

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 3 月 14 日 (14.03.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/20462 A1

(51) 国際特許分類: C07C 233/55, 235/38,
237/20, 237/22, 255/60, 311/51, 317/44, 323/62, C07D
215/12, 213/30, 333/22, 263/34, 261/18, A61K 31/277,
31/192, 31/18, 31/167, 31/47, 31/4406, 31/381, 31/421,
31/44, 31/42, A61P 43/00, 19/00, 19/10, 19/02, 29/00,
35/00, 35/04, 37/06, 25/00, 21/02, 17/00, 37/08, 27/02,
27/16, 11/06, 1/02, 25/02, 25/28, 11/00, 1/16, 13/12, 9/10,
1/04, 25/20, 7/02

正見 (NARITA, Masami) [JP/JP]. 小川幹男 (OGAWA, Mikio) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 弁理士 大家邦久, 外(OHIE, Kunihisa et al.); 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/07105

(22) 国際出願日: 2001 年 8 月 20 日 (20.08.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-264889 2000 年 9 月 1 日 (01.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 小野薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷 耕輔 (TANI, Kousuke) [JP/JP]. 浅田正樹 (ASADA, Masaki) [JP/JP]. 小林 馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]. 成田

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

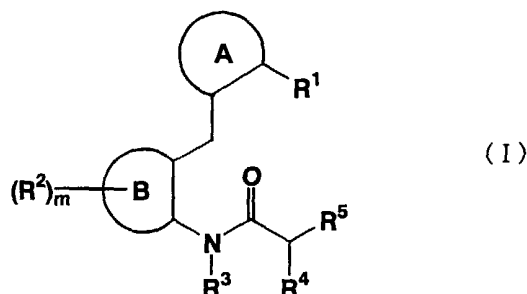
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZOIC ACID DERIVATIVES AND DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT

(54) 発明の名称: 安息香酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤



(57) Abstract: Benzoic acid derivatives represented by the following general formula (I) and nontoxic salts thereof wherein R¹ represents COOH, COOR⁶, etc.; A and B each represents a carbon ring or a heterocycle; R² represents alkyl, alkenyl, alkynyl, etc.; R⁴ represents alkyl, cycloalkyl, etc.; and R⁵ represents a carbon ring or a heterocycle. The compounds represented by the general formula (I) strongly bind to PGE₂ receptors, in particular, subtypes EP₃ and/or EP₄ and exert an antagonism, which makes them useful in preventing and/or treating diseases such as pain, allergy, Alzheimer and cancer.

[続葉有]

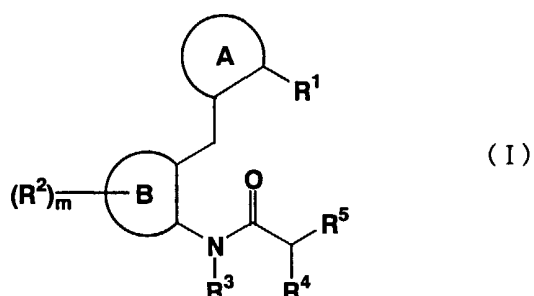


WO 02/20462 A1



(57) 要約:

一般式 (I)



(式中、 R^1 は COOH 、 COOR^6 等；A、Bは炭素環、複素環； R^2 はアルキル、アルケニル、アルキニル等； R^4 はアルキル、シクロアルキル等； R^5 は炭素環、複素環を表わす。)で示される安息香酸またはそれらの非毒性塩を含有する薬剤。

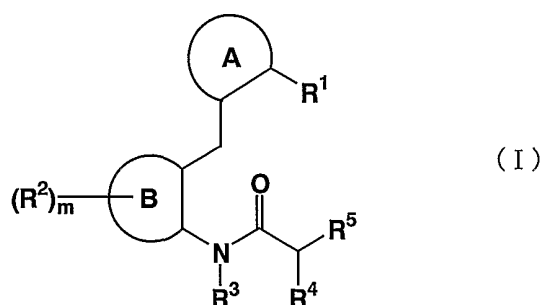
一般式 (I) で示される化合物は PGE_2 受容体、特にサブタイプ EP_3 および／または EP_4 に対して強く結合し、拮抗作用を有するため、疼痛、アレルギー、アルツハイマー、ガン等の疾患の予防及び／または治療に有用である。

明 細 書

安息香酸誘導体およびそれらを有効成分として含有する薬剤

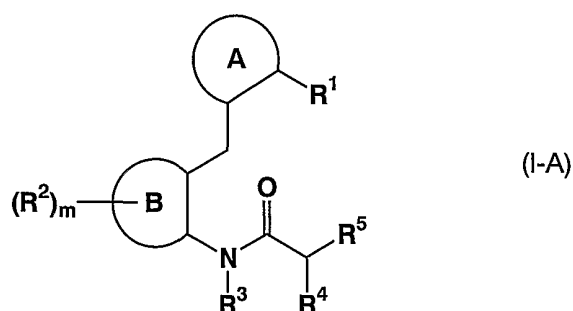
5 技術分野

本発明は安息香酸誘導体に関する。さらに詳しくは、一般式 (I)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される安息香酸誘導体またはそれらの非毒性塩を有効成分として含有する薬剤、および一般式

10 (I-A)



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される安息香酸誘導体、その非毒性塩、それらの製造方法またはそれらを有効成分として含有する薬剤に関する。

15

背景技術

プロスタグランジン E_2 ($PG E_2$) は、アラキドン酸カスケード中の代謝産物として知られ、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

- 5 近年の研究の中で、 $PG E_2$ 受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することがわかってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、 EP_4 と呼ばれている[J. Lipd Mediators Cell Signaling, 12, 379-391 (1995)]。

- 10 これらのサブタイプのうち、 EP_3 受容体は、末梢神経の情報伝達、中枢における発熱反応の制御、脳内ニューロンに発現して記憶の形成、血管の新生、腎尿細管に発現し原尿の再吸収、子宮収縮作用、 $ACTH$ 産生、血小板凝集に参与しているし、また血管平滑筋、心臓や消化管にも発現している。また、 EP_4 受容体は $TNF-\alpha$ 産生抑制、 $IL-10$ 産生増強に参与していると考えられている。

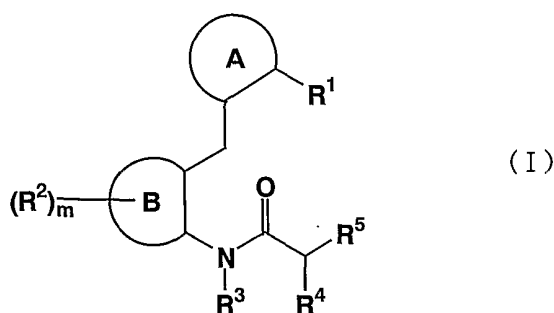
- 15 これらのことより、 EP_3 受容体および／または EP_4 受容体に強く結合し、拮抗作用を示す化合物は、 EP_3 および／または EP_4 受容体の活性化による疾患、例えば、疼痛（癌性、骨折時、手術後、抜歯後等）、アロディニア、ハイパーアルゲシア、掻痒、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、透析時の種々の症状、喘息、鼻炎、くしゃみ、頻尿、神
- 20 経因性膀胱、排尿障害、射精障害、解熱、全身性炎症反応、学習障害、アルツハイマー、ガン（癌形成、増殖、転移）、網膜症、赤斑、熱傷、火傷、ステロイド焼け、腎不全、腎症、急性腎炎、慢性腎炎、血液電解質異常、切迫早産、切迫流産、月経過多、月経困難症、子宮内膜症、月経前症候群、生殖障害、ストレス、不安、鬱、心身症、精神障害、血栓症、塞栓症、一過性虚
- 25 血発作、脳梗塞、アテローム、臓器移植、心筋梗塞、心不全、高血圧、動脈硬化、循環障害とこれに伴う潰瘍、神経障害、血管性痴呆、浮腫、種々の関

- 節炎、リウマチ、下痢、便秘、胆汁排泄障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、
 および／または骨疾患（骨粗鬆症、関節リウマチ、変形性関節症、骨形成
 異常等）、ガン（ガン形成、ガン増殖、ガンの臓器転移、ガンの骨転移、ガ
 ンの骨転移に伴う高カルシウム血症等）、全身性肉芽腫、免疫疾患（筋萎縮
 5 性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、全身性エリ
 トマトーデス、AIDS等）、アレルギー（アレルギー性結膜炎、アレルギー
 性鼻炎、接触性皮膚炎、乾癬等）、アトピー（アトピー性皮膚炎等）、喘
 息、歯槽膿漏、歯肉炎、歯周病、神経細胞死、アルツハイマー、肺傷害、肝
 障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、心筋虚血、川崎病、熱傷、潰瘍性大腸炎、
 10 クローン病、多臓器不全等の疾患の予防および／または治療に有用であると
 考えられる。また、睡眠異常、血小板凝集にも関わっており、これらの疾患
 にも有用であると考えられる。

発明の開示

- 15 本発明者らは、PGE₂受容体、とりわけそのサブタイプであるEP₃およ
 び／またはEP₄受容体に特異的に結合し、拮抗作用を有する化合物を見出す
 べく鋭意検討を行なった結果、一般式（I）または一般式（I-A）で示さ
 れる安息香酸誘導体が目的を達成できることを見出し、本発明を完成した。

本発明は、（1）一般式（I）



20

（式中、R¹はCOOH、COOR⁶、CH₂OH、CONHSO₂R⁷または

CONR⁸R⁹基を表わし、

R⁶はC 1～6 アルキル、(C 1～4アルキレン)－R¹⁶基を表わし、

R⁷は、(1) C 1～4 アルキル、または(2) 1～2 個の、C 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、

- 5 もしくは無置換の(2-1) C 6～12 の単環あるいは二環の炭素環基または(2-2) 少なくとも1 個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～15 員の単環あるいは二環の複素環基、または(3) 前記の置換もしくは無置換の炭素環または複素環が置換したC 1～4 アルキル基を表わし、

- 10 R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R¹⁶は水酸基、C 1～4 アルコキシ、COOH、C 1～4 アルコキシカルボニル、CONR⁸R⁹基を表わし、

- 15 AはC 5～6 の単環炭素環、または少なくとも1 個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子含有する5～6 員の単環複素環を表わし、この単環炭素環および単環複素環はC 1～4 アルキル、C 1～4 アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノおよびニトロ基から選ばれる基1～2 個によって置換されていてもよく、

- 20 R²はC 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノ、水酸基、ニトロ、NR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、－SO₂NR¹⁰R¹¹、または－S(O)_x－C 1～4 アルキル基を表わし、

mは0、1または2を表わし、mが2のとき、2 個のR²は同一でも異なってもよく、

- 25 R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、

xは0、1または2を表わし、

BはC 5～7の単環炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～7員の単環複素環を表わし、

5 R³は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R⁴は(1) C 1～8アルキル、(2) C 2～8アルケニル、(3) C 2～8アルキニル、(4) C 3～6シクロアルキル、(5)水酸基、(6) C 1～6アルコキシ、(7) C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、または(8)ハロゲン原子、水酸基、C 1～6アルコキシ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、フェニル

10 ルおよびC 3～6シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R⁵は1～2個のR¹²で置換されているか、もしくは無置換のC 5～10の単環または二環の炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～10員の単環または二環の

15 複素環を表わし、

R¹²はC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルキル、フェニル、フェニル (C 1～6) アルキル、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})_y-G-(C 1 \sim 8 \text{ アルキレン})_z$ 、 $-R^{13}$ 基、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニルを表わし、R¹²が2個

20 のとき、それらは同一でも異なってもよく、

yは0または1を表わし、

zは0または1を表わし、

R¹³はフェニルまたはピリジル基を表わし、

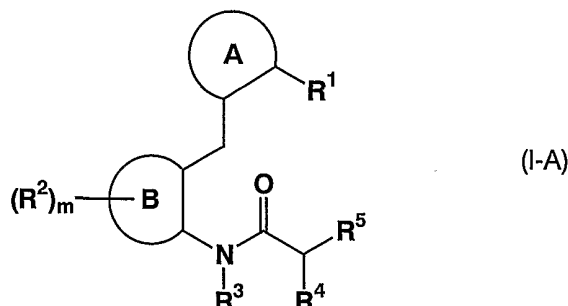
Gは酸素原子、S (O)_tまたはNR¹⁴基を表わし、

25 tは0、1または2を表わし、

R¹⁴は水素原子、C 1～4アルキル、またはアセチル基を表わす。) で示さ

れる安息香酸誘導体化合物またはそれらの非毒性塩を含有するプロスタグランジンE₂受容体サブタイプEP₃拮抗剤、

(2) 一般式 (I-A)



- 5 (式中、R¹はCOOH、COOR⁶、CH₂OH、CONHSO₂R⁷またはCONR⁸R⁹基を表わし、
- R⁶はC 1～6 アルキル、(C 1～4 アルキレン) - R¹⁶基を表わし、
- R⁷は、(1) C 1～4 アルキル、または(2) 1～2 個の、C 1～4 アルキル、C
- 10 1～4 アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、
- もしくは無置換の(2-1) C 6～12 の単環あるいは二環の炭素環基または(2-
- 2) 少なくとも1 個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ
- 原子を含有する5～15 員の単環あるいは二環の複素環基、または(3) 前記の
- 置換もしくは無置換の炭素環または複素環が置換したC 1～4 アルキル基を
- 表わし、
- 15 R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表
- わし、
- R¹⁶は水酸基、C 1～4 アルコキシ、COOH、C 1～4 アルコシカルボ
- ニル、CONR⁸R⁹基を表わし、
- AはC 5～6 の単環炭素環、または少なくとも1 個の窒素原子、酸素原子ま
- 20 たは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子含有する5～6 員の単環複素環を表わ
- し、この単環炭素環および単環複素環はC 1～4 アルキル、C 1～4 アルコ

キシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シアノおよびニトロ基から選ばれる基 1～2 個によって置換されていてもよく、

R^2 はC 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～6 アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シアノ、水酸基、ニトロ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_x-\text{C}1\sim4$ アルキル基を表わし、

m は0、1または2を表わし、 m が2のとき、2個の R^2 は同一でも異なってもよく、

R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、

x は0、1または2を表わし、

B はC 5～7 の単環炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～7員の単環複素環を表わし、

R^3 は水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、

R^4 は(1) C 1～8 アルキル、(2) C 2～8 アルケニル、(3) C 2～8 アルキニル、(4) C 3～6 シクロアルキル、(5) 水酸基、(6) C 1～6 アルコキシ、(7) C 1～4 アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、または(8) ハロゲン原子、水酸基、C 1～6 アルコキシ、C 1～4 アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、フェニルおよびC 3～6 シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8 アルキル基を表わし、

R^5 は1～2個の R^{12} で置換されているか、もしくは無置換のC 5～10の単環または二環の炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環を表わし、

R^{12} はC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シア

ノ、C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルキル、フェニル、フェニル（C 1～6）アルキル、 $-(C 1\sim 4\text{アルキレン})_y-G-(C 1\sim 8\text{アルキレン})_z-R^{13}$ 基、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニルを表わし、 R^{12} が2個のとき、それらは同一でも異なってもよく、

5 yは0または1を表わし、

zは0または1を表わし、

R^{13} はフェニルまたはピリジル基を表わし、

Gは酸素原子、 $S(O)_t$ または NR^{14} 基を表わし、

tは0、1または2を表わし、

10 R^{14} は水素原子、C 1～4アルキル、またはアセチル基を表わす。

ただし、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^{12} の少なくとも1つは以下の基を表わす：

R^1 は $COO-(C 1\sim 4\text{アルキレン})-R^{16}$ 、 CH_2OH 、または $CONHSO_2R^7$ 基、

R^2 はC 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、水酸基、 $NR^{10}R^{11}$ 、C

15 $ONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、または $-S(O)_x-C 1\sim 4\text{アルキル}$ 基、

R^4 は(1) C 6～8アルキル、(2) C 2～8アルケニル、(3) C 2～8アルキニル、(4) C 3～6シクロアルキル、(5)水酸基、(6) C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルコキシ、または(7)ハロゲン原子、水酸基、C 1～6アルコキシ、

20 C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルコキシ、フェニルおよびC 3～6シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基、

R^{12} は $-(C 1\sim 4\text{アルキレン})-G-(C 1\sim 8\text{アルキレン})-R^{13}$ 、 $-(C 1\sim 4\text{アルキレン})-G^1-R^{13}$ 、 $-G^1-(C 1\sim 8\text{アルキレン})-R^{13}$ 、 $-NR^{14}-R^{13}$ 、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニル基、

25 G^1 は $S(O)_t$ または NR^{14} である。)で示される安息香酸誘導体化合物またはそれらの非毒性塩、

(3) それらの製造方法、および

(4) それらを有効成分として含有するプロスタグランジンE₂受容体サブタイプEP₄拮抗剤に関する。

5 発明の詳細な説明

本発明において、C 1～4 アルキルとはメチル、エチル、プロピル、ブチルおよびこれらの異性体基である。

本発明において、C 1～6 アルキルとはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルおよびこれらの異性体基である。

- 10 本発明において、C 1～8 アルキルとはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルおよびこれらの異性体基である。

本発明において、C 2～6 アルケニルとはエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニルおよびこれらの異性体基である。

- 15 本発明において、C 2～8 アルケニルとはエテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルおよびこれらの異性体基である。

本発明において、C 2～6 アルキニルとはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルおよびこれらの異性体基である。

- 20 本発明において、C 2～8 アルキニルとはエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニルおよびこれらの異性体基である。

本発明において、C 1～4 アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシおよびこれらの異性体基である。

- 25 本発明において、C 1～6 アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシおよびこれらの異性体基で

ある。

本発明において、C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルキルとしては、例えばメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロ

5 ポキシメチル、ブトキシメチルおよびこれらの異性体基が挙げられる。

本発明において、C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルコキシとしては、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、メトキシブトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ、エトキシプロポキシ、エトキシブトキシおよびこれらの異性体基が挙げられる。

10 本発明において、C 1～4アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルおよびこれらの異性体基である。

本発明において、C 1～4アルキレンとはメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレンおよびこれらの異性体基である。

15 本発明において、C 1～8アルキレンとはメチレン、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、オクタメチレンおよびこれらの異性体基である。

本発明において、C 3～6シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルである。

20 本発明において、フェニル（C 1～6）アルキルとしては、例えばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチルおよびこれらの異性体基が挙げられる。

本発明において、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

25 本発明において、C 6～12の単環または二環の炭素環とは、C 6～12の不飽和、一部飽和または飽和の単環または二環の炭素環であり、例えば、

シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロヘキセン、ベンゼン、インデン、ナフタレン、インダン、テトラヒドロナフタレン環が挙げられる。

本発明において、少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～15の単環または二環の複素環とは、

- 5 1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の窒素原子と1個の酸素原子、または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含有する5～15員の不飽和、一部飽和または飽和の単環または二環の複素環であり、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、
- 10 ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、インドール、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンズジオキサン、チエノピリジン、インドリン、イソインドリン、1,3-ジオキサインダン、クロマン、イソクロマン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン環が挙げられる。

