLC 保持時間 (分) : 3.58; MS (m/z) : 378, 376 (M+H)⁺。

【0336】

参考例 26 (226) : N- (3- {4- [3- (2-メチルフェニル) プロポキシ] フ
ェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 356 (M+H)⁺。

参考例 26 (227) : N- (3- {4- [3- (3-クロロフェニル) プロポキシ] フ
ェニル} プロピル) -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.56; MS (m/z) : 378, 376 (M+H)⁺。

参考例 26 (228) : N- (3- {4- [3- (4-メトキシフェニル) プロポキシ]

50

フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 372 (M+H)⁺。

参考例 26 (229) : N- (3- {4- [3- (2-ブロモフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.58; MS (m/z) : 422, 420 (M+H)⁺。

参考例 26 (230) : N- (3- {4- [3- (3-ニトロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 387 (M+H)⁺。

【0337】

参考例 26 (231) : N- (3- {4- [3- (3-フルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

10

HPLC 保持時間 (分) : 3.49; MS (m/z) : 360 (M+H)⁺。

参考例 26 (232) : N- (3- {4- [3- (3, 4-ジメトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.34; MS (m/z) : 402 (M+H)⁺。

参考例 26 (233) : N- (3- {4- [3- (3-フェノキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.71; MS (m/z) : 434 (M+H)⁺。

参考例 26 (234) : N- (3- {4- [3- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

20

HPLC 保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 378 (M+H)⁺。

参考例 26 (235) : N- (3- {4- [3- (3, 4, 5-トリメトキシフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.31; MS (m/z) : 432 (M+H)⁺。

【0338】

参考例 26 (236) : N- [3- (4- {3- [3- (トリフルオロメトキシ) フェニル] プロポキシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.64; MS (m/z) : 426 (M+H)⁺。

参考例 26 (237) : N- [3- (4- {3- [2, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

30

HPLC 保持時間 (分) : 3.69; MS (m/z) : 478 (M+H)⁺。

参考例 26 (238) : N- (3- {4- [3- (3-ブロモフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 422, 420 (M+H)⁺。

参考例 26 (239) : N- [3- (4- {3- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.75; MS (m/z) : 478 (M+H)⁺。

参考例 26 (240) : N- [3- (4- {3- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} フェニル) プロピル] - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.60; MS (m/z) : 410 (M+H)⁺。

40

【0339】

参考例 26 (241) : N- {3- [4- (3-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.53; MS (m/z) : 356 (M+H)⁺。

参考例 26 (242) : N- {3- [4- (ビシクロ [4. 2. 0] オクタ-1, 3, 5-トリエン-7-イルメトキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.44; MS (m/z) : 340 (M+H)⁺。

参考例 26 (243) : N- {3- [4- (2-メチル-3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル} - β -アラニン トリフルオロ酢酸塩

50

HPLC 保持時間 (分) : 3.55; MS (m/z) : 356 (M+H)⁺。

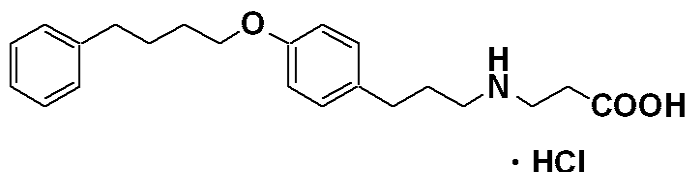
参考例 26 (244) : N- { 3- [4- (3, 3-ジフェニルプロポキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

HPLC 保持時間 (分) : 3.62; MS (m/z) : 418 (M+H)⁺。

【0340】

参考例 27 : N- { 3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン 塩酸塩

【化98】



10

(工程 A) クロロトリチル樹脂 (アルゴノートテクノロジー社製; Cat No. 800380) (1.00 mmol/g、1.0 g、1.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 懸濁液に 0℃ で、参考例 24 で製造した化合物 (323 mg) の N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL) およびジクロロメタン (5 mL) の混合溶液を滴下し、ジクロロメタン (2 mL) で洗いこみ、室温で 5 時間振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン: メタノール: ジイソプロピルエチルアミン = 5:1:6:3) で 3 回、ジクロロメタンで 3 回、N, N-ジメチルホルムアミドで 2 回、ジクロロメタンで 2 回洗浄後、乾燥することでフェノール樹脂 (1.195 g) を得た。

20

(工程 B) フェノール樹脂 (100 mg) に室温で 4-フェニルブタン-1-オール (0.42 mmol) を加えた後、無水テトラヒドロフラン (0.4 mL)、ジクロロメタン (0.4 mL) を加え、室温で トリ- n-ブチルホスフィン (0.42 mmol) を滴下し、1, 1'-アゾビス (N, N-ジメチルホルムアミド) (0.42 mmol) を加え、室温で 5 時間振とうした。樹脂をろ過し、混合溶媒 (ジクロロメタン: テトラヒドロフラン = 1:1) で 4 回、ジクロロメタンで 2 回洗浄後、乾燥することでフェニルエーテル樹脂 (c. a. 100 mg) を得た。

(工程 C) フェニルエーテル樹脂 (c. a. 100 mg) に室温で酢酸 (0.2 mL)、トリフルオロエタノール (0.2 mL) およびジクロロメタン (0.6 mL) を加え、室温で 3 時間振とうした。樹脂をろ別し、混合溶媒 (酢酸: トリフルオロエタノール: ジクロロメタン = 1:1:3) で 2 回、ジクロロメタンで 4 回洗浄後、ろ液を濃縮した。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 = 5:1 → 酢酸エチル) で精製することにより、N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- { 3- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル } -β-アラニン (2 mg; Boc 体) を得た。

30

(工程 D) Boc 体に室温で 4 N 塩化水素-酢酸エチル溶液 (1 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (2 mg) を得た。

TLC : Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 1.76 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 2.68 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.94 (m, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.17 (m, 7H)。

40

【0341】

参考例 27 (1) ~ 27 (9)

4-フェニルブタン-1-オールの代わりに相当する化合物を用いて、参考例 27 と同様の操作に付すことにより、以下に示す化合物を得た。なお、参考例 27 (9) の化合物を製造するにおいては、工程 D は行わなかった。

【0342】

参考例 27 (1) : N- (3- { 4- [(6-フェニルヘキシル) オキシ] フェニル } プロピル) -β-アラニン 塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4) ;

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.42 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.66 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.13 (m, 5H), 7.22 (m, 2H)。

【0343】

参考例 27 (2): N-(3-{4-[(7-フェニルヘプチル)オキシ]フェニル}プロピル)- β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.38 (m, 6H), 1.62 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.66 (m, 6H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.83 (d, 2H), 7.12 (m, 5H), 7.23 (m, 2H)。

10

【0344】

参考例 27 (3): N-[3-(4-ブトキシフェニル)プロピル]- β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.21 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.97 (t, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.67 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

【0345】

参考例 27 (4): N-{3-[4-(ペンチルオキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

20

TLC: Rf 0.24 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.94 (t, 3H), 1.41 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

【0346】

参考例 27 (5): N-{3-[4-(ヘキシルオキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.91 (m, 3H), 1.35 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.93 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

30

【0347】

参考例 27 (6): N-{3-[4-(ヘプチルオキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.90 (m, 3H), 1.32 (m, 8H), 1.72 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.70 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

【0348】

参考例 27 (7): N-{3-[4-(オクチルオキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

40

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.90 (m, 3H), 1.31 (m, 10H), 1.74 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

【0349】

参考例 27 (8): N-{3-[4-(ノニルオキシ)フェニル]プロピル}- β -アラニン 塩酸塩

TLC: Rf 0.31 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80:20:4);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.89 (m, 3H), 1.29 (m, 12H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 2.

50

65 (t, 2H), 2.71 (t, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.84 (d, 2H), 7.12 (d, 2H)。

【0350】

参考例27(9)：N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(3-{4-[(5-フェニルペンチル) オキシ] フェニル} プロピル)-β-アラニン

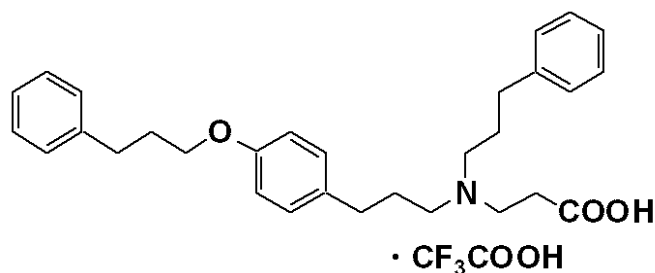
TLC：R_f 0.40 (クロロホルム：メタノール=10：1)；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 1.45 (s, 9H), 1.67 (m, 8H), 2.53 (t, 2H), 2.64 (m, 4H), 3.23 (t, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.81 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 7.27 (m, 3H)。

【0351】

参考例28：N-{3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロピル}-N-(3-フェニルプロピル)-β-アラニン トリフルオロ酢酸塩

【化99】



tert-ブチル N-{3-[4-(4-フェニルブトキシ) フェニル] プロピル}-β-アラニエート (8.0 mg) のジクロロエタン (0.2 mL) 溶液に3-フェニルプロパナール (0.008 mL) およびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (21 mg) を加えて17時間室温で振とうした。反応混合物にメタノール (1.0 mL) を加えて希釈し、ランタントシルスルホン酸樹脂 (ミモトープ社製；Cat No. MIL1025) (2ピン、0.3 mmol) を加えて1時間放置した。ランタンを反応混合物から取り出し、ジクロロメタンおよびメタノールで洗浄した後、5%トリエチルアミン-メタノール溶液 (1.0 mL×2) に30分間浸した。得られた液を回収し、それらを合わせて濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) およびジクロロメタン (1.0 mL) を加えて、室温で16時間攪拌後、濃縮し、下記物性値を有する標題化合物 (10 mg) を得た。

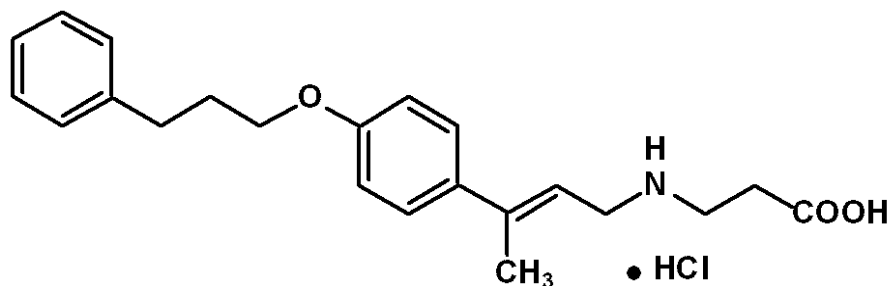
TLC：R_f 0.81 (酢酸エチル：酢酸：水=3：1：1)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 1.83-2.00 (m, 4H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.57-2.69 (m, 4H), 2.70-2.84 (m, 4H), 3.04-3.20 (m, 4H), 3.40 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 6.83 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.14-7.33 (m, 10H)。

【0352】

参考例29：3-({(2E)-3-[4-(3-フェニルプロピル) フェニル]-2-ブテニル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

【化100】



β-アラニン (433 mg) のメタノール (30 mL) 懸濁液に水酸化ナトリウム (204 mg) を加えた。混合物に0℃でトリメトキシメタン (532 μl) を加え、(2E

)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ブター2-エナール(1.43g)のメタノール(30ml)とテトラヒドロフラン(10ml)混合溶液を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。混合物に0℃で水素化ホウ素ナトリウム(221mg)を加えた。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。反応混合物に2N塩酸(5.5ml)を加え、濃縮した。得られた残渣にクロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：10：1の混合溶媒を加え、ろ過した。得られた析出物に水を加え、遠心分離し、析出物を得た。得られた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：アンモニア水=80：20：4)で精製した。得られた精製物のジオキサン(100ml)と水(15ml)懸濁液に0℃で4mol/lの塩化水素-ジオキサン溶液(0.9ml)を加えた。反応混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥し、以下の物性値を有する標題化合物(1.16g)を得た。

10

融点：181～186℃；

TLC:Rf 0.19 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.39 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.11-7.28 (m, 5H), 6.88 (d, J=9.00Hz, 2H), 5.77 (tq, J=7.50, 1.50Hz, 1H), 3.96 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.88 (d, J=7.50Hz, 2H), 3.30-3.34 (m, 2H), 2.74-2.83 (m, 4H), 2.15 (d, J=1.50Hz, 3H), 2.00-2.11 (m, 2H)。

【0353】

参考例29(1)、(2)、(4)および実施例29(3)

(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ブター2-エナールの代わりに相当するアルデヒド化合物と相当するアミン化合物を用いて、参考例29と同様の操作をし、以下に示した本発明化合物を得た。ただし、参考例29(4)の化合物は、塩酸塩への変換反応を行わなかった。

20

【0354】

参考例29(1)：3-({ (2E)-3-[4-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-2-メチルフェニル]-2-プロペニル } アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.22 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 0.84-1.01 (m, 2H) 1.13-1.40 (m, 6H) 1.61-1.83 (m, 7H) 2.34 (s, 3H) 2.77 (t, J=6.50Hz, 2H) 3.22-3.29 (m, 2H) 3.82 (d, J=7.00Hz, 2H) 3.93 (t, J=6.50Hz, 2H) 5.95-6.09 (m, 1H) 6.68-6.76 (m, 2H) 7.06 (d, J=15.50Hz, 1H) 7.43 (d, J=9.50Hz, 1H)。

30

【0355】

参考例29(2)：3-({ [1-メチル-6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル } アミノ)プロパン酸 塩酸塩

融点：162.5～163.3℃；

TLC:Rf 0.16 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.09-7.33 (m, 6H), 6.66-6.80 (m, 2H), 3.95-4.01 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 4H), 2.61-2.71 (m, 2H), 2.26-2.38 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.72-1.83 (m, 4H)。

【0356】

実施例29(3)：1-{ [1-メチル-6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC:Rf 0.14 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.03-7.39 (m, 6H), 6.64-6.82 (m, 2H), 4.20-4.48 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.92-4.06 (m, 2H), 3.57-3.82 (m, 1H), 3.24-3.36 (m, 2H), 2.61-2.79 (m, 4H), 2.17-2.29 (m, 5H), 1.72-1.83 (m, 4H)；

