

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4430941号
(P4430941)

(45) 発行日 平成22年3月10日 (2010. 3. 10)

(24) 登録日 平成21年12月25日 (2009. 12. 25)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 205/04 (2006. 01)

C O 7 D 205/04 C S P

C O 7 D 207/08 (2006. 01)

C O 7 D 207/08

C O 7 D 207/16 (2006. 01)

C O 7 D 207/16

C O 7 D 403/04 (2006. 01)

C O 7 D 403/04

C O 7 D 403/12 (2006. 01)

C O 7 D 403/12

請求項の数 28 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-562129 (P2003-562129)
 (86) (22) 出願日 平成15年1月15日 (2003. 1. 15)
 (65) 公表番号 特表2005-515259 (P2005-515259A)
 (43) 公表日 平成17年5月26日 (2005. 5. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/001196
 (87) 国際公開番号 W02003/062252
 (87) 国際公開日 平成15年7月31日 (2003. 7. 31)
 審査請求日 平成17年11月1日 (2005. 11. 1)
 (31) 優先権主張番号 60/350, 000
 (32) 優先日 平成14年1月18日 (2002. 1. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 390023526
 メルク エンド カムパニー インコーポ
 レーテッド
 MERCK & COMPANY INC
 O P O R A T E D
 アメリカ合衆国、ニュージャージー、ロー
 ウエイ、イースト リンカーン アヴェニ
 ュー 1 2 6
 (74) 代理人 100062007
 弁理士 川口 義雄
 (74) 代理人 100113332
 弁理士 一入 章夫
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠

最終頁に続く

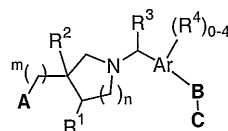
(54) 【発明の名称】 E d g 受容体作動薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I によって表される化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物。

【化 1】



I

〔式中、

A r はフェニルまたはナフチルであり；

m = 0 または 1 であり；

n = 0 または 1 であり；

A は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{PO}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})\text{OH}$ および 1 H-テトラゾール-5-イルからなる群から選択され；

R^1 および R^2 はそれぞれ独立に、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ および 1 ~ 最大数の置換可能な位置でハロによって置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

R^3 は、水素および 1 ～ 最大数の置換可能な位置でハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される置換基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から選択され；その C_{1-4} アルキルおよびアルコキシは、1 ～ 最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良く；

B は、メトキシまたは H E T であり；

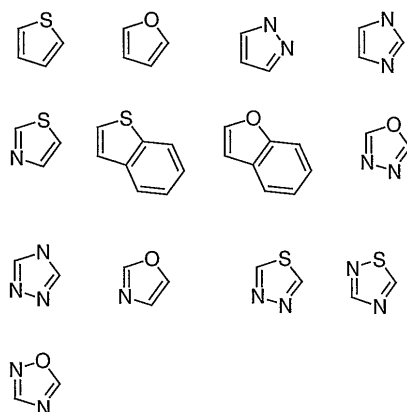
C は、

フェニルまたは H E T（それぞれ、独立にハロ、フェニル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていても良く；前記 C_{1-4} アルキル基および C_{1-4} アルコキシ基は、1 ～ 最大数の置換可能な位置で、独立にハロおよびヒドロキシから選択される置換基で置換されていても良く；前記フェニルは、独立にハロおよび 1 ～ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ～ 5 個の基で置換されていても良い）

からなる群から選択され；

H E T は、下記のものからなる群から選択され；

【化 2】



但し、

(1) B がメトキシである場合は、以下の (i) ～ (i i i) であり、

(i) C がフェニルおよび C_{1-4} アルキルで置換された H E T であり；前記 C_{1-4} アルキルが、1 ～ 最大数の置換可能位置でハロによって置換されていても良く；前記フェニルが、ハロおよび 1 ～ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から独立に選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていても良く、

(i i) C が H E T である、または

(i i i) C が 2 個の C_{1-4} アルキル基で置換されたフェニルであり；前記 C_{1-4} アルキルが、1 ～ 最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良く、および

(2) B が H E T である場合は、

C がフェニルおよび C_{1-4} アルキルで置換された H E T であり；前記 C_{1-4} アルキルが 1 ～ 最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良く；前記フェニルが、独立にハロ、1 ～ 3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ～ 5 個の置換基で置換されていても良い。]

【請求項 2】

A r がフェニルであり；および

基 - B - C が 3 位もしくは 4 位で前記フェニル環に結合している請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

m が 0 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

m が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

n が 0 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

n が 1 である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

B がメトキシであり；C が、フェニルおよび C_{1-4} アルキルで置換された H E T であり；前記 C_{1-4} アルキルが、1 ～最大数の置換可能位置でハロによって置換されていても良く；前記フェニルが、ハロおよび 1 ～3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から独立に選択される 1 ～5 個の置換基で置換されていても良い請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 8】

C の H E T がチオフェンまたはフランである請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

B がメトキシであり、C が H E T である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

C がベンゾチオフェンまたはベンゾフランである請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

B がメトキシであり；C が 2 個の C_{1-4} アルキル基で置換されたフェニルであり；前記 C_{1-4} アルキルが、1 ～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 12】

B が H E T であり；C がフェニルおよび C_{1-4} アルキルで置換された H E T であり；前記 C_{1-4} アルキルが 1 ～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良く；前記フェニルが、独立にハロ、1 ～3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1 ～5 個の置換基で置換されていても良い請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

B が 1, 2, 4-オキサジアゾールである請求項 12 に記載の化合物。

【請求項 14】

C の H E T がチオフェンまたはフランである請求項 13 に記載の化合物。

30

【請求項 15】

m = 0 であり、A が $-CO_2H$ である請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 、 R^2 および R^3 が水素である請求項 15 に記載の化合物。

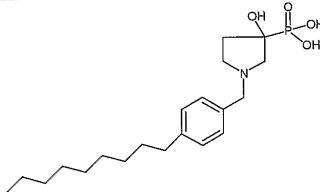
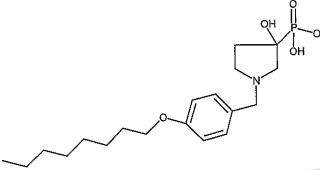
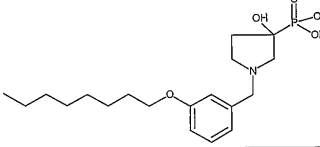
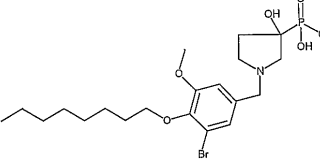
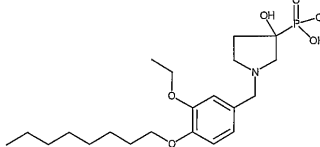
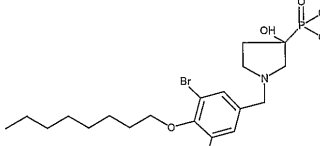
【請求項 17】

前記基-B-C が 4 位で前記フェニル環に結合している請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 18】