- 15 本発明においてC5～6の単環炭素環とは、C5～6の不飽和、一部飽和または飽和の単環炭素環であり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンが挙げられる。

本発明において少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～6員の単環複素環とは、例えば、1～2

- 20 個の窒素原子、1個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の窒素原子と1個の酸素原子、または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含有する5～6員の単環複素環であり、具体的には、フラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン環が挙げられる。

- 25 本発明において1～2個の窒素原子、1個の硫黄原子、1個の窒素原子と1個の酸素原子を含有する5～6員の単環複素環としては、ピロール、ピリ

ジン、ピリミジン、ピラジン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール環が挙げられる。

本発明においてC 5～7の単環炭素環とは、C 5～7の不飽和、一部飽和または飽和の単環炭素環であり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、
5 シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、ベンゼンが挙げられる。

本発明において、少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～7員の単環複素環とは、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～7員の単環複素環であり、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、
10 ール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、アゼピン環が挙げられる。

本発明において1～2個の窒素原子、1個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～6員の単環複素環としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン環が挙げられる。
15

本発明において、C 5～10の単環または二環の炭素環とは、C 5～10の不飽和、一部飽和または飽和の単環または二環の炭素環であり、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレンが挙げられる。

20 本発明において、少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環とは、1～4個の窒素原子、1～2個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の窒素原子と1個の酸素原子、または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含有する5～10員の不飽和、一部飽和または飽和の単環または二環の複素環であり、
25 例えば、フラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、

ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベン
ゾチアゾール、インドール、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベ
ンズジオキサン、チエノピリジン、インドリン、イソインドリン、1, 3-
ジオキサインダン、クロマン、イソクロマン、キノリン、イソキノリン、キ
5 ナゾリン、キノキサリン環が挙げられる。

本発明において、1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または
1個の硫黄原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環とは、1
～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子、1個の硫黄原子、1個の窒素原子
と1個の酸素原子、または1個の窒素原子と1個の硫黄原子を含有する5～
10 10員の不飽和、一部飽和または飽和の単環または二環の複素環であり、例
えばフラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピリミ
ジン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、イ
ンドール、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンズジオキサン、
15 インドリン、イソインドリン、1, 3-ジオキサインダン、クロマン、イソ
クロマン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン環が挙げら
れる。

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、アルケニル、アルキニル基、アルキレン基には直鎖のもの
20 のおよび分岐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、Z、シス、トランス体）、不斉炭素の存在等による異性体（R、
S体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー）、旋光性を有する光
学異性体（D、L、d、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、これらの任意の割合の化合物、ラセミ混
25 合物は、すべて本発明に含まれる。

一般式（I）で示される化合物中、好ましいのは、

- R^1 が COOH 、 COOR^6 、 CH_2OH 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^7$ または CONR^8
 R^9 基を表わし、
 R^6 はC 1～6 アルキル、(C 1～4 アルキレン) - R^{16} 基を表わし、
 R^7 が(1) C 1～4 アルキル、または(2) 1～2 個の、C 1～4 アルキル、C 1
5 ～4 アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、も
しくは無置換の(2-1) C 6～12 の単環あるいは二環の炭素環基または(2-2)
少なくとも1 個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原
子を含む5～15 員の単環あるいは二環の複素環基、または(3) 前記の置
換もしくは無置換の炭素環または複素環が置換したC 1～4 アルキル基を表
10 わし、
 R^8 および R^9 がそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4 アルキル基を表
わし、
 R^{16} は水酸基、C 1～4 アルコキシ、 COOH 、C 1～4 アルコキシカルボ
ニル、 CONR^8R^9 基を表わし、
15 AがC 5～6 の単環炭素環または1～2 個の窒素原子、1 個の硫黄原子、ま
たは1 個の窒素原子と1 個の酸素原子を含む5～6 員の単環複素環を表
わし、
mが0 または1 を表わし、
 R^2 がC 1～6 アルキル、C 2～6 アルケニル、C 2～6 アルキニル、C 1～
20 6 アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シアノ、水酸基、ニトロ、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$
 R^{11} 基を表わし、
BがC 5～6 の単環炭素環、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5～6 員の単環複素環を表わし、
 R^3 が水素原子またはC 1～4 アルキル基を表わし、
25 R^4 が(1) C 1～8 アルキル、(2) C 2～8 アルケニル、(3) C 2～8 アルキニ
ル、(4) C 3～6 シクロアルキル、(5) 水酸基、(6) C 1～6 アルコキシ、(7) C

1～4アルコキシ（C 1～4）アルコキシ、または(8)ハロゲン原子、水酸基、C 1～6アルコキシ、C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルコキシ、フェニルおよびC 3～6シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

- 5 R⁵が1～2個のR¹²基によって置換されているか、もしくは無置換のC 5～10の単環または二環の炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環を表わし、

- R¹²がC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シア
10 ノ、C 1～4アルコキシ（C 1～4）アルキル、フェニル、フェニル（C 1～6）アルキル、－（C 1～4アルキレン）_y－G－（C 1～8アルキレン）_z－R¹³基、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニルを表わし、R¹²が2個
のとき、それらは同一でも異なってもよく、

yが0または1を表わし、

- 15 zが0または1を表わし、

R¹³がフェニルまたはピリジル基を表わし、

Gが酸素原子、S（O）_tまたはNR¹⁴基を表わし、

tが0、1または2を表わし、

- R¹⁴が水素原子、C 1～4アルキル、またはアセチル基を表わす化合物であ
20 る。

- 一般式（I）で示される化合物中、特に好ましいR¹はCOOH、COOR⁶、CH₂OH、CONHSO₂R⁷またはCONR⁸R⁹基（基中、好ましいR⁷は(1) C 1～4アルキル、(2) 1～2個のC 1～4アルキル、C 1～4アルコ
キシまたはハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、もしくは無置
25 換のシクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロヘキセン、ベンゼン、インデ
ン、ナフタレン、インダン、テトラヒドロナフタレン、フラン、チオフェ

ン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、インドール、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンズジオキサン、チエノ
5 ピリジン、インドリン、イソインドリン、1, 3-ジオキサインダン、クロマン、イソクロマン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン環、または(3)前記(2)の環が置換したC 1~2アルキル基であり、特に好ましいR⁷は(1) C 1~4アルキル、(2) 1~2個のC 1~4アルキル、C 1~4アルコキシまたはハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、もしくは
10 は無置換のベンゼン、チオフェン、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、ピリジン環、または(3)前記(2)の環が置換したC 1~2アルキル基を表わし、その他の記号は前記を同じ意味を表わす。)である。

一般式(I)で示される化合物中、具体的なA環はシクロヘキサン、ベン
15ゼン、ピロール、チオフェン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、オキサゾール、イソキサゾール環であり、好ましくはシクロヘキサン、ベンゼン、チオフェン、ピリジン、オキサゾール、イソキサゾール環である。

一般式(I)で示される化合物中、具体的なB環は、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、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チ
20アゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、アゼピン環である。

好ましくは、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジンであり、
25特に好ましくは、シクロヘキサン、ベンゼン、チオフェン、ピリジン環である。

本発明中、具体的な R^5 は1～2個の R^{12} 基（前記と同じ意味を表わす。）によって置換されているか、もしくは無置換のシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、ベンゼン、インダン、インデン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、フラン、チオフェン、ピロール、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、イミダゾール、ピラゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、インドール、ベンズオキサゾール、ベンズイミダゾール、ベンズジオキサン、チエノピリジン、インドリン、イソインドリン、1, 3-ジオキサインダン、クロマン、イソクロマン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン環である。

好ましくは、1～2個の R^{12} 基（前記と同じ意味を表わす。）によって置換されているか、もしくは無置換のシクロヘキサン、ベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンズジオキサン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン環であり、特に好ましくは1～2個の R^{12} 基（前記と同じ意味を表わす。）によって置換されているか、もしくは無置換のベンゼン、ナフタレン、テトラヒドロナフタレン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンズジオキサン、キノリン環である。

一般式(I)で示される本発明化合物の具体例としては以下に示す化合物またはその非毒性塩が挙げられる。

- (1) 2-[4-シアノ-2-[4-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (2) 2-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (3) 2-[2-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)プロパノイルアミノ]

- フェニル] メチル安息香酸、
- (4) 2- [2- [2- (1-ナフチル) ブタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (5) 2- [2- [2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 5 (6) 2- [2- [3-メチル-2- (1-ナフチル) ブタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (7) 2- [2- [2- (1, 1'-ビフェニル-2-イル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (8) 2- [2- [2- (1, 1'-ビフェニル-3-イル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (9) 2- [2- [2- (4-フェノキシフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (10) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 15 (11) 2- [2- [2- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (12) 2- [2- [2-メトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (13) 2- [2- [2- (4-イソブチルフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (14) 2- [2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (15) 2- [2- [2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 25 (16) 2- [2- [2- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロパノ

- イルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (17) 2- [2- [2 (R) - (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (18) 2- [2- [2 (S) - (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 5 (19) 2- [2- [2-エトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (20) 2- [2- [2- (1-ナフチル) ヘプタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (21) 2- [2- [4, 4-ジメチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (22) 2- [2- [2- [4- (3-フェニルプロピル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (23) 2- [2- [2- (キノリン-5-イル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 15 (24) 2- [2- [2- [4- [2- (3-ピリジル) エトキシ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (25) 2- [2- [2- [4- (2-フェノキシエチル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (26) 2- [2- [4-メトキシ-2- (1-ナフチル) ブタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (27) 2- [2- [5-メチル-2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (28) 5- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチルオキサゾール-4-カルボン酸、
- 25 (29) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルチオ) フェニル] プロパ

- ノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (30) 2- [2- [3-メトキシ-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (31) 2- [4-エトキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタ
- 5 ノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (32) 2- [4-イソプロピルオキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (33) 5- [2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチルオキサゾール-4-カルボン酸、
- 10 (34) 2- [4-メトキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (35) 2- [2- [2- [4- (2-チエニル) カルボニルフェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (36) 2- [2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) プロパノイル
- 15 アミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (37) 2- [2- [2-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (38) 2- [2- [2- (4-ベンゾイルフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (39) 2- [2- [3-フェニル-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (40) 2- [2- [2-メトキシメトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (41) 2- [2- [3-シクロブチル-2- (1-ナフチル) プロパノイルア
- 25 ミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (42) 2- [2- [2- (4-ベンジルオキシメチルフェニル) プロパノイル

- アミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (43) 2- [2- [2- [4- [N-メチル-N- (2-フェニルエチル) アミノ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (44) 2- [2- [2- [4- [N-アセチル-N- (2-フェニルエチル) アミノ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 5 (45) 2- [2- [2- [4- [N- (2-フェニルエチル) アミノ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (46) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルスルフィニル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (47) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルスルホニル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (48) 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ペンテノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (49) 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ヘキセノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 15 (50) 2- [2- [4-エチル-2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (51) 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ペンチノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (52) 2- [4-シアノ-2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (53) 2- [2- [5-メチル-2- (1-ナフチル) -4-ヘキセノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (54) N- [2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチルベンゾイル] -フェニルスルホンアミド、
- 25

(55) 2- [2- [2-ヒドロキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、

(56) 2- [4-ヒドロキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、

5 (57) 2- [4-ジメチルアミノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、および

(58) 2- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチルベンジルアルコール。

一般式 (I-A) で示される化合物中、好ましいのは、

10 R^1 が COOH 、 COOR^6 、 CH_2OH 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^7$ または CONR^8 R^9 基を表わし、

R^6 が C 1 ~ 6 アルキル、(C 1 ~ 4 アルキレン) - R^{16} 基を表わし、

R^7 が (1) C 1 ~ 4 アルキル、または (2) 1 ~ 2 個の、C 1 ~ 4 アルキル、C 1 ~ 4 アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、も

15 しくは無置換の (2-1) C 6 ~ 12 の単環あるいは二環の炭素環基または (2-2) 少なくとも 1 個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する 5 ~ 15 員の単環あるいは二環の複素環基、または (3) 前記の置換もしくは無置換の炭素環または複素環が置換した C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

20 R^8 および R^9 がそれぞれ独立して、水素原子または C 1 ~ 4 アルキル基を表わし、

R^{16} が水酸基、C 1 ~ 4 アルコキシ、 COOH 、C 1 ~ 4 アルコキシカルボニル、 CONR^8R^9 基を表わし、

25 A が C 5 ~ 6 の単環炭素環または 1 ~ 2 個の窒素原子、1 個の硫黄原子、または 1 個の窒素原子と 1 個の酸素原子を含有する 5 ~ 6 員の単環複素環を表わし、

mが0または1を表わし、

R^2 がC 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シアノ、水酸基、ニトロ、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、または $-S(O)_x-C 1\sim 4$ アル

5 アルキル基を表わし、

BがC 5～6の単環炭素環、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個の硫黄原子を含有する5～6員の単環複素環を表わし、

R^3 が水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R^4 が(1) C 1～8アルキル、(2) C 2～8アルケニル、(3) C 2～8アルキニル、(4) C 3～6シクロアルキル、(5)水酸基、(6) C 1～6アルコキシ、(7) C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、または(8)ハロゲン原子、水酸基、C 1～6アルコキシ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、フェニルおよびC 3～6シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

15 R^5 が1～2個の R^{12} 基によって置換されているか、もしくは無置換のC 5～10の単環または二環の炭素環、または1～2個の窒素原子、1～2個の酸素原子および／または1個の硫黄原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環を表わし、

R^{12} がC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シアノ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルキル、フェニル、フェニル (C 1～6) アルキル、 $-(C 1\sim 4\text{アルキレン})_y-G-(C 1\sim 8\text{アルキレン})_z-R^{13}$ 基、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニルを表わし、 R^{12} が2個のとき、それらは同一でも異なってもよく、

yが0または1を表わし、

25 zが0または1を表わし、

R^{13} がフェニルまたはピリジル基を表わし、

Gが酸素原子、S (O)_tまたはNR¹⁴基を表わし、

tが0、1または2を表わし、

R¹⁴が水素原子、C 1～4アルキル、またはアセチル基を表わし、

ただし、R¹、R²、R⁴およびR¹²の少なくとも1つは以下の基を表わす：

5 R¹はCOO- (C 1～4アルキレン) -R¹⁶、CH₂OH、またはCONH
SO₂R⁷基、

R²はC 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、水酸基、またはNR¹⁰R¹
1基、

R⁴は(1) C 6～8アルキル、(2) C 2～8アルケニル、(3) C 2～8アルキニ
10 ル、(4) C 3～6シクロアルキル、(5)水酸基、(6) C 1～4アルコキシ (C 1
～4) アルコキシ、または(7)ハロゲン原子、水酸基、C 1～6アルコキシ、
C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、フェニルおよびC 3～6シク
ロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基、
R¹²は- (C 1～4アルキレン) -G- (C 1～8アルキレン) -R¹³、-
15 (C 1～4アルキレン) -G¹-R¹³、-G¹- (C 1～8アルキレン) -R¹³、
-NR¹⁴-R¹³、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニル基である化合物
である。

一般式 (I-A) で示される本発明化合物の具体例としては以下に示す化
合物またはその非毒性塩が挙げられる。

- 20 (1) 2- [2- [2- [4- (2-チエニル) カルボニルフェニル] プロパ
ノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
(2) 2- [2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) プロパノイル
アミノ] フェニル] メチル安息香酸、
(3) 2- [2- [2-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) アセチルアミ
25 ノ] フェニル] メチル安息香酸、
(4) 2- [2- [2- (4-ベンゾイルフェニル) プロパノイルアミノ] フ

- フェニル] メチル安息香酸、
- (5) 2-[2-[3-フェニル-2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (6) 2-[2-[2-メトキシメトキシ-2-(1-ナフチル)アセチルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- 5 (7) 2-[2-[3-シクロブチル-2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (8) 2-[2-[2-(4-ベンジルオキシメチルフェニル)プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (9) 2-[2-[2-[4-[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (10) 2-[2-[2-[4-[N-アセチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (11) 2-[2-[2-[4-[N-(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- 15 (12) 2-[2-[2-[4-(2-フェニルエチルスルフィニル)フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (13) 2-[2-[2-[4-(2-フェニルエチルスルホニル)フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (14) 2-[2-[2-(1-ナフチル)-4-ペンテノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (15) 2-[2-[2-(1-ナフチル)-4-ヘキセノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- (16) 2-[2-[4-エチル-2-(1-ナフチル)ヘキサノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、
- 25 (17) 2-[2-[2-(1-ナフチル)-4-ペンチノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸、

ル] メチル安息香酸、

(18) 2- [4-シアノ-2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、

(19) 2- [2- [5-メチル-2- (1-ナフチル) -4-ヘキセノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、

(20) N- [2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチルベンゾイル] -フェニルスルホンアミド、

(21) 2- [2- [2-ヒドロキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、

(22) 2- [4-ヒドロキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、

(23) 2- [4-ジメチルアミノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、および

(24) 2- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチルベンジルアルコール。

[塩]

一般式 (I) および一般式 (I-A) で示される本発明化合物は、公知の方法で相当する非毒性塩に変換される。本明細書中、非毒性塩とは、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩等が挙げられる。非毒性塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。

適当な塩として、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）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、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、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）の塩が挙げられる。

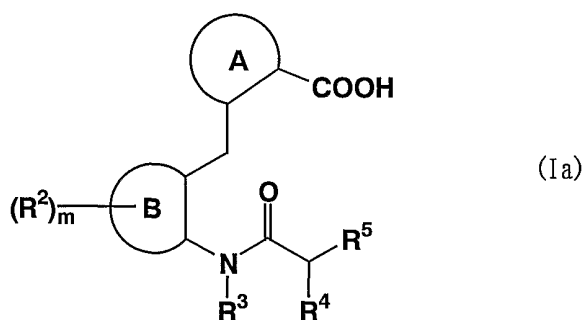
適当な酸付加物塩としては、塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

一般式（I）または一般式（I-A）で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により、水和物に変換することもできる。

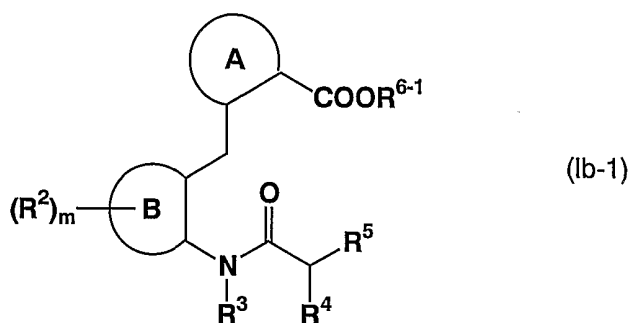
〔本発明化合物の製造方法〕

一般式（I）および一般式（I-A）で示される本発明化合物は、例えば以下の方法により製造することができる。

（1）一般式（I）または一般式（I-A）で示される化合物のうち、 R^1 がCOOH基である化合物、すなわち一般式（Ia）



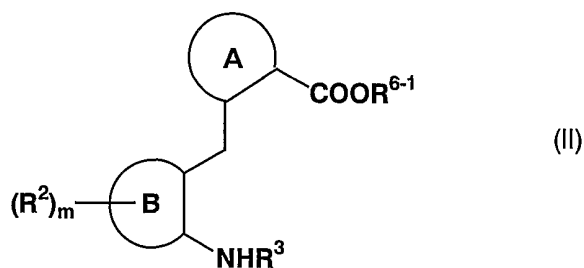
（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（Ib-1）