融点：121～122℃。

【0357】

参考例29(4)：N-{ [1-(5-フェニルペンチル)-1H-インドール-5-イル]メチル } -β-アラニン

40

50

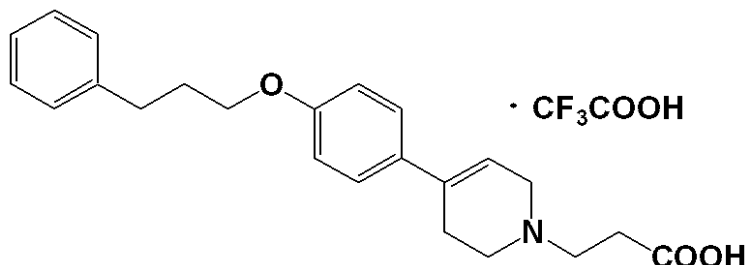
TLC:Rf 0.23 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 7.66 (d, $J=1.50\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.26 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 3H), 6.46 (d, $J=3.00\text{Hz}$, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (t, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 3.15 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H), 2.53 (t, $J=7.50\text{Hz}$, 2H), 2.48 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.90 (m, 2H), 1.54-1.66 (m, 2H), 1.23-1.36 (m, 2H)。

【0358】

参考例30：3-[4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

【化101】



10

4-(3-アミノプロピル)フェノールの代わりに4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンを用いて、参考例4→参考例16で示される方法と同様の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

20

TLC:Rf 0.24 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝8：2：0.4)；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 7.40 (d, $J=8.97\text{Hz}$, 2H), 7.10-7.30 (m, 5H), 6.90 (d, $J=8.97\text{Hz}$, 2H), 5.92-6.09 (m, 1H), 3.96 (t, $J=6.22\text{Hz}$, 2H), 3.89-4.00 (m, 2H), 3.52 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 3.47-3.68 (m, 2H), 2.88 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.79 (t, $J=7.80\text{Hz}$, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H)。

【0359】

参考例および実施例31-01～31-94

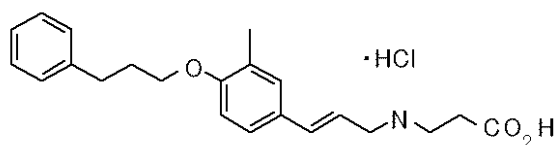
β -アラニンの代わりに相当するアミン化合物を、(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ブター2-エナールの代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、参考例29と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

30

【0360】

参考例31-01：3-({(2E)-3-[3-メチル-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル} アミノ)プロパン酸 塩酸塩

【化102】



40

TLC : Rf 0.15 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 2.05-2.13 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.73-2.86 (m, 4H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.79 (d, $J=7.50\text{Hz}$, 2H), 3.97 (t, $J=6.00\text{Hz}$, 2H), 6.03-6.14 (m, 1H), 6.72-6.83 (m, 2H), 7.11-7.29 (m, 7H)。

【0361】

参考例31-02：3-({(2E)-3-[3-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-プロペニル} アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4)；

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD)： δ 1.78-1.86 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.64-2.79 (m, 4H), 3.23-3.28 (m, 2H), 3.78 (d, $J=7.00\text{Hz}$, 2H), 3.96-4.03 (m, 2H), 6.03-6.14 (m, 1H), 6.76 (

50

d, J=15.50Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.09-7.28 (m, 7H)。

【0362】

参考例 31-03: 3-[(2E)-3-{3-メチル-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.48-1.58 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.64 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.19-3.28 (m, 2H), 3.78 (d, J=7.50Hz, 2H), 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H), 6.02-6.14 (m, 1H), 6.76 (d, J=16.00Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.00Hz, 1H), 7.08-7.27 (m, 7H)。

【0363】

参考例 31-04: 3-({(2E)-3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-ブテニル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.76-1.82 (m, 4H), 2.14 (d, J=1.50Hz, 3H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.87 (d, J=7.50Hz, 2H), 3.96-4.01 (m, 2H), 5.75 (tq, J=7.50, 1.50Hz, 1H), 6.88 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.09-7.28 (m, 5H), 7.38 (d, J=9.00Hz, 2H)。

【0364】

参考例 31-05: 3-[(2E)-3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-ブテニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

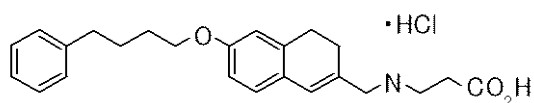
TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.45-1.56 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.74-1.85 (m, 2H), 2.15 (d, J=1.50Hz, 3H), 2.63 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.87 (d, J=7.50Hz, 2H), 3.96 (t, J=6.50Hz, 2H), 5.75 (tq, J=7.50, 1.50Hz, 1H), 6.87 (d, J=9.00Hz, 2H), 7.10-7.26 (m, 5H), 7.38 (d, J=9.00Hz, 2H)。

【0365】

参考例 31-06: 3-({[6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

【化103】



TLC: Rf 0.19 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.75-1.82 (m, 4H) 2.34 (t, J=8.00Hz, 2H) 2.63-2.71 (m, 2H) 2.77 (t, J=6.50Hz, 2H) 2.85 (t, J=8.00Hz, 2H) 3.23-3.28 (m, 2H) 3.79 (s, 2H) 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H) 6.62 (s, 1H) 6.68-6.73 (m, 2H) 7.00 (d, J=7.50Hz, 1H) 7.11-7.28 (m, 5H)。

【0366】

参考例 31-07: 3-({[6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}アミノ)ブタン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.32 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.42 (d, J=7.00Hz, 3H) 1.75-1.81 (m, 4H) 2.29-2.44 (m, 2H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.73-2.78 (m, 2H) 2.86 (t, J=8.00Hz, 2H) 3.61-3.72 (m, 1H) 3.82 (s, 2H) 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H) 6.64 (s, 1H) 6.68-6.73 (m, 2H) 7.00 (d, J=7.50Hz, 1H) 7.11-7.28 (m, 5H)。

【0367】

参考例 31-08: 2-メチル-3-({[6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.30 (d, $J=7.00\text{Hz}$, 3H) 1.73-1.82 (m, 4H) 2.33 (t, $J=7.50\text{Hz}$, 2H) 2.63-2.71 (m, 2H) 2.81-2.95 (m, 3H) 3.06 (dd, $J=13.00$, 4.50Hz, 1H) 3.21-3.29 (m, 1H) 3.79 (s, 2H) 3.97 (t, $J=6.00\text{Hz}$, 2H) 6.62 (s, 1H) 6.68-6.74 (m, 2H) 7.01 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H) 7.10-7.28 (m, 5H)。

【0368】

参考例 3 1 - 0 9 : 2-フルオロ-3-({ [6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.16 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.74-1.82 (m, 4H) 2.35 (t, $J=8.00\text{Hz}$, 2H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.86 (t, $J=8.00\text{Hz}$, 2H) 3.47-3.72 (m, 2H) 3.85 (s, 2H) 3.97 (t, $J=6.00\text{Hz}$, 2H) 5.36 (ddd, $J=48.50$, 8.00, 3.50Hz, 1H) 6.64 (s, 1H) 6.67-6.76 (m, 2H) 7.01 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H) 7.10-7.30 (m, 5H)。

10

【0369】

参考例 3 1 - 1 0 : 3-({ (2E)-3-[2-メチル-4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-プロペニル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1.72-1.83 (m, 4H) 2.34 (s, 3H) 2.64-2.71 (m, 2H) 2.77 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H) 3.23-3.29 (m, 2H) 3.82 (d, $J=7.00\text{Hz}$, 2H) 3.96 (t, $J=6.00\text{Hz}$, 2H) 5.96-6.08 (m, 1H) 6.70-6.75 (m, 2H) 7.06 (d, $J=15.50\text{Hz}$, 1H) 7.09-7.28 (m, 5H) 7.42 (d, $J=9.50\text{Hz}$, 1H)。

20

【0370】

参考例 3 1 - 1 1 : 3-({ (2E)-3-[4-(4-シクロヘキシルブトキシ)-2-メチルフェニル]-2-プロペニル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 0.81-1.00 (m, 2H) 1.13-1.35 (m, 6H) 1.41-1.54 (m, 2H) 1.62-1.80 (m, 7H) 2.34 (s, 3H) 2.77 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H) 3.24-3.29 (m, 2H) 3.82 (d, $J=7.50\text{Hz}$, 2H) 3.95 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H) 5.95-6.10 (m, 1H) 6.70-6.76 (m, 2H) 7.06 (d, $J=15.50\text{Hz}$, 1H) 7.43 (d, $J=9.00\text{Hz}$, 1H)。

【0371】

参考例 3 1 - 1 2 : 3-({ (2E)-3-[4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-プロペニル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

30

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.39 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 2H) 7.09-7.30 (m, 5H) 6.89 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 2H) 6.80 (d, $J=16.11\text{Hz}$, 1H) 6.10 (dt, $J=16.11$, 7.32Hz, 1H) 3.92-4.04 (m, 2H) 3.79 (dd, $J=7.32$, 1.01Hz, 2H) 3.24-3.29 (m, 2H) 2.75 (t, $J=6.59\text{Hz}$, 2H) 2.60-2.71 (m, 2H) 1.71-1.86 (m, 4H)。

【0372】

参考例 3 1 - 1 3 : 3-[{ (2E)-3-{4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}-2-プロペニル } アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.40 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 2H) 7.25 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 2H) 7.19 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 2H) 6.89 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 2H) 6.81 (d, $J=15.74\text{Hz}$, 1H) 6.11 (dt, $J=15.74$, 7.14Hz, 1H) 3.96 (t, $J=6.13\text{Hz}$, 2H) 3.79 (d, $J=7.14\text{Hz}$, 2H) 3.20-3.29 (m, 2H) 2.69-2.84 (m, 4H) 1.98-2.11 (m, 2H)。

40

【0373】

参考例 3 1 - 1 4 : 3-[{ (2E)-3-{4-[(4-メチルペンチル) オキシ]フェニル}-2-プロペニル } アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.40 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 2H) 6.89 (d, $J=8.79\text{Hz}$, 2H) 6.81 (d, $J=15.74\text{Hz}$, 1H) 6.11 (dt, $J=15.74$, 7.32Hz, 1H) 3.96 (t, $J=6.50\text{Hz}$, 2H) 3.80 (d, $J=7.32$

50

Hz, 2H) 3.22-3.29 (m, 2H) 2.75 (t, J=6.59Hz, 2H) 1.70-1.84 (m, 2H) 1.51-1.68 (m, 1H) 1.28-1.43 (m, 2H) 0.93 (d, J=6.59Hz, 6H)。

【0374】

参考例 31-15: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.59 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.08-7.28 (m, 6H) 6.95 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.87 (dd, J=8.79, 2.56Hz, 1H) 6.18 (dt, J=15.70, 7.16Hz, 1H) 3.97 (t, J=6.41Hz, 2H) 3.85 (dd, J=7.16, 1.01Hz, 2H) 3.25-3.34 (m, 2H) 2.77 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.63 (t, J=7.69Hz, 2H) 1.74-1.87 (m, 2H) 1.61-1.74 (m, 2H) 1.41-1.57 (m, 2H)。

10

【0375】

参考例 31-16: 3-({(2E)-3-[2-クロロ-4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-プロペニル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.58 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.08-7.31 (m, 6H) 6.96 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.88 (dd, J=8.79, 2.56Hz, 1H) 6.18 (dt, J=15.84, 7.19Hz, 1H) 3.93-4.04 (m, 2H) 3.85 (dd, J=7.19, 1.10Hz, 2H) 3.25-3.33 (m, 2H) 2.77 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.62-2.72 (m, 2H) 1.74-1.84 (m, 4H)。

【0376】

参考例 31-17: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[3-(4-クロロフェニル)プロポキシ]フェニル}-2-プロペニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.59 (d, J=8.79Hz, 1H) 7.12-7.31 (m, 5H) 6.96 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.88 (dd, J=8.79, 2.56Hz, 1H) 6.18 (dt, J=15.74, 7.32Hz, 1H) 3.97 (t, J=6.22Hz, 2H) 3.85 (dd, J=7.32, 1.10Hz, 2H) 3.26-3.34 (m, 2H) 2.71-2.84 (m, 4H) 1.96-2.14 (m, 2H);

融点: 119~124℃。

【0377】

参考例 31-18: 3-({[6-(3-フェニルプロポキシ)-2-ナフチル]メチル}アミノ)プロパン酸

TLC: Rf 0.13 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD=5:1): δ 2.19 (m, 2H) 2.47 (t, J=6.00Hz, 2H) 2.87 (m, 2H) 3.10 (t, J=6.00Hz, 2H) 4.10 (t, J=6.50Hz, 2H) 4.22 (s, 2H) 7.12 (d, J=2.00Hz, 1H) 7.26 (m, 6H) 7.43 (dd, J=8.50, 2.00Hz, 1H) 7.79 (m, 3H)。

【0378】

参考例 31-19: 3-[(2E)-3-{4-[(4-tert-ブチルベンジル)オキシ]-2-クロロフェニル}-2-プロペニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.40 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.61 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.41 (d, J=8.70Hz, 2H) 7.34 (d, J=8.70Hz, 2H) 7.17 (d, J=15.92Hz, 1H) 7.05 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.78, 2.56Hz, 1H) 6.21 (dt, J=15.92, 7.25Hz, 1H) 5.06 (s, 2H) 3.86 (dd, J=7.25, 0.82Hz, 2H) 3.25-3.35 (m, 2H) 2.78 (t, J=6.68Hz, 2H) 1.31 (s, 9H)。

【0379】

参考例 31-20: 3-({(2E)-3-[4-(1,1'-ビフェニル-4-イルメトキシ)-2-クロロフェニル]-2-プロペニル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.41 (n-ブタノール: 酢酸: 水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.57-7.67 (m, 5H) 7.50 (d, J=8.40Hz, 2H) 7.39-7.46 (m, 2H) 7.29-7.37 (m, 1H) 7.19 (d, J=15.73Hz, 1H) 7.10 (d, J=2.38Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.78, 2.38Hz, 1H) 6.19 (dt, J=15.73, 7.25Hz, 1H) 5.16 (s, 2H) 3.85 (dd, J=7.25, 1.10Hz, 2H) 3.26-3.36 (m, 2H) 2.76 (t, J=6.59Hz, 2H)。

50

【0380】

参考例 31-21: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[3-(2-フルオロフェニル)プロポキシ]フェニル}-2-プロペニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.39 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.61 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.12-7.30 (m, 3H) 6.96-7.13 (m, 2H) 6.95 (d, J=2.38Hz, 1H) 6.88 (dd, J=8.60, 2.38Hz, 1H) 6.21 (dt, J=15.74, 7.32Hz, 1H) 3.99 (t, J=6.13Hz, 2H) 3.86 (dd, J=7.32, 1.10Hz, 2H) 3.27-3.36 (m, 2H) 2.75-2.88 (m, 4H) 2.00-2.13 (m, 2H)。