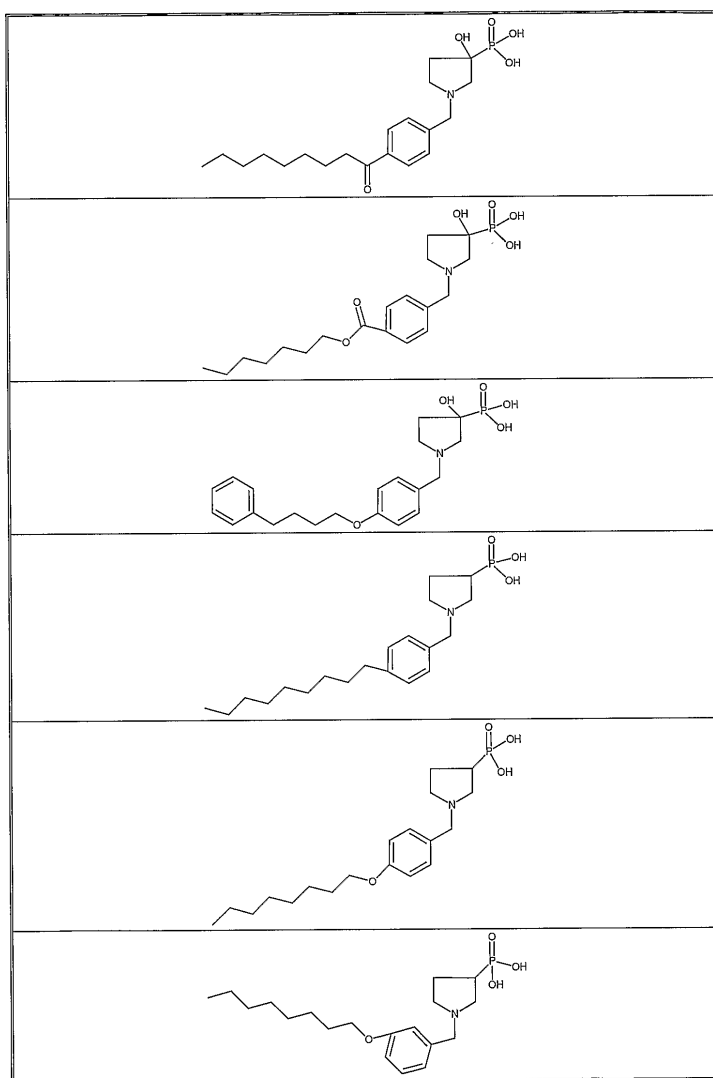
下記の表から選択される化合物。

【表 1】

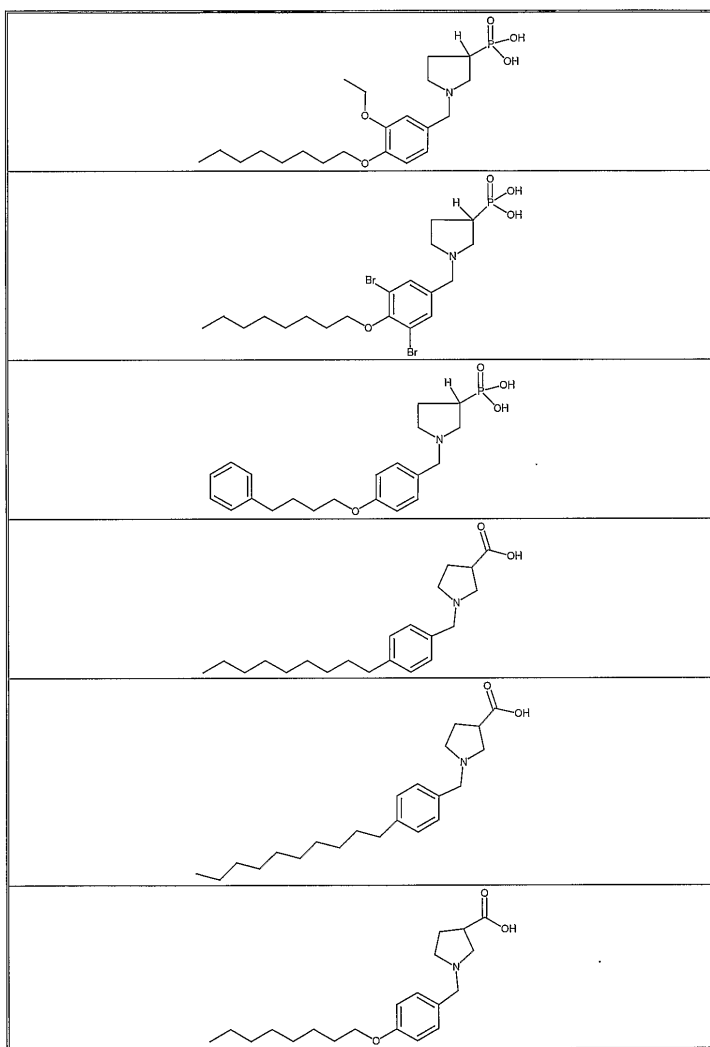
10

20



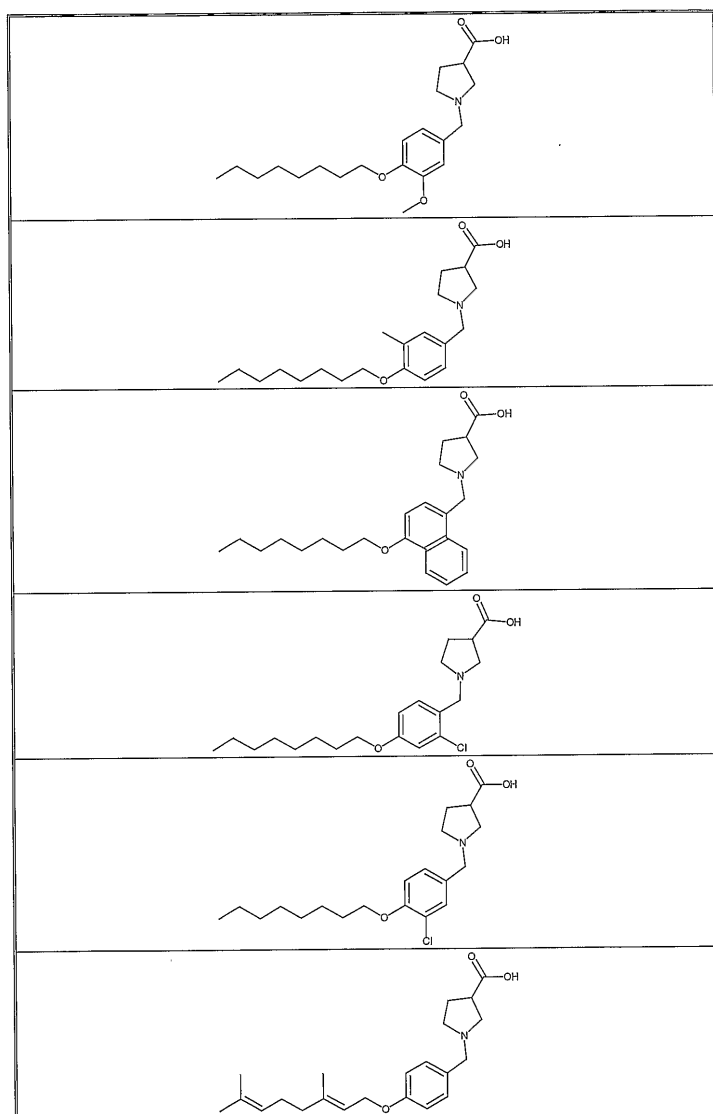
10

20



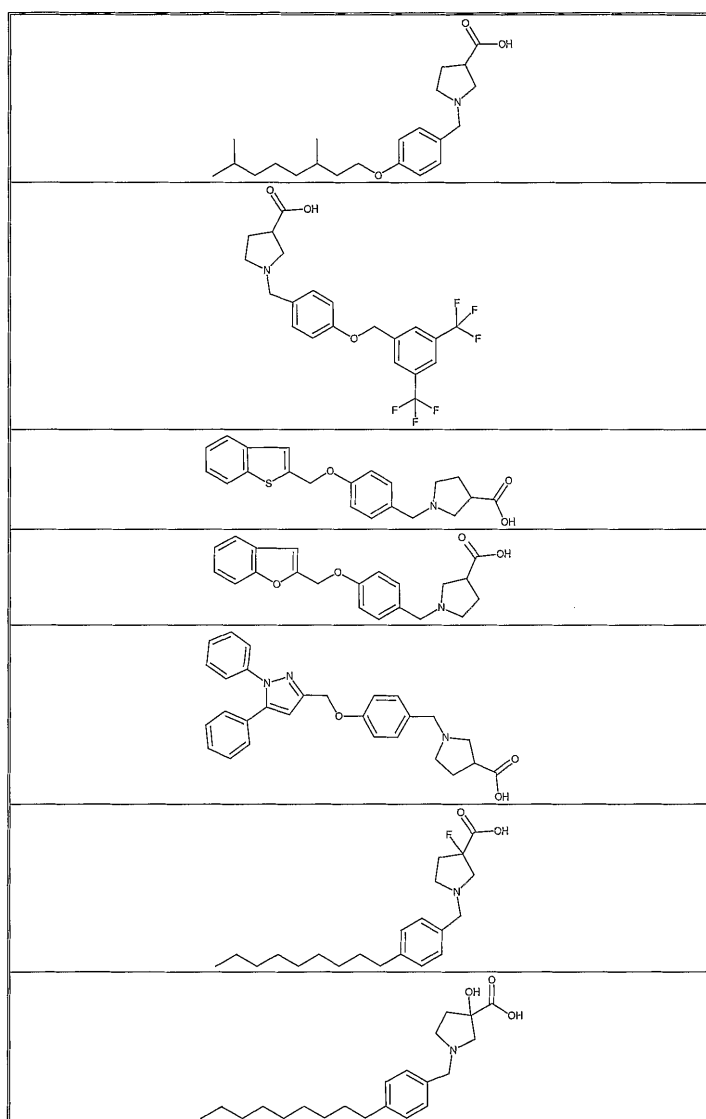
10

20



10

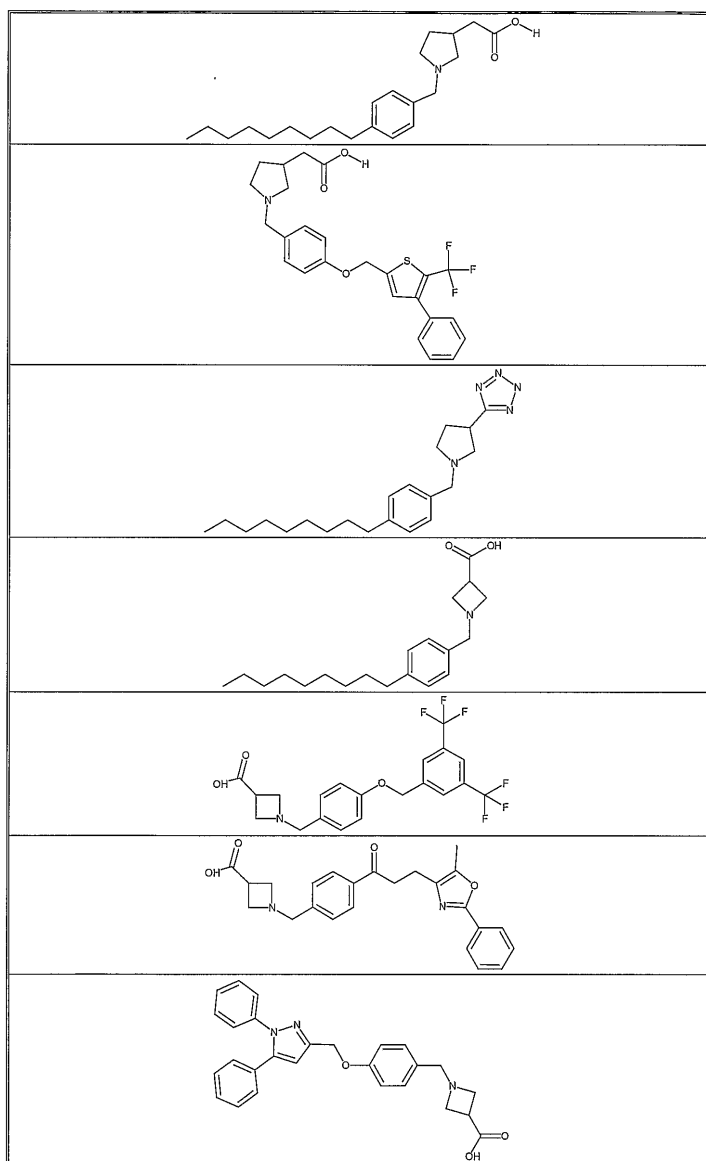
20



10

20

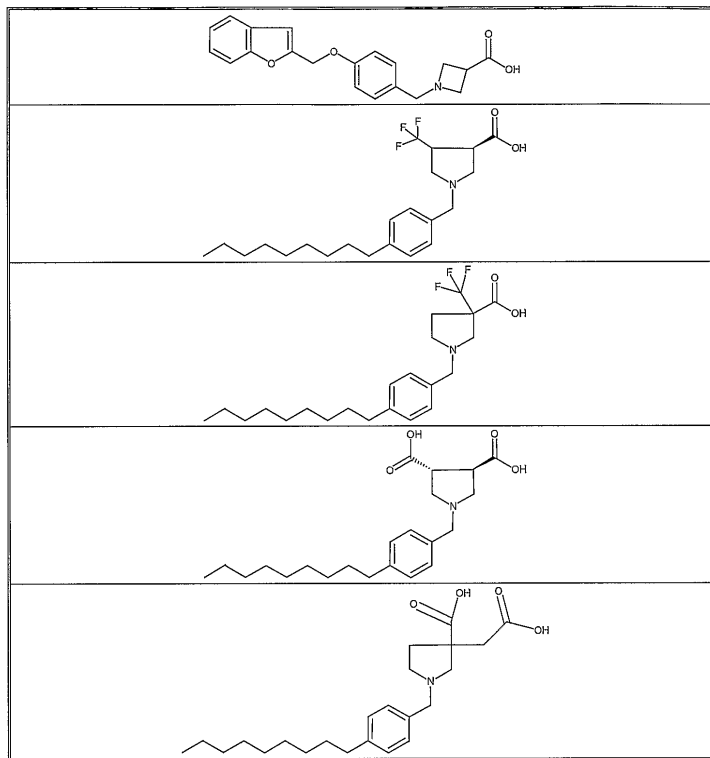
30



10

20

30



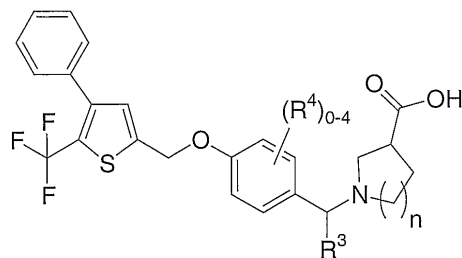
10

20

【請求項 19】

下記式 I I によって表される化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物。

【化 3】



30

II

〔式中、

$n = 0$ または 1 であり；

R^3 は、水素および $1 \sim$ 最大数の置換可能な位置で、独立にハロおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