(式中、 R^{6-1} はC 1～6 アルキルを表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアルカリ条件下で加水分解することにより製造することができる。

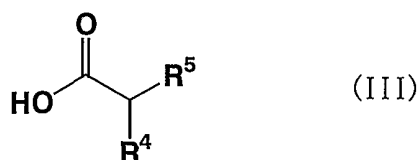
- 5 アルカリ条件下での加水分解反応は公知であり、例えば、水と混和しうる有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサンまたはそれらの混合溶媒等）中、アルカリ（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等）の水溶液を用いて、 $-10 \sim 90^{\circ}\text{C}$ で行なわれる。

(2) 一般式 (Ib-1) で示される化合物は、一般式 (II)



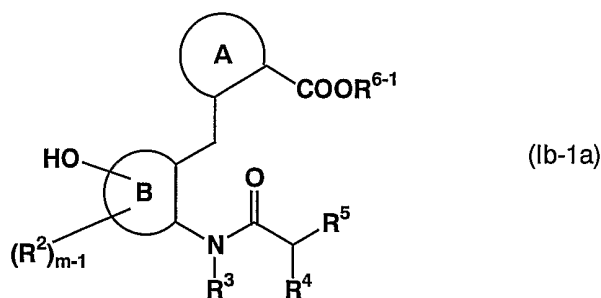
10

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

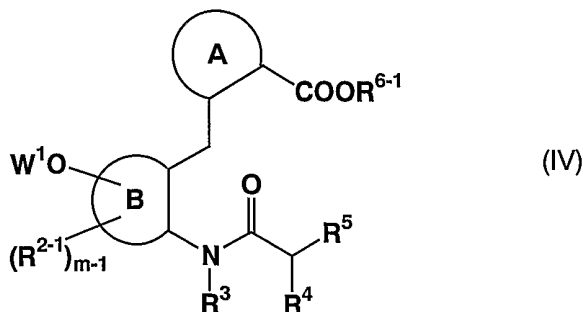


- 15 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

- アミド化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、アセトン、アセトニトリル、ジエチルエーテルまたはそれらの混合溶媒等）中、三級アミン（ジメチルアミノピリジン、ピリジン、トリエチルアミン等）の存在下または非存在下、縮合剤
- 5 （1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド（EDC）、2-クロロ-1-メチルピリジニウムヨウ素等）を用いるか、または酸ハライド（塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン等）を用いて、0～50℃で反応させることにより行なわれる。
- 10 また、一般式（Ib-1）で示される化合物中、少なくとも1個の R^2 が水酸基を表わす化合物、すなわち一般式（Ib-1a）



（式中、 $m-1$ は0または1を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（IV）



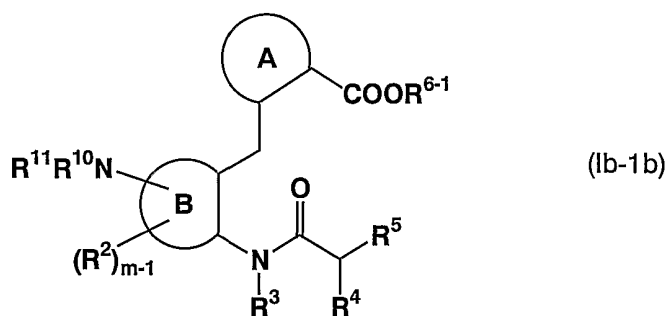
15

（式中、 W^1 は水酸基の保護基を表わし、 R^{2-1} は R^2 と同じ意味を表わすが、

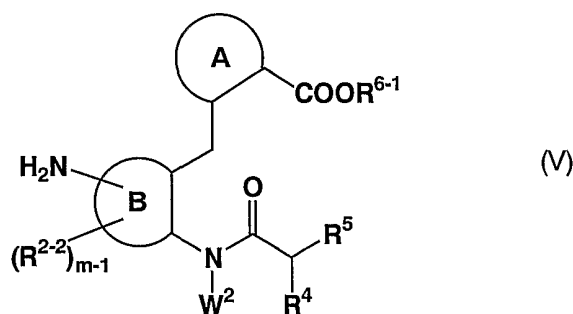
水酸基を表わす場合、それは保護された水酸基を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を脱保護反応に付することによっても製造することができる。

- 5 脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、酸（塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

また、一般式 (Ib-1) で示される化合物中、少なくとも1個の R^2 が $NR^{10}R^{11}$ を表わす化合物、すなわち一般式 (Ib-1b)



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



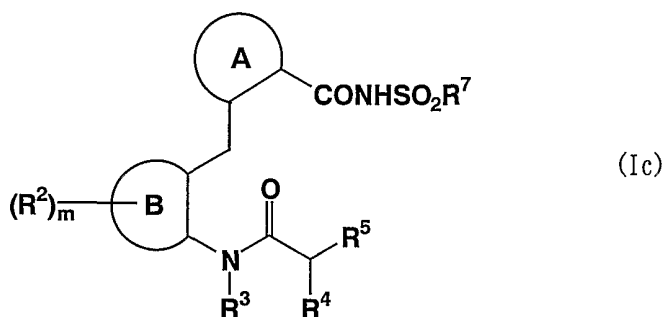
- (式中、 W^2 はアミノ基の保護基を表わし、 R^{2-2} は R^2 と同じ意味を表わすが、 $NR^{10}R^{11}$ を表わす場合、それは NH_2 を表わし、その他の記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をN-アルキル化反応に付し、引き続き脱保護反応に付すか、あるいは脱保護反応のみに付することによって
- 15

も製造することができる。

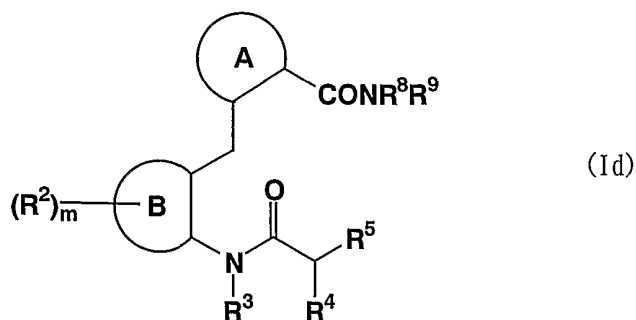
アルキル化反応は公知であり、例えば、有機溶媒（アセトニトリル、THF、エタノール、メタノール、ジオキサン等）中、ホルムアルデヒドまたは／および酢酸存在下、水素化シアノホウ素ナトリウムを用いて、0～50℃
5 で行なわれる。

脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒（メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）中、酸（塩酸、硫酸、パラトルエンスルホン酸等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

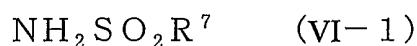
（3）一般式（I）または一般式（I-A）で示される化合物のうち、R¹
10 がCONHSO₂R⁷基およびCONR⁸R⁹基である化合物、すなわち一般式（Ic）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）、および一般式（Id）



15 （式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（Ia）で示される化合物と、一般式（VI-1）



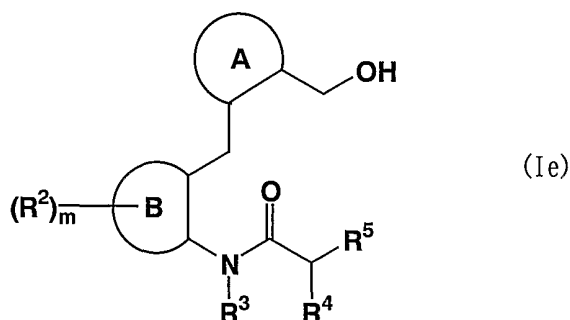
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。)、または一般式 (VI-2)



5 (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物をアミド化反応に付すことにより製造することができる。

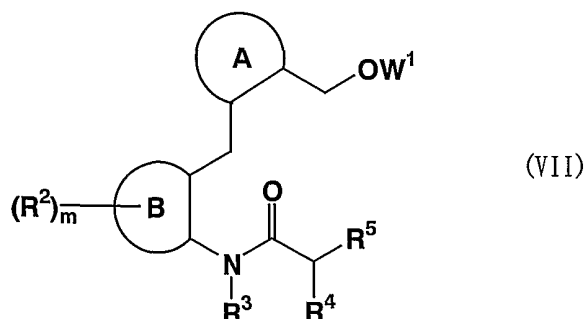
アミド化反応は、前記した方法により行なわれる。

(4) 一般式 (I) または一般式 (I-A) で示される化合物のうち、 R^1 が CH_2OH 基である化合物、すなわち一般式 (Ie)



10

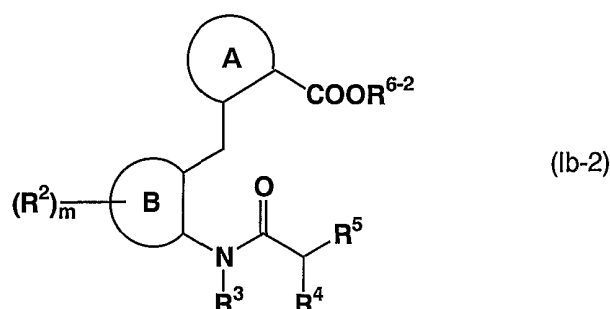
(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物は、一般式 (VII)



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を脱
15 保護反応に付すことにより製造することができる。

脱保護反応は公知であり、例えば、有機溶媒（テトラヒドロフラン、アセトニトリル、塩化メチレン等）中、フッ素化合物（フッ化テトラブチルアンモニウム等）を用いて、0～50℃で行なわれる。

（5）一般式（I）または一般式（I-A）で示される化合物のうち、R¹がCOOR⁶⁻²基（基中、R⁶⁻²は—（C1～4アルキレン）—R¹⁶基を表わす。）である化合物、すなわち一般式（Ib-2）



（式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物は、一般式（I a）で示される化合物と一般式（VIII）

10 X—（C1～4アルキレン）—R¹⁶ (VIII)

（式中、Xはハロゲン原子を表わし、その他の記号はすべて前記と同じ意味を表わす。）で示される化合物とを反応させることにより製造することができる。

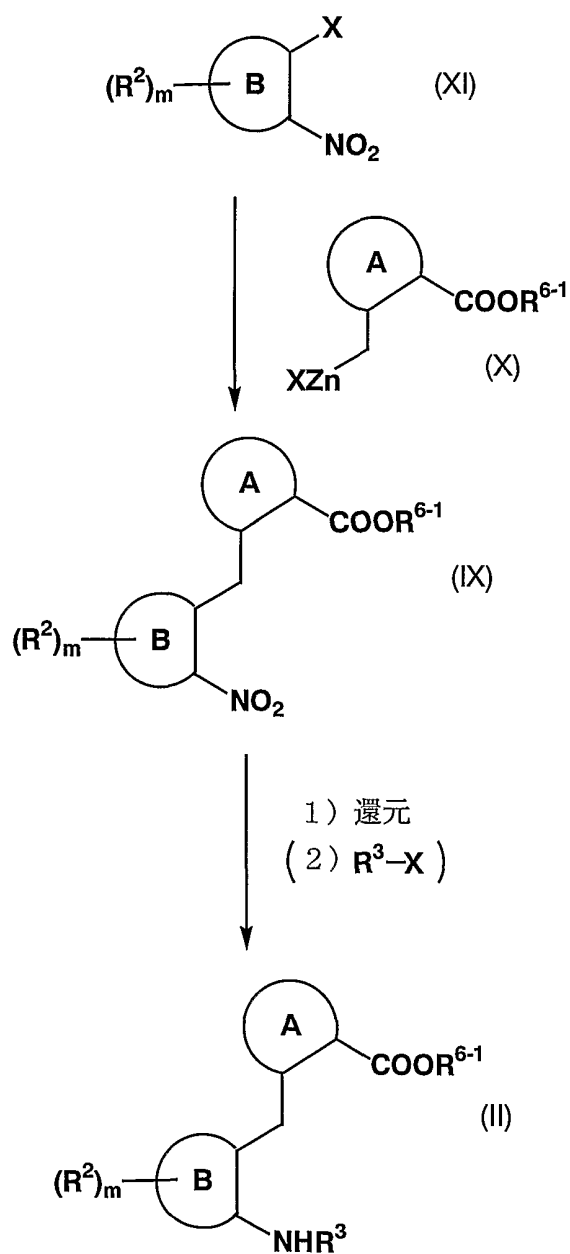
この反応は公知であり、例えば、有機溶媒（ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、アセトン、アセトニトリル等）中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムまたは水素化ナトリウム等を用いて、0～50℃で反応させることにより行なわれる。

一般式（II）、（III）、（IV）、（V）、（VI-1）、（VI-2）、（VII）および（VIII）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製造することができる。

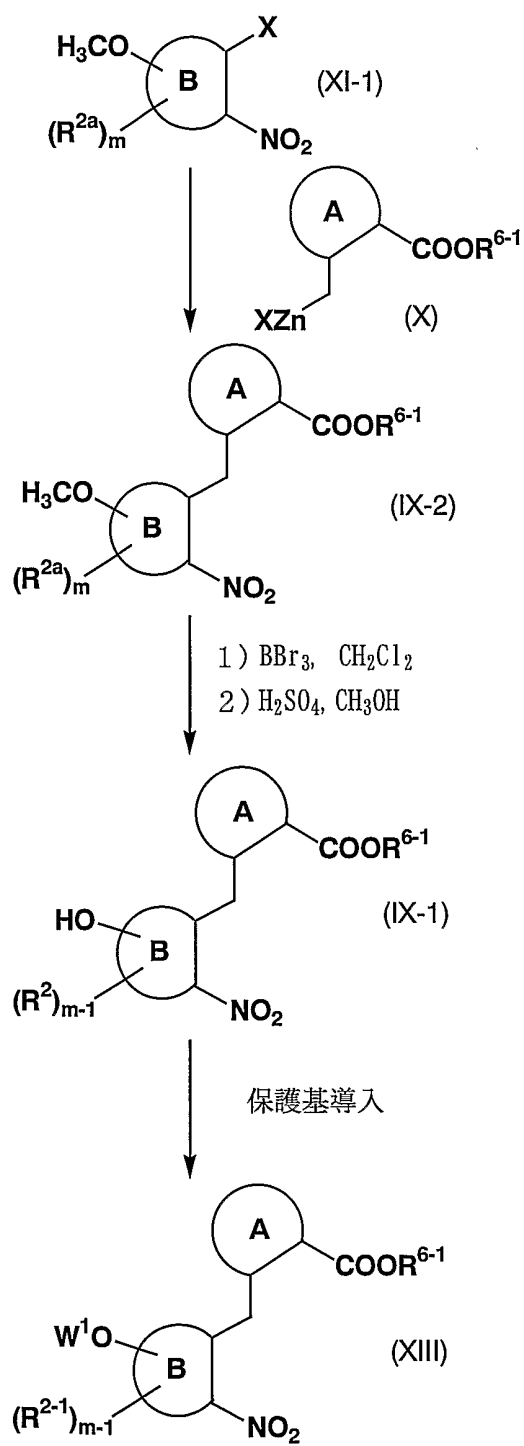
20

例えば、一般式 (II)、(IV)、(V) および (VII) で示される化合物は、次の反応工程式A、B-1、B-2、C-1、C-2 およびDに従って製造することができる。

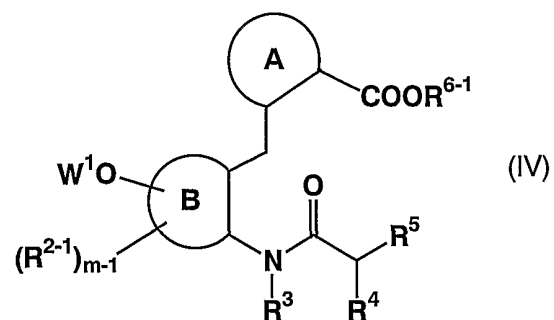
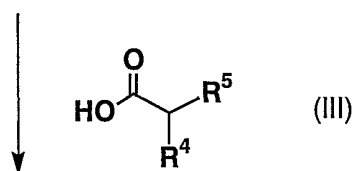
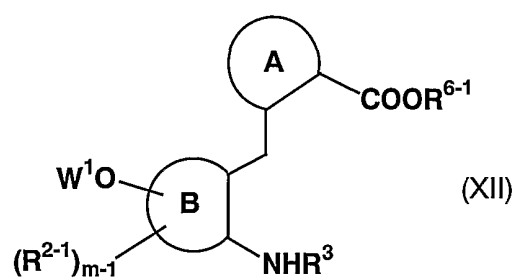
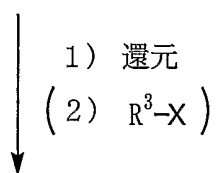
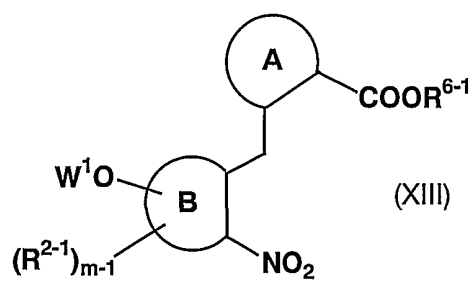
反応工程式(A)



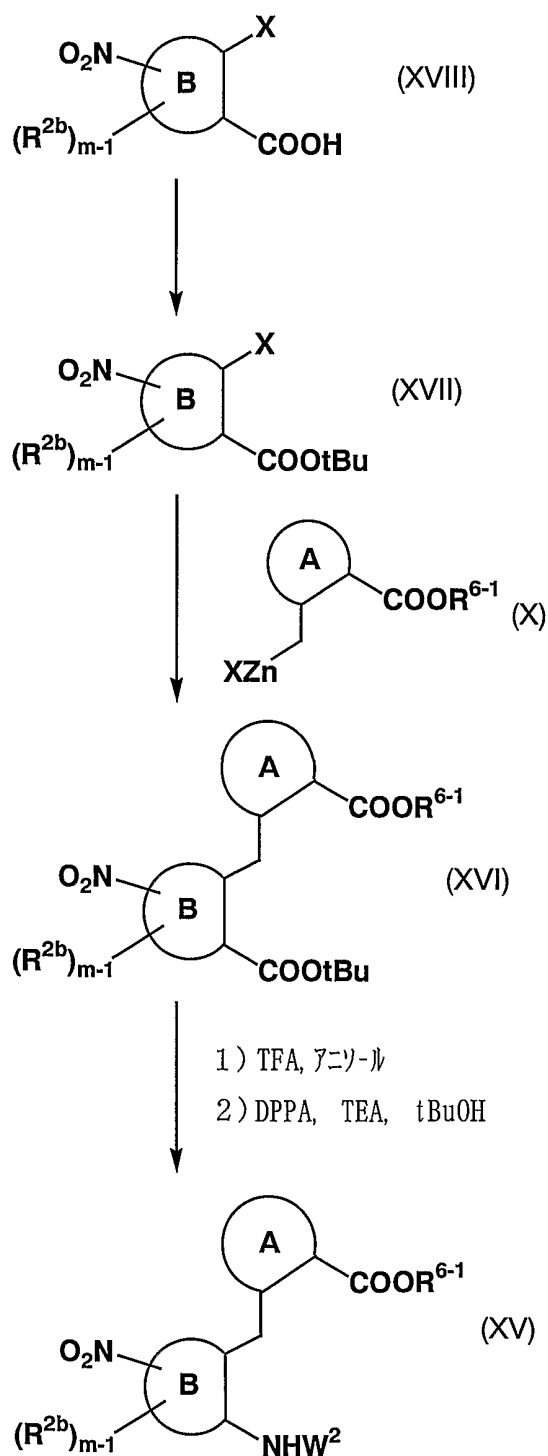
反応工程式(B-1)