【0381】

実施例 31-22: 1-{[6-(4-フェニルブトキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.11 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1.75-1.80 (m, 4H), 2.27 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.82 (t, J=8.00Hz, 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 3.93-4.01 (m, 4H), 4.16-4.46 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 7.03 (d, J=9.00Hz, 1H), 7.10-7.27 (m, 5H); 融点: 152 ~ 155 °C。

【0382】

参考例 31-23: 3-({(2E)-3-[2-メトキシ-4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-プロペニル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11-7.30 (m, 5H), 7.03 (d, J=16.1Hz, 1H), 6.35-6.62 (m, 2H), 6.05-6.26 (m, 1H), 3.89-4.06 (m, 2H), 3.64-3.89 (m, 5H), 3.15-3.37 (m, 2H), 2.65-2.89 (m, 4H), 1.94-2.16 (m, 2H)。

【0383】

参考例 31-24: 3-({(2E)-3-[2-メトキシ-4-(4-フェニルブトキシ)フェニル]-2-プロペニル}アミノ)プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.28 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.36 (d, J=8.23Hz, 2H) 7.09-7.30 (m, 5H) 7.02 (d, J=16.28Hz, 1H) 3.88-4.07 (m, 2H) 3.62-3.88 (m, 5H) 3.16-3.40 (m, 2H) 2.46-2.85 (m, 4H) 1.71-1.87 (m, 4H)。

【0384】

参考例 31-25: 3-[(2E)-3-{2-メトキシ-4-[5-フェニルペンチル]オキシ]フェニル}-2-プロペニル)アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.30 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.36 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09-7.29 (m, 5H), 7.02 (d, J=15.9Hz, 1H), 6.41-6.58 (m, 2H), 6.04-6.30 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.67-3.89 (m, 5H), 3.05-3.43 (m, 2H), 2.74 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.54-2.71 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 2H)。

【0385】

参考例 31-26: 3-{[6-{3-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-2-ナフチル]メチル}アミノ}プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.16 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9: 1: 0.5);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.73-7.97 (m, 6H) 7.52 (dd, J=8.32, 1.56Hz, 1H) 7.25 (d, J=2.47Hz, 1H) 7.19 (dd, J=8.87, 2.47Hz, 1H) 4.37 (s, 2H) 4.14 (t, J=5.95Hz, 2H) 3.28-3.37 (m, 2H) 3.01-3.13 (m, 2H) 2.71-2.86 (m, 2H) 2.15-2.31 (m, 2H)。

【0386】

参考例 31-27: 3-[(6-[3-(2-クロロフェニル)プロポキシ]-2-ナフチル]メチル)アミノ]プロパン酸 酢酸塩

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム: メタノール: 酢酸 = 9: 1: 0.5);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.89 (s, 1H) 7.82 (d, J=8.42Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.42Hz, 1H)

10

20

30

40

50

7.49 (dd, J=8.60, 1.65Hz, 1H) 7.33-7.39 (m, 1H) 7.27-7.33 (m, 1H) 7.11-7.26 (m, 4H) 4.31 (s, 2H) 4.12 (t, J=6.13Hz, 2H) 3.20 (t, J=6.22Hz, 2H) 2.92-3.04 (m, 2H) 2.52 (t, J=6.22Hz, 2H) 2.08-2.24 (m, 2H) 1.95 (s, 3H)。

【0387】

参考例 31-28: 3-[(6-[3-(2,6-ジクロロフェニル)プロポキシ]-2-ナフチル)メチル]アミノ]プロパン酸 酢酸塩

TLC: Rf 0.17 (クロロホルム:メタノール:酢酸=9:1:0.5);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.89 (s, 1H) 7.83 (d, J=8.50Hz, 1H) 7.80 (d, J=8.50Hz, 1H) 7.50 (dd, J=8.42, 1.46Hz, 1H) 7.35 (d, J=8.50Hz, 2H) 7.25 (d, J=2.38Hz, 1H) 7.14-7.21 (m, 2H) 4.32 (s, 2H) 4.19 (t, J=6.04Hz, 2H) 3.15-3.25 (m, 4H) 2.49-2.57 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 1.93 (s, 3H)。

10

【0388】

参考例 31-29: 3-[(2Z)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-2-ブテニル]アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.10-7.29 (m, 7H), 6.94 (d, J=9.00Hz, 2H), 5.55 (tq, J=7.00, 1.50Hz, 1H), 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.63 (dd, J=7.00, 1.00Hz, 2H), 3.12 (t, J=6.50Hz, 2H), 2.80 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.62 (t, J=6.50Hz, 2H), 2.12-2.15 (m, 3H), 2.02-2.11 (m, 2H)。

20

【0389】

参考例 31-30: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[(4-プロピルベンジル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル]アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.25 (n-ブタノール:酢酸:水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.59 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.18 (dt, J=9.0, 8.8Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.3, 0.9Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.55-2.63 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

【0390】

参考例 31-31: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[(4-ペンチルベンジル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル]アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.22 (n-ブタノール:酢酸:水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.60 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.32 (d, J=8.23Hz, 2H) 7.12-7.23 (m, 3H) 7.06 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.96 (dd, J=8.60, 2.56Hz, 1H) 6.09-6.31 (m, 1H) 5.06 (s, 2H) 3.85 (dd, J=7.23, 1.01Hz, 2H) 3.22-3.39 (m, 2H) 2.76 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.61 (t, J=8.10Hz, 2H) 1.54-1.68 (m, 2H) 1.25-1.42 (m, 4H) 0.89 (t, J=6.90Hz, 3H)。

30

【0391】

参考例 31-32: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[(4-ヘキシルベンジル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル]アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.25 (n-ブタノール:酢酸:水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.59 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.06-6.30 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.2, 1.0Hz, 2H), 3.19-3.40 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.3Hz, 2H), 2.54-2.66 (m, 2H), 1.50-1.69 (m, 2H), 1.26-1.38 (m, 6H), 0.83-0.93 (m, 3H)。

40

【0392】

参考例 31-33: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[(4-シクロヘキシルベンジル)オキシ]フェニル}-2-プロペニル]アミノ]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.22 (n-ブタノール:酢酸:水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 6.04-6.30 (m, 1H), 5.0

50

6 (s, 2H), 3.84 (d, J=6.6Hz, 2H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.42-2.58 (m, 2H), 1.69-1.89 (m, 5H), 1.20-1.52 (m, 6H)。

【0393】

参考例 31-34: 3-[(2E)-3-{2-クロロ-4-[(4-イソブチルベンジル) オキシ] フェニル} -2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.24 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.60 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.12-7.25 (m, 3H), 7.07 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.97 (dd, J=9.0, 2.6Hz, 1H), 6.18 (dt, J=15.6, 7.2Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.2, 1.2Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.75 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.48 (d, J=7.3Hz, 2H), 1.76-1.95 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.6Hz, 6H)。

10

【0394】

参考例 31-35: 3-[(2E)-3-{4-[2-(1, 1'-ビフェニル-4-イル) エトキシ] -2-クロロフェニル} -2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.25 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.48-7.68 (m, 5H) 7.24-7.47 (m, 4H) 7.18 (d, J=15.92Hz, 1H) 6.99 (d, J=2.56Hz, 1H) 6.91 (dd, J=8.69, 2.56Hz, 1H) 6.05-6.28 (m, 1H) 4.25 (t, J=6.68Hz, 2H) 3.85 (dd, J=7.32, 1.10Hz, 2H) 3.20-3.39 (m, 2H) 3.11 (t, J=6.68Hz, 2H) 2.76 (t, J=6.68Hz, 2H)。

20

【0395】

参考例 31-36: 3-[(2E)-3-{4-[(4-ブチルベンジル) オキシ] -2-クロロフェニル} -2-プロペニル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.60 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.11-7.24 (m, 3H), 7.06 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.96 (dd, J=8.8, 2.3Hz, 1H), 6.18 (dt, J=15.9, 7.1Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.85 (dd, J=7.1, 1.1Hz, 2H), 3.24-3.38 (m, 2H), 2.76 (t, J=6.6Hz, 2H), 2.61 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.50-1.68 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3Hz, 3H)。

【0396】

参考例 31-37: 3-{ [(2E)-3-(2-クロロ-4-{3-[4-(トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ} フェニル) -2-プロペニル] アミノ} プロパン酸 塩酸塩

30

TLC: Rf 0.19 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.49-7.67 (m, 3H), 7.41 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.18 (d, J=15.7Hz, 1H), 6.97 (d, J=2.6Hz, 1H), 6.89 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 6.07-6.29 (m, 1H), 4.00 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.85 (d, J=7.2Hz, 2H), 3.17-3.41 (m, 2H), 2.89 (dd, J=8.1, 7.3Hz, 2H), 2.68-2.82 (m, 2H), 2.01-2.19 (m, 2H)。

【0397】

参考例 31-38: 3-({ [1-メチル-6-(3-フェニルプロポキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

40

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.31 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.11-7.28 (m, 5H), 6.71-6.79 (m, 2H), 3.92-3.99 (m, 4H), 3.27-3.33 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 6H), 2.33 (t, J=7.00Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01-2.11 (m, 2H)。

【0398】

実施例 31-39: 1-{ [1-メチル-6-(3-フェニルプロポキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.11-7.28 (m, 5H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t,

50

J=6.50Hz, 2H), 3.67-3.78 (m, 1H), 2.69-2.83 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.01-2.11 (m, 2H)。

【0399】

参考例 31-40: 3-({ [6-(4-フェニルプロポキシ)-1H-インデン-2-イル] メチル } アミノ) プロパン酸

TLC: Rf 0.24 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.04-7.33 (m, 7H), 6.92-6.97 (m, 1H), 6.74-6.84 (m, 1H), 4.03-4.10 (m, 2H), 3.96-4.02 (m, 2H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.14-3.21 (m, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.46-2.54 (m, 2H), 1.75-1.83 (m, 4H)。

【0400】

参考例 31-41: 3-({ (2E)-2-メチル-3-[4-(3-フェニルプロポキシ) フェニル]-2-プロペニル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.12-7.29 (m, 7H), 6.91 (d, J=8.50Hz, 2H), 6.65-6.68 (m, 1H), 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.25-3.30 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 2.01-2.12 (m, 2H), 2.00 (d, J=1.00Hz, 3H)。

【0401】

参考例 31-42: 3-({ (2E)-2-メチル-3-[4-(4-フェニルプロポキシ) フェニル]-2-プロペニル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.10-7.29 (m, 7H), 6.91 (d, J=8.50Hz, 2H), 6.64-6.67 (m, 1H), 3.97-4.02 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.25-3.29 (m, 2H), 2.78 (t, J=6.50Hz, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 2.00 (d, J=1.00Hz, 3H), 1.76-1.82 (m, 4H)。

【0402】

参考例 31-43: 3-[{ 6-[3-(4-クロロフェニル) プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル } アミノ] プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.31 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.50Hz, 2H), 6.75 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 3.91-3.99 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 6H), 2.29-2.38 (m, 2H), 2.16 (t, J=1.5Hz, 3H), 2.00-2.11 (m, 2H)。

【0403】

実施例 31-44: 1-({ 6-[3-(4-クロロフェニル) プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル)-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.25 (d, J=8.50Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.50Hz, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.15-4.47 (m, 6H), 3.96 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.65-3.80 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 4H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.99-2.11 (m, 2H);

融点: 147~150℃。

【0404】

参考例 31-45: 3-({ [6-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.30 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.30 (d, J=8.50Hz, 1H), 6.71-6.78 (m, 2H), 3.90-3.98 (m, 4H), 3.26-3.34 (m, 2H), 2.73-2.82 (m, 4H), 2.29-2.37 (m, 2H), 2.16 (t, J=1.50Hz, 3H), 1.61-1.83 (m, 7H), 1.12-1.40 (m, 6H), 0.84-1.01 (m, 2H)。

【0405】

実施例 31-46: 1- { [6-(3-シクロヘキシルプロポキシ)-1-メチル-3

10

20

30

40

50

， 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.22 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.48 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.61-1.82 (m, 7H), 1.11-1.39 (m, 6H), 0.83-1.00 (m, 2H) ;

融点 : 160 ~ 163 °C。

【0406】

実施例 31-47 : 1 - ({ 1-メチル-6- [3- (4-メチルフェニル) プロポキシ] - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

10

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.06-7.08 (m, 4H), 6.75 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.17-4.48 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 8H), 1.97-2.09 (m, 2H)。

【0407】

実施例 31-48 : 1 - [(1-メチル-6- { 3- [4- (トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

20

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.17-4.49 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.05-2.15 (m, 2H)。

【0408】

実施例 31-49 : 1 - ({ 6- [3- (2-クロロフェニル) プロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.25-7.38 (m, 3H), 7.13-7.24 (m, 2H), 6.77 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.02-2.13 (m, 2H)。

【0409】

実施例 31-50 : 1 - ({ 6- [3- (2-フルオロフェニル) プロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.16-7.27 (m, 2H), 6.98-7.10 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.19-4.46 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.65-3.78 (m, 1H), 2.83 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.00-2.11 (m, 2H) ;

融点 : 133 ~ 135 °C。

【0410】

実施例 31-51 : 1 - { [1-クロロ-6- (4-フェニルブトキシ) - 3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } - 3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (n-ブタノール：酢酸：水 = 20 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.56 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.06-7.35 (m, 5H), 6.63-6.88 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.22-4.59 (m, 4H), 3.94-4.06 (m, 2H), 3.61-3.81 (m, 1H), 2.84 (

50

t, J=8.40Hz, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 2.47 (t, J=7.20Hz, 2H), 1.67-1.90 (m, 4H)。

【0411】

参考例 31-52: 3-({ [1-クロロ-6-(4-フェニルブトキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } アミノ) プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.55 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00-7.35 (m, 5H), 6.64-6.86 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.94-4.04 (m, 2H), 3.19-3.45 (m, 2H), 2.88 (t, J=7.5Hz, 2H), 2.79 (t, J=6.5Hz, 2H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.53 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.74-1.84 (m, 4H)。

【0412】

実施例 31-53: 1-({ 6-[3-(4-フルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.20 (dd, J=8.50, 5.50Hz, 2H), 6.98 (t, J=8.50Hz, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.95 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.66-3.75 (m, 1H), 2.69-2.82 (m, 4H), 2.20-2.28 (m, 5H), 1.99-2.10 (m, 2H);