各 R^4 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から選択され；前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシは、 $1 \sim$ 最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い。]

40

【請求項 20】

n が 0 である請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

n が 1 である請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

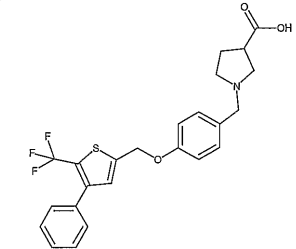
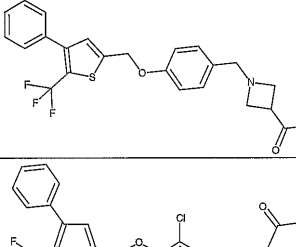
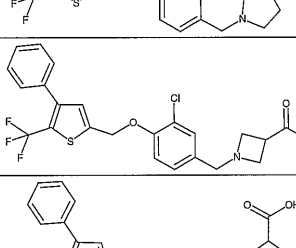
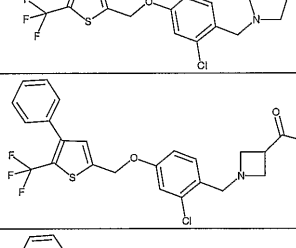
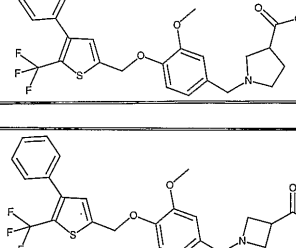
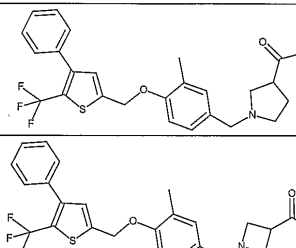
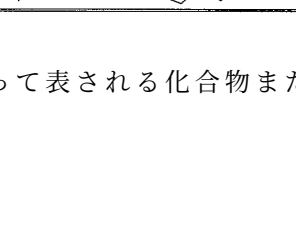
R^3 が水素である請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 23】

下記の表から選択される請求項 19 に記載の化合物。

50

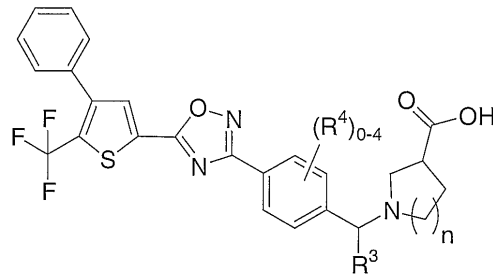
【表 2】

	
	10
	
	20
	
	30
	
	40

【請求項 2 4】

下記式 I I I によって表される化合物または該化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物。

【化 4】



III

10

〔式中、

n = 0 または 1 であり；

R³ は、水素および 1～最大数の置換可能な位置で独立にハロおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基で置換されていても良い C₁ - 4 アルキルからなる群から選択され；

各 R⁴ は独立に、ハロ、C₁ - 4 アルキルおよび C₁ - 3 アルコキシからなる群から選択され；前記 C₁ - 4 アルキルおよび C₁ - 3 アルコキシは、1～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い。〕

【請求項 25】

20

n が 0 である請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

n が 1 である請求項 24 に記載の化合物。

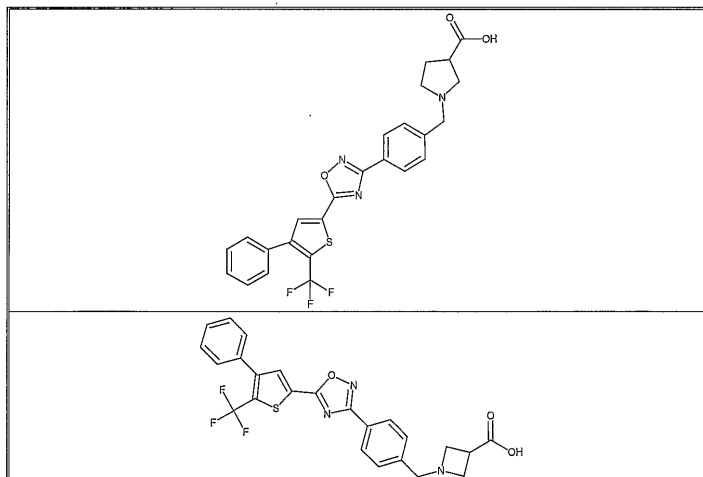
【請求項 27】

R³ が水素である請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 28】

下記の表から選択される請求項 24 に記載の化合物。

【表 3】



30

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、S1P₁/Edg1 受容体作動薬であることから、二次リンパ組織においてリンパ球隔離を生じることによって免疫抑制活性を有する化合物に関する。本発明はまた、そのような化合物を含む医薬組成物および治療もしくは予防方法に関するものでもある。

【背景技術】

【0002】

50

免疫抑制剤は、非常に多様な自己免疫および慢性炎症疾患において有用であることが明らかになっており、それには全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症ならびにクローン疾患、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫性筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫症、魚鱗癬、グレーブス眼症、アトピー性皮膚炎および喘息などの他の障害などがある。それらはまた、癌、リンパ腫および白血病用の化学療法投与方法の一部として有用であることも明らかになっている。

【0003】

それら各状態の基礎となる病因はかなり異なっている可能性があるが、それらには共通して、各種の自己抗体および／または自己反応性リンパ球の出現がある。そのような自己反応性は一部には、正常な免疫系が働く恒常性制御の喪失が原因である場合がある。同様に、骨髄移植または臓器移植後に、宿主リンパ球が外来組織抗原を認識し、抗体、サイトカインおよび細胞傷害性リンパ球などの細胞応答および体液応答の両方を生じ始めることで、移植片拒絶反応に至る。

【0004】

自己免疫または拒絶プロセスの一つの最終結果は、炎症細胞およびそれらが放出する介在物質によって生じる組織破壊である。NSAID類などの抗炎症剤は主として、それらの介在物質の効果または分泌を遮断することで作用するが、疾患の免疫的基礎を変えることはない。他方、シクロホスファミドなどの細胞傷害剤は、正常な応答および自己免疫応答の両方を停止させるという非特異的な形で作用する。実際、そのような非特異的免疫抑制剤を投与した患者は、自己免疫疾患に対してと同様に、感染に負ける可能性がある。

【0005】

シクロスポリンAは、移植臓器の拒絶を予防するのに使用される。FK-506は、移植臓器拒絶、特に肝臓移植について承認された別の薬剤である。シクロスポリンAおよびFK-506は、身体の免疫系が自然の保護剤の膨大な兵器庫を動員して移植片の外来タンパク質を拒絶するのを阻害することで作用する。シクロスポリンAは重度の乾癬の治療用に承認されており、アトピー性皮膚炎の治療について欧州の規制当局による承認を受けている。

【0006】

移植片拒絶を遅延または抑制する上で有効であるが、シクロスポリンAおよびFK-506は、腎毒性、神経毒性および消化管の不快感などのいくつかの望ましくない副作用を引き起こすことが知られている。従って、これらの副作用がない免疫抑制剤が現在も開発すべきものとして残っており、非常に望ましいものであると考えられる。

【0007】

免疫抑制化合物FTY720は、現在臨床試験中のリンパ球隔離剤である。FTY720は哺乳動物において代謝されて、スフィンゴシン1-リン酸受容体の強力な作動薬である化合物になる。スフィンゴシン1-リン酸受容体の作動は、リンパ球減少を起こすことなく、リンパ節およびパイエル板でのリンパ球（T細胞およびB細胞）の隔離を誘発する。そのような免疫抑制は、臓器移植後および自己免疫傷害の治療において拒絶を予防する上で望ましい。

【0008】

スフィンゴシン1-リン酸は、造血細胞によって分泌され、保存され、活性化された血小板から放出される生理活性スフィンゴ脂質代謝物である (Yatomi, Y., T. Ohmori, G. Rile, F. Kazama, H. Okamoto, T. Sano, K. Satoh, S. Kume, G. Tigyi, Y. Igarashi, and Y. Ozaki. 2000. Blood. 96: 3431-8)。それは、G蛋白結合受容体のファミリーに対して作動薬として働いて、細胞の増殖、分化、生存および運動性を調節する (Fukushima, N., I. Ishii, J. J. A. Contos, J. A. Weiner, and J. Chun. 2001. Lysophospholipid receptors. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 41: 507-34; Hla, T., M. -J. Lee, N. Ancellin, J. H. Paik, and M. J. Kluk. 2001. Lysophospholipids-Receptor revelations. Science. 294: 1875-1878; Spiegel, S., and S. Milstien. 2000. Functions of