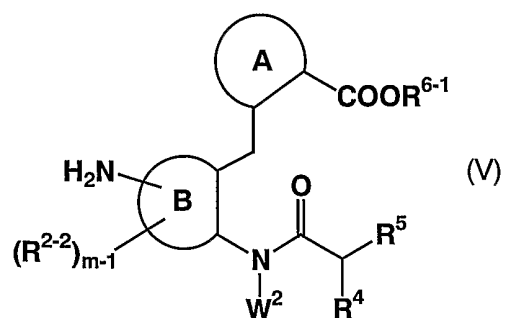
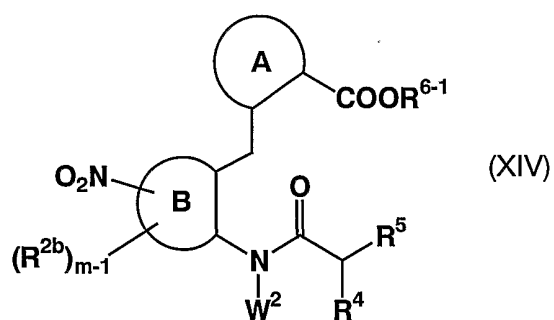
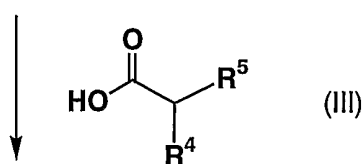
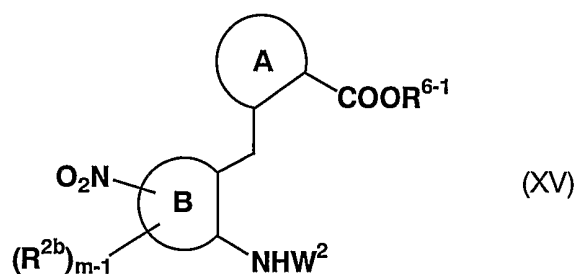
反応工程式(B-2)



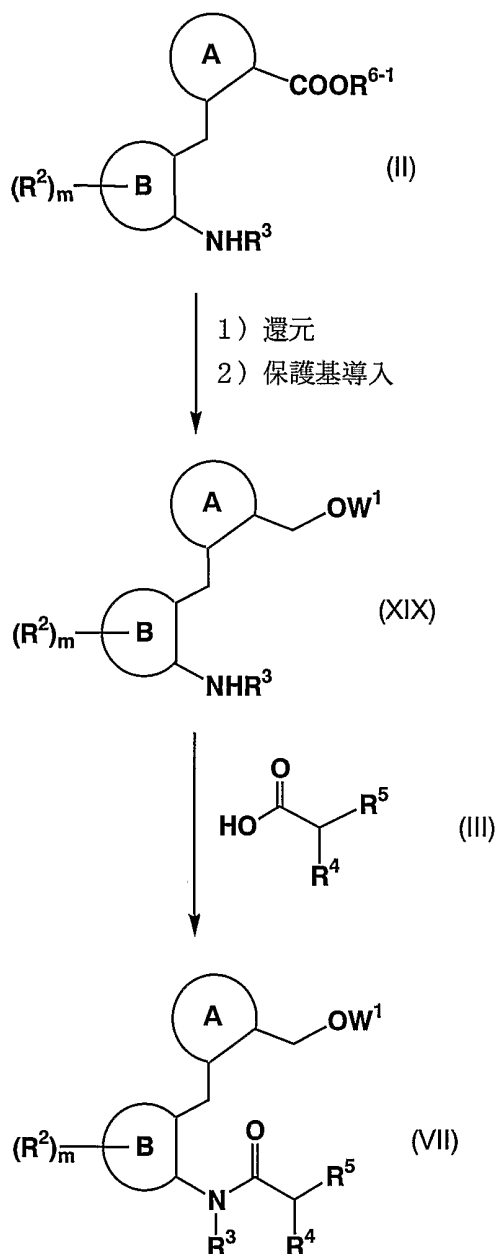
反応工程式(C-1)



反応工程式(C-2)



反応工程式(D)



反応工程式中、

R^{2a} は、 R^2 が表わす基中の水酸基を表わさない以外は R^2 と同じ意味を表わし、

5 R^{2b} は、 R^2 が表わす基中の $NR^{10}R^{11}$ を表わさない以外は R^2 と同じ意味を

表わし、

t B u は t-ブチル基を表わし、

D P P A はジフェニルホスホリルアジドを表わし、

T E A はトリエチルアミンを表わし、

- 5 その他の記号は前記と同じ意味を表わす。

また、本発明における出発物質および各試薬は、それ自体公知であるか、公知の方法により製造することができる。

- 本発明化合物中、水酸基、アミノ基を有する場合は、前もってそれぞれ相応しい保護基を導入した化合物を用いて種々の反応に付した後、脱保護反応、
10 例えばアルカリ加水分解、酸性条件下における脱保護反応、加水素分解による脱保護反応を使い分けることにより、目的とする本発明化合物が容易に製造される。

- 当業者には容易に理解できることであるが、水酸基の保護基としてはメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、t-ブチルジメチルシリル基、アセチル基、ベンジル基が挙げられるが、それ以外にも容易にかつ選択的に脱
15 離できる基であれば特に限定されない。

- アミノ基の保護基としては、ベンジロキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基が挙げられるが、それ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。例えば、T. W.
20 Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1991 に記載されたものが用いられる。

- 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、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、あるいはカラム
25 クロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶等の方法により前製することができる。前製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なっ

てもよい。

[本発明化合物の薬理活性]

一般式 (I) または一般式 (I-A) で示される本発明化合物は、 PGE_2 受容体のサブタイプである EP_3 および／または EP_4 受容体に強く結合し、

5 拮抗する。

例えば、プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた下記の受容体結合実験により、この薬理活性を確認した。

(i) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

10 スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ (マウス EP_1 、 EP_2 、 EP_3 、および EP_4) をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 ($50 \mu\text{l}$)、 $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ を含む反応液 ($150 \mu\text{l}$) を室温で 1 時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

Kd 値と Bmax 値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 ($2.5 \mu\text{M}$) の非標識 PGE_2 の存在下での結合として求めた。本発明化合物による $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ 結合阻害作用の測定は、
20 $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ (2.5nM) および本発明化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

バッファー：リン酸カリウム (10mM , pH6.0), EDTA (1mM), MgCl_2 (10mM), NaCl (0.1M)。

各化合物の解離定数 K_i (μM) は次式により求めた。

25
$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

結果を表 1 に示す。

表 1

	K _i (μM)			
実施例番号	EP ₁ 受容体	EP ₂ 受容体	EP ₃ 受容体	EP ₄ 受容体
2 (1)	1. 5	8. 0	0. 0 6	0. 0 1

(ii) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いたEP₃拮抗活性測定実験

- 5 杉本らの方法 (J. B. C., 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、マウスEP₃レセプターサブタイプを発現したCHO細胞を調製した。これを96ウエルマイクロプレートに10⁴cells/wellで播種し、2日間培養し実験に供した。各ウェルをPBS (100 μl) で洗浄した後、Fura-2AMを60分間取り込ませた。HEPES溶液にて洗浄後、37℃で試験化合物とPGE₂ (10
- 10 nM) を添加し、細胞内カルシウム濃度の変化を測定した。すなわち、340 / 380 nmの波長光で励起し、510 nmの蛍光を測定して、その蛍光強度比を求めた。

なお、試験化合物のアンタゴニスト作用はPGE₂ (10 nM) 単独での反応に対する抑制率として算出し、IC₅₀値を求めた。

- 15 (iii) プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いたEP₄拮抗活性測定実験

- ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (FEBS lett., 364, 339-341 (1995)) に準じて、マウスEP₄レセプターサブタイプをそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、24ウエルマイクロプレートに10⁵cells/wellで播種し、2日間培養し実験に供した。各wellをMEM (minimum essential medium) (500 μl) で洗浄した後、assay medium (MEM containing 1mmol/L IBMX, 1%BSA) (450 μl) を加え、37℃で10分間インキュベーションした。その後、PG
- 20

E₂単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液（50 μl）を添加し、反応を開始し、37℃で10分間反応した後、氷冷TCA（10% w/v）（500 μl）を添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結（-80℃）、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし 13,000 rpmで3
5 分間遠心分離して得られる上清を用いて、cAMPアッセイキット（assay kit）にてcAMP濃度を測定した。すなわち、この上清125 μlに [¹²⁵I] cAMPアッセイキット（assay kit）（Amersham 社製）のバッファー（buffer）を加え500 μlとし、これを0.5mol/Lトリ-n-オクチルアミンのクロロホルム溶液1mlと混和し、クロロホルム層中のTCAを除去したのち、
10 水層をサンプルとして [¹²⁵I] cAMP アッセイキット（assay kit）に記載されている方法に順じ、サンプル中のcAMP量を定量した。

なお、試験化合物のアンタゴニスト作用（IC₅₀値）は、PGE₂単独でサブマキシマル（submaximal）なcAMP産生作用を示す濃度である100 nMの反応に対する抑制率として算出し、IC₅₀値を求めた。

15 上記の実験の結果より、本発明化合物が、強力なEP₃および／またはEP₄受容体拮抗活性を有することが判った。

[毒性]

一般式（I）または一般式（I-A）で示される本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確
20 認された。

産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

一般式（I）または一般式（I-A）で示される本発明化合物は、PGE₂
25 受容体に結合し、拮抗作用を示すため有用である。とりわけ、サブタイプEP₃および／またはEP₄に結合し、受容体に拮抗するため、疼痛（癌性、骨

- 折時、手術後、抜歯後等）、アロディニア、ハイパーアルゲシア、掻痒、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、透析時の種々の症状、喘息、鼻炎、くしゃみ、頻尿、神経因性膀胱、排尿障害、射精障害、解熱、全身性炎症反応、学習障害、アルツハイマー、ガン（癌形成、増殖、
- 5 転移）、網膜症、赤斑、熱傷、火傷、ステロイド焼け、腎不全、腎症、急性腎炎、慢性腎炎、血液電解質異常、切迫早産、切迫流産、月経過多、月経困難症、子宮内膜症、月経前症候群、生殖障害、ストレス、不安、鬱、心身症、精神障害、血栓症、塞栓症、一過性虚血発作、脳梗塞、アテローム、臓器移植、心筋梗塞、心不全、高血圧、動脈硬化、循環障害とこれに伴う潰瘍、神経障害、血管性痴呆、浮腫、種々の関節炎、リウマチ、下痢、便秘、胆汁排泄障害、潰瘍性大腸炎、クローン病、および／または骨疾患（骨粗鬆症、関節リウマチ、変形性関節症、骨形成異常等）、ガン（ガン形成、ガン増殖、ガンの臓器転移、ガンの骨転移、ガンの骨転移に伴う高カルシウム血症等）、
- 10 全身性肉芽腫、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、全身性エリトマトーデス、AIDS等）、アレルギー（アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、乾癬等）、アトピー（アトピー性皮膚炎等）、喘息、歯槽膿漏、歯肉炎、歯周病、神経細胞死、アルツハイマー、肺傷害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、心筋虚血、川崎病、熱傷、潰瘍性大腸炎、クローン病、多臓器不全、睡眠異常、血小板凝集等の疾患の予防および／または治療に有用であると考えられる。
- 15 20

一般式（I）で示される本発明化合物、その非毒性の塩またはその水和物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、成人一人あたり、1回につき、0.1mgから100mgの範囲
- 25 で、1日1回から数回経口投与されるか、または成人一人あたり、1回につ

き、0.01mg から 10 mg の範囲で、1 日 1 回から数回非経口投与（好ましくは、静脈内投与）されるか、または 1 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、種々の条件によって変動するので、
5 上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明化合物を投与する際には、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、坐剤等として用いられる。

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
10 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。

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
15 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。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。

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
25 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。

- 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
- 5 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）、
- 10 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、調製される。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。

- 非経口投与のためのその他の製剤としては、ひとつまたはそれ以上の活性
- 15 物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏剤、塗布剤、吸入剤、スプレー剤、坐剤および腔内投与のためのペッサリー等が含まれる。

- スプレー剤は、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
- 20 プレー剤の製造方法は、例えば米国特許第 2,868,691 号および同第 3,095,355 号に詳しく記載されている。

発明を実施するための最良の形態

- 以下、参考例および実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれら
- 25 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および T L C に示されているカッコ

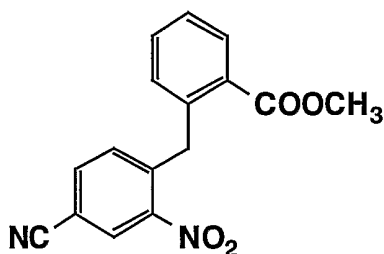
内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。

NMRの箇所を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。

5

参考例 1

2- (2-ニトロ-4-シアノベンジル) 安息香酸メチルエステル



アルゴン置換下、亜鉛粉末 (1.89 g) の無水テトラヒドロフラン (THF ;
10 15 ml) 溶液に、ジブromoエタン (116 μ l) を加え、60℃で5分間
攪拌した。反応混合物に、2-ブromoメチル安息香酸メチルエステル (4.42
g) の無水THF (15 ml) 溶液を、0℃で30分かけて滴下し、同温度
で2時間攪拌して2-カルボメトキシベンジル亜鉛 (II) ブロミド (ベンジル
亜鉛) 溶液を調製した。

15 アルゴン置換下、1-シアノ-3-ニトロ-4-ヨードベンゼン (2.00 g) 、
ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (42 mg) および1, 1'-
ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (41 mg) の無水THF (10
ml) 溶液に、上記で調製したベンジル亜鉛溶液を室温で滴下し、60℃で
2時間攪拌した。反応溶液に、0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、
20 酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、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 (n
-ヘキサン : 酢酸エチル = 5 : 1) で精製し、以下の物性値を有する標題化

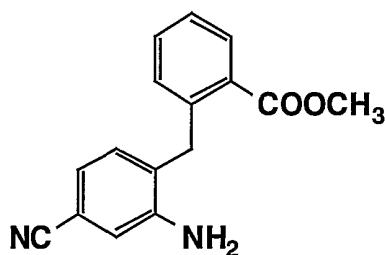
化合物 (809 mg) を得た。

TLC : Rf 0.61 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.25 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.42 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.76 (s, 3H)。

参考例 2

2- (2-アミノ-4-シアノベンジル) 安息香酸メチルエステル



10

参考例 1 で製造した化合物 (705 mg) の酢酸 / 水 (7 ml / 0.7 ml) 混合溶液に、鉄 (664 mg) を加え、60℃で20分間攪拌した。反応混合物に0℃で水を加え、セライト (商品名) をろ過した。ろ液を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、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 = 6 : 1 ~ 4 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (355 mg) を得た。

15

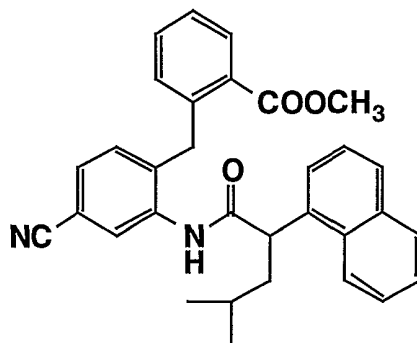
TLC : Rf 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.93 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.32 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.13 (bs, 2H), 3.88 (s, 3H)。

20

実施例 1

2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイル
アミノ] フェニル] メチル安息香酸メチルエステル



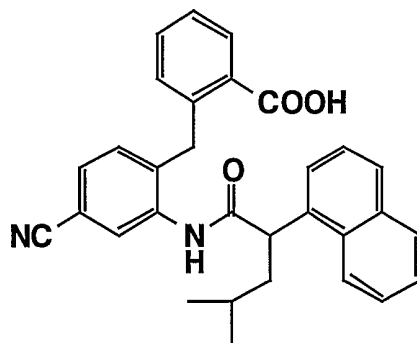
- 5 アルゴン置換下、参考例 2 で製造した化合物 (213 mg) およびピリジン (129 μ l) の無水塩化メチレン (2 ml) 溶液に、0℃で 4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルクロリド (250 mg) の無水塩化メチレン (1 ml) 溶液を加え、同温度で 15 分間攪拌した。反応溶液に 0℃で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を
- 10 水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル=9：1～3：1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (371 mg) を得た。

TLC : R_f 0.60 (n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1) ;

- 15 NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.56 (bs, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.37-7.21 (m, 6H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H) , 4.42 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 2H), 1.01 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

実施例 2

2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイル
アミノ] フェニル] メチル安息香酸



- 5 実施例 1 で製造した化合物 (365 mg) の THF / メタノール (2 ml / 1 ml) 混合溶液に、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をエーテルで希釈後、水で抽出した。水層を 1 N 塩酸で中性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、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～クロロホルム：メタノール = 50 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (313 mg) を得た。

TL C : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

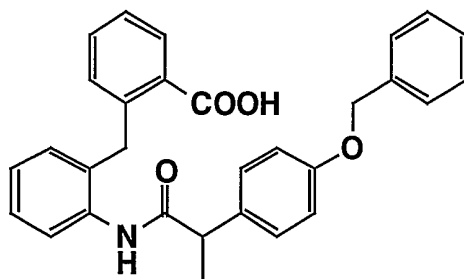
- NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H),
15 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.36-7.06 (m, 6H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.80-1.54 (m, 2H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

- 20 実施例 2 (1) ~ 2 (53)

相当する化合物を用いて、参考例 1 → 参考例 2 → 実施例 1 → 実施例 2 と同様の操作を行なうか、あるいはその操作に引き続いて公知の塩にする操作を行なって、下記の化合物を得た。

5 実施例 2 (1)

2-〔2-〔2-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸

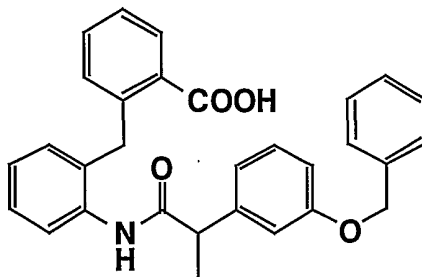


TLC : R_f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

- 10 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.47 (brs, 1H), 7.43-7.23 (m, 8H), 7.07-7.04 (m, 4H), 6.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.15 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