融点: 135 ~ 137 °C。

【0413】

実施例 31-54: 1-({ 6-[2-(4-tert-ブチルフェニル) エトキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.27 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.30-7.35 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.50Hz, 2H), 6.77 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.20-4.46 (m, 4H), 4.13-4.19 (m, 4H), 3.61-3.78 (m, 1H), 3.01 (t, J=7.00Hz, 2H), 2.69-2.76 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.30 (s, 9H)。

【0414】

実施例 31-55: 1- { [6-(1, 1'-ビフェニル-4-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.28 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水 = 80: 20: 4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.58-7.64 (m, 4H), 7.49 (d, J=8.00Hz, 2H), 7.42 (t, J=8.00Hz, 2H), 7.29-7.36 (m, 2H), 6.87 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.50Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.21-4.44 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 5H)。

【0415】

実施例 31-56: 1-({ 6-[3-(2, 6-ジクロロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.17 (n-ブタノール: 酢酸: 水 = 20: 4: 1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.30-7.37 (m, 3H), 7.14-7.20 (m, 1H), 6.77 (dd, J=8.7, 2.6Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.19-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.06 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.62-3.78 (m, 1H), 3.07-3.18 (m, 2H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H)。

【0416】

実施例 31-57: 1-[(6-{ 3-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル) フェニル] プロポキシ } -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

10

20

30

40

50

TLC : Rf 0.20 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.82 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.75 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.70 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.00 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.95-3.04 (m, 2H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H)。

【0417】

実施例 31-58 : 1- { [1-メチル-6-(オクチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.17 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=8.6, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.18-4.44 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.31 (m, 2H), 1.68-1.81 (m, 2H), 1.23-1.53 (m, 10H), 0.84-0.95 (m, 3H)。

【0418】

実施例 31-59 : 1- { [6-(3, 3-ジフェニルプロポキシ)-1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.10-7.37 (m, 11H), 6.63-6.73 (m, 2H), 4.19-4.45 (m, 5H), 4.15 (s, 2H), 3.88 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.44-2.57 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 2H) ;

融点 : 77 ~ 83 °C。

【0419】

実施例 31-60 : 1- ({1-メチル-6- [(4-プロピルベンジル) オキシ] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.23 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.27-7.36 (m, 3H), 7.18 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.84 (dd, $J=8.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.62-3.76 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 2H), 2.58 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.56-1.71 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H) ;

融点 : 144 ~ 150 °C。

【0420】

実施例 31-61 : 1- ({6- [(4-イソブチルベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.24-7.43 (m, 3H), 7.15 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.73-6.94 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.06-4.47 (m, 4H), 3.60-3.82 (m, 1H), 2.73 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.48 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.13-2.31 (m, 5H), 1.69-1.98 (m, 1H), 0.90 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H)。

【0421】

実施例 31-62 : 1- ({6- [(4-tert-ブチルベンジル) オキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.20 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.37-7.43 (m, 2H), 7.29-7.36 (m, 3H), 6.84 (dd, $J=8.4, 2.7\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.19-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.62-3.78 (m, 1H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.29 (m, 2H), 1.31 (s, 9H)。

【0422】

実施例 31-63 : 1- ({1-メチル-6- [3-(2-メチルフェニル) プロポキシ] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩

酸塩

TLC : Rf 0.22 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.33 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.02-7.15 (m, 4H), 6.77 (dd, J=8.6, 2.6Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.21-4.42 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.68-2.84 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.32 (m, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H) ;

融点 : 160 ~ 165 °C。

【0423】

実施例 31-64 : 1- ({ 1-メチル-6- [(4-フェニルブチル) スルファニル] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

10

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 20 : 5 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.05-7.27 (m, 7H), 4.23-4.42 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.95 (t, J=7.0Hz, 2H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.61 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.30 (m, 2H), 1.57-1.81 (m, 4H)。

【0424】

実施例 31-65 : 1- { [1-メチル-6- (2-ナフチルメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.81-7.91 (m, 4H), 7.54 (dd, J=8.50, 1.50Hz, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.35 (d, J=8.50Hz, 1H), 6.91 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.87 (d, J=2.50Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.19-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.74 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H)。

20

【0425】

実施例 31-66 : 1- { [1-メチル-6- (2-キノリニルメトキシ) -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 二塩酸塩

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 9.17 (d, J=8.50Hz, 1H), 8.32-8.41 (m, 2H), 8.15-8.24 (m, 2H), 7.95-8.03 (m, 1H), 7.44 (d, J=9.00Hz, 1H), 7.03-7.07 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.38-4.49 (m, 2H), 4.16-4.34 (m, 4H), 3.65-3.82 (m, 1H), 2.80 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.23-2.34 (m, 5H)。

30

【0426】

実施例 31-67 : 1- { [6- (1-ベンゾチエン-2-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル } -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.80-7.84 (m, 1H), 7.73-7.79 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 4H), 6.91 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.50Hz, 1H), 5.38 (d, J=1.00Hz, 2H), 4.18-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.63-3.77 (m, 1H), 2.75 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H)。

40

【0427】

実施例 31-68 : 1- ({ 6- [3- (3, 4-ジフルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル } メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 1H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.47 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.68-2.82 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 5H), 2.00-2.10 (m, 2H) ;

融点 : 132 ~ 133 °C。

50

【0428】

実施例 31-69 : 1- { [6- (4-ブチルフェノキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル} アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.38 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85-6.98 (m, 2H), 6.73-6.83 (m, 2H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.58-3.81 (m, 1H), 2.67-2.79 (m, 2H), 2.60 (t, J=7.8Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.32 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H), 1.29-1.44 (m, 2H), 0.94 (t, J=7.3Hz, 3H)。

【0429】

実施例 31-70 : 1- { [6- (1-ベンゾフラン-2-イルメトキシ) -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル] メチル} -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.55-7.59 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.36 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 6.92 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.85-6.88 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.20-4.45 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 1H), 2.75 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 5H)。

【0430】

実施例 31-71 : 1- ({1-メチル-6- [(3-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル) メトキシ] -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 8.03-8.09 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.39 (d, J=8.50Hz, 1H), 6.90-6.97 (m, 2H), 5.46 (s, 2H), 4.20-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 2.77 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.20-2.31 (m, 5H)。

【0431】

実施例 31-72 : 1- [(1-メチル-6- { [(2E) -3-フェニル-2-プロペニル] オキシ} -3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル) メチル] -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.37-7.45 (m, 2H), 7.27-7.38 (m, 3H), 7.19-7.26 (m, 1H), 6.85 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.81 (d, J=2.50Hz, 1H), 6.74 (dt, J=16.00, 1.50Hz, 1H), 6.44 (dt, J=16.00, 5.50Hz, 1H), 4.71 (dd, J=5.50, 1.50Hz, 2H), 4.19-4.44 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.65-3.76 (m, 1H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 5H)。

【0432】

実施例 31-73 : 1- ({6- [3- (3-フルオロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル} メチル) -3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.00Hz, 1H), 6.84-6.98 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.20-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.64-3.78 (m, 1H), 2.81 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.73 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 5H), 2.01-2.12 (m, 2H) ;

融点 : 157 ~ 161 °C。

【0433】

実施例 31-74 : 1- ({6- [3- (2, 4-ジクロロフェニル) プロポキシ] -1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.41 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.22 (dd, $J=8.4$, 2.2Hz , 1H), 6.76 (dd, $J=8.6$, 2.4Hz , 1H), 6.71 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.42 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.76 (m, 1H), 2.87-2.96 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.00-2.12 (m, 2H) ;

融点 : $121 \sim 126^\circ\text{C}$ 。

【0434】

実施例 31-75 : 1- ({ 6- [3- (2, 4-ジメチルフェニル) プロポキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル } メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

10

TLC : Rf 0.16 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.76 (dd, $J=8.6$, 2.6Hz , 1H), 6.72 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.96 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.15-2.32 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 2H) ;

融点 : $132 \sim 136^\circ\text{C}$ 。

【0435】

実施例 31-76 : 1- ({ 6- [(4-エチルベンジル) オキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル } メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

20

TLC : Rf 0.16 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.29-7.37 (m, 3H), 7.20 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 6.84 (dd, $J=8.5$, 2.8Hz , 1H), 6.80 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22-4.42 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.64 (q, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.19-2.30 (m, 2H), 1.22 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。

【0436】

実施例 31-77 : 1- ({ 6- [(4-シクロヘキシルベンジル) オキシ] - 1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル } メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.14 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.27-7.41 (m, 3H), 7.20 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.84 (dd, $J=8.4$, 2.6Hz , 1H), 6.80 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.20-4.43 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.29 (m, 2H), 1.70-1.90 (m, 5H), 1.34-1.54 (m, 5H) ;

融点 : $154 \sim 158^\circ\text{C}$ 。

【0437】

実施例 31-78 : 1- ({ 6- [3- (4-クロロフェニル) プロポキシ] - 1-エチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル } メチル) アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.27 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 5 : 1) ;

40

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.34 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.17-7.22 (m, 2H), 6.77 (dd, $J=8.60$, 2.56Hz , 1H), 6.72 (d, $J=2.56\text{Hz}$, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.09-4.54 (m, 4H), 3.96 (t, $J=6.13\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.78 (m, 1H), 2.64-2.85 (m, 6H), 2.20 (t, $J=7.80\text{Hz}$, 2H), 1.96-2.13 (m, 2H), 1.11 (t, $J=7.50\text{Hz}$, 3H) ;

融点 : $102 \sim 105^\circ\text{C}$ 。

【0438】

参考例 31-79 : 1- { [3-メチル-6- (4-フェニルブトキシ) - 1-ベンゾフラン-2-イル] メチル } アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : δ 7.36 (d, $J=8.60\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.32 (m, 5H), 7.06 (d, $J=2$

50

.20Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.60, 2.20Hz, 1H), 3.97-4.03 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.36-3.44 (m, 2H), 3.25 (t, J=6.68Hz, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.68-1.79 (m, 4H)。

【0439】

実施例31-80: 1-({6-[3-(2,4-ジフルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.44 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.00Hz, 2H), 3.66-3.77 (m, 1H), 2.81 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 1.99-2.10 (m, 2H);

融点: 126~129℃。

【0440】

実施例31-81: 1-({6-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)エトキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル}メチル)-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.34 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 6.80 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.19-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.08 (t, J=6.50Hz, 2H), 3.64-3.77 (m, 1H), 2.99-3.14 (m, 2H), 2.60-2.79 (m, 5H), 2.20-2.30 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 2H);

融点: 129~132℃。

【0441】

実施例31-82: 1-{[6-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イルメトキシ)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.15-7.21 (m, 2H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.79 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (d, J=7.00Hz, 2H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.06-3.18 (m, 2H), 2.78-2.99 (m, 3H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 5H)。

【0442】

実施例31-83: 1-{[6-(ビスクロ[4.2.0]オクター-1,3,5-トリエン-7-イルメトキシ)-1-メチル-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.20 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.05-7.24 (m, 4H), 6.81 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.24-4.43 (m, 4H), 4.20 (d, J=7.00Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.85-3.95 (m, 1H), 3.64-3.77 (m, 1H), 3.38 (dd, J=14.00, 5.00Hz, 1H), 2.96 (dd, J=14.00, 2.50Hz, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H)。

【0443】

実施例31-84: 1-[(1-メチル-6-{3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:5:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.42-7.54 (m, 4H), 7.31 (d, J=8.60Hz, 1H), 6.76 (dd, J=8.60, 2.75Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.75Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.33-3.51 (m, 1H), 2.89 (t, J=7.87Hz, 2H), 2.72 (t, J=8.05Hz, 2H), 2.18-2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00-2.16 (m, 2H);

10

20

30

40

50

融点：125～133℃。

【0444】

実施例31-85： 1-（{1-メチル-6-[3-（3-メチルフェニル）プロポキシ]-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.26（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：5：1）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.30 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.06-7.19 (m, 1H), 6.92-7.04 (m, 3H), 6.74 (dd, J=8.60, 2.74Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.74Hz, 1H), 4.07-4.24 (m, 4H), 4.05 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.64-2.81 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.29 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H)；

融点：148～153℃。

10

【0445】

実施例31-86： 1-（{6-[3-（3-クロロフェニル）プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.26（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：5：1）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.31 (d, J=8.60Hz, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.08-7.20 (m, 2H), 6.75 (dd, J=8.60, 2.74Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.74Hz, 1H), 4.10-4.26 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.34-3.51 (m, 1H), 2.79 (t, J=7.87Hz, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.98-2.11 (m, 2H)；

融点：151～153℃。

20

【0446】

実施例31-87： 1-（{6-[3-（3, 4-ジクロロフェニル）プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.26（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：5：1）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.39 (d, J=8.23Hz, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.23, 2.20Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.42, 2.65Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.65Hz, 1H), 4.06-4.25 (m, 4H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.33-3.47 (m, 1H), 2.79 (t, J=8.05Hz, 2H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.28 (m, 2H), 1.99-2.12 (m, 2H)；

融点：74～81℃。

30

【0447】

実施例31-88： 1-（{6-[2-（4-エチルフェニル）エトキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.28（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：5：1）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.30 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.80Hz, 2H), 7.12 (d, J=7.80Hz, 2H), 6.76 (dd, J=8.42, 2.56Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.56Hz, 1H), 4.07-4.27 (m, 6H), 4.08 (s, 2H), 3.34-3.48 (m, 1H), 3.01 (t, J=6.86Hz, 2H), 2.66-2.76 (m, 2H), 2.60 (q, J=7.75Hz, 2H), 2.18-2.27 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.20 (t, J=7.68Hz, 3H)；

融点：158～163℃。

40

【0448】

実施例31-89： 1-（{6-[2-（4-イソプロピルフェニル）エトキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.30（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝20：5：1）；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.30 (d, J=8.42Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.24Hz, 2H), 7.15 (d, J=8.24Hz, 2H), 6.76 (dd, J=8.42, 2.65Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.65Hz, 1H), 4.10-4.27 (m, 6H), 4.07 (s, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 3.01 (t, J=6.86Hz, 2H), 2.77-2.93 (m, 1H), 2.62-2.77 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.95Hz, 6H)；

融点：148～152℃。

50

【0449】

実施例 31-90 : 1-[(1-メチル-6-{3-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]プロポキシ}-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=20:5:1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.28-7.40 (m, 2H), 7.18-7.25 (m, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 6.76 (dd, J=8.60, 2.75Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.75Hz, 1H), 4.12-4.28 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.13Hz, 2H), 3.35-3.52 (m, 1H), 2.84 (t, J=7.86Hz, 2H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.31 (m, 2H), 1.97-2.14 (m, 2H) ;