10

20

30

40

50

a new family of sphingosine-1-phosphate receptors. Biochim. Biophys. Acta. 1484: 107-16; Pyne, S., and N. Pyne. 2000. Sphingosine 1-phosphate signalling via the endothelial differentiation gene family of G-protein coupled receptors. Pharm. & Therapeutics. 88: 115-131)。5種類のスフィンゴシン1-リン酸受容体が確認されており(S1P₁、S1P₂、S1P₃、S1P₄およびS1P₅、内皮分化遺伝子Edg1、Edg5、Edg3、Edg6、Edg8とも称される)、それらは広い細胞および組織分布を有し、ヒトおよび齧歯類で良好に保存されている(表を参照)。S1P受容体への結合は、Gq-、Gi/o、G12-、G13-およびRho-依存性の経路による信号変換を誘発する。S1P₁およびS1P₃のリガンド誘発活性化が、血管形成、走化性およびRac-およびRho-による接着結合組立を促進することが明らかになっているが(Lee, M. -J., S. Thangada, K. P. Claffey, N. Ancellin, C. H. Liu, M. Kluk, M. Volpi, R. I. Sha'afi, and T. Hla. 1999. Cell. 99: 301-12参照)、S1P₂の作動作用が神経突起収縮を促進し(Van Brocklyn, J. R., Z. Tu, L. C. Edsall, R. R. Schmidt, and S. Spiegel. 1999. J. Biol. Chem. 274: 4626-4632参照)、Rac活性化を遮断することで走化性を阻害する(Okamoto, H., N. Takuwa, T. Yokomizo, N. Sugimoto, S. Sakurada, H. Shigematsu, and Y. Takuwa. 2000. Mol. Cell. Biol. 20: 9247-9261参照)。S1P₄は、造血細胞および組織に局在しているが(Graeler, M. H., G. Bernhardt, and M. Lipp. 1999. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 246: 131-6)、S1P₅は主としてリンパ組織である程度発現されるニューロン受容体である(Im, D. S., C. E. Heise, N. Ancellin, B. F. O'Dowd, G. J. Shei, R. P. Heavens, M. R. Rigby, T. Hla, S. Mandala, G. McAllister, S. R. George, and K. R. Lynch. 2000. J. Biol. Chem. 275: 14281-6参照)。スフィンゴシン1-リン酸の動物への投与は、末梢血リンパ球の二次リンパ組織への全身的隔離を誘発し、FGF介在血管成長および分化を刺激するが(Lee, et al., supra参照)、治療薬としてのスフィンゴシン1-リン酸の用途を限定する心血管効果も有する(Sugiyama, A., N. N. Aye, Y. Yatomi, Y. Ozaki, and K. Hashimoto. 2000. Jpn. J. Pharmacol. 82: 338-342参照)。スフィンゴシン1-リン酸を用いて測定される心拍数および血圧の低下は、全てのS1P受容体に対するその非選択的で強力な作動薬活性に関連している。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、S1P₃/Edg3受容体と比較して選択性を有するS1P₁/Edg1受容体の作動薬である化合物を含む。S1P₁/Edg1受容体選択的作動薬は、現行の治療法にまさる長所を有し、リンパ球隔離剤の治療の幅を広げ、比較的高い用量でより良好な耐容性を可能とすることから、単独療法としての効力を高めるものである。

【0010】

免疫抑制剤の主要な用途は、骨髄、臓器および組織移植片拒絶を治療する点にあるが、そのような化合物の他の用途には、関節炎、特に関節リウマチ、インシュリンおよびインシュリン依存型糖尿病、多発性硬化症、乾癬、炎症性腸疾患、クローン疾患、紅斑性狼瘡などの治療等がある。

【0011】

そこで本発明は、先行技術の化合物より安全かつ有効な免疫抑制化合物を提供することに関するものである。上記および他の目的は、本明細書の記載から当業者には明らかであろう。

【0012】

【表 1】

S1P 受容体の要約

名称	同義語	結合Gタンパク質	mRNA 発現
S1P ₁	Edg1, LP _{B1}	G _{i/o}	広く分布する内皮細胞
S1P ₂	Edg5, LP _{B2} , AGR16, H218	G _{i/o} , Gq, G _{12/13}	広く分布する血管平滑 筋細胞
S1P ₃	Edg3, LP _{B3}	G _{i/o} , Gq, G _{12/13}	広く分布する内皮細胞
S1P ₄	Edg6, LP _{C1}	G _{i/o}	リンパ組織、リンパ球系
S1P ₅	Edg8, LP _{B4} , NRG1	G _{i/o}	脳、脾臓

10

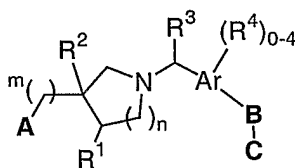
【課題を解決するための手段】

【0013】

本発明は、下記式 I の化合物ならびにその化合物の製薬上許容される塩および水和物を包含する。

【0014】

【化 1】



I

20

【0015】

前記化合物は、骨髄、臓器および組織移植片拒絶などの免疫が介在する疾患および状態を治療する上で有用である。医薬組成物および使用方法も含まれる。

【発明を実施するための最良の形態】

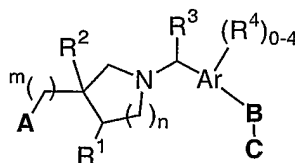
【0016】

本発明は、下記式 I によって表される化合物またはその化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物を包含する。

30

【0017】

【化 2】



I

40

式中、

Ar はフェニルまたはナフチルであり；

m = 0 または 1 であり；

n = 0 または 1 であり；

A は、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ 、 $-\text{PO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{PO}(\text{C}_{1-3}\text{アルキル})\text{OH}$ および 1H-テトラゾール-5-イルからなる群から選択され；

R¹ および R² はそれぞれ独立に、水素、ハロ、ヒドロキシ、 $-\text{CO}_2\text{H}$ および 1～最大数の置換可能な位置でハロによって置換されていても良い C₁₋₄ アルキルからなる群から選択され；

R³ は、水素および 1～最大数の置換可能な位置でハロおよびヒドロキシからなる群から独立に選択される置換基で置換されていても良い C₁₋₄ アルキルからなる群から選択

50

され；

各 R^4 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から選択され；その C_{1-4} アルキルおよびアルコキシは、1～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良く；

C は、

(1) C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキルまたは $-CHOH-C_{1-6}$ アルキル（前記 C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキルおよび $-CHOH-C_{1-6}$ アルキルは、フェニルで置換されていても良い）、および

(2) フェニルまたは HET（それぞれ、独立にハロ、フェニル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良く；前記 C_{1-4} アルキル基および C_{1-4} アルコキシ基は、1～最大数の置換可能な位置で、独立にハロおよびヒドロキシから選択される置換基で置換されていても良く；前記フェニルは、独立にハロおよび 1～3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択される 1～5 個の基で置換されていても良い）

からなる群から選択され；あるいは

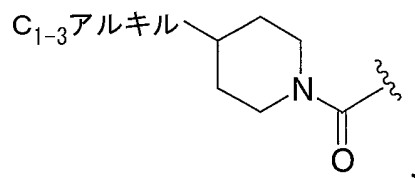
C は非存在であり；

C が非存在である場合、B はフェニル、 C_{5-16} アルキル、 C_{5-16} アルケニル、 C_{5-16} アルキニル、 $-CHOH-C_{4-15}$ アルキル、 $-CHOH-C_{4-15}$ アルケニル、 $-CHOH-C_{4-15}$ アルキニル、 C_{4-15} アルコキシ、 $-O-C_{4-15}$ アルケニル、 $-O-C_{4-15}$ アルキニル、 C_{4-15} アルキルチオ、 $-S-C_{4-15}$ アルケニル、 $-S-C_{4-15}$ アルキニル、 $-CH_2-C_{3-14}$ アルコキシ、 $-CH_2-O-C_{3-14}$ アルケニル、 $-CH_2-O-C_{3-14}$ アルキニル、 $-(C=O)-C_{4-15}$ アルキル、 $-(C=O)-C_{4-15}$ アルケニル、 $-(C=O)-C_{4-15}$ アルキニル、 $-(C=O)-O-C_{3-14}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{3-14}$ アルケニル、 $-(C=O)-O-C_{3-14}$ アルキニル、 $-(C=O)-N(R^6)(R^7)-C_{3-14}$ アルキル、 $-(C=O)-N(R^6)(R^7)-C_{3-14}$ アルケニル、 $-(C=O)-N(R^6)(R^7)-C_{3-14}$ アルキニル、 $-N(R^6)(R^7)-C_{3-14}$ アルキル、 $-N(R^6)(R^7)-C_{3-14}$ アルケニルおよび $-N(R^6)(R^7)-C_{3-14}$ アルキニルからなる群から選択され；

C がフェニルまたは HET である場合、B は C_{1-6} アルキル、 C_{1-5} アルコキシ、 $-(C=O)-C_{1-5}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-N(R^6)(R^7)-C_{1-4}$ アルキル、

【0018】

【化 3】



からなる群から選択され；

C が C_{1-8} アルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 $-(C=O)-C_{1-6}$ アルキルまたは $-CHOH-C_{1-6}$ アルキルである場合、B はフェニルであり；

R^6 および R^7 は独立に、水素、 C_{1-9} アルキルおよび $(CH_2)_p$ フェニルからなる群から選択され；p は 1～5 であり；フェニルは、独立にそれぞれ 1～3 個のハロ基で置換されていても良い C_{1-3} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から選択される 1～3 個の置換基で置換されていても良い。

【0019】

本発明の 1 実施形態は、

A r がフェニルであり；

基-B-Cが3位もしくは4位で前記フェニル環に結合しており；

CがフェニルまたはHETであり；それぞれが独立にハロ、フェニル、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-4} アルコキシからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていても良く；前記 C_{1-4} アルキル基および C_{1-4} アルコキシ基が1～最大数の置換可能な位置で独立にハロおよびヒドロキシから選択される置換基で置換されていても良く；前記フェニルが、独立にハロおよび1～3個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択される1～5個の基で置換されていても良く；

あるいはCは非存在であり；

Cが非存在である場合、Bが C_{7-12} アルキル、 C_{7-12} アルケニル、 C_{7-12} アルキニル、 C_{6-11} アルコキシ、 $-O-C_{6-11}$ アルケニル、 $-O-C_{6-11}$ アルキニル、 $-(C=O)-C_{6-11}$ アルキル、 $-(C=O)-C_{6-11}$ アルケニル、 $-(C=O)-C_{6-11}$ アルキニル、 $-(C=O)-O-C_{5-10}$ アルキル、 $(C=O)-O-C_{5-10}$ アルケニルおよび $-(C=O)-O-C_{5-10}$ アルキニルからなる群から選択され；そしてCは非存在であり；

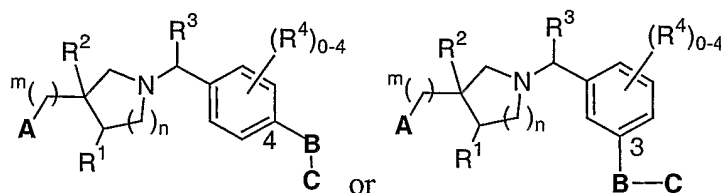
CがフェニルまたはHETである場合、Bは C_{1-5} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 $-(C=O)-C_{1-4}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{1-3}$ アルキル、フェニルおよびHETからなる群から選択される式Iの化合物を含む。