15 実施例 2 (2)

2-〔2-〔2-(3-ベンジルオキシフェニル)プロパノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸

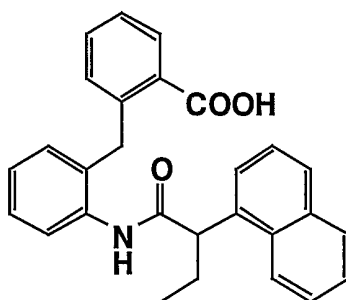


TLC : Rf 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (brs, 1H), 7.40-7.22 (m, 8H), 7.11-7.04 (m, 3H), 6.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80-6.75 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (3)

2- [2- [2- (1-ナフチル) ブタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



10

TLC : Rf 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

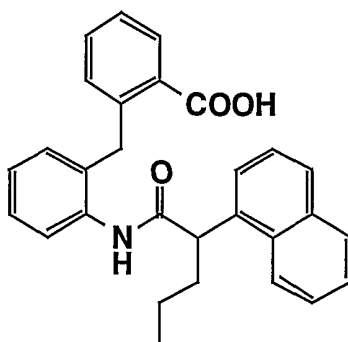
NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.02 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (brs, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 5H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 0.95 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

実施例 2 (4)

2- [2- [2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

20

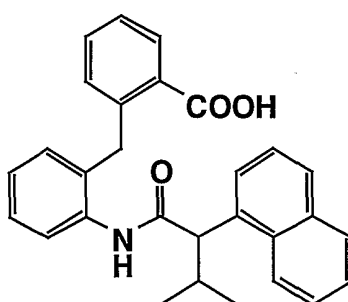


TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.57 (brs, 1H), 7.45-7.41 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 5H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

実施例 2 (5)

- 10 2-[[2-[[3-メチル-2-(1-ナフチル)ブタノイルアミノ]フェニル]メチル]安息香酸



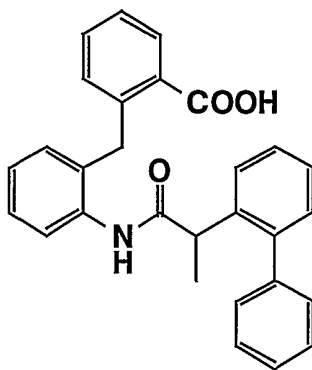
TLC : R f 0.50 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

15 NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81-7.66 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.36-7.17 (m, 4H), 7.04-7.03 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.02

(d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.62-2.50 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

实施例 2 (6)

- 5 2-[2-[2-(1, 1'-ビフェニル-2-イル)プロパノイルアミノ]
フェニル]メチル安息香酸

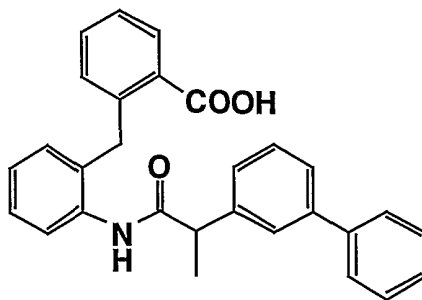


TLC : R f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.07 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40-6.96 (m, 15H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

实施例 2 (7)

- 2-[2-[2-(1, 1'-ビフェニル-3-イル)プロパノイルアミノ]
15 フェニル]メチル安息香酸



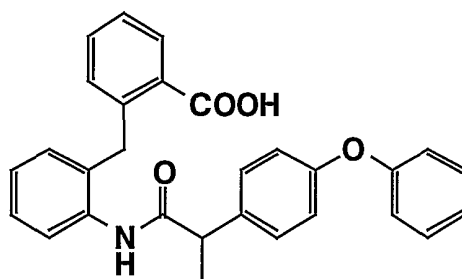
TLC : Rf 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.51-7.04 (m, 14H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.71 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

実施例 2 (8)

2- [2- [2- (4-フェノキシフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

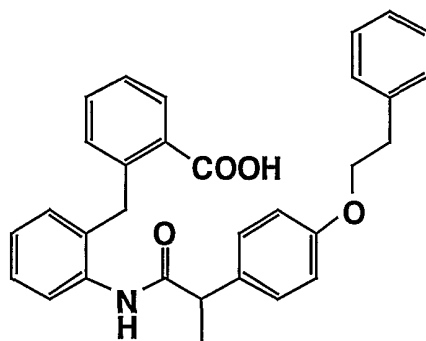


10 TLC : Rf 0.20 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32-6.91 (m, 13H), 6.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.61 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

15 実施例 2 (9)

2- [2- [2- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

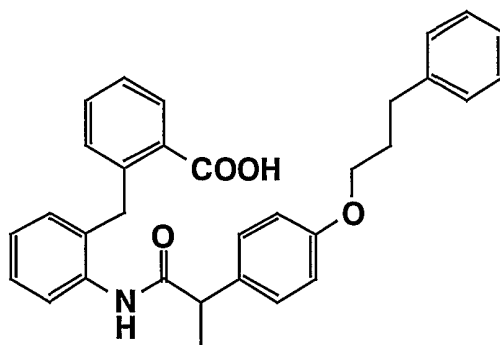


TLC : R_f 0.40 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (brs, 1H), 7.27-7.19 (m, 9H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.2 Hz, 1H),
 5 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.20-4.07 (m, 4H), 3.56 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (10)

2-[[2-[[2-[[4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル]プロパノイル
 10 ルアミノ]フェニル]メチル安息香酸



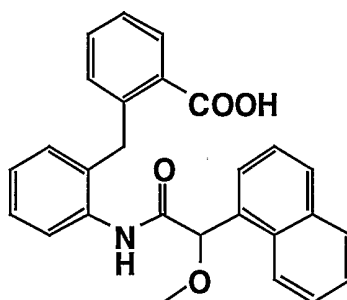
TLC : R_f 0.45 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (brs, 1H), 7.37 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.31-7.18 (m, 8H), 7.06-7.03 (m, 3H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H),
 15 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.88

(t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.57 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (1 1)

- 5 2- [2- [2-メトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

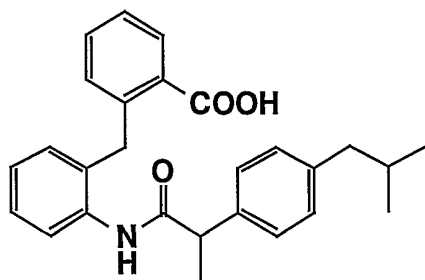


TLC : R_f 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 3) ;

- NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.66 (brs, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.04 (d, J = 8.1
10 Hz, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.52-7.31 (m, 6H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.10-7.08 (m, 3H), 5.25 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.24 (s, 3H)。

実施例 2 (1 2)

- 15 2- [2- [2- (4-イソブチルフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

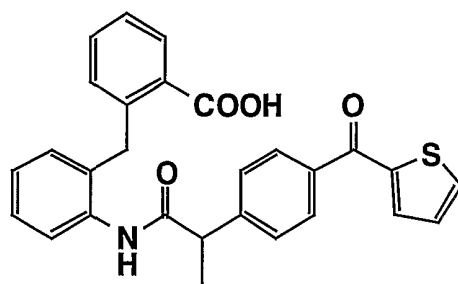


TLC : R_f 0.55 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.02 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.50 (brs, 1H), 7.40 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 7H), 4.12 (s, 2H), 3.62 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.39 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.81-1.72 (m, 1H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

実施例 2 (13)

2 - [2 - [2 - [4 - (2 - チエニル) カルボニルフェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



10

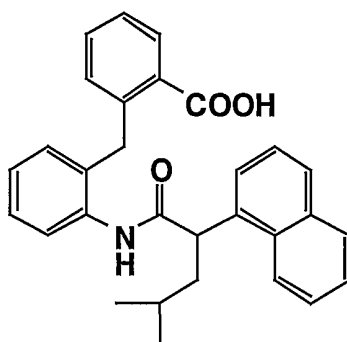
TLC : R_f 0.25 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.97-7.93 (m, 2H), 7.78 (brs, 1H), 7.75-7.72 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 3.9, 0.9 Hz, 1H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 4.8, 3.9 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 3H), 4.15 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

実施例 2 (14)

2 - [2 - [4 - メチル - 2 - (1 - ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

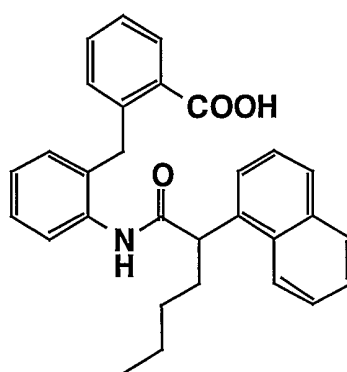


TLC : R_f 0.35 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.08-8.03 (m, 2H), 7.82-7.62 (m, 4H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 4H), 7.17-6.95 (m, 3H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.34 (brt, 1H), 4.08 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.20- 2.12 (m, 1H), 1.77-1.69 (m, 1H), 1.64-1.56 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.5 Hz, 3H)。

実施例 2 (15)

10 2- [2- [2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



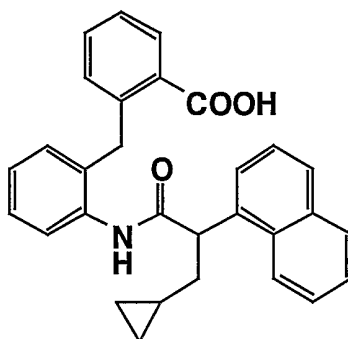
TLC : R_f 0.34 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

15 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.72-7.60 (m, 3H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.32-7.14 (m, 5H), 7.07-7.00 (m, 2H), 6.81

(d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 1.94-1.79 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 4H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

5 実施例 2 (16)

2-〔2-〔3-シクロプロピル-2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸



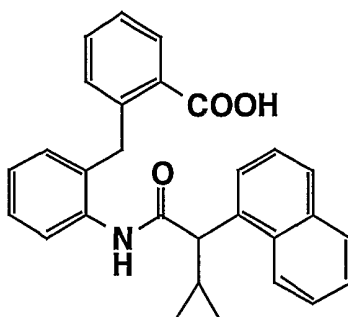
TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

- 10 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.08-8.04 (m, 2H), 7.81 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 7.14 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.42-0.32 (m, 2H), 0.16-0.02 (m, 2H)。

15

実施例 2 (17)

2-〔2-〔2-シクロプロピル-2-(1-ナフチル)アセチルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸

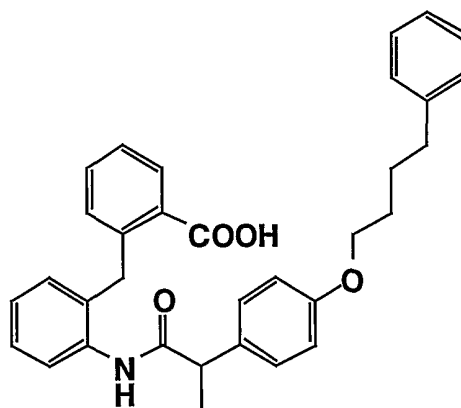


TLC : R f 0.25 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.00-7.95 (m, 3H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 5H), 7.03 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 1.49-1.39 (m, 1H), 0.80-0.70 (m, 1H), 0.67-0.54 (m, 2H), 0.23-0.12 (m, 1H)。

実施例 2 (18)

- 10 2- [2- [2- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロパノイル
アミノ] フェニル] メチル安息香酸



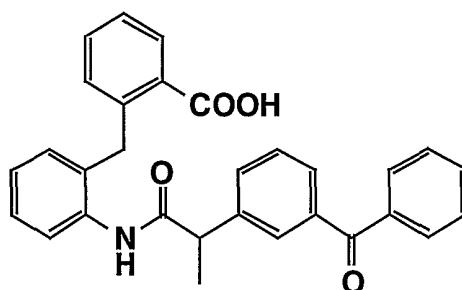
TLC : R f 0.60 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.99 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 8H), 7.06-7.03 (m, 3H), 6.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

6.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.57 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.66 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.44 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

5 実施例 2 (19)

2 - [2 - [2 - (4 - ベンゾイルフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



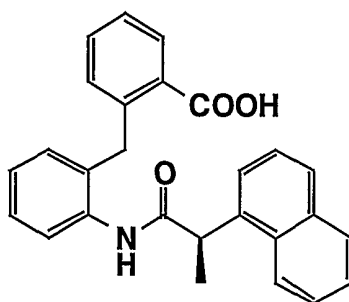
TLC : R_f 0.50 (酢酸エチル) ;

- 10 NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.72 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.56-7.25 (m, 7H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 1H), 4.42 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.89 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.60 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

15

実施例 2 (20)

2 - [2 - [2 (R) - (1 - ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



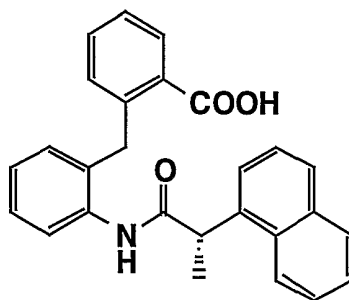
TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 7.31-7.16 (m, 5H), 7.06-6.95 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.66 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (21)

2 - [2 - [2 (S) - (1 - ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル]

10 メチル安息香酸

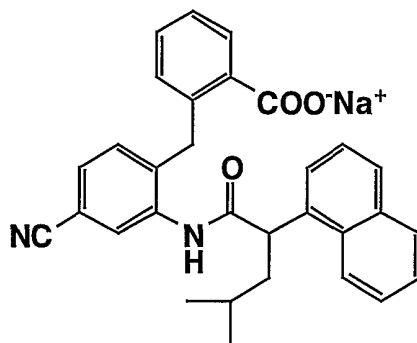


TLC : R_f 0.40 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.04-8.00 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.28-7.16 (m, 5H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (22)

2-〔4-シアノ-2-〔4-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸ナトリウム塩

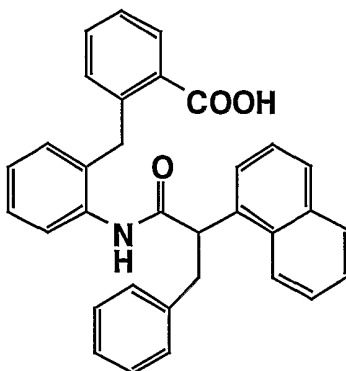


- 5 TLC : R_f 0.60 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.65-7.36 (m, 8H), 6.98 (m, 2H), 6.87 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.61 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.84 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.73 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

10

実施例 2 (23)

2-〔2-〔3-フェニル-2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸

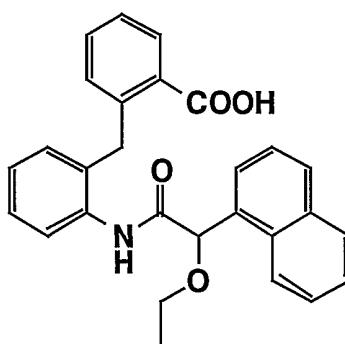


TLC : R f 0.10 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 8.10-7.96 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.73-7.60 (m, 2H),
7.34-6.98 (m, 11H), 6.83 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.06 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.78
(d, J = 16.4 Hz, 1H), 3.67 (dd, J = 13.8, 8.0 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz,
5 1H)。

実施例 2 (24)

2- [2- [2-エトキシ-2-(1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル]
メチル安息香酸



10

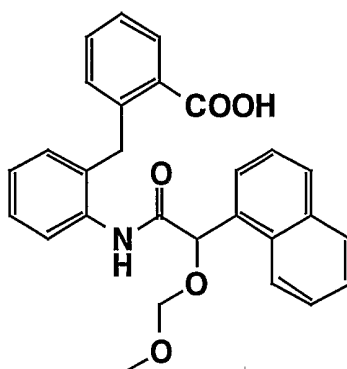
TLC : R f 0.18 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.77 (brs, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 8.06 (d, J = 7.8
Hz, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.54-7.21 (m, 6H), 7.13-7.03 (m, 3H), 5.40 (s, 1H),
4.53 (brs, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

15

実施例 2 (25)

2- [2- [2-メトキシメトキシ-2-(1-ナフチル) アセチルアミノ]
フェニル] メチル安息香酸

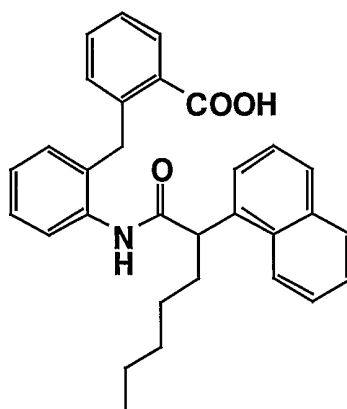


TLC : R f 0.31 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.87 (brs, 1H), 8.20-8.04 (m, 3H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.52-7.22 (m, 6H), 7.14-7.04 (m, 3H), 5.73 (s, 1H), 4.54-4.45 (m, 4H), 3.18 (s, 3H)。

実施例 2 (26)

2- [2- [2- (1-ナフチル) ヘプタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



10

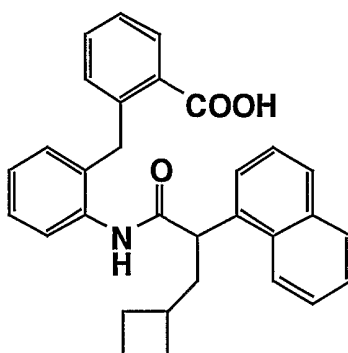
TLC : R f 0.19 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.09-7.98 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.52 (bs, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.35-7.13 (m, 4H), 7.08-6.97 (m, 2H), 6.79 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.02 (brd, J = 17.1 Hz, 1H), 3.88 (brd,

$J = 17.1 \text{ Hz}$, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.60-1.10 (m, 5H), 0.88-0.78 (m, 4H)。

実施例 2 (27)

- 5 2- [2- [3-シクロブチル-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

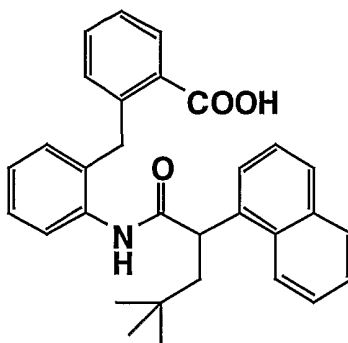


TLC : R_f 0.23 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1) ;

- NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 8.06-7.98 (m, 2H), 7.81-7.62 (m, 3H), 7.52-7.36 (m, 3H), 7.31-6.98 (m, 7H), 6.77 (brd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.84 (d, $J = 16.8 \text{ Hz}$, 1H), 2.45-2.16 (m, 2H), 2.04-1.50 (m, 7H)。
- 10

実施例 2 (28)