融点 : 136 ~ 139 °C。

10

【0450】

実施例 31-91 : 1-{[1-メチル-6-(3-フェニルプロポキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.10-7.34 (m, 6H), 6.68 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.64 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.18-4.46 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 3.65-3.94 (m, 3H), 2.91-3.04 (m, 1H), 2.67-2.75 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.93-2.12 (m, 2H), 1.30 (d, J=7.00Hz, 3H) ;

融点 : 127 ~ 133 °C。

20

【0451】

実施例 31-92 : 1-{[1-メチル-6-(2-メチル-3-フェニルプロポキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.32 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.21-7.28 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 3H), 6.75 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.36-4.48 (m, 2H), 4.19-4.33 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65-3.86 (m, 3H), 2.84 (dd, J=13.00, 6.50Hz, 1H), 2.73 (t, J=8.00Hz, 2H), 2.55 (dd, J=13.00, 7.50Hz, 1H), 2.15-2.29 (m, 6H), 1.01 (d, J=7.00Hz, 3H) ;

融点 : 105 ~ 110 °C。

30

【0452】

実施例 31-93 : 1-{[1-メチル-6-(1-メチル-3-フェニルプロポキシ)-3,4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.30 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 3H), 6.72 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.20-4.47 (m, 5H), 4.16 (s, 2H), 3.64-3.80 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 4H), 2.19-2.31 (m, 5H), 1.80-2.09 (m, 2H), 1.29 (d, J=6.00Hz, 3H)。

【0453】

実施例 31-94 : 1-({6-[1-(4-イソブチルフェニル)エトキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC : Rf 0.18 (n-ブタノール:酢酸:水=20:4:1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.19-7.29 (m, 3H), 7.09 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.65-6.75 (m, 2H), 5.37 (q, J=6.4Hz, 1H), 4.18-4.40 (m, 4H), 4.12 (s, 2H), 3.60-3.75 (m, 1H), 2.59-2.73 (m, 2H), 2.43 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.11-2.25 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.57 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6H)。

【0454】

参考例 32 : 3-[メチル({6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-2-ナフチ

50

ル} メチル) アミノ] プロパン酸

メチル ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミン (1 5 m g) にアクリル酸 (6 . 2 μ L) を加え、さらに全量が 3 9 0 μ L になるまでメタノールを加え、6 0 $^{\circ}$ C で 2 4 時間攪拌した。反応液を濃縮後、プレパラティブ T L C (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) にて精製し、以下の物性値を有する本発明化合物 (1 1 . 2 m g) を得た。

TLC : Rf 0.35 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.79 (s, 1H) 7.77 (d, J=8.51Hz, 1H) 7.76 (d, J=8.97Hz, 1H) 7.46 (dd, J=8.51, 1.74Hz, 1H) 7.03-7.31 (m, 7H) 4.01-4.11 (m, 4H) 3.09 (t, J=7.04Hz, 2H) 2.63 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.53 (s, 3H) 2.48-2.57 (m, 2H) 1.77-1.93 (m, 2H) 1.63-1.77 (m, 2H) 1.43-1.62 (m, 2H)。

10

【 0 4 5 5 】

参考例 3 2 - 0 1 ~ 参考例 3 2 - 1 2

メチル ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミンの代わりに相当するアミン化合物を用いて、参考例 3 2 と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【 0 4 5 6 】

参考例 3 2 - 0 1 : 3 - [エチル ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ] プロパン酸

TLC : Rf 0.43 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.84 (s, 1H) 7.72-7.82 (m, 2H) 7.47 (dd, J=8.42, 1.83Hz, 1H) 7.06-7.29 (m, 7H) 4.22 (s, 2H) 4.05 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.20 (t, J=6.86Hz, 2H) 3.00 (q, J=7.20Hz, 2H) 2.62 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.53 (t, J=6.86Hz, 2H) 1.76-1.93 (m, 2H) 1.62-1.75 (m, 2H) 1.43-1.61 (m, 2H) 1.25 (t, J=7.20Hz, 3H)。

20

【 0 4 5 7 】

参考例 3 2 - 0 2 : 3 - [({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) (プロピル) アミノ] プロパン酸

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.89 (s, 1H) 7.84 (d, J=8.78Hz, 1H) 7.80 (d, J=9.15Hz, 1H) 7.49 (dd, J=8.42, 1.65Hz, 1H) 7.06-7.30 (m, 7H) 4.39 (s, 2H) 4.08 (t, J=6.40Hz, 2H) 3.26-3.40 (m, 2H) 2.93-3.13 (m, 2H) 2.64 (t, J=7.68Hz, 2H) 2.59 (t, J=6.31Hz, 2H) 1.80-1.94 (m, 2H) 1.62-1.79 (m, 4H) 1.46-1.62 (m, 2H) 0.90 (t, J=7.41Hz, 3H)。

30

【 0 4 5 8 】

参考例 3 2 - 0 3 : 3 - [イソプロピル ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ] プロパン酸

TLC : Rf 0.54 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 2 0 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.79 (s, 1H) 7.75 (d, J=8.60Hz, 1H) 7.73 (d, J=9.15Hz, 1H) 7.48 (dd, J=8.60, 1.74Hz, 1H) 7.04-7.29 (m, 7H) 4.07 (t, J=6.31Hz, 2H) 4.01-4.13 (m, 2H) 2.93-3.13 (m, 2H) 2.65 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.44 (t, J=6.68Hz, 2H) 1.79-1.94 (m, 2H) 1.64-1.79 (m, 2H) 1.47-1.63 (m, 2H) 1.25-1.34 (m, 1H) 1.21 (d, J=6.59Hz, 6H)。

40

【 0 4 5 9 】

参考例 3 2 - 0 4 : 3 - [(2 - ヒドロキシエチル) ({ 6 - [(5 - フェニルペンチル) オキシ] - 2 - ナフチル } メチル) アミノ] プロパン酸

TLC : Rf 0.28 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 8 0 : 1 0 : 1) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.90 (s, 1H) 7.75-7.87 (m, 2H) 7.52 (dd, J=8.32, 1.74Hz, 1H) 7.05-7.30 (m, 7H) 4.46 (s, 2H) 4.09 (t, J=6.40Hz, 2H) 3.83 (t, J=5.20Hz, 2H) 3.37 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.20 (t, J=5.20Hz, 2H) 2.65 (t, J=7.55Hz, 2H) 2.60 (t, J=6.31Hz, 2H) 1.80-1.95 (m, 2H) 1.64-1.79 (m, 2H) 1.46-1.63 (m, 2H)。

50

【0460】

参考例 32-05: 3- {4-メトキシ-4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-1-ピペリジニル} プロパン酸

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.33 (d, J=8.97Hz, 2H) 7.09-7.29 (m, 5H) 6.93 (d, J=8.97Hz, 2H) 3.97 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.38-3.52 (m, 2H) 3.17-3.38 (m, 4H) 2.95 (s, 3H) 2.79 (t, J=7.55Hz, 2H) 2.57 (t, J=6.59Hz, 2H) 2.26-2.41 (m, 2H) 1.98-2.24 (m, 4H)。

【0461】

参考例 32-06: 3- {4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-1-ピペリジニル} プロパン酸 トリフルオロ酢酸塩

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.09-7.30 (m, 7H) 6.86 (d, J=8.78Hz, 2H) 3.93 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.60-3.74 (m, 2H) 3.44 (t, J=7.04Hz, 2H) 3.06-3.23 (m, 2H) 2.84 (t, J=7.04Hz, 2H) 2.78 (t, J=7.04Hz, 2H) 2.71-2.91 (m, 1H) 1.98-2.17 (m, 4H) 1.86-1.98 (m, 2H)。

【0462】

参考例 32-07: 3-[5-メチル-4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル] プロパン酸

TLC: Rf 0.23 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.13-7.31 (m, 5H), 7.11 (d, J=8.78Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.78Hz, 2H), 3.95 (t, J=6.22Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.26-3.37 (m, 4H), 2.79 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.52-2.69 (m, 4H), 1.95-2.13 (m, 2H), 1.64 (s, 3H)。

【0463】

参考例 32-08: 3- {4-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]-1-ピペラジニル} プロパン酸 ニ塩酸塩

TLC: Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.10-7.33 (m, 5H) 6.97-7.10 (m, 2H) 6.88 (d, J=7.32Hz, 2H) 3.92 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.52 (t, J=7.23Hz, 2H) 3.34-3.78 (m, 8H) 2.89 (t, J=7.23Hz, 2H) 2.78 (t, J=7.59Hz, 2H) 1.93-2.14 (m, 2H)。

【0464】

参考例 32-09: 3-[6-(3-フェニルプロポキシ)-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル] プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.18 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 6.99-7.37 (m, 6H) 6.85 (dd, J=8.60, 2.74Hz, 1H) 6.79 (d, J=2.74Hz, 1H) 4.21-4.66 (m, 2H) 3.95 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.55 (t, J=7.04Hz, 2H) 3.35-3.85 (m, 2H) 3.03-3.26 (m, 2H) 2.93 (t, J=7.04Hz, 2H) 2.78 (t, J=7.59Hz, 2H) 1.96-2.15 (m, 2H)。

【0465】

参考例 32-10: 3-[6-[(5-フェニルペンチル)オキシ]-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリニル] プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.22 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.01-7.32 (m, 6H) 6.83 (dd, J=8.42, 2.56Hz, 1H) 6.79 (d, J=2.56Hz, 1H) 4.40 (s, 2H) 3.95 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.51-3.68 (m, 2H) 3.54 (t, J=7.04Hz, 2H) 3.09-3.23 (m, 2H) 2.91 (t, J=7.04Hz, 2H) 2.63 (t, J=7.55Hz, 2H) 1.73-1.90 (m, 2H) 1.59-1.73 (m, 2H) 1.36-1.59 (m, 2H)。

【0466】

参考例 32-11: 3- {(3Z)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジリデン]-1-ピペリジニル} プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.35 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.15-7.30 (m, 5H) 7.13 (d, J=8.78Hz, 2H) 6.91 (d, J=8.78Hz,

10

20

30

40

50

2H) 6.67 (s, 1H) 3.95 (t, J=6.31Hz, 2H) 3.87-3.96 (m, 2H) 3.31-3.35 (m, 2H) 3.21 (t, J=6.68Hz, 2H) 2.79 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.45-2.54 (m, 2H) 2.42 (t, J=6.68Hz, 2H) 2.00-2.14 (m, 2H) 1.88-2.01 (m, 2H)。

【0467】

参考例 32-12: 3-[(3E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)ベンジリデン]-1-ピペリジニル]プロパン酸 塩酸塩

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム:メタノール:アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.06-7.30 (m, 7H) 6.89 (d, J=8.78Hz, 2H) 6.61 (s, 1H) 3.96 (t, J=6.22Hz, 2H) 3.84 (s, 2H) 3.19-3.40 (m, 4H) 2.79 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.58-2.68 (m, 2H) 2.58 (t, J=6.68Hz, 2H) 1.98-2.12 (m, 2H) 1.79-1.96 (m, 2H)。

10

【0468】

参考例 33: 3-[(3- {4- [3- (4-メチルフェニル) プロポキシ] フェニル} プロピル) アミノ] プロパン酸 塩酸塩

参考例 5 で製造した化合物 (48 mg) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に 3- (4-メチルフェニル) プロパノール (19 mg)、ジエチルアゾジカルボキシレート (60 mg) およびポリマーサポータッドトリフェニルホスフィン (2.3 mmol/g, 60 mg) を加え室温で 2 日攪拌した。不溶物をろ去し、濃縮後、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) にて精製し、エーテル化合物を得た。得られた化合物の 1, 4-ジオキサン (2 mL) 溶液に 4 N 塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (0.8 mL) を加え、40 °C にて 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルにて洗浄し、以下の物性値を有する 標題化合物 (32.5 mg) を得た。

20

TLC: Rf 0.29 (n-ブタノール:酢酸:水=20:4:1);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.01-7.17 (m, 6H), 6.76-6.91 (m, 2H), 3.90 (t, J=6.31Hz, 2H), 3.24 (t, J=6.59Hz, 2H), 2.93-3.08 (m, 2H), 2.57-2.80 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 1.87-2.10 (m, 4H)。

【0469】

参考例 34: [6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -イリデン] アセトニトリル (E/Z 混合物)

6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン (300 mg) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液にシアノメチルホスホン酸ジエチル (199 mg) および水素化ナトリウム (60%, 97.8 mg) を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、濃縮後、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) にて精製し、以下の物性値を有する 標題化合物 (E/Z 混合物、207 mg) を得た。

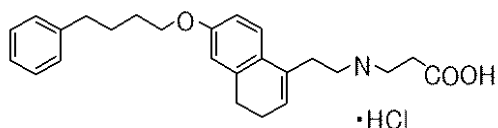
30

TLC: Rf 0.68 (ヘキサン:酢酸エチル=3:1)。

【0470】

参考例 35: 3- ({2- [6- (4-フェニルブトキシ) -3, 4-ジヒドロ-1-ナフタレニル] エチル} アミノ) プロパン酸 塩酸塩

【化104】



40

参考例 34 で製造した化合物 (205 mg) のテトラヒドロフラン (6.5 mL) 溶液に 1 M 水素化ジイソブチルアルミニウム / トルエン溶液 (1.4 mL) を 0 °C にて加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応液に 2 N 塩酸を加え 15 分攪拌後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、濃縮後、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) にて精製し、アルデヒド化合物を得た。得られたアルデヒド化合物を (2E) -3- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] ブター-2-エナールの代わりに用いて、参考例 29 と同様の操作をし、以下の物性値を有する 標題化合物

50

を得た。

TLC : Rf 0.25 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.08-7.32 (m, 6H) 6.67-6.82 (m, 2H) 5.89 (t, J=4.57Hz, 1H) 3.89-4.07 (m, 2H) 3.23-3.40 (m, 2H) 3.19 (t, J=7.50Hz, 2H) 2.83 (t, J=7.59Hz, 2H) 2.62-2.77 (m, 6H) 2.19-2.29 (m, 2H) 1.72-1.85 (m, 4H)。

【0471】

参考例36-1～参考例36-2

メチル 2-メトキシ-5-アミノベンゾエートの代わりに相当するアミン化合物を用いて、WO 2009/02068号パンフレット記載の参考例1→参考例2と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