【0020】

本明細書に関して、基-B-Cが3位または4位で前記フェニル環に結合している場合、それは以下に示した位置を意味する。

【0021】

【化4】



【0022】

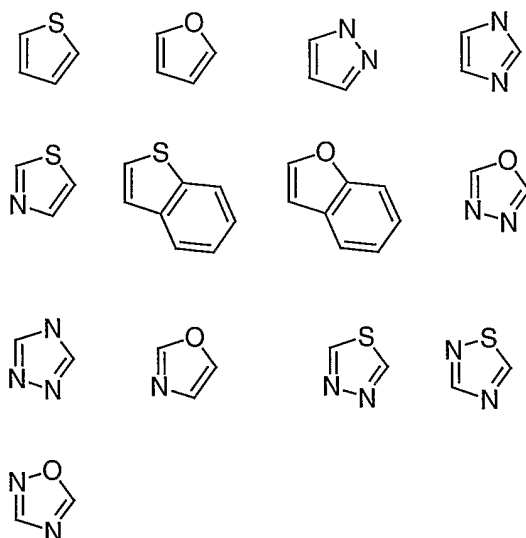
本明細書に関して、CはB上の置換可能な位置で置換されていても良い。例えば、Bがメトキシであり、Cがチオフエンである場合、チオフエンはメトキシ基上の水素に置き換わっている。さらなる別形態を、下記の例に示してある。さらに、Bに関して示した結合箇所は、Ar基に対するものである。例えば、Bが $-(C=O)-C_{6-11}$ アルキニルである場合、それはBがAr- $-(C=O)-C_{6-11}$ アルキニルのようにArに結合していることを意味する。そしてCは、B上のいずれか置換可能な位置で置換されていても良い。

【0023】

本発明の1実施形態は、HETが下記のものからなる群から選択される式Iの化合物を包含する。

【0024】

【化 5】



10

【0025】

別の実施形態は、 m が0である式Iの化合物を包含する。

【0026】

別の実施形態は、 m が1である式Iの化合物を包含する。

20

【0027】

別の実施形態は、 n が0である式Iの化合物を包含する。

【0028】

別の実施形態は、 n が1である式Iの化合物を包含する。

【0029】

別の実施形態は、 B が C_{7-12} アルキル、 C_{7-12} アルケニル、 C_{7-12} アルキニル、 C_{6-11} アルコキシ、 $-O-C_{6-11}$ アルケニル、 $-O-C_{6-11}$ アルキニル、 $-(C=O)-C_{6-11}$ アルキル、 $-(C=O)-C_{6-11}$ アルケニル、 $-(C=O)-C_{6-11}$ アルキニル、 $-(C=O)-O-C_{5-10}$ アルキル、 $-(C=O)-O-C_{5-10}$ アルケニルおよび $-(C=O)-O-C_{5-10}$ アルキニルからなる群から選択され； C が非存在である式Iの化合物を包含する。

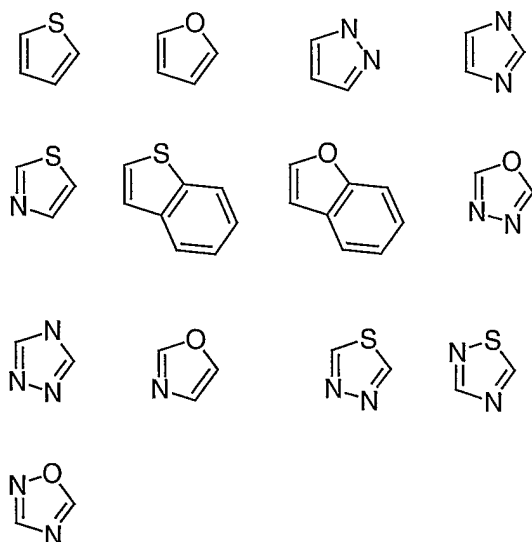
30

【0030】

本発明の別の実施形態は、 B がメトキシであり； C が、フェニルおよび C_{1-4} アルキルで置換されたHETであり；前記 C_{1-4} アルキルが、1～最大数の置換可能位置でハロによって置換されていても良く；前記フェニルが、ハロおよび1～3個のハロ基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から独立に選択される1～5個の置換基で置換されていても良い式Iの化合物を包含する。この実施形態には、 C が下記のものからなる群から選択される式Iの化合物が包含される。

【0031】

【化 6】



10

Cがチオフェンまたはフランである式 I の化合物も包含される。

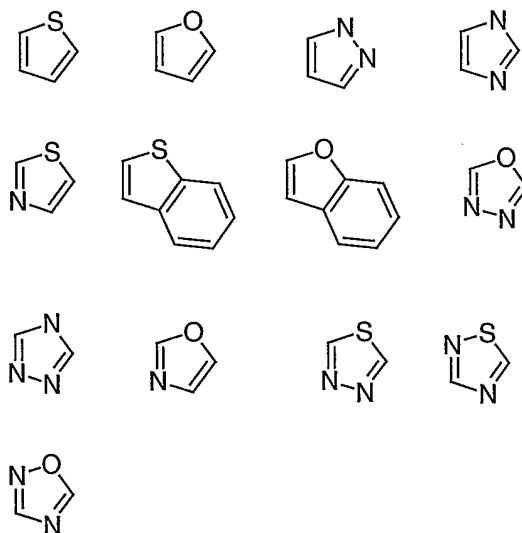
【0032】

本発明の別の実施形態は、Bがメトキシであり、CがH E Tである式 I の化合物を包含する。この実施形態には、Cが下記のものからなる群から選択される式 I の化合物が包含

20

【0033】

【化 7】



30

この実施形態には、Cがベンゾチオフェンまたはベンゾフランである式 I の化合物が包含される。

40

【0034】

本発明の別の実施形態は、Bがメトキシであり；Cが2個のC₁₋₄アルキル基で置換されたフェニルであり；前記C₁₋₄アルキルが、1～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い式 I の化合物を包含する。

【0035】

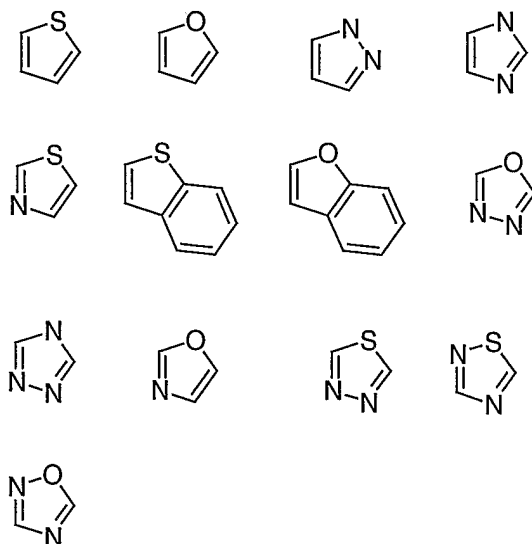
本発明の別の実施形態は、BがH E Tであり；CがフェニルおよびC₁₋₄アルキルで置換されたH E Tであり；前記C₁₋₄アルキルが1～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良く；前記フェニルが、独立にハロ、1～3個のハロ基で置換されていても良いC₁₋₄アルキルからなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていても良い請求項1に記載の化合物を包含する。この実施形態には、Bが1, 2, 4-オキサ

50

ジアゾールである式 I の化合物が包含される。この実施形態には、B が 1, 2, 4-オキサジアゾールであり；C が、下記のものからなる群から選択される式 I の化合物が包含される。

【0036】

【化 8】



10

20

この実施形態には、B が 1, 2, 4-オキサジアゾールであり；C がチオフェンまたはフランである式 I の化合物も包含される。

【0037】

本発明の別の実施形態には、 $m=0$ であり、A が $-CO_2H$ である式 I の化合物が包含される。この実施形態には、 R^1 、 R^2 および R^3 が水素である式 I の化合物が包含される。

【0038】

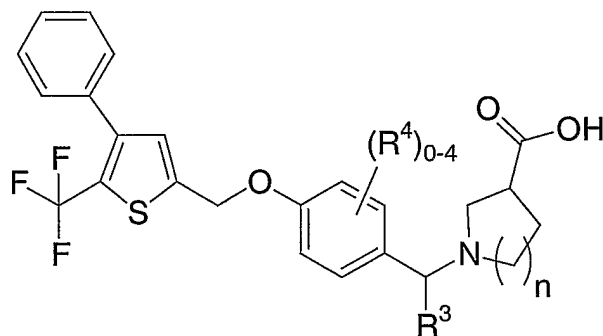
本発明の別の実施形態には、基-B-C が 4 位で前記フェニル環に結合している式 I の化合物が包含される。

【0039】

本発明には、下記式 I I によって表される化合物またはその化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物も包含される。

【0040】

【化 9】



40

II

式中、

$n = 0$ または 1 であり；

R^3 は、水素および 1～最大数の置換可能な位置で、独立にハロおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選

50

択され；

各 R^4 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から選択され；前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシは、1～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い。

【0041】

本発明の別の実施形態には、 n が 0 である式 I I の化合物が包含される。

【0042】

本発明の別の実施形態には、 n が 1 である式 I I の化合物が包含される。

【0043】

本発明の別の実施形態には、 R^3 が水素である式 I I の化合物が包含される。

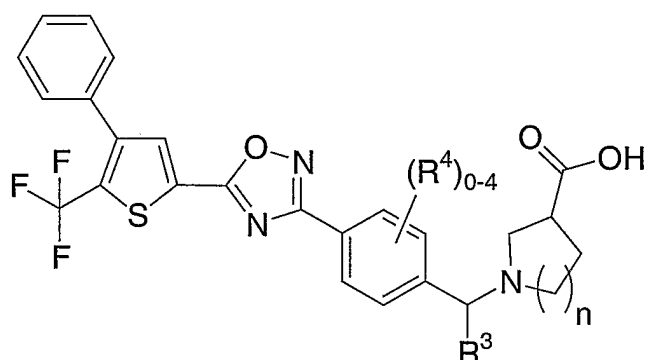
10

【0044】

本発明にはまた、下記式 I I I によって表される化合物またはその化合物の製薬上許容される塩もしくは水和物も包含される。

【0045】

【化10】



20

III

式中、

$n = 0$ または 1 であり；

R^3 は、水素および 1～最大数の置換可能な位置で独立にハロおよびヒドロキシからなる群から選択される置換基で置換されていても良い C_{1-4} アルキルからなる群から選択され；