- 2- [2- [4, 4-ジメチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸
- 15

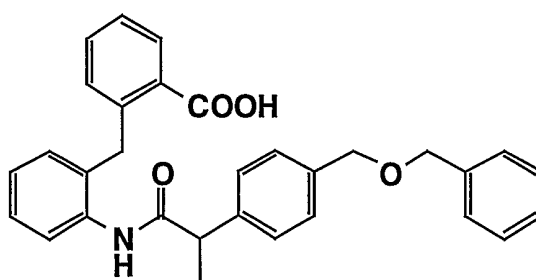


TLC : R_f 0.37 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.10-8.00 (m, 2H), 7.85 (brs, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 3H), 7.34 (brd, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 7.13-7.02 (m, 3H), 6.83 (brd, J = 7.8 Hz, 1H), 4.22 (m, 1H), 4.16 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.58 (dd, J = 13.8, 3.6 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H)。

実施例 2 (29)

- 10 2- [2- [2- (4-ベンジルオキシメチルフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



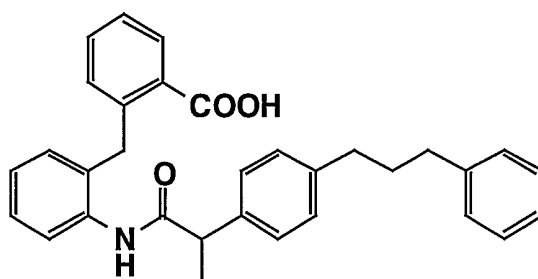
TLC : R_f 0.50 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

15 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.44 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.20 (m, 11H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (q, J =

6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 2 (30)

2- [2- [2- [4- (3-フェニルプロピル) フェニル] プロパノイル
5 アミノ] フェニル] メチル安息香酸

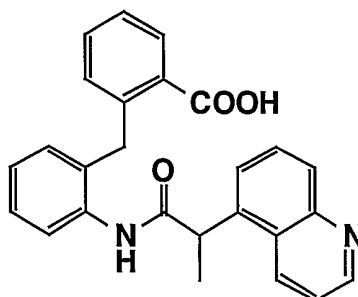


TLC : R_f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.41 (s, 1H), 7.79 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.00 (m, 13H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.80 (q,
10 J = 6.9 Hz, 1H), 2.60-2.40 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.30 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 2 (31)

2- [2- [2- (キノリン-5-イル) プロパノイルアミノ] フェニル]
メチル安息香酸



15

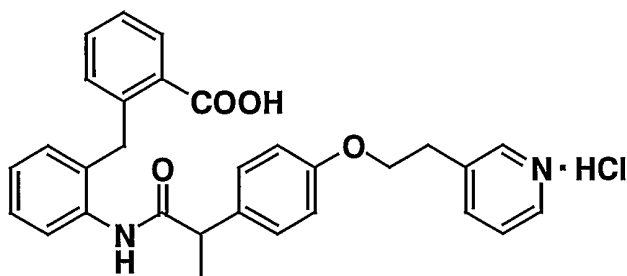
TLC : R_f 0.25 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 8.82 (dd, J = 4.2, 1.2 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.50 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.60 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

5

実施例 2 (3 2)

2 - [2 - [2 - [4 - [2 - (3 - ピリジル) エトキシ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸・塩酸塩



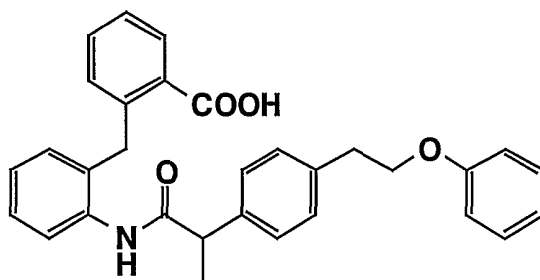
10 TLC : R_f 0.56 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.39 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.10 (m, 6H), 7.04 (m, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.77 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.20 (t, J

15 = 6.2 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 2 (3 3)

2 - [2 - [2 - [4 - (2 - フェノキシエチル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

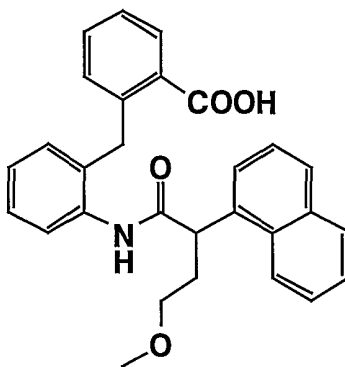


TLC : R f 0.15 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.99 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.95 (brd, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.30-7.21 (m, 4H), 7.15-7.02 (m, 6H), 6.98-9.83 (m, 4H), 4.21-4.08 (m, 4H), 3.61 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.01 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

実施例 2 (34)

2-[[2-[[4-メトキシ-2-(1-ナフチル)ブタノイルアミノ]フェ
ニル]メチル安息香酸



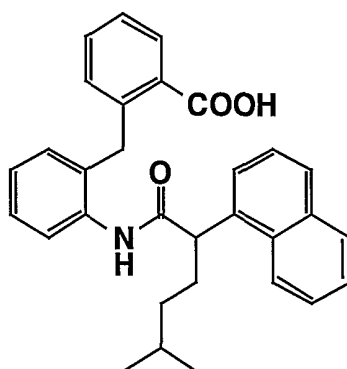
TLC : R f 0.51 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.69 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59-7.19 (m, 6H), 7.15 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.69 (dd, $J = 8.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 15.9$

Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)。

実施例 2 (35)

2- [2- [5-メチル-2-(1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェ
5 ニル] メチル安息香酸

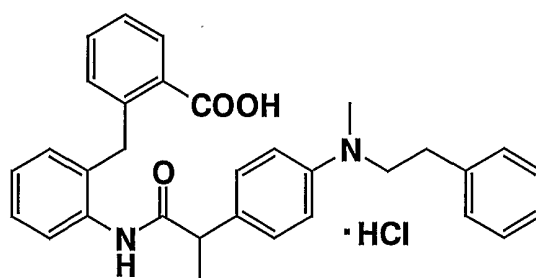


TLC: R_f 0.69 (クロロホルム:メタノール=10:1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.61 (bs, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34-7.12 (m, 5H), 7.02 (m, 2H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.28 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 6.9 Hz, 3H)。

実施例 2 (36)

15 2- [2- [2- [4- [N-メチル-N-(2-フェニルエチル) アミノ]
フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸・塩酸塩

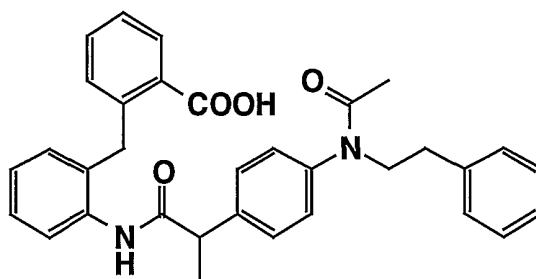


TLC : R f 0.35 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.80 (dd, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.46 (dd, 1H),
 7.34-7.09 (m, 9H), 7.04-6.97 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80
 5 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.74 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (37)

2 - [2 - [2 - [4 - [N - アセチル - N - (2 - フェニルエチル) アミ
 ノ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



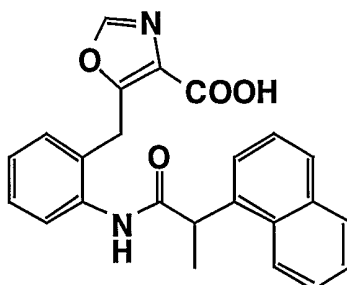
10

TLC : R f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.73 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J =
 7.5 Hz, 1H), 7.43-7.07 (m, 13H), 6.96 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 15.6 Hz,
 1H), 4.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.91 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 7.2 Hz, 1H),
 15 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (38)

5-〔2-〔2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ〕フェニル〕メチル
オキサゾール-4-カルボン酸



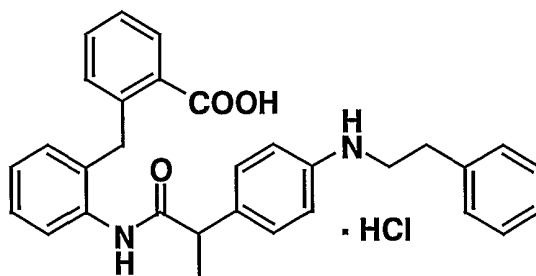
TLC : R_f 0.26 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ; .

- 5 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 13.1 (br, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 4H), 7.29 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

10

実施例 2 (39)

2-〔2-〔2-〔4-〔N-(2-フェニルエチル)アミノ〕フェニル〕
プロパノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸・塩酸塩

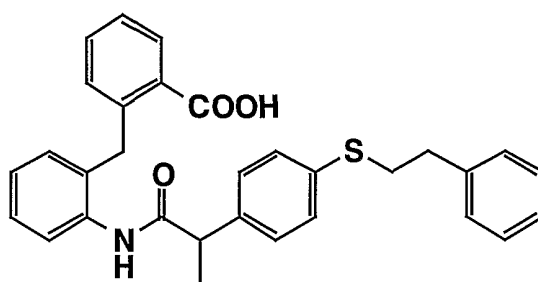


- 15 TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
NMR (300 MHz, CD₃OD) : δ 7.80 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.51-6.97 (m, 16H),
4.20 (s, 2H), 3.55 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 8.1 Hz,

2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (40)

2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルチオ) フェニル] プロパノイ
5 ルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

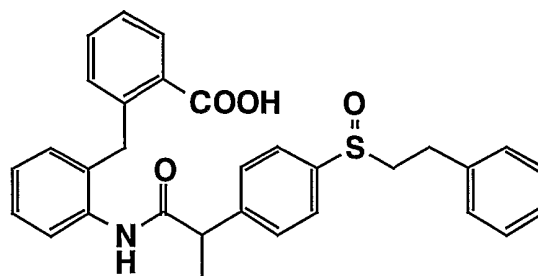


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.98-7.95 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.42-6.96 (m, 15H),
4.18 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.60 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.16-
10 3.07 (m, 2H), 2.92-2.84 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (41)

2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルスルフィニル) フェニル] プ
ロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



15

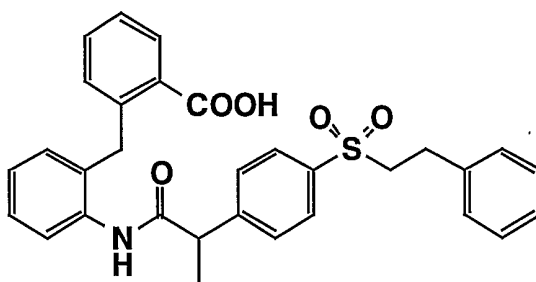
TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.59 (brs, 0.5H), 8.38 (brs, 0.5H), 8.07-8.02 (m, 1H),

7.93-7.91 (m, 1H), 7.48-6.93 (m, 15H), 4.25-4.12 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.09-2.88 (m, 4H), 1.38-1.33 (m, 3H)。

実施例 2 (4 2)

- 5 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルスルホニル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

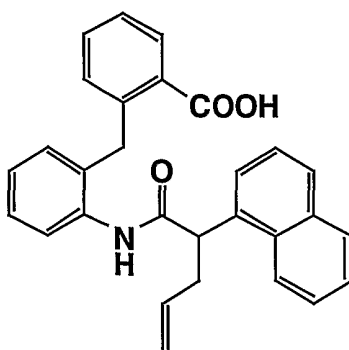


TLC : R_f 0.45 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

- NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.29 (m, 3H), 7.26-7.07 (m, 10H), 4.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.36-3.31 (m, 2H), 3.06-3.00 (m, 2H), 1.48 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

実施例 2 (4 3)

- 15 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ペンテノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



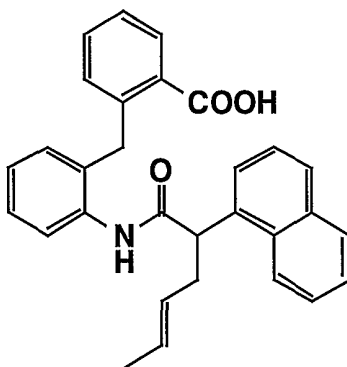
TLC : Rf 0.60 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.66 (s, 1H), 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.53-7.35 (m, 5H), 7.34-7.22 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.80 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 10.2, 1.8 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 9.0, 6.0 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (m, 1H)。

実施例 2 (44)

2 - [2 - [2 - (1 - ナフチル) - 4 - ヘキサノイルアミノ] フェニル]

10 メチル安息香酸



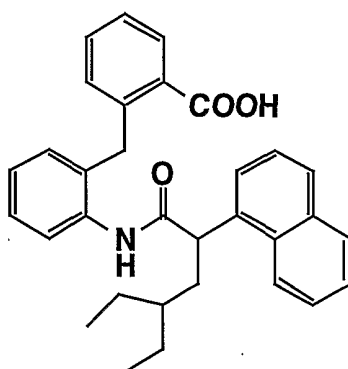
TLC : Rf 0.62 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.67 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64-7.21 (m, 7H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.93-6.81 (m, 2H), 5.50 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 8.7, 5.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 1.52 (d, J = 5.4 Hz, 3H)。

実施例 2 (45)

20 2 - [2 - [4 - エチル - 2 - (1 - ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェ

ニル] メチル安息香酸



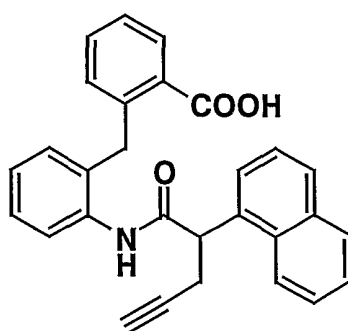
TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.63 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60-7.40 (m, 3H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.10 (m, 3H), 7.04 (m, 1H), 6.89-6.80 (m, 2H), 4.63 (dd, J = 9.0, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.61-1.12 (m, 6H), 0.77 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

実施例 2 (46)

2 - [2 - [2 - (1 - ナフチル) - 4 - ペンチノイルアミノ] フェニル]
メチル安息香酸

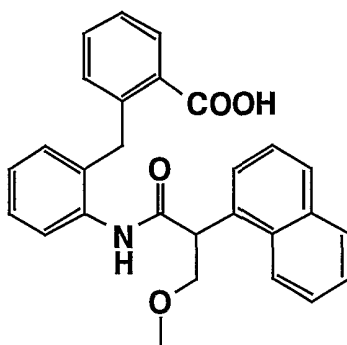


15 TLC : R_f 0.63 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.08 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.31-7.20 (m, 4H), 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.53 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 16.8, 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 2.76 (ddd, $J = 16.8, 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H)。

実施例 2 (47)

2 - [2 - [3 - メトキシ - 2 - (1 - ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



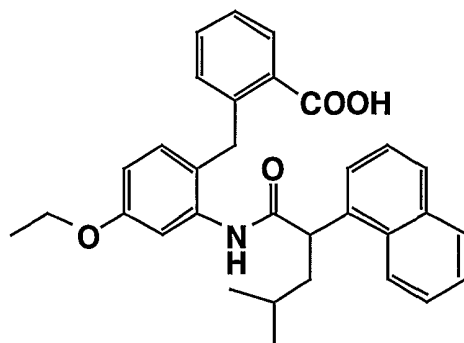
TLC : R_f 0.55 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) : δ 9.77 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.66-7.40 (m, 5H), 7.36-7.21 (m, 2H), 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.90 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.63 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H)。

実施例 2 (48)

2 - [4 - エトキシ - 2 - [4 - メチル - 2 - (1 - ナフチル) ペンタノイ

ルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



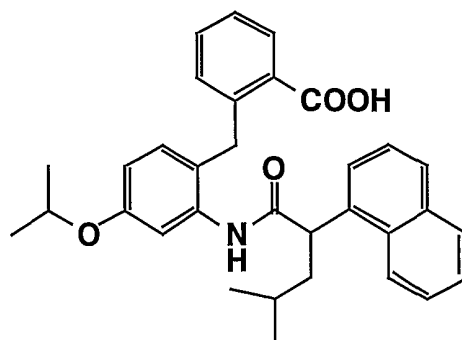
TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.59 (s, 1H), 8.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.69-7.43 (m, 4H), 7.33-7.21 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.30 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.62-1.40 (m, 2H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

10

実施例 2 (49)

2-[4-イソプロピルオキシ-2-[4-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸

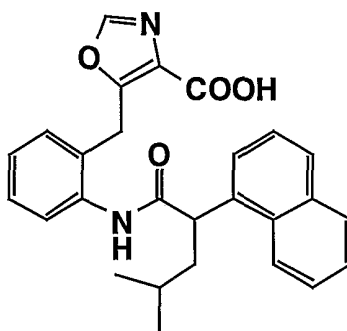


15 TLC : R_f 0.59 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 3H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.30-7.08 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 2.14 (m, 1H),
 5 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.94 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

実施例 2 (50)

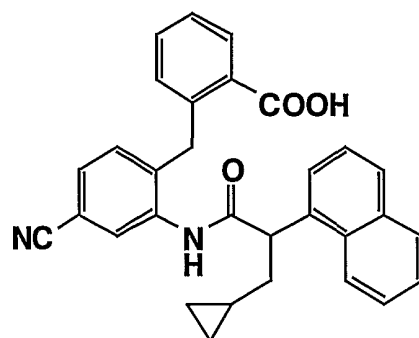
5 - [2 - [4 - メチル - 2 - (1 - ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェ
 10 ニル] メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸



TLC : R_f 0.40 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.89-7.65 (m, 4H), 7.60-7.40 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。
 15

実施例 2 (51)

2 - [4 - シアノ - 2 - [3 - シクロプロピル - 2 - (1 - ナフチル) プロ
 20 パノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

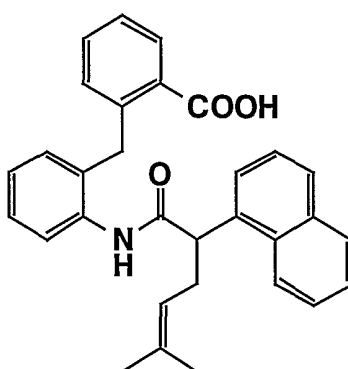


TLC : R_f 0.58 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.95 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.65-7.21 (m, 7H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.41 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 0.68 (m, 1H), 0.34 (m, 2H), 0.10 (m, 2H)。

実施例 2 (52)

2 - [2 - [5 - メチル - 2 - (1 - ナフチル) - 4 - ヘキセノイルアミノ]
10 フェニル] メチル安息香酸



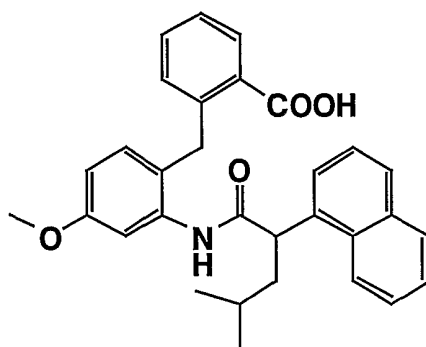
TLC : R_f 0.61 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.67 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.65-7.41 (m, 4H), 7.37-7.21 (m, 3H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.55 (m,

1H), 4.24 (s, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.55 (s, 6H)。

実施例 2 (53)