【0472】

参考例36-1 : {3-[(3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパノイル)アミノ]フェニル}酢酸

HPLC保持時間(分:HPLCの測定条件は参考例26参照) : 4.31 ;

MS (m/z) : 891 (2M+H)⁺, 446 (M+H)⁺。

【0473】

参考例36-2 : {4-[(3-{4-[(5-フェニルペンチル)オキシ]フェニル}プロパノイル)アミノ]フェニル}酢酸

HPLC保持時間(分:HPLCの測定条件は参考例26参照) : 4.27 ;

MS (m/z) : 891 (2M+H)⁺, 446 (M+H)⁺。

【0474】

実施例37-01～実施例37-32

β-アラニンの代わりに相当するアミン化合物を、(2E)-3-[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]ブター-2-エナールの代わりに相当するアルデヒド化合物を用いて、参考例29と同様の操作をし、以下の物性値を有する本発明化合物を得た。

【0475】

実施例37-01 : 1-[(1-メチル-6-{[(1R, 2R)-2-フェニルシクロプロピル]メトキシ}-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.04-7.16 (m, 3H), 6.79 (dd, J=8.60, 2.74 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.74 Hz, 1H), 4.11-4.28 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.90-4.08 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.15-2.30 (m, 5H), 1.86-2.02 (m, 1H), 1.44-1.64 (m, 1H), 1.03 (t, J=6.68 Hz, 2H) ;

融点 : 70 ~ 84 °C。

【0476】

実施例37-02 : 1-({6-[3-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル} メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.26 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.30 (d, J=8.60 Hz, 1H), 6.95-7.10 (m, 2H), 6.81-6.94 (m, 1H), 6.75 (dd, J=8.60, 2.75 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.75 Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.22 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 4H), 2.15-2.31 (m, 8H), 1.94-2.10 (m, 2H)。

融点 : 149 ~ 152 °C。

【0477】

実施例37-03 : 1-{ [1-メチル-6-(キノリン-7-イルメトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル] メチル}アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 8.83 (dd, J=4.5, 1.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H)

10

20

30

40

50

, 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.83-6.97 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.11-4.28 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.34-3.52 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 2H), 2.13-2.28 (m, 5H)。

【0478】

実施例 37-04 : 1-({6-[3-(2, 6-ジフルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.23 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 50 : 10 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 2H), 6.74 (dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.12-4.27 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.34-3.52 (m, 1H), 2.87 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.17-2.28 (m, 5H), 1.95-2.10 (m, 2H) ;

融点 : 144 ~ 150 °C。

【0479】

実施例 37-05 : 1-[(1-メチル-6-{3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.18 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 50 : 10 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.64 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H), 7.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 6.78 (dd, J=8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.13-4.26 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.34-3.50 (m, 1H), 2.98 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.73 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.18-2.29 (m, 5H), 1.99-2.14 (m, 2H) ;

融点 : 125 ~ 127 °C。

【0480】

実施例 37-06 : 1-({6-[3-(3, 4-ジメチルフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.17 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 50 : 10 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.95 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.4 Hz, 1H), 4.12-4.28 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.94 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.66-2.76 (m, 4H), 2.15-2.28 (m, 11H), 1.89-2.09 (m, 2H) ;

融点 : 167 ~ 172 °C。

【0481】

実施例 37-07 : 1-{[1-メチル-6-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イルメトキシ)-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.31 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.33 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.04-7.06 (m, 4H), 6.81 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.77 (d, J=2.50Hz, 1H), 4.11-4.24 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.96 (d, J=6.50Hz, 2H), 3.35-3.47 (m, 1H), 2.96 (dd, J=16.00, 5.00Hz, 1H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.61 (dd, J=16.00, 10.50Hz, 1H), 2.19-2.28 (m, 6H), 2.06-2.14 (m, 1H), 1.53-1.64 (m, 1H)。

【0482】

実施例 37-08 : 1-({6-[(4'-フルオロ-1, 1'-ビフェニル-4-イル)メトキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.29 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.63-7.73 (m, 4H), 7.51 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 2H), 7.28 (t, $J=9.00\text{Hz}$, 2H), 7.17 (d, $J=9.50\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.85 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.13-3.56 (m, 7H), 2.53-2.65 (m, 2H), 2.10-2.21 (m, 2H), 2.01 (s, 3H)。

【0483】

実施例 37-09 : 1-({6-[3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.32 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.25-7.32 (m, 5H), 6.99 (t, $J=9.00\text{Hz}$, 4H), 6.69 (dd, $J=8.50$, 2.50Hz, 1H), 6.65 (d, $J=2.50\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.31 (m, 5H), 4.10 (s, 2H), 3.87 (t, $J=6.00\text{Hz}$, 2H), 3.38-3.49 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 5H)。

10

【0484】

実施例 37-10 : 1-{[1-メチル-6-(5-フェニルペンチルオキシ)-3, 4-ジヒドロ-2-ナフタレニル]メチル}-3-アゼチジンカルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.30 (d, $J=8.50\text{ Hz}$, 1H), 7.20-7.27 (m, 2H), 7.09-7.19 (m, 3H), 6.74 (dd, $J=8.50$, 2.50 Hz, 1H), 6.70 (d, $J=2.50\text{ Hz}$, 1H), 4.12-4.26 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (t, $J=6.50\text{ Hz}$, 2H), 3.36-3.49 (m, 1H), 2.67-2.76 (m, 2H), 2.63 (t, $J=8.00\text{ Hz}$, 2H), 2.17-2.28 (m, 5H), 1.73-1.84 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.43-1.55 (m, 2H) ;

20

融点 : 129 ~ 133 °C。

【0485】

実施例 37-11 : 1-[(6-{3-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.24 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.64 (d, $J=2.56\text{ Hz}$, 1H), 7.55 (dd, $J=8.23$, 2.56 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.23\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.23\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.23$, 2.74 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.74\text{ Hz}$, 1H), 4.09-4.24 (m, 4H), 4.06 (s, 2H), 4.03 (t, $J=6.04\text{ Hz}$, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.88-3.03 (m, 2H), 2.64-2.79 (m, 2H), 2.16-2.30 (m, 5H), 1.98-2.14 (m, 2H) ;

30

融点 : 127 ~ 128 °C。

【0486】

実施例 37-12 : 1-{[6-(1, 1'-ビフェニル-3-イルメトキシ)-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸塩酸塩

TLC : Rf 0.15 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 20 : 4 : 1) , $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.67 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 3H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.30-7.36 (m, 2H), 6.89 (dd, $J=8.70$, 2.38 Hz, 1H), 6.85 (d, $J=2.38\text{ Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.21-4.43 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.63-3.81 (m, 1H), 2.69-2.78 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 5H) ;

40

融点 : 119 ~ 120 °C。

【0487】

実施例 37-13 : 1-[(6-{3-[2, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC : Rf 0.25 (クロロホルム : メタノール : アンモニア水 = 80 : 20 : 4) ;

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.87 (d, $J=8.23\text{ Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, $J=8.23\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.60\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (dd, $J=8.60$, 2.38 Hz, 1H), 6.72 (d, $J=2.38\text{ Hz}$, 1H), 4.12-4.27 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 4.04 (t, $J=5.95\text{ Hz}$, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H),

50

1H), 3.03-3.11 (m, 2H), 2.69-2.77 (m, 2H), 2.20-2.29 (m, 5H), 2.03-2.17 (m, 2H);

融点: 119~124℃。

【0488】

実施例37-14: 1-(1-メチル-6-[3-(2,4,5-トリフルオロフェニル)プロポキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.30 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.14-7.26 (m, 1H), 7.02-7.13 (m, 1H), 6.75 (dd, J=8.60, 2.56 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.56 Hz, 1H), 4.04-4.22 (m, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.32-3.46 (m, 1H), 2.80 (t, J=7.59 Hz, 2H), 2.66-2.75 (m, 2H), 2.15-2.29 (m, 5H), 1.96-2.11 (m, 2H);

融点: 159~164℃。

【0489】

実施例37-15: 1-[(6-{3-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.45-7.55 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.60 Hz, 1H), 7.21 (t, J=10.43 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.60, 2.65 Hz, 1H), 6.70 (d, J=2.65 Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.13 Hz, 2H), 3.33-3.50 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.16-2.29 (m, 5H), 2.00-2.13 (m, 2H).

【0490】

実施例37-16: 1-[(6-{3-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.26 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.48 (dd, J=8.60, 5.49 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=9.24, 2.65 Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 2H), 6.77 (dd, J=8.60, 2.56 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.56 Hz, 1H), 4.11-4.27 (m, 4H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.66-2.78 (m, 2H), 2.16-2.32 (m, 5H), 1.93-2.13 (m, 2H);

融点: 126~128℃。

【0491】

実施例37-17: 1-(1-メチル-6-[3-(2,3,4-トリフルオロフェニル)プロポキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.25 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 7.09-7.30 (m, 3H), 6.65-6.75 (m, 2H), 3.94 (t, J=6.13 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.09-3.22 (m, 5H), 2.78 (t, J=7.50 Hz, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 2.10-2.19 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 5H);

融点: 151~155℃。

【0492】

実施例37-18: 1-(1-メチル-6-[3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)プロポキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC: Rf 0.29 (クロロホルム: メタノール: アンモニア水=80:20:4);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 7.31 (d, J=8.42 Hz, 1H), 6.93-7.03 (dd, J=9.00, 7.00 Hz, 2H), 6.76 (dd, J=8.42, 2.74 Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.74 Hz, 1H), 4.09-4.26 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.97 (t, J=6.04 Hz, 2H), 3.33-3.51 (m, 1H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.72 (t, J=8.41 Hz, 2H), 2.17-2.29 (m, 5H), 1.98-2.13 (m, 2H);

融点：140～144℃。

【0493】

実施例 37-19： 1-（{6-[3-(4-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.24（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.32（d, J=8.60 Hz, 1H), 6.78（dd, J=8.60, 2.84 Hz, 1H), 6.74（d, J=2.84 Hz, 1H), 6.71（d, J=9.15 Hz, 2H), 4.11-4.25（m, 4H), 4.07（s, 2H), 4.02（t, J=5.85 Hz, 2H), 3.35-3.49（m, 1H), 2.77-2.86（m, 2H), 2.69-2.76（m, 2H), 2.31（s, 6H), 2.17-2.28（m, 5H), 1.81-1.98（m, 2H）；

10

融点：144～146℃。

【0494】

実施例 37-20： 1-（{6-[3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.25（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.27-7.34（m, 2H), 7.05-7.20（m, 2H), 6.75（dd, J=8.51, 2.65 Hz, 1H), 6.70（d, J=2.65 Hz, 1H), 4.11-4.27（m, 4H), 4.08（s, 2H), 3.96（t, J=6.13 Hz, 2H), 3.34-3.48（m, 1H), 2.67-2.83（m, 4H), 2.20-2.29（m, 5H), 1.98-2.10（m, 2H）；

20

融点：118～119℃。

【0495】

実施例 37-21： 1-（{6-[3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.26（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.30-7.37（m, 2H), 7.10（dd, J=10.43, 2.01 Hz, 1H), 7.02（dd, J=7.96, 2.01 Hz, 1H), 6.75（dd, J=8.60, 2.65 Hz, 1H), 6.71（d, J=2.65 Hz, 1H), 4.10-4.26（m, 4H), 4.07（s, 2H), 3.97（t, J=6.22 Hz, 2H), 3.36-3.50（m, 1H), 2.77-2.86（m, 2H), 2.66-2.76（m, 2H), 2.16-2.30（m, 5H), 1.99-2.12（m, 2H）；

30

融点：126～128℃。

【0496】

実施例 37-22： 1-（{6-[3-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.24（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.31（d, J=8.42 Hz, 1H), 7.24（t, J=8.42 Hz, 1H), 7.06-7.16（m, 2H), 6.75（dd, J=8.42, 2.47 Hz, 1H), 6.70（d, J=2.47 Hz, 1H), 4.10-4.27（m, 4H), 4.07（s, 2H), 3.97（t, J=6.13 Hz, 2H), 3.35-3.50（m, 1H), 2.78-2.87（m, 2H), 2.67-2.76（m, 2H), 2.15-2.32（m, 5H), 1.96-2.12（m, 2H）；

40

融点：160～162℃。

【0497】

実施例 37-23： 1-〔（6-{3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]プロポキシ}-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル)メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.20（n-ブタノール：酢酸：水＝20：4：1）

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.60（d, J=1.10 Hz, 1H), 7.41-7.53（m, 2H), 7.32（d, J=8.60 Hz, 1H), 6.75（dd, J=8.60, 2.38 Hz, 1H), 6.70（d, J=2.38 Hz, 1H), 4.20-4.45（m, 4H), 4.16（s, 2H), 3.98（t, J=6.04 Hz, 2H), 3.59-3.78（m, 1H), 2.88（t, J=7.80 Hz, 2H), 2.67-2.77（m, 2H), 2.18-2.30（m, 5H), 2.00-2.14（m, 2H）；

50

融点：120～124℃。

【0498】

実施例37-24： 1-（{6-[3-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.17 (n-ブタノール：酢酸：水=20：4：1)

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.26-7.36 (m, 2H), 7.17 (dd, J=8.78, 2.74 Hz, 1H), 6.98 (td, J=8.42, 2.74 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.40, 2.38 Hz, 1H), 6.72 (d, J=2.38 Hz, 1H), 4.21-4.41 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.13 Hz, 2H), 3.62-3.77 (m, 1H), 2.91 (t, J=7.50 Hz, 2H), 2.73 (t, J=6.30 Hz, 2H), 2.19-2.29 (m, 5H), 2.00-2.12 (m, 2H)；

融点：125～127℃。

【0499】

実施例37-25： 1-（{6-[3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.23 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (DMSO-d₆)：δ 7.35 (td, J=9.01, 4.94 Hz, 1H), 7.26 (td, J=9.01, 4.67 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.23 Hz, 1H), 6.65-6.72 (m, 2H), 3.97 (t, J=5.95 Hz, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.13-3.20 (m, 5H), 2.86-2.97 (m, 2H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.09-2.20 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 5H)；

融点：156～159℃。

【0500】

実施例37-26： 1-（{1-メチル-6-[3-(2,4,6-トリフルオロフェニル)プロポキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.21 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.30 (d, J=8.50 Hz, 1H), 6.80 (dd, J=9.00, 8.00 Hz, 2H), 6.73 (dd, J=8.50, 2.50 Hz, 1H), 6.68 (d, J=2.50 Hz, 1H), 4.11-4.25 (m, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.00 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 1H), 2.84 (t, J=7.50 Hz, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 5H), 1.97-2.08 (m, 2H)；