30

各 R^4 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシからなる群から選択され；前記 C_{1-4} アルキルおよび C_{1-3} アルコキシは、1～最大数の置換可能な位置でハロで置換されていても良い。

【0046】

本発明の別の実施形態には、 n が 0 である式 I I I の化合物が包含される。

【0047】

本発明の別の実施形態には、 n が 1 である式 I I I の化合物が包含される。

【0048】

本発明の別の実施形態には、 R^3 が水素である式 I I I の化合物が包含される。

40

【0049】

本発明には、処置を必要とする哺乳動物患者における免疫調節異常の治療方法において、前記患者に対して、前記免疫調節異常を治療する上で有効な量で式 I の化合物を投与する段階を有する方法も包含される。

【0050】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、全身紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I 型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息からなる群から選択される自己免疫疾患または慢性炎症性疾

50

患である上記方法が包含される。

【0051】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、骨髓もしくは臓器の移植片拒絶または移植片対宿主病である上記方法が包含される。

【0052】

この実施形態には、前記免疫調節異常が、臓器もしくは組織の移植、移植によって生じる移植片対宿主病、関節リウマチなどの自己免疫症候群、全身紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎などの感染後自己免疫疾患、炎症性および高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆的閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって生じる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱傷に関連する腸病変、腹腔疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単発神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進、バセドー病、純赤血球無形成症、無形成性貧血、形成不全性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨大赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常魚鱗癬、光アレルギー性過敏、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球増加症性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛防止もしくは毛髪萌芽の提供および／または毛髪発生および毛髪成長の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザール症候群、アジソン氏病、防腐、移植もしくは虚血疾患時に起こる臓器の虚血一再灌流損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬剤もしくは放射線照射によって生じる大腸炎、虚血性急性腎機能不全、慢性腎機能不全、肺一酸素もしくは薬剤によって生じる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老年斑点性変性、ガラス体(vitreous)癒痕化、角膜アルカリやけど、多形紅斑性皮膚炎、線状IgA水疱症およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘧疾、環境汚染、加齢、癌発生、癌の転移および高山病によって生じる疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエン-C4放出によって生じる疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝臓切除術、急性肝臓壊死、毒物、ウィルス性肝炎、ショックもしくは無酸素によって生じる壊死、B型ウィルス肝炎、非A非B肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、激症肝不全、遅発性肝不全、「慢性急性化(acute-on-chronic)」肝不全、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、外傷ならびに慢性細菌感染からなる群から選択される上記方法も包含される。

【0053】

本実施形態には、前記免疫調節異常が多発性硬化症である上記方法も包含される。

【0054】

本実施形態には、前記免疫調節異常が関節リウマチである上記方法も包含される。

【0055】

本実施形態には、前記免疫調節異常が全身紅斑性狼瘡である上記方法も包含される。

【0056】

10

20

30

40

50

本実施形態には、前記免疫調節異常が乾癬である上記方法も包含される。

【0057】

本実施形態には、前記免疫調節異常が移植臓器もしくは組織の拒絶である上記方法も包含される。

【0058】

本実施形態には、前記免疫調節異常が炎症性腸疾患である上記方法も包含される。

【0059】

本実施形態には、前記免疫調節異常が急性および慢性のリンパ球性白血病およびリンパ腫などのリンパを起源とする悪性腫瘍である上記方法も包含される。

【0060】

本発明には、免疫抑制を必要とする哺乳動物患者での免疫系の抑制方法において、その患者に対して免疫抑制上有効量の式 I の化合物を投与する段階を有する方法も包含される。

【0061】

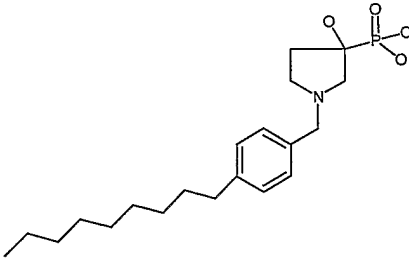
本発明には、製薬上許容される担体との組み合わせで式 I の化合物からなる医薬組成物も包含される。

【0062】

本発明の例として下記の化合物が挙げられる。

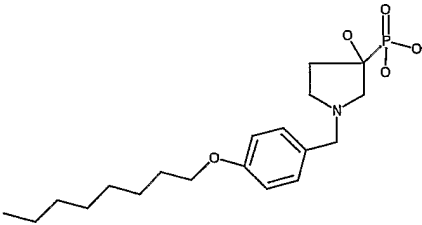
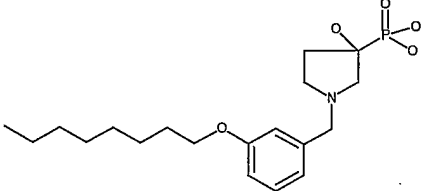
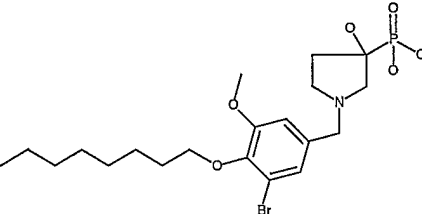
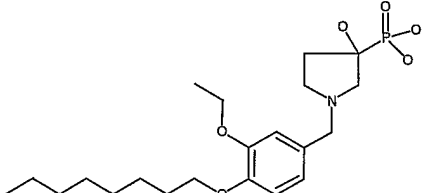
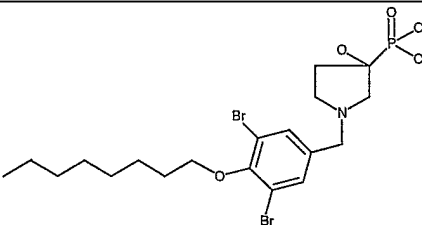
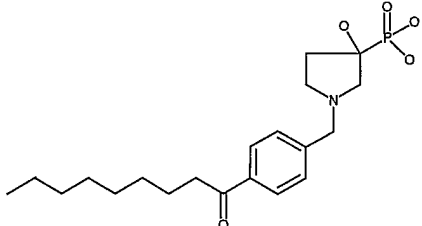
【0063】

【表 2】

実施例番号	構造
1	

10

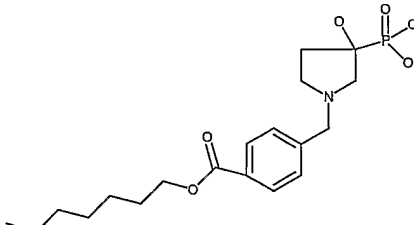
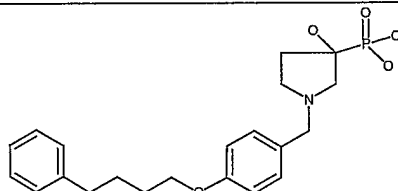
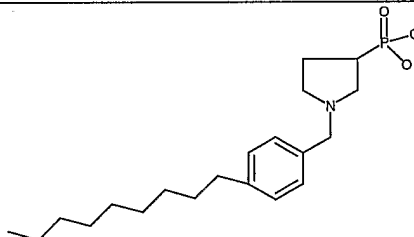
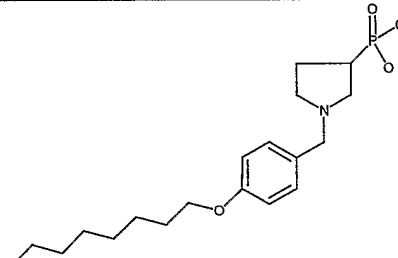
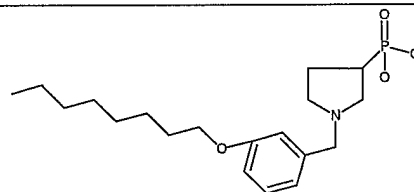
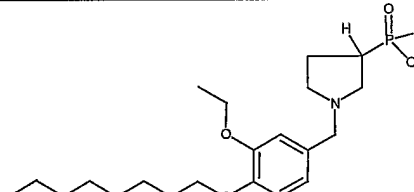
20

実施例番号	構造
2	
3	
4	
5 + 6	
7	
8	

10

20

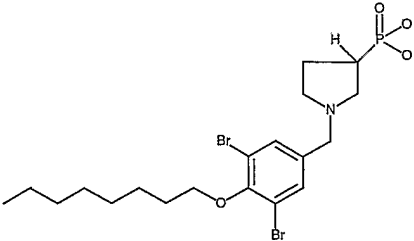
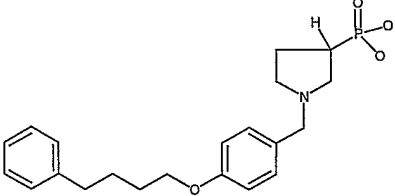
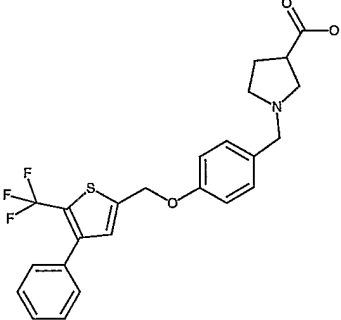
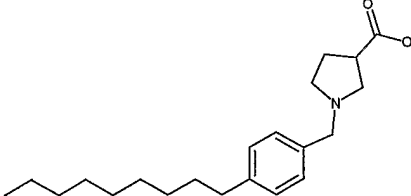
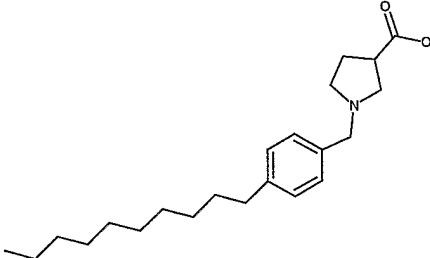
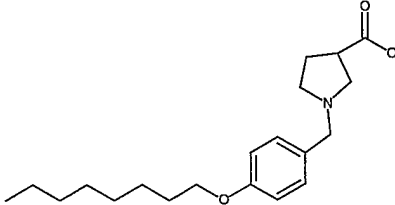
30