2- [4-メトキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸

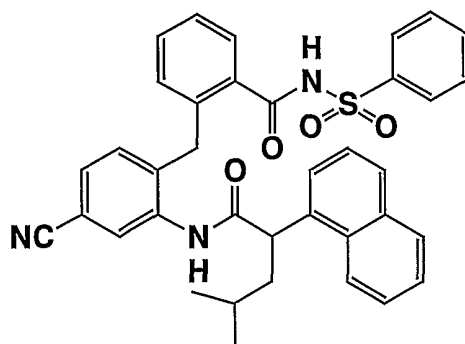


TLC : R_f 0.48 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 7.69-7.56 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 3H), 7.11 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.3 Hz, 3H)。

15 実施例 3

N- [2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチルベンゾイル] -フェニルスルホンアミド

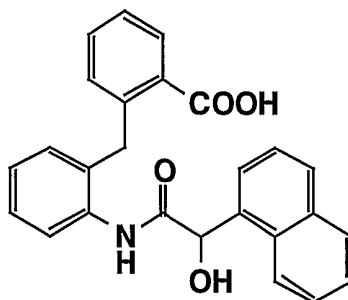


実施例 2 で製造した化合物 (200 mg) およびベンゼンスルホンアミド (132 mg) の塩化メチレン (1.5 ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド (121 mg) および 4-ジメチルアミノピリジン (15.4 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、希釈液を 1 N 塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：ヘキサン=3：2) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (27 mg) を得た。

- 10 TLC : R_f 0.42 (酢酸エチル：ヘキサン=2：1) ;
 NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.90 (bs, 1H), 8.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98-7.75 (m, 5H), 7.62-7.28 (m, 10H), 7.21-7.09 (m, 2H), 6.91 (bs, 1H), 6.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.00 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 6.0 Hz,
 15 3H)。

実施例 4

2-[2-[2-ヒドロキシ-2-(1-ナフチル)アセチルアミノ]フェニル]メチル安息香酸



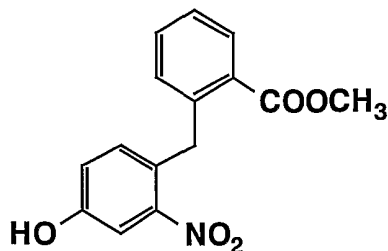
実施例 2 (25) で製造した化合物 (262 mg) のメタノール (3.0 ml) 溶液に、4 N 塩酸 / ジオキサン (2 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (141 mg) を得た。

TLC : R_f 0.59 (酢酸エチル) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.60 (brs, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 3H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53-7.33 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (brs, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 16.2 Hz, 1H)。

参考例 3

2 - (4 - ヒドロキシ - 2 - ニトロベンジル) 安息香酸メチルエステル



15

1 - ヨード - 4 - メトキシ - 2 - ニトロベンゼンを用いて、参考例 1 と同様の操作を行なって製造した 2 - (4 - メトキシ - 2 - ニトロベンジル) 安

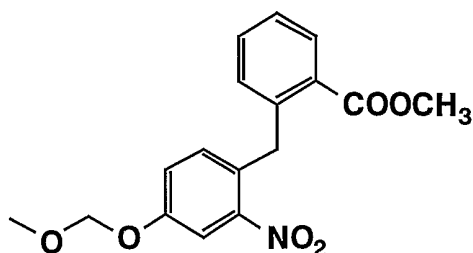
安息香酸メチルエステル (1.84 g) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に、 -78°C で 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 (18.3 ml) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、

5 硫酸 (3 ml) を加え、 60°C で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、希釈液を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (1.15 g) を得た。

- 10 TLC : R_f 0.34 (クロロホルム：メタノール = 10 : 1) ;
 NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.97 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 5.63 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

15 参考例 4

2- (4-メトキシメトキシ-2-ニトロベンジル) 安息香酸メチルエステル



- 参考例 3 で製造した化合物 (870 mg) の塩化メチレン (15 ml) 溶
- 20 液に、 0°C で N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.04 ml) およびメトキシメトキシクロリド (364 μ l) を加え、5 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、希釈液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和

食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物（1.00 g）を得た。

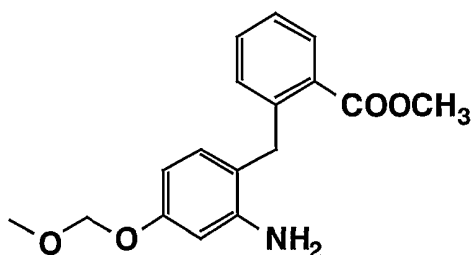
TLC : R_f 0.88 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.96 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.46-7.32 (m, 3H),

5 7.09-6.92 (m, 3H), 5.15 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.45 (s, 3H)。

参考例 5

2 - (4 - メトキシメトキシ - 2 - アミノベンジル) 安息香酸メチルエステル



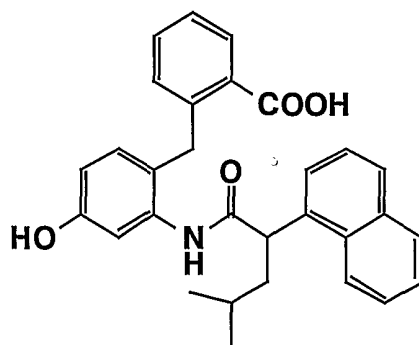
10

参考例 4 で製造で製造した化合物のメタノール（10 ml）溶液に、10 % パラジウム炭素（100 mg）を加え、水素雰囲気下で 4 時間攪拌した。反応溶液をセライト（商品名）ろ過し、ろ液を濃縮して、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

15 TLC : R_f 0.53 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) 。

実施例 5

2 - [4 - ヒドロキシ - 2 - [4 - メチル - 2 - (1 - ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸



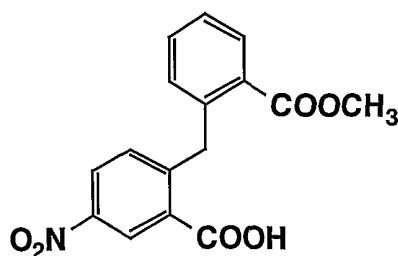
参考例 5 で製造した化合物および 4-メチル-2-(1-ナフチル)バレルクロリドを用いて、実施例 1 → 実施例 4 → 実施例 2 と同様の操作を行なって、以下の物性値を有する標題化合物を得た。

5 TLC : R_f 0.46 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, d₆-DMSO) : δ 9.46 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.60-7.37 (m, 4H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80-6.71 (m, 2H), 6.46 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.20 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.51-1.30 (m, 2H), 0.90 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.78 (d, J = 6.0 Hz, 3H)。

参考例 6

2-(2-メトキシカルボニルベンジル)-5-ニトロ安息香酸



15

5-ニトロ-2-ヨード安息香酸 t-ブチルエステルを用いて、参考例 1 と同様に操作して得られた 2-(2-メトキシカルボニルベンジル)-4-

ニトロ安息香酸 *t*-ブチルエステル (4.5 g) のトリフルオロ酢酸 (5 ml) およびアニソール (2 ml) 溶液を 50 °C で 3 時間攪拌した。反応溶液から溶媒を留去し、粗結晶を得た。粗結晶を *n*-ヘキサン/エーテルで再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.3 g) を得た。

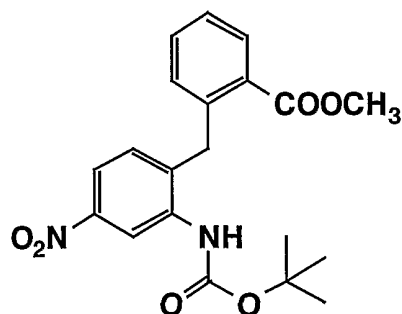
5 TLC : R_f 0.30 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dt, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.80 (s, 3H)。

10

参考例 7

2- (2-*t*-ブトキシカルボニルアミノ-4-ニトロベンジル) 安息香酸メチルエステル



15 参考例 6 で製造した化合物 (3.2 g) の *t*-ブタノール (34 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、トリエチルアミン (1.4 ml) およびジフェニルホスホリルアジド (2.3 ml) を加えて、3 時間加熱還流した。反応溶液をろ過し、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 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 8 : 1) で精製して、以下の物性値を有する標題化合物 (3.4 g)

20 を得た。

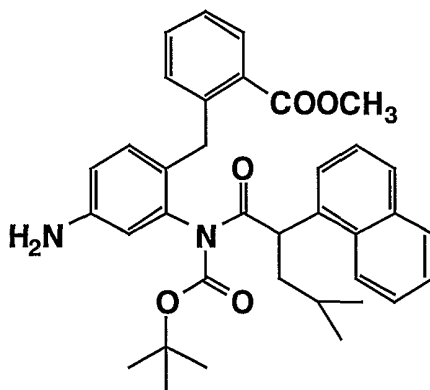
TLC : R_f 0.44 (*n*-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.5, 2.4$ Hz, 1H), 7.76 (bs, 1H), 7.45 (dt, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.34 (dt, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

5

参考例 8

2-〔4-アミノ-2-〔N-〔4-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタノイル〕-N-tert-ブトキシカルボニルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸メチルエステル



10

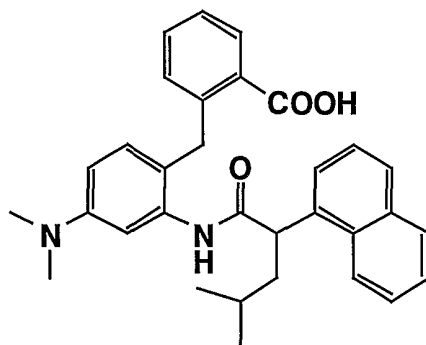
参考例 7 で製造した化合物 (2.65 g) および 4-メチル-2-(1-ナフチル)バレリルクロリド (2.68 g) を用いて、実施例 1 → 参考例 5 と同様の操作を行なって、以下の物性値を有する標題化合物 (3.4 g) を得た。

TLC : R_f 0.32 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1) ;

15 NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.99 (m, 1H), 7.97-7.18 (m, 8H), 7.10 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.61 (m, 1H), 4.10 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.74-1.41 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)。

20 実施例 6

2-〔4-ジメチルアミノ-2-〔4-メチル-2-(1-ナフチル)ペン
タノイルアミノ〕フェニル〕メチル安息香酸



参考例8で製造した化合物（250mg）、35%ホルムアルデヒド水溶
液（0.37ml）および酢酸（32μl）をアセトニトリル（1.2ml）に溶解
し、水素化シアノホウ素ナトリウム（81mg）を加え、室温で15分間攪
拌した。反応溶液をエーテル抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄
し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をメタノールに溶解し、4N
塩酸/ジオキサン（3ml）を加え、室温で1時間攪拌し、反応溶液を濃縮
した。残渣をメタノール（3ml）およびTHF（3ml）に溶解し、2N
水酸化ナトリウム水溶液（3ml）を加え、一晩攪拌した。反応溶液を酢酸
エチルで希釈し、希釈液を1N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナ
トリウムで乾燥後、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）で精製して、以下の物性値を有す
る標題化合物（85mg）を得た。

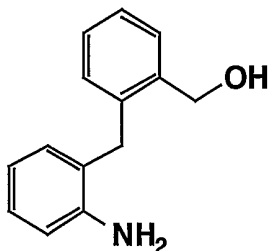
TLC：Rf 0.32（クロロホルム：メタノール＝10：1）；

NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 8.03（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.85-7.07（m, 11H）, 6.90
（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 6.78（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 6.44（d, J = 7.2 Hz, 1H）, 4.32（t, J =
7.2 Hz, 1H）, 3.97（d, J = 17.1 Hz, 1H）, 3.78（d, J = 17.1 Hz, 1H）, 2.94（s, 6H）,
2.13（m, 1H）, 1.73（m, 1H）, 1.57（m, 1H）, 0.93（d, J = 6.3 Hz, 3H）, 0.87（d, J =

6.3 Hz, 3H)。

参考例 9

2- (2-アミノベンジル) ベンジルアルコール



5

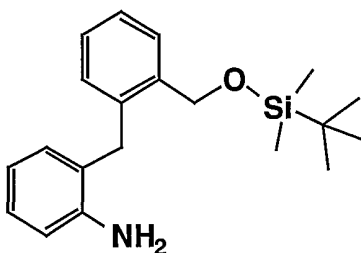
1-ニトロ-2-ヨードベンゼンを用いて、参考例1→参考例2と同様の操作を行なって製造した2- (2-アミノベンジル) 安息香酸メチルエステル (400 mg) のTHF (5.5 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (157 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和硫酸ナトリウムを加え、1時間攪拌し、塩を沈殿させた。溶液をセライト (商品名) ろ過し、ろ液を濃縮した。粗結晶を酢酸エチル/n-ヘキサン混合溶媒で再結晶して、以下の物性値を有する標題化合物 (291 mg) を得た。

TLC: R_f 0.29 (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.40 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H),
15 6.95 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.98 (s, 2H)。

参考例 10

2- [2- (t-ブチルジメチルシリルオキシメチル) ベンジル] アニリン



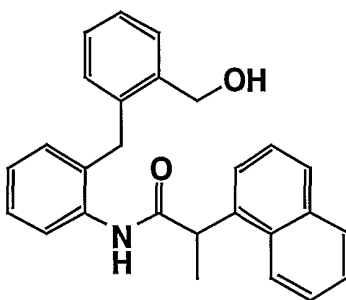
参考例 9 で製造した化合物 (290 mg) の DMF (4.5 ml) 溶液に、0℃
 で *t*-ブチルジメチルシリルクロリド (225 mg) およびイミダゾール (1
 85 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、
 希釈液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウムおよび飽和食塩水で洗浄し、硫
 5 酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ィー (n-ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1) で精製して、以下の物性値を有
 する標題化合物 (400 mg) を得た。

TLC : R_f 0.89 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 1) ;

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.42 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.24-7.06 (m, 3H),
 10 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.73 (dt, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz,
 1H), 4.76 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 0.94 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。

実施例 7

2- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル
 15 ベンジルアルコール



参考例 10 で製造した化合物 (400 mg) の塩化メチレン (6 ml) 溶
 液に、室温で 2- (1-ナフチル) プロピオニルクロリド (400 mg) お
 よびピリジン (198 μl) を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸
 20 エチルで希釈し、希釈液を 1 N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および
 飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲ

ルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製し、オイルを得た。

このオイルのTHF（3.6m l）溶液に、1 Mフッ化テトラブチルアンモニウム（2.19m l；THF溶液）を加え、室温で一晩攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、希釈液を1 N塩酸、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して、以下の物性値を有する標題化合物（400mg）を得た。

TLC：R_f 0.48（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）；

10 NMR（300 MHz, CDCl₃）：δ 8.04-7.70（m, 3H）, 7.54-7.46（m, 2H）, 7.36-6.94（m, 10H）, 6.66（d, J=7.8Hz, 1H）, 4.34（q, J=7.2 Hz, 1H）, 4.25（bs, 2H）, 3.55（s, 2H）, 1.64（d, J=7.2Hz, 3H）。

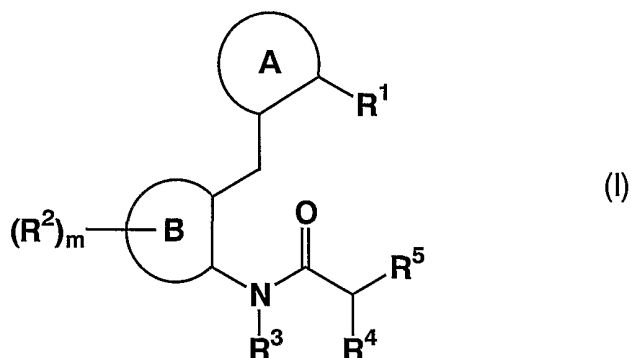
製剤例 1

15 以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に5mgの活性成分を含有する錠剤100錠を得た。

・ 2- [2- [2-（4-ベンジルオキシフェニル）プロパノイルアミノ]フェニル] メチル安息香酸	 500mg
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム（崩壊剤）	 200mg
20 ・ ステアリン酸マグネシウム（潤滑剤）	 100g
・ 微結晶セルロース	 9.2g

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



- 5 (式中、 R^1 は COOH 、 COOR^6 、 CH_2OH 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^7$ または CONR^8R^9 基を表わし、
 R^6 はC 1～6アルキル、(C 1～4アルキレン)－ R^{16} 基を表わし、
 R^7 は、(1) C 1～4アルキル、または(2) 1～2個の、C 1～4アルキル、C
 1～4アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、
 10 もしくは無置換の(2-1) C 6～12の単環あるいは二環の炭素環基または(2-
 2)少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ
 原子を含有する5～15員の単環あるいは二環の複素環基、または(3)前記の
 置換もしくは無置換の炭素環または複素環が置換したC 1～4アルキル基を
 表わし、
 15 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表
 わし、
 R^{16} は水酸基、C 1～4アルコキシ、 COOH 、C 1～4アルコキシカルボ
 ニル、 CONR^8R^9 基を表わし、
 AはC 5～6の単環炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子ま
 20 たは硫黄原子から選ばれるヘテロ原子含有する5～6員の単環複素環を表わ

し、この単環炭素環および単環複素環はC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノおよびニトロ基から選ばれる基 1～2 個によって置換されていてもよく、

R²はC 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～
5 6アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノ、水酸基、ニトロ、NR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹、または-S(O)_x-C 1～4アルキル基を表わし、

mは0、1または2を表わし、mが2のとき、2個のR²は同一でも異なってもよく、

10 R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

xは0、1または2を表わし、

BはC 5～7の単環炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～7員の単環複素環を表

15 わし、

R³は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R⁴は(1) C 1～8アルキル、(2) C 2～8アルケニル、(3) C 2～8アルキニル、(4) C 3～6シクロアルキル、(5)水酸基、(6) C 1～6アルコキシ、(7) C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、または(8)ハロゲン原子、水酸基、

20 C 1～6アルコキシ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、フェニルおよびC 3～6シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

R⁵は1～2個のR¹²で置換されているか、もしくは無置換のC 5～10の単環または二環の炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または
25 硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環を表わし、

- R^{12} はC 1～6 アルキル、C 1～6 アルコキシ、ハロゲン原子、 CF_3 、シアノ、C 1～4 アルコキシ (C 1～4) アルキル、フェニル、フェニル (C 1～6) アルキル、 $-(C 1～4 \text{ アルキレン})_y-G-(C 1～8 \text{ アルキレン})_z-R^{13}$ 基、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニルを表わし、 R^{12} が2個
- 5 のとき、それらは同一でも異なってもよく、
 y は0または1を表わし、
 z は0または1を表わし、
 R^{13} はフェニルまたはピリジル基を表わし、
 G は酸素原子、 $S(O)_t$ または NR^{14} 基を表わし、
- 10 t は0、1または2を表わし、
 R^{14} は水素原子、C 1～4 アルキル、またはアセチル基を表わす。)で示される安息香酸誘導体化合物またはその非毒性塩を含有する、プロスタグランジン E_2 受容体サブタイプ EP_3 拮抗剤。
- 15 2. 化合物が
- (1) 2-[4-シアノ-2-[4-メチル-2-(1-ナフチル)ペンタノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (2) 2-[2-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 20 (3) 2-[2-[2-(3-ベンジルオキシフェニル)プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (4) 2-[2-[2-(1-ナフチル)ブタノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (5) 2-[2-[2-(1-ナフチル)ペンタノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 25 (6) 2-[2-[3-メチル-2-(1-ナフチル)ブタノイルアミノ]フ