融点：159～162℃。

【0501】

実施例37-27： 1-（{[6-(2,2-ジメチル-3-フェニルプロポキシ)-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル]メチル}アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

TLC：Rf 0.19 (n-ブタノール：酢酸：水=20：4：1)

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.34 (d, J=8.23 Hz, 1H), 7.03-7.26 (m, 5H), 6.70-6.85 (m, 2H), 4.20-4.50 (m, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.60-3.81 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.67-2.81 (m, 4H), 2.20-2.32 (m, 5H), 1.01 (s, 6H)；

融点：124～127℃。

【0502】

実施例37-28： 1-（{1-メチル-6-[2-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)エトキシ]-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル)アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.37 (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=80：20：4)；

¹H-NMR (CD₃OD)：δ 7.33 (d, J=8.50 Hz, 1H), 7.09-7.15 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 6.79 (dd, J=8.50, 2.50 Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.50 Hz, 1H), 4.03-4.25 (m, 8H), 3.34-3.49 (m, 1H), 3.01-3.10 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 4H), 2.09-2.29 (m, 6H), 1.70-2.03 (m, 5H)；

融点：99～107℃。

【0503】

実施例37-29： 1-（{6-〔2-（2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）エトキシ〕-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.32（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.33（d, J=8.50 Hz, 1H）, 7.16-7.22（m, 2H）, 7.08-7.13（m, 2H）, 6.79（dd, J=8.50, 2.50 Hz, 1H）, 6.75（d, J=2.50 Hz, 1H）, 4.14-4.25（m, 4H）, 4.07-4.14（m, 4H）, 3.35-3.48（m, 1H）, 3.28-3.32（m, 1H）, 2.69-3.01（m, 4H）, 2.19-2.39（m, 7H）, 1.71-1.91（m, 2H）；

融点：163～167℃。

【0504】

実施例37-30： 1-（{6-〔2-（5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）エトキシ〕-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸

TLC：Rf 0.29（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.32（d, J=8.50 Hz, 1H）, 7.16（dd, J=8.50, 5.00 Hz, 1H）, 6.91（dd, J=9.00, 2.50 Hz, 1H）, 6.76-6.87（m, 2H）, 6.74（d, J=2.50 Hz, 1H）, 4.05-4.24（m, 8H）, 3.34-3.47（m, 1H）, 3.28-3.32（m, 1H）, 2.69-3.02（m, 4H）, 2.19-2.43（m, 7H）, 1.76-1.92（m, 2H）；

融点：149～153℃。

【0505】

実施例37-31： 1-（{6-〔2-（4-イソブチルフェニル）エチル〕-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-イル}メチル）アゼチジン-3-カルボン酸塩酸塩

TLC：Rf 0.19（n-ブタノール：酢酸：水＝20：4：1）

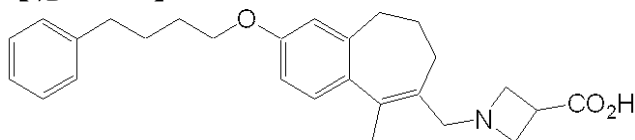
¹H-NMR（CD₃OD）：δ 7.29（d, J=7.87 Hz, 1H）, 6.99-7.10（m, 5H）, 6.94（s, 1H）, 4.24-4.46（m, 4H）, 4.17（s, 2H）, 3.53-3.86（m, 1H）, 2.84-2.86（m, 4H）, 2.63-2.75（m, 2H）, 2.41（d, J=7.14 Hz, 2H）, 2.15-2.30（m, 5H）, 1.68-1.90（m, 1H）, 0.87（d, J=6.77 Hz, 6H）；

融点：154～157℃。

【0506】

実施例37-32： 1-〔〔9-メチル-3-（4-フェニルブトキシ）-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ〔7〕アヌレン-8-イル〕メチル〕アゼチジン-3-カルボン酸

【化105】



TLC：Rf 0.42（クロロホルム：メタノール：アンモニア水＝80：20：4）；

MS（m/z）：420（M+H）⁺, 319, 187。

【0507】

参考例001： 6-（ベンジロキシ）-3,4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オン

6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オン（24.3 g）のアセトン（160 mL）溶液に室温で臭化ベンジル（29.4 mL）および炭酸カリウム（31.1 g）を加え、40℃で3.5時間攪拌した。不溶物をろ去後、濃縮し、tert-ブチルメチルエーテル-ヘキサン（1：4）混合溶媒にて洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物（34.5 g）を得た。

TLC：Rf 0.38（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）。

【0508】

参考例002： 7-（ベンジロキシ）-4-メチル-1, 2-ジヒドロナフタレン

参考例001で製造した化合物（34.5 g）のテトラヒドロフラン（300 mL）溶液にメチルマグネシウムブロミド（3 Mジエチルエーテル溶液、55 mL）を0℃で加え、室温で1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、氷-飽和塩化アンモニウム水溶液にかけ、2 N塩酸を加え室温で3時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出し、有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さ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＝10：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（24.8 g）を得た。

TLC：Rf 0.57（ヘキサン：酢酸エチル＝15：1）。

10

【0509】

参考例003： 6-（ベンジロキシ）-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

オキシ塩化リン（26.7 g）に0℃でN, N-ジメチルホルムアミド（60 mL）を滴下し、20分攪拌した。ここに、参考例002で製造した化合物（24.8 g）の塩化メチレン（60 mL）溶液をゆっくり滴下し、室温で90分攪拌した。反応液を0℃に冷却し、氷にかけしばらく放置後、ヘキサン-酢酸エチル（1：2）混合溶媒にて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた固体をtert-ブチルメチルエーテルにて洗浄し、以下の物性値を有する標題化合物（19.9 g）を得た。

20

TLC：Rf 0.50（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）。

【0510】

参考例004： 6-ヒドロキシ-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

チオアニソール（35 mL）に0℃でトリフルオロ酢酸（140 mL）を加え、ここに参考例003で製造した化合物（9.17 g）を少しずつ加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を氷にかけ、5 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、tert-ブチルメチルエーテルにて洗浄した。水層に1 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を乾燥後濃縮した。得られた残さ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＝5：1→2：1）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（6.03 g）を得た。

30

TLC：Rf 0.26（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）。

【0511】

参考例005： 6-[3-(4-フルオロフェニル)プロポキシ]-1-メチル-3, 4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オンの代わりに参考例004で製造した化合物を、臭化ベンジルの代わりに1-ブロモ-3-(4-フルオロフェニル)プロパンを用いて、参考例001と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

¹H-NMR (CDCl₃)：δ 10.32 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.50, 5.50Hz, 2H), 6.97 (t, J=8.50Hz, 2H), 6.78 (dd, J=8.50, 2.50Hz, 1H), 6.73 (d, J=2.50Hz, 1H), 3.99 (t, J=6.00Hz, 2H), 2.79 (t, J=7.50Hz, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.47-2.56 (m, 5H), 2.04-2.14 (m, 2H)。

40

【0512】

参考例006： 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホナート

6-ヒドロキシ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1（2H）-オン（2.0 g）の塩化メチレン（20 mL）溶液に、-78℃にてトリエチルアミン（5.16 mL）および無水トリフルオロメタンスルホン酸（2.49 mL）を加え、0℃で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌後、ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を1 N

50

塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さ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）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（2.34 g）を得た。

TLC：Rf 0.34（ヘキサン：酢酸エチル＝85：15）。

【0513】

参考例007： 6-[(4-イソブチルフェニル)エチニル]-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン

ヨウ化第一銅（48 mg）に参考例006で製造した化合物（353 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（3 mL）溶液、トリエチルアミン（279 μ L）および1-エチニル-4-イソブチルベンゼン（158 mg）のN,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液を加え室温で5分攪拌した。ここにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（58 mg）を加え、19時間攪拌した。1 N塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さ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）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（209 mg）を得た。

TLC：Rf 0.35（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）。

【0514】

参考例008： 6-[(4-イソブチルフェニル)エチニル]-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

参考例007で製造した化合物（200 mg）のテトラヒドロフラン（5 mL）溶液にメチルマグネシウムブロミド（3 Mジエチルエーテル溶液、0.33 mL）を0℃で加え、30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さ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＝87：13）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（154 mg）を得た。

TLC：Rf 0.36（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）。

【0515】

参考例009： 6-[(4-イソブチルフェニル)エチル]-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール

参考例008で製造した化合物（150 mg）のエタノール（4 mL）溶液に10%パラジウム／炭素（15 mg）を加え、水素気流下15分攪拌した。触媒をセライトろ過後、濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物（153 mg）を得た。

TLC：Rf 0.40（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）。

【0516】

参考例010： 7-[2-(4-イソブチルフェニル)エチル]-4-メチル-1,2-ジヒドロナフタレン

参考例009で製造した化合物（150 mg）の塩化メチレン（3 mL）溶液にp-トルエンスルホン酸一水和物（1 mg）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンのみ）にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物（129 mg）を得た。

TLC：Rf 0.35（ヘキサン）。

【0517】

参考例011： 6-[2-(4-イソブチルフェニル)エチル]-1-メチル-3,4-ジヒドロナフタレン-2-カルボアルデヒド

参考例002で製造した化合物の代わりに参考例010で製造した化合物を用いて、参考例003と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.66（ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)： δ 10.35 (s, 1H), 7.46 (d, $J=7.87\text{Hz}$, 1H), 7.00-7.14 (m, 6H), 2.90 (s, 4H), 2.71 (t, $J=7.32\text{Hz}$, 2H), 2.42-2.56 (m, 7H), 1.76-1.93 (m, 1H), 0.90

10

20

30

40

50

(d, J=6.59Hz, 6H)。

【0518】

参考例012： 3-(メトキシメトキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.0 g) のアセトン (120 mL) 溶液に炭酸カリウム (8.5 g) およびメトキシメチルクロリド (4.0 g) を加え、50℃で6時間攪拌した。反応液を濃縮後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さ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=10：1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (6.0 g) を得た。

TLC：Rf 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)。

10

【0519】

参考例013： エチル 5-(3-ヒドロキシフェニル)ペンタノアート

ビニルマグネシウムブロミド (1 M テトラヒドロフラン溶液、24.4 mL) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に参考例012で製造した化合物 (2.7 g) を-20℃で加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、濃縮後、さらに飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残さのトルエン (50 mL) 溶液に、オルト酢酸トリエチル (14.9 mL) およびプロピオン酸 (122 μL) を加え、130℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さ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) にて精製した。得られた化合物のメタノール (60 mL) 溶液に10%パラジウム／炭素 (285 mg) を加え、水素気流下2時間攪拌した。触媒をセライトろ過後、濃縮した。得られた化合物のエタノール (40 mL) 溶液に濃塩酸 (4 mL) を加え、70℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (2.37 g) を得た。

20

TLC：Rf 0.37 (ヘキサン：酢酸エチル=3：1)。

【0520】

参考例014： 5-[3-(4-フェニルブトキシ)フェニル]ペンタン酸

6-ヒドロキシ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンの代わりに参考例013で製造した化合物 (1.13 g) を、臭化ベンジルの代わりに1-ブロモ-4-フェニルブタン (1.63 g) を用いて、参考例001と同様の操作をした。得られた化合物のメタノール (2 mL) -テトラヒドロフラン (10 mL) 混合溶液に5 N 水酸化ナトリウム (10 mL) を加え、3日間攪拌した。5 N 塩酸を加え塩化エチレンで抽出した。有機層を乾燥後濃縮し、以下の物性値を有する標題化合物 (1.45 g) を得た。

30

TLC：Rf 0.56 (ヘキサン：酢酸エチル=1：1)。

【0521】

参考例015： 2-(4-フェニルブトキシ)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-オン

参考例014で製造した化合物 (100 mg) の塩化メチレン (1 mL) 溶液に触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドおよびオキザリルクロリド (40 μL) を加え、30分攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残さのトルエン (2 mL) 溶液に0℃で塩化第二スズ (43 μL) を加え、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。有機層を乾燥後濃縮し、得られた残さ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→6：1) にて精製し、以下の物性値を有する標題化合物 (88 mg) を得た。

40

TLC：Rf 0.34 (ヘキサン：酢酸エチル=6：1)。

【0522】

参考例016： 9-メチル-3-(4-フェニルブトキシ)-6,7-ジヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-8-カルボアルデヒド

参考例001で製造した化合物の代わりに参考例015で製造した化合物を用いて、参考例002→参考例003と同様の操作をし、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

TLC：Rf 0.47 (ヘキサン：酢酸エチル=6：1)。

50

【0523】

[生物学的実施例]

以下に示す生物学的実施例において本発明化合物の薬理活性を確認した。全体の操作は、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、遺伝子高発現細胞を作製し、常法となっている方法を活用した。また、本発明化合物を評価するための、本発明の測定方法は、測定方法、測定精度および／または測定感度に改良等を加えたものである。以下に詳細を示す。組織プレパラートの作製についても、基本的な遺伝子工学的手法に基づき、常法となっている方法を活用し、適宜改良等を加えた。

【0524】

生物学的実施例1： $[^3\text{H}]$ －S1PのEDG－6への結合に対する本発明化合物の阻害作用の測定

[実験方法]

EDG－6過剰発現細胞を12穴プレートに 2×10^5 個播き、12時間後に細胞を0.5 mLのアッセイバッファーで2回洗浄した。 K_D 値、 $B_{\max}$ 値を出すための飽和結合実験においては種々の濃度のD－エリスロースフィンゴシン－3－ $[^3\text{H}]$ －1－ホスフェートと2 μL の0.01 N NaOHを加えた0.4 mLのアッセイバッファー中において、60分氷上の条件で細胞をインキュベートした。次にウェルを0.8 mLのアッセイバッファーで2回洗浄した後、0.1 mLの0.5 % TCA（トリクロロ酢酸）、0.4 mLのライシスバッファー（2 % Na_2CO_3 、4 % NaOH、0.1 % SDS）、0.1 mLの1 N 塩酸を加えて、細胞全体を破碎させた。0.5 mLの破碎液をピペットマンにてガラスバイアル（PACKARD）へ回収し、7 mLのACSI I（Amersham）を加え、よく攪拌させた後に、液体シンチレーションカウンター（TRI－CARB 2900 TR PACKARD）で放射活性を測定し、 K_D 値を求めた。なお、非特異的結合は0.01 N NaOHの代わりに非標識S1Pを終濃度で25 μM となるように加えることにより求めた。また以上より求めた K_D 値をもとに K_i 値を求める競合結合実験では、5 nMのD－エリスロースフィンゴシン－3－ $[^3\text{H}]$ －1－ホスフェートと0～1 μM の被験化合物を加えた0.4 mLのアッセイバッファー中において、60分氷上の条件で細胞をインキュベートした。以下、洗浄作業以降は飽和結合実験と同様にして放射活性を測定した。