実施例番号	構造
9	
10	
11	
12	
13	
14	

10

20

30

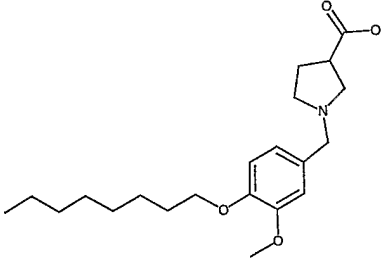
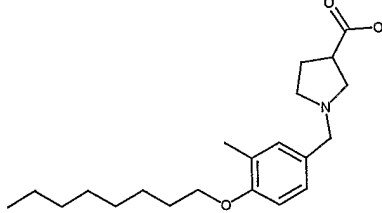
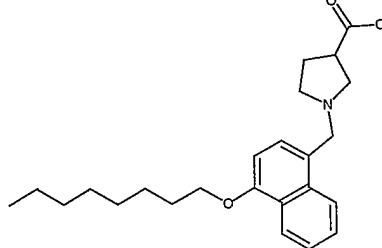
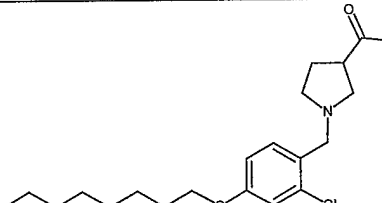
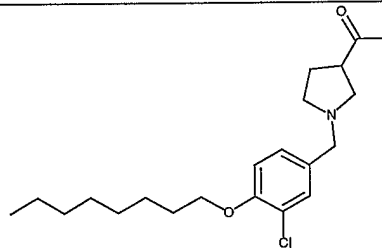
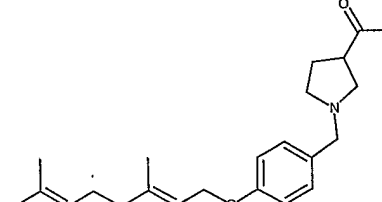
実施例番号	構造
15 + 16	
17	
18	
19	
20	
21	

10

20

30

40

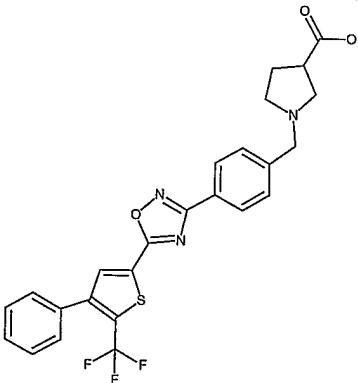
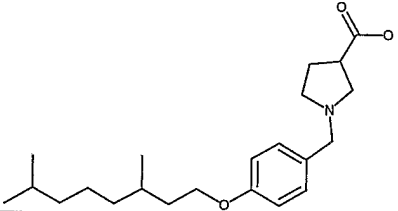
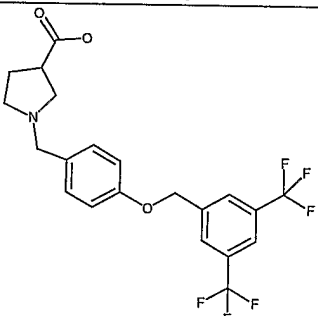
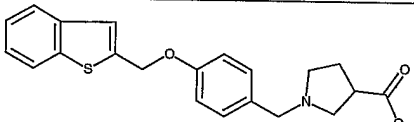
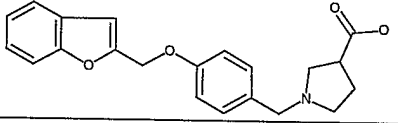
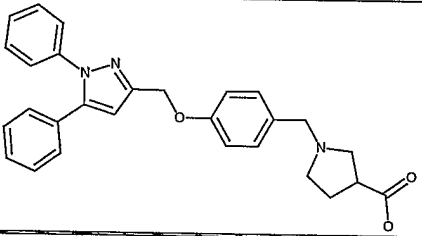
実施例番号	構造
22	 <chem>CCCCCCCCCOc1ccc(OC)cc1CN1CCCN1C(=O)O</chem>
23	 <chem>CCCCCCCCCOc1cc(C)ccc1CN1CCCN1C(=O)O</chem>
24	 <chem>CCCCCCCCOc1ccc2ccccc2c1CN1CCCN1C(=O)O</chem>
25	 <chem>CCCCCCCCOc1cc(Cl)ccc1CN1CCCN1C(=O)O</chem>
26	 <chem>CCCCCCCCOc1cc(Cl)ccc1CN1CCCN1C(=O)O</chem>
27	 <chem>CC(C)=CC(C)=CCOC1=CC=CC=C1CN1CCCN1C(=O)O</chem>

10

20

30

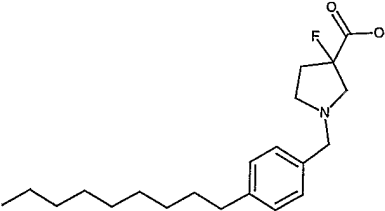
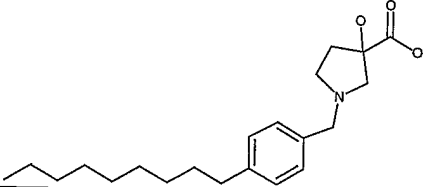
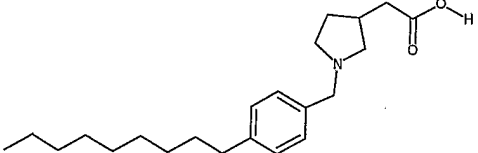
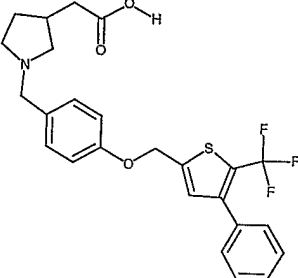
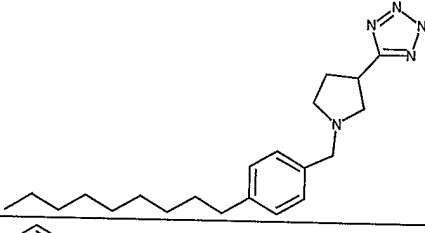
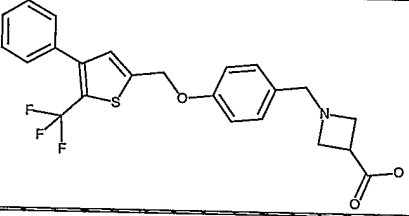
40

実施例番号	構造
28	
29	
30	
31	
32	
33	

10

20

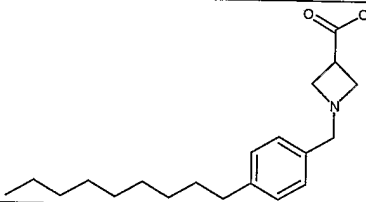
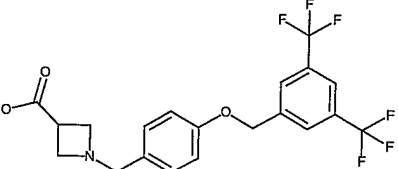
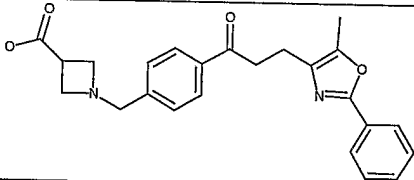
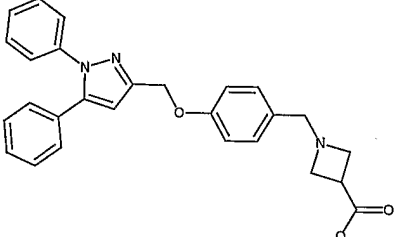
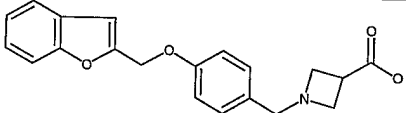
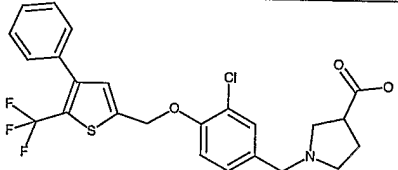
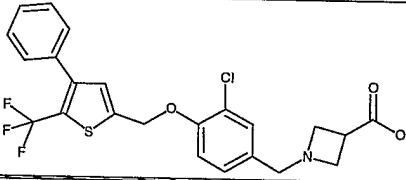
30

実施例番号	構造
35	
36	
37	
38	
39	
40	

10

20

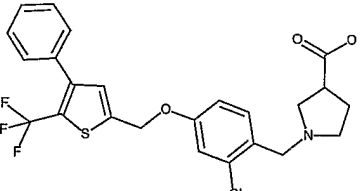
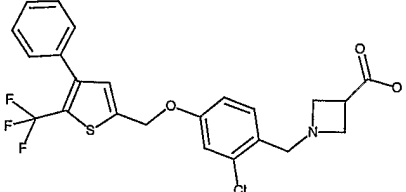
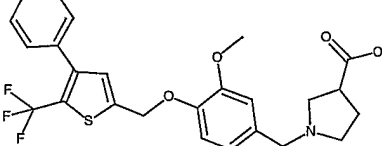
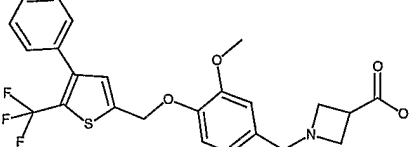
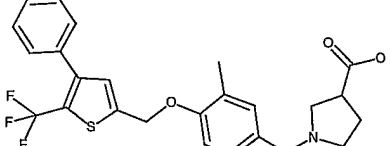
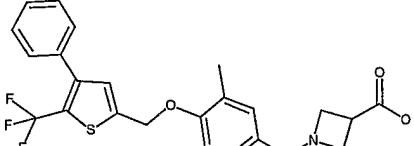
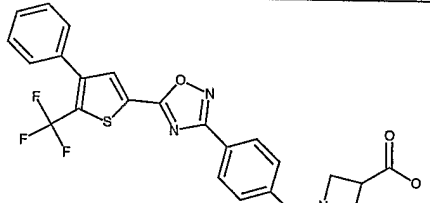
30

実施例番号	構造
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

10

20

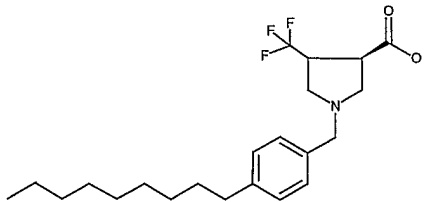
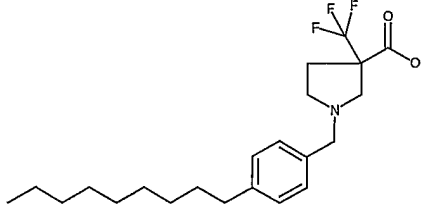
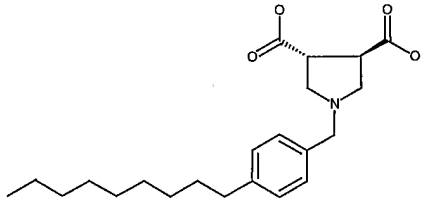
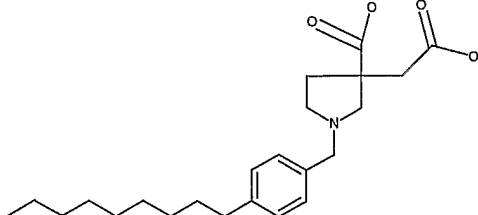
30