- エニル] メチル安息香酸、
- (7) 2- [2- [2- (1, 1'-ビフェニル-2-イル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (8) 2- [2- [2- (1, 1'-ビフェニル-3-イル) プロパノイルア
- 5 ミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (9) 2- [2- [2- (4-フェノキシフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (10) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエトキシ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (11) 2- [2- [2- [4- (3-フェニルプロポキシ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (12) 2- [2- [2- メトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (13) 2- [2- [2- (4-イソブチルフェニル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 15 (14) 2- [2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (15) 2- [2- [2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (16) 2- [2- [2- [4- (4-フェニルブトキシ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (17) 2- [2- [2 (R) - (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (18) 2- [2- [2 (S) - (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 25 (19) 2- [2- [2- エトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フ

- フェニル] メチル安息香酸、
- (20) 2- [2- [2- (1-ナフチル) ヘプタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (21) 2- [2- [4, 4-ジメチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 5 (22) 2- [2- [2- [4- (3-フェニルプロピル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (23) 2- [2- [2- (キノリン-5-イル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (24) 2- [2- [2- [4- [2- (3-ピリジル) エトキシ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (25) 2- [2- [2- [4- (2-フェノキシエチル) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (26) 2- [2- [4-メトキシ-2- (1-ナフチル) ブタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 15 (27) 2- [2- [5-メチル-2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (28) 5- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチルオキサゾール-4-カルボン酸、
- 20 (29) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルチオ) フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (30) 2- [2- [3-メトキシ-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (31) 2- [4-エトキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 25 (32) 2- [4-イソプロピルオキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル

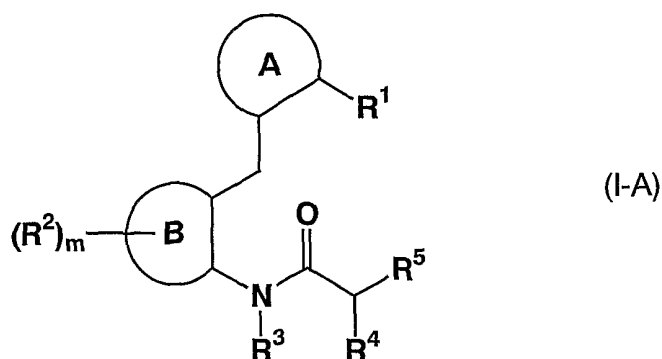
- ル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (33) 5- [2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ]
フェニル] メチルオキサゾール-4-カルボン酸、
- (34) 2- [4-メトキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタ
5 ノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (35) 2- [2- [2- [4- (2-チエニル) カルボニルフェニル] プロパ
ノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (36) 2- [2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) プロパノイル
アミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (37) 2- [2- [2-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) アセチルアミ
ノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (38) 2- [2- [2- (4-ベンゾイルフェニル) プロパノイルアミノ] フ
ェニル] メチル安息香酸、
- (39) 2- [2- [3-フェニル-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ]
15 フェニル] メチル安息香酸、
- (40) 2- [2- [2-メトキシメトキシ-2- (1-ナフチル) アセチルア
ミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (41) 2- [2- [3-シクロブチル-2- (1-ナフチル) プロパノイルア
ミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 20 (42) 2- [2- [2- (4-ベンジルオキシメチルフェニル) プロパノイル
アミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (43) 2- [2- [2- [4- [N-メチル-N- (2-フェニルエチル) ア
ミノ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (44) 2- [2- [2- [4- [N-アセチル-N- (2-フェニルエチル)
25 アミノ] フェニル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (45) 2- [2- [2- [4- [N- (2-フェニルエチル) アミノ] フェニ

- ル] プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (46) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルスルフィニル) フェニル]
プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (47) 2- [2- [2- [4- (2-フェニルエチルスルホニル) フェニル]
5 プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (48) 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ペンテノイルアミノ] フェニ
ル] メチル安息香酸、
- (49) 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ヘキセノイルアミノ] フェニ
ル] メチル安息香酸、
- 10 (50) 2- [2- [4-エチル-2- (1-ナフチル) ヘキサノイルアミノ]
フェニル] メチル安息香酸、
- (51) 2- [2- [2- (1-ナフチル) -4-ペンチノイルアミノ] フェニ
ル] メチル安息香酸、
- (52) 2- [4-シアノ-2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル)
15 プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (53) 2- [2- [5-メチル-2- (1-ナフチル) -4-ヘキセノイルア
ミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (54) N- [2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペ
ンタノイルアミノ] フェニル] メチルベンゾイル] -フェニルスルホンアミ
20 ド、
- (55) 2- [2- [2-ヒドロキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ]
フェニル] メチル安息香酸、
- (56) 2- [4-ヒドロキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペン
タノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 25 (57) 2- [4-ジメチルアミノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル)
ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、または

(58) 2- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチルベンジルアルコールである請求の範囲1の拮抗剤。

3. 請求の範囲1記載の一般式 (I) で示される安息香酸誘導体化合物または
- 5 はその非毒性塩を有効成分として含有する疼痛 (癌性、骨折時、手術後、抜歯後)、アロディニア、ハイパーアルゲシア、掻痒、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、アレルギー性結膜炎、透析時の種々の症状、喘息、鼻炎、くしゃみ、頻尿、神経因性膀胱、排尿障害、射精障害、解熱、全身性炎症反応、学習障害、アルツハイマー、ガン (癌形成、増殖、転移)、網膜症、
- 10 赤斑、熱傷、火傷、ステロイド焼け、腎不全、腎症、急性腎炎、慢性腎炎、血液電解質異常、切迫早産、切迫流産、月経過多、月経困難症、子宮内膜症、月経前症候群、生殖障害、ストレス、不安、鬱、心身症、精神障害、血栓症、塞栓症、一過性虚血発作、脳梗塞、アテローム、臓器移植、心筋梗塞、心不全、高血圧、動脈硬化、循環障害とこれに伴う潰瘍、神経障害、血管性痴呆、
- 15 浮腫、種々の関節炎、リウマチ、下痢、便秘、胆汁排泄障害、潰瘍性大腸炎、クローン病の予防および/または治療剤。

4. 一般式 (I-A)



- 20 (式中、 R^1 は COOH 、 COOR^6 、 CH_2OH 、 $\text{CONHSO}_2\text{R}^7$ または

CONR⁸R⁹基を表わし、

R⁶はC 1～6アルキル、(C 1～4アルキレン)－R¹⁶基を表わし、

R⁷は、(1) C 1～4アルキル、または(2) 1～2個の、C 1～4アルキル、C 1～4アルコキシおよびハロゲン原子から選ばれる基で置換されているか、

- 5 もしくは無置換の(2-1) C 6～12の単環あるいは二環の炭素環基または(2-2)少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～15員の単環あるいは二環の複素環基、または(3)前記の置換もしくは無置換の炭素環または複素環が置換したC 1～4アルキル基を表わし、

- 10 R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R¹⁶は水酸基、C 1～4アルコキシ、COOH、C 1～4アルコキシカルボニル、CONR⁸R⁹基を表わし、

- AはC 5～6の単環炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子含有する5～6員の単環複素環を表わし、この単環炭素環および単環複素環はC 1～4アルキル、C 1～4アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノおよびニトロ基から選ばれる基1～2個によって置換されていてもよく、

- 20 R²はC 1～6アルキル、C 2～6アルケニル、C 2～6アルキニル、C 1～6アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノ、水酸基、ニトロ、NR¹⁰R¹¹、CONR¹⁰R¹¹、－SO₂NR¹⁰R¹¹、または－S(O)_x－C 1～4アルキル基を表わし、

mは0、1または2を表わし、mが2のとき、2個のR²は同一でも異なってもよく、

- 25 R¹⁰およびR¹¹はそれぞれ独立して、水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

xは0、1または2を表わし、

BはC 5～7の単環炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～7員の単環複素環を表わし、

5 R³は水素原子またはC 1～4アルキル基を表わし、

R⁴は(1) C 1～8アルキル、(2) C 2～8アルケニル、(3) C 2～8アルキニル、(4) C 3～6シクロアルキル、(5)水酸基、(6) C 1～6アルコキシ、(7) C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、または(8)ハロゲン原子、水酸基、C 1～6アルコキシ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルコキシ、フェニルおよびC 3～6シクロアルキル基から選ばれる1～2個の基で置換されたC 1～8アルキル基を表わし、

10 R⁵は1～2個のR¹²で置換されているか、もしくは無置換のC 5～10の単環または二環の炭素環、または少なくとも1個の窒素原子、酸素原子または硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含有する5～10員の単環または二環の複素環を表わし、

R¹²はC 1～6アルキル、C 1～6アルコキシ、ハロゲン原子、CF₃、シアノ、C 1～4アルコキシ (C 1～4) アルキル、フェニル、フェニル (C 1～6) アルキル、 $-(C 1 \sim 4 \text{ アルキレン})_y-G-(C 1 \sim 8 \text{ アルキレン})_z-R^{13}$ 基、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニルを表わし、R¹²が2個

20 のとき、それらは同一でも異なってもよく、

yは0または1を表わし、

zは0または1を表わし、

R¹³はフェニルまたはピリジル基を表わし、

Gは酸素原子、S (O)_tまたはNR¹⁴基を表わし、

25 tは0、1または2を表わし、

R¹⁴は水素原子、C 1～4アルキル、またはアセチル基を表わす。

- ただし、 R^1 、 R^2 、 R^4 および R^{12} の少なくとも1つは以下の基を表わす：
- R^1 は $\text{COO}-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-R^{16}$ 、 CH_2OH 、または CONH
 SO_2R^7 基、
- R^2 は $\text{C}2\sim6\text{アルケニル}$ 、 $\text{C}2\sim6\text{アルキニル}$ 、水酸基、 $\text{NR}^{10}R^{11}$ 、 C
 5 $\text{ONR}^{10}R^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{10}R^{11}$ 、または $-\text{S}(\text{O})_x-\text{C}1\sim4\text{アルキル}$
 基、
- R^4 は(1) $\text{C}6\sim8\text{アルキル}$ 、(2) $\text{C}2\sim8\text{アルケニル}$ 、(3) $\text{C}2\sim8\text{アルキニル}$ 、
 (4) $\text{C}3\sim6\text{シクロアルキル}$ 、(5)水酸基、(6) $\text{C}1\sim4\text{アルコキシ}(\text{C}$
 $1\sim4)\text{アルコキシ}$ 、または(7)ハロゲン原子、水酸基、 $\text{C}1\sim6\text{アルコキシ}$ 、
 10 $\text{C}1\sim4\text{アルコキシ}(\text{C}1\sim4)\text{アルコキシ}$ 、フェニルおよび $\text{C}3\sim6\text{シク}$
 ロアルキル 基から選ばれる1～2個の基で置換された $\text{C}1\sim8\text{アルキル}$ 基、
 R^{12} は $-(\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{G}-(\text{C}1\sim8\text{アルキレン})-R^{13}$ 、 $-($
 $\text{C}1\sim4\text{アルキレン})-\text{G}^1-R^{13}$ 、 $-\text{G}^1-(\text{C}1\sim8\text{アルキレン})-R^{13}$ 、
 $-\text{NR}^{14}-R^{13}$ 、ベンゾイル、またはチオフェンカルボニル基、
 15 G^1 は $\text{S}(\text{O})_t$ または NR^{14} である。)で示される安息香酸誘導体化合物ま
 たはその非毒性塩。

5. 化合物が

- (1) $2-[2-[2-[4-(2\text{-チエニル})\text{カルボニルフェニル}]\text{プロパ}$
 20 $\text{ノイルアミノ}]\text{フェニル}]\text{メチル安息香酸}$ 、
- (2) $2-[2-[3\text{-シクロプロピル}-2-(1\text{-ナフチル})\text{プロパノイル}$
 $\text{アミノ}]\text{フェニル}]\text{メチル安息香酸}$ 、
- (3) $2-[2-[2\text{-シクロプロピル}-2-(1\text{-ナフチル})\text{アセチルアミ}$
 $\text{ノ}]\text{フェニル}]\text{メチル安息香酸}$ 、
- 25 (4) $2-[2-[2-(4\text{-ベンゾイルフェニル})\text{プロパノイルアミノ}]\text{フ}$
 $\text{ェニル}]\text{メチル安息香酸}$ 、

- (5) 2-[2-[3-フェニル-2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (6) 2-[2-[2-メトキシメトキシ-2-(1-ナフチル)アセチルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 5 (7) 2-[2-[3-シクロブチル-2-(1-ナフチル)プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (8) 2-[2-[2-(4-ベンジルオキシメチルフェニル)プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (9) 2-[2-[2-[4-[N-メチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 10 (10) 2-[2-[2-[4-[N-アセチル-N-(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (11) 2-[2-[2-[4-[N-(2-フェニルエチル)アミノ]フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 15 (12) 2-[2-[2-[4-(2-フェニルエチルスルフィニル)フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (13) 2-[2-[2-[4-(2-フェニルエチルスルホニル)フェニル]プロパノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (14) 2-[2-[2-(1-ナフチル)-4-ペンチノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 20 (15) 2-[2-[2-(1-ナフチル)-4-ヘキセノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- (16) 2-[2-[4-エチル-2-(1-ナフチル)ヘキサノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、
- 25 (17) 2-[2-[2-(1-ナフチル)-4-ペンチノイルアミノ]フェニル]メチル安息香酸、

- (18) 2- [4-シアノ-2- [3-シクロプロピル-2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (19) 2- [2- [5-メチル-2- (1-ナフチル) -4-ヘキセノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 5 (20) N- [2- [4-シアノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチルベンゾイル] -フェニルスルホンアミド、
- (21) 2- [2- [2-ヒドロキシ-2- (1-ナフチル) アセチルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- 10 (22) 2- [4-ヒドロキシ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、
- (23) 2- [4-ジメチルアミノ-2- [4-メチル-2- (1-ナフチル) ペンタノイルアミノ] フェニル] メチル安息香酸、または
- (24) 2- [2- [2- (1-ナフチル) プロパノイルアミノ] フェニル] メチルベンジルアルコールである請求の範囲4に記載の安息香酸誘導体化合物
- 15 またはその非毒性塩。

6. 請求の範囲4記載の一般式 (I-A) で示される安息香酸誘導体化合物
- またはその非毒性塩を有効成分として含有するプロスタグランジン E_2 受容
- 20 体サブタイプ EP_4 拮抗剤。

7. 請求の範囲4記載の一般式 (I-A) で示される安息香酸誘導体化合物
- またはその非毒性塩を有効成分として含有する骨疾患 (骨粗鬆症、関節リウ
- ーマチ、変形性関節症、骨形成異常)、ガン (ガン形成、ガン増殖、ガンの
- 25 臓器転移、ガンの骨転移、ガンの骨転移に伴う高カルシウム血症)、全身性
- 肉芽腫、免疫疾患 (筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、シェーグレン症候

- 群、全身性エリトマトーデス、A I D S）、アレルギー（アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、接触性皮膚炎、乾癬）、アトピー（アトピー性皮膚炎）、喘息、歯槽膿漏、歯肉炎、歯周病、神経細胞死、アルツハイマー、肺傷害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、心筋虚血、川崎病、熱傷、潰瘍性
- 5 大腸炎、クローン病、多臓器不全、睡眠異常、血小板凝集の疾患の予防および／または治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07105

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/55, 235/38, 237/20, 237/22, 255/60, 311/51, 317/44, 323/62, C07D215/12, 213/30, 333/22, C07D263/34, 261/18, A61K31/277, 31/192, 31/18, 31/167, 31/47, 31/4406, 31/381, 31/421, 31/44, 31/42,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/55, 235/38, 237/20, 237/22, 255/60, 311/51, 317/44, 323/62, C07D215/12, 213/30, 333/22, C07D263/34, 261/18, A61K31/277, 31/192, 31/18, 31/167, 31/47, 31/4406, 31/381, 31/421, 31/44, 31/42,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN) , REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-86657 A (Teikoku Hormone Mfg. Co., Ltd.), 28 March, 2000 (28.03.00) (Family: none)	1~7
EX	WO 01/62708 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 30 August, 2001 (30.08.01) (Family: none)	1~7

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
30 November, 2001 (30.11.01)

Date of mailing of the international search report
11 December, 2001 (11.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/07105

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

A61P43/00, 19/00, 19/10, 19/02, 29/00, 35/00, 35/04, 37/06, 25/00, 21/02, 17/00, 37/08, 27/02, 27/16, A61P11/06, 1/02, 25/02, 25/28, 11/00, 1/16, 13/12, 9/10, 1/04, 25/20, 7/02

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P43/00, 19/00, 19/10, 19/02, 29/00, 35/00, 35/04, 37/06, 25/00, 21/02, 17/00, 37/08, 27/02, 27/16, A61P11/06, 1/02, 25/02, 25/28, 11/00, 1/16, 13/12, 9/10, 1/04, 25/20, 7/02

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C233/55, 235/38, 237/20, 237/22, 255/60, 311/51, 317/44, 323/62, C07D215/12, 213/30, 333/22, C07D263/34, 261/18, A61K31/277, 31/192, 31/18, 31/167, 31/47, 31/4406, 31/381, 31/421, 31/44, 31/42, A61P43/00, 19/00, 19/10, 19/02, 29/00, 35/00, 35/04, 37/06, 25/00, 21/02, 17/00, 37/08, 27/02, 27/16,		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07C233/55, 235/38, 237/20, 237/22, 255/60, 311/51, 317/44, 323/62, C07D215/12, 213/30, 333/22, C07D263/34, 261/18, A61K31/277, 31/192, 31/18, 31/167, 31/47, 31/4406, 31/381, 31/421, 31/44, 31/42, A61P43/00, 19/00, 19/10, 19/02, 29/00, 35/00, 35/04, 37/06, 25/00, 21/02, 17/00, 37/08, 27/02, 27/16,		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-86657 A (帝国臓器製薬株式会社) 28. 3月. 2000 (28. 03. 00) (ファミリーなし)	1 ~ 7
EX	WO 01/62708 A1 (小野薬品工業株式会社) 30. 8月. 2001 (30. 08. 01) (ファミリーなし)	1 ~ 7
☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 30. 11. 01	国際調査報告の発送日 11. 12. 01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 本堂 裕司	4 H 9049
電話番号 03-3581-1101 内線 3443		

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61P11/06, 1/02, 25/02, 25/28, 11/00, 1/16, 13/12, 9/10, 1/04, 25/20, 7/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））の続き

A61P11/06, 1/02, 25/02, 25/28, 11/00, 1/16, 13/12, 9/10, 1/04, 25/20, 7/02