[結果]

本発明化合物は、100 $\mu\text{mol/L}$ にてS1PのEDG－6への結合に対して50 %以上の阻害活性を示した。例えば、3－[3－(4－(5－フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸の K_i 値は0.352 $\mu\text{mol/L}$ であった。

【0525】

生物学的実施例2： $[^3\text{H}]$ －PhS1PのEDG－6への結合に対する本発明化合物の阻害作用の測定

[実験方法]

EDG－6を過剰発現させたCHO細胞膜画分を用いて、同様の実験を行った。膜各分1 mg protein/mLを使用し、96穴アッセイプレート内で反応した。各ウェルに2 x Binding Buffer（100 mmol/L Tris pH7.5, 200 mM NaCl, 30 mM NaF, 1 % BSA）で希釈したvehicle（DMSO）溶液または2倍濃度のリガンド溶液80 μL と40 μL の10 nmol/L $[^3\text{H}]$ －PhS1P（5, 5, 6, 6－テトラトリチウムフィトスフィンゴシン1リン酸：本品は以下の方法に従って製造した。文献（テトラヘドロン・レターズ（Tetrahedron Lett.）, 38（34）, 6027－6030（1997））記載の方法に準じて製造した化合物（anti－7：tert－ブチル（4S）－4－[(1S, 2R)－1－(ベンジロキシ)－2－ヒドロキシヘキサデカ－3－イン－1－イル]－2, 2－ジメチル－1, 3－オキサゾリジン－3－カルボキシラート）を、カリウムヘキサメチルジシリルアミド存在下テトラヒドロフラン中臭化ベンジルと反応させることにより水酸基を保護し、続いて塩化水素／メタノール溶液で処理し、アセトニド基を脱保護した。得られた化合

物を塩化メチレン中テトラゾール存在下N, N-ジエチル-1, 5-ジヒドロ-2, 4, 3-ベンゾジオキサホスフェピン-3-アミンと反応させた後、メタクロロ過安息香酸により酸化後、ASCA-2触媒（エヌ・イーケムキャット（株）製、活性炭担持の4.5%パラジウム-0.5%白金触媒、ファインケミカル 2002年10月1日号、5-14ページ参照）存在下メタノール中トリチウム雰囲気下で反応させた。得られた化合物を塩化メチレン中、4N塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液で処理して、目的とする化合物を得た。）を加えた後、膜画分溶液40μLを加えて室温で60分反応させた。反応後、96穴UNIT FILTERを用いて吸引ろ過し、洗浄バッファー（50mmol/L Tris pH7.5, 0.5% BSA）50mLで3回洗浄した後、60℃で45分間乾燥させた。MicroScint 20 50μL/wellを加えて、プレートをTopSeal-Pでカバーした後、TopCount（Perkin Elmer）で放射活性を計測した。

10

〔結果〕

本発明化合物は、100μmol/LにてS1PのEDG-6への結合に対して50%以上の阻害活性を示した。

【0526】

生物学の実施例3：細胞内カルシウムイオン $[Ca^{2+}]_i$ の濃度変化をモニターすることによる本発明化合物のEDG作動活性の評価

〔実験方法〕

ヒトEDG-1、EDG-3、EDG-5またはEDG-8遺伝子をそれぞれ過剰発現させたチャイニーズハムスターオーバリー（CHO）細胞を、10%FBS（ウシ胎児血清）、ペニシリン/ストレプトマイシンおよびブラスチサイジン（5μg/ml）含有のHam's F12培地（GIBCO BRL社製）で培養した。培養した細胞を5μM Fura2-AM溶液（10%FBS、20mM HEPES緩衝液（pH7.4）、および2.5mM プロベネシド含有のHam's F12培地）中で、37℃、60分間インキュベートした。20mM HEPES緩衝液（pH7.4）および2.5mM プロベネシドを含むHank's液で1回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステム（FDS S6000；浜松ホトニクス（株））にプレートをセットし、30秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験化合物（終濃度：1nM~10μM、ジメチルスルホキシド（DMSO）溶液）を添加し、その5分後にS1P（終濃度：100nM）を添加して、S1P添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を3秒間隔で測定した（励起波長340nmおよび380nm、蛍光波長500nm）。

20

30

本発明化合物の各EDGに対する作動活性は、被験化合物の代わりにDMSOを添加したウェルでのS1P刺激でのピーク値をコントロール値（A）とし、被験化合物の添加前の値から添加後の蛍光比の上昇値（B）とを比較し、細胞内カルシウムイオン $[Ca^{2+}]_i$ 濃度上昇率を%で、上昇率（%）=（B/A）×100で算出した。被験化合物の各濃度での上昇率を求めEC₅₀値を算出した。

〔結果〕

例えば、EDG-1について、3-〔3-（4-（5-フェニルペンチルオキシ）フェニル）プロピルアミノ〕プロパン酸のEC₅₀値は0.255μmol/Lであった。

40

【0527】

生物学の実施例4：血中リンパ球数の測定（その1）

〔実験方法〕

雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）に被験化合物を経口投与した。投与4時間後から72時間後に、エーテル麻酔下において、腹部大静脈より採血した。得られた血液の一部を、多項目自動血球計数装置（Sysmex SF-3000）を用い、血球数を計測し、リンパ球数、好中球数、血小板数を測定した。例数は4または5で行った。

〔結果〕

本発明化合物は、血中リンパ球数を減少させ、強いリンパ球のホーミング作用を示した

50

。また、投与72時間後においても本発明化合物の血中リンパ球の減少作用は持続していることがわかった。例えば、3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸は、投与4時間後において、10、30、100mg/kgで濃度依存的に血中リンパ球数を減少させた。

本発明化合物はEDG-1作動（アゴニスト）活性およびEDG-6結合活性を有し、さらに長時間にわたってリンパ球数を減少させる作用を有することがわかった。

【0528】

生物学の実施例5：血中リンパ球数の測定（その2）

[実験方法]

雄性BALB/c系マウスを用いて、被験化合物を経口投与し、4時間後から72時間後に、エーテル麻酔下において、腹部大静脈より採血した。血液中の総白血球数、リンパ球数、好中球数、赤血球数、血小板数、ヘマトクリット値を多項目自動血球計数装置（SF-3000, Sysmex）にて測定した。評価方法は、溶媒投与群（Vehicle群）における平均血球数を100%とし、各化合物投与群の平均血球数から% of Vehicle値を算出した。被験化合物投与量と% of Vehicle値から検量線を作成し、血中血球数を50%にまで落とすのに必要な化合物投与量をED₅₀値として算出した。

【0529】

生物学の実施例6：血中リンパ球数の測定（その3）

[実験方法]

雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）に本発明被験化合物またはvehicleを連日経口投与した。その後被験化合物またはvehicleの投与を中止し、経時的に血中リンパ球数の回復速度を観察した。例えば、ラットを10群に分け、被験化合物を10日間投与するラットを5群、またvehicleを10日間投与するラットを5群に割り付けた。10日間の投与後、休薬して1日、2日、3日、4日、5日目にそれぞれvehicle投与群および、被験化合物投与群から1群ごとを用いてラットの血中リンパ球数を測定した。ラットをエーテル麻酔下において腹部大静脈より全血を採血し、得られた血液の一部を、多項目自動血球計数装置（SF-3000, Sysmex）を用い、血球数を計測し、リンパ球数、好中球数、血小板数を測定した。各群例数は4または5で行った。

【0530】

生物学の実施例7：本発明化合物のリンパ器官へのホーミング促進作用の検討（その1：リンパ節の組織染色）

[実験方法]

生物学の実施例4で使用した、被験化合物投与を行った雄性Sprague-Dawleyラット（日本チャールスリバー、使用時6週齢）および溶媒のみを投与したラットより、それぞれ種々リンパ節を摘出した。定法に従い、組織をホルマリン固定した後、組織断片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン重染色法により、リンパ組織内の皮質部、髄質部、辺縁洞部、リンパ洞部等の状態を観察した。

【0531】

生物学の実施例8：本発明化合物のリンパ器官へのホーミング促進作用の検討（その2：リンパ器官のリンパ球数の計測）

[実験方法]

雄性BALB/c系マウスを用いて、被験化合物を経口投与し、24時間後に、エーテル麻酔下において、脱血死させた後、直ちにパイエル板、胸腺等の各種リンパ器官を摘出した。これらよりリンパ球を調製し、以後の解析を行った。すなわち、抗CD3抗体、抗CD4抗体、抗CD8、抗B220抗体などを用いて細胞を染色し、フローサイトメーターを用いて各種陽性細胞を計測した。

【0532】

生物学の実施例9：ケモタキシスアッセイ

[実験方法]

マウスより脾臓またはリンパ節を摘出し、それぞれより定法に従って（J. Immunol. 171: 3500-3507, 2003）リンパ球を調製した。調製したリンパ球（例えば 1×10^7 個/mL）をケモタクティックチャンバーの上層に加え、下層にはS1PあるいはCCL-5やCCL-21等の各種ケモカインを加えた。また、被験化合物を同時にあるいは単独で下層もしくは上層に加え、リンパ球の遊走作用に対する抑制作用、または亢進作用を観察した。

【0533】

生物学の実施例10：血液細胞フェノタイプの解析

[実験方法]

被験化合物を投与あるいは溶媒のみを投与したラットより全血を採血し、抗CD3抗体、抗CD45RA抗体、抗CD4抗体、抗CD8a抗体および抗CD161a抗体などを用いて細胞を染色し、被験化合物の血液細胞フェノタイプに及ぼす影響を観察した。例えば、スピッツ型テストチューブに細胞を浮遊させて、7-AAD Viability Dye、FITC標識抗CD3抗体、FITC標識抗CD45RA抗体、FITC標識抗CD8b抗体、PE標識抗CD4抗体、FITC標識抗CD161a抗体を加え混和し、室温暗所で15分間放置した。その後、溶血試薬IO Test 3 Lysing Solutionを加えて攪拌し、室温暗所で10分間放置した。その後、1300rpm（320g）で5分間遠心し、沈渣を1mLのDPBSに浮遊させ、フローサイトメーターEPICS XL（ベックマンコールター）で10000個またはそれ以上の細胞を測定した。

【0534】

生物学の実施例11：EDG-1蛋白質のインタナリゼーション解析

[実験方法]

EDG-1を過剰発現させたCHO細胞を用いて、被験化合物刺激によるEDG-1蛋白質の細胞内へのインタナリゼーションを観察した。方法はFASEB 18: 551-553, 2004に従った。

【0535】

[製剤例]

本発明の実施に用いられる製剤例を以下に示す。

【0536】

製剤例1：

3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸（100g）、カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）（20.0g）、ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）（10.0g）、微結晶セルロース（870g）の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

【0537】

製剤例2：

3-[3-(4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル)プロピルアミノ]プロパン酸（200g）、マンニトール（2kg）、蒸留水（50L）の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5mlずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1アンプル中20mgの活性成分を含有するアンプル1万本を得た。

【産業上の利用可能性】

【0538】

本発明は、以下に示すような医薬品への適用が可能である。

一般式（I）で示される本発明化合物、その塩、その溶媒和物、またはそれらのプロドラッグは、S1P受容体、特にEDG-6結合能を有する化合物であり、かつ長時間薬理活性が持続することから、哺乳動物、特にヒトにおいて、移植に対する拒絶反応、移植臓器廃絶、移植片対宿主病、自己免疫性疾患（全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症等）、アレルギー性疾患（アトピー性皮膚炎、喘息等）、炎症、感染症、潰瘍

10

20

30

40

50

、リンパ腫、悪性腫瘍、白血病、組織へのリンパ球浸潤を伴う疾患等の予防および／または治療薬として有用である。

また本発明化合物の一部はEDG-6結合能に加えてさらにEDG-1アゴニスト活性を有することにより、免疫抑制作用を有し、また長時間薬理活性が持続することから、移植に対する拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患等の予防および／または治療薬としてより有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/4458 (2006.01)		A 6 1 K 31/4458
A 6 1 K 31/4462 (2006.01)		A 6 1 K 31/4462
C 0 7 D 211/62 (2006.01)		C 0 7 D 211/62
A 6 1 K 31/4465 (2006.01)		A 6 1 K 31/4465
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)		A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/08 (2006.01)		A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 37/04 (2006.01)		A 6 1 P 37/04
A 6 1 P 29/00 (2006.01)		A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 1/00 (2006.01)		A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06 (2006.01)		A 6 1 P 11/06

(31)優先権主張番号 特願2004-198523(P2004-198523)

(32)優先日 平成16年7月5日(2004.7.5)

(33)優先権主張国 日本国(JP)

- (72)発明者 小野 岳児
茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 南 真志
茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 佐賀 寛
茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 萩谷 洋
茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 小宮 貴樹
茨城県つくば市和台17番地2 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 巾下 広
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 倉田 晴登
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 大槻 和裕
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内
- (72)発明者 久須美 健介
大阪府三島郡島本町桜井三丁目1番1号 小野薬品工業株式会社内

審査官 大熊 幸治

- (56)参考文献 国際公開第02/092068 (WO, A1)
国際公開第96/13497 (WO, A1)
国際公開第02/18377 (WO, A1)
特開平3-41090 (JP, A)
特表2007-501860 (JP, A)
特表2007-503468 (JP, A)

特表2006-525226 (JP, A)

国際公開第03/062248 (WO, A1)

特表2006-528698 (JP, A)

特表2005-533058 (JP, A)

国際公開第94/08943 (WO, A1)

あんそくこうさん, 化学大辞典, 日本, 共立出版株式会社, 1960年 3月30日, 第1巻,
476頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07C 229/14

C07C 229/22

C07C 229/36

C07C 317/22

C07D 205/04

C07D 207/16

C07D 211/60

C07D 211/62

C07D 215/14

C07D 333/16

C07D 401/12

A61K 31/197

A61K 31/198

A61K 31/381

A61K 31/397

A61K 31/401

A61K 31/4458

A61K 31/4462

A61K 31/4465

A61K 31/47

A61K 31/4709

A61P 1/00

A61P 3/10

A61P 11/00

A61P 11/06

A61P 17/06

A61P 25/00

A61P 29/00

A61P 37/04

A61P 37/06

A61P 37/08

A61P 43/00