実施例番号	構造
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

10

20

30

実施例番号	構造
55	
56	
57	
58	

【0064】

別段の断りがない限り、下記の定義を用いて本発明を説明する。

【0065】

「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、F、Cl、BrおよびIを含む。

【0066】

「アルキル」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組み合わせを意味する。そこで例えば、C₁ - 6 アルキルにはメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、s-およびt-ブチル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、1, 1-ジメチルエチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルなどがある。

【0067】

「アルコキシ」という用語は、指定数の炭素原子を有する直鎖、分岐もしくは環状の形状のアルコキシ基を意味する。例えばC₁ - 6 アルコキシには、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどがある。

【0068】

「アルキルチオ」という用語は、直鎖、分岐または環状の形状の指定数の炭素原子を有するアルキルチオ基を意味する。例えばC₁ - 6 アルキルチオには、メチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどがある。

【0069】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有し、水素がさらに別の炭素-炭素二重結合によって置き換わっていても良い指定数の炭素原子の直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組み合わせを意味する。例えばC₂ - 6 アルケニルには、エテニル、プロペニル、1-メチルエテニル、ブテニルなどがある。

【0070】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する指定数の

10

20

30

40

50

炭素原子の直鎖もしくは分岐の構造およびそれらの組み合わせを意味する。例えば $C_3 -$
 $_6$ アルキニルには、プロベニル、1-メチルエテニル、ブテニルなどがある。

【0071】

「シクロアルキル」という用語は、直鎖もしくは分岐の構造を組み合わせても良い指定数の炭素原子の単環式、二環式もしくは三環式の構造を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘプチル、アダマンチル、シクロドデシルメチル、2-エチル-1-ビスシクロ[4.4.0]デシルなどがある。

【0072】

「アリール」という用語は、単環式もしくは二環式芳香環系と定義され、例えばフェニル、ナフチルなどを含む。

10

【0073】

「アラルキル」という用語は、アルキル水素原子の一つに代えて上記で定義のアリール基を有する1~6個の炭素原子の上記で定義のアルキル基を意味し、例えばベンジルなどがある。

【0074】

「アリールオキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合している上記で定義のアリール基（アリール-O）を意味し、例えば、フェノキシ、ナフトキシなどがある。

【0075】

「アラルコキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアラルキル基（アラルキル-O）を意味し、例えばベンジルオキシなどがある。

20

【0076】

「アリールチオ」という用語は、硫黄原子によって分子に結合した上記で定義のアリール基（アリール-S）を意味し、例えばチオフエニオキシ（thiophenyloxy）、チオナフトキシなどがある。

【0077】

「アロイル」という用語は、カルボニル基によって分子に結合した上記で定義のアリール基（アリール-C(=O)-）を意味し、例えば、ベンゾイル、ナフトイルなどがある。

【0078】

「アロイルオキシ」という用語は、酸素原子によって分子に結合した上記で定義のアロイル基（アロイル-O）を意味し、例えばベンゾイルオキシまたはベンゾキシ、ナフトイルオキシなどがある。

30

【0079】

「HET」という用語は、O、SおよびNから選択される1~5個のヘテロ原子を有し、1~2個のオキシ基で置換されていても良い5~10員の芳香族、部分芳香族または非芳香族の単環式もしくは二環式環と定義される。好ましくは「HET」は、例えばピリジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、チオフエン、チアゾール、オキサゾール、イソオキサゾールなどのO、SおよびNから選択される1~3個のヘテロ原子を有する5員もしくは6員の芳香族もしくは非芳香族単環式環であり、あるいは複素環は、例えば、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インドール、ピラノピロール、ベンゾピラン、キノリン、ベンゾシクロヘキシル、ナフチリジンなどのO、SおよびNから選択される1~3個のヘテロ原子を有する9員もしくは10員の芳香族または部分芳香族二環式環である。「HET」はまた、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾオキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、

40

50

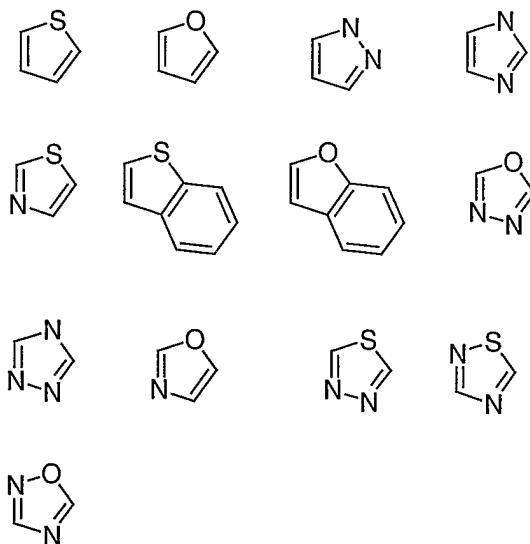
ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニルおよびテトラヒドロチエニルを含むものである。

【0080】

H E Tの好ましい群は下記のものである。

【0081】

【化11】



【0082】

「治療」という用語は、患者に処置を行って、患者の疾患または状態の徴候および症状を改善することだけでなく、無症候の患者を予防的に処置して、疾患または状態の発症もしくは進行を防止することをも包含する。「治療上有効量」という用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトの生理的もしくは医学的応答を誘発する薬剤または医薬の量を意味する。その用語は、研究者、獣医、医師その他の臨床関係者が追求する組織、系、動物またはヒトで予防すべき生理的もしくは医学的事象の発生を防止またはリスク低下させる医薬の量をも包含する。

【0083】

本明細書に記載の本発明は、製薬上許容される塩および水和物を含むものである。製薬上許容される塩には、金属（無機）塩および有機塩の両方があり、そのリストがレミングトンの著作にある（Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, pg.1418 (1985)）。適切な塩の形態は、物理的および化学的安定性、流動性、含水性および溶解性に基づいて選択されることは、当業者には公知である。当業者には明らかなように、製薬上許容される塩には、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩などの無機酸の塩、あるいはリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩もしくはパモ酸塩、サリチル酸塩およびステアリン酸塩などの有機酸の塩などがあるが、これらに限定されるものではない。同様に製薬上許容されるカチオンには、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムおよびアンモニウム（特に、2級アミンとのアンモニウム塩）などがあるが、これらに限定されるものではない。上記で記載の理由で好ましい本発明の塩には、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびアンモニウム塩などがある。本発明の範囲には、式 I の化合物の結晶型、水和物および溶媒和物も含

10

20

30

40

50

まれる。

【0084】

本明細書に関して、「製薬上許容される水和物」とは、1以上の水分子によって結晶化して水和型を形成する本発明の化合物を意味する。

【0085】

本発明はまた、1以上の立体異性体の形態、実質的に純粋な形態、または立体異性体の混合物の形態で式Iの範囲に包含される化合物をも含むものである。そのような異性体はいずれも、本発明の範囲に包含される。

【0086】

S1P₁/Edg1作動薬活性があることで本発明の化合物は、自己免疫または慢性炎症性疾患の治療または予防に有用な免疫調節剤である。本発明の化合物は、骨髄、臓器もしくは移植片拒絶、全身紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、自己免疫筋肉炎、ヴェグナー肉芽腫、魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息などの自己免疫および慢性炎症性疾患での場合のように、免疫抑制が望ましい場合において免疫系を抑制する上で有用である。

【0087】

より詳細には本発明の化合物は、臓器もしくは組織の移植、移植によって生じる移植片対宿主病、関節リウマチなどの自己免疫症候群、全身紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、リウマチ熱および感染後糸球体腎炎などの感染後自己免疫疾患、炎症性および高増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管浮腫、脈管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、紅斑性狼瘡、アクネ、円形脱毛症、角結膜炎、春季結膜炎、ベーチェット病に関連するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮異栄養症、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍、強膜炎、グレーブス眼症、フォークトー小柳ー原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆的閉塞性気道疾患、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性もしくは難治性喘息、遅発性喘息および気道過敏症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症によって生じる血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱傷に関連する腸病変、腹腔疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血尿毒症症候群、糖尿病性腎症、多発性筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発性神経炎、多発性神経炎、単発神経炎、神経根症、甲状腺機能亢進、バセドー病、純赤血球無形成症、無形成性貧血、形成不全性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨大赤芽球性貧血、赤血球形成不全、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺線維症、特発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常魚鱗癬、光アレルギー性過敏、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化、アテローム性動脈硬化、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球増加症性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛防止もしくは毛髪萌芽の提供および／または毛髪発生および毛髪成長の促進による男性型脱毛症もしくは老人性脱毛、筋ジストロフィー、膿皮症およびセザール症候群、アジソン氏病、防腐、移植もしくは虚血疾患時に起こる臓器の虚血ー再灌流損傷、内毒素ショック、偽膜性大腸炎、薬剤もしくは放射線照射によって生じる大腸炎、虚血性急性腎機能不全、慢性腎機能不全、肺ー酸素もしくは薬剤によって生じる中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、色素性網膜炎、老年斑点性変性、ガラス体(vitreous)癒着化、角膜アルカリやけど、多形紅斑性皮膚炎、線状IgA水疱症およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、瘧疾、環境汚染、加齢、癌発生、癌の転移および高山病によって生じる疾患、ヒスタミンもしくはロイコトリエンーC₄放出によって生じる疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、部分肝臓切除術、急性肝臓壊死、毒物、ウィルス性肝炎、ショックも

10

20

30

40

50

しくは無酸素によって生じる壊死、B型ウィルス肝炎、非A非B肝炎、肝硬変、アルコール性肝硬変、肝不全、激症肝不全、遅発性肝不全、「慢性急性化 (acute-on-chronic)」肝不全、化学療法効果の増強、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、外傷ならびに慢性細菌感染からなる群から選択される疾患または障害を治療または予防する上で有用である。

【0088】

本発明の実施形態には、処置を必要とする哺乳動物患者での臓器もしくは組織の移植に対する抵抗または移植拒絶を予防または治療する方法において、治療上有効量の式Iの化合物を投与する段階を有する方法もある。

【0089】

10

処置を必要とする哺乳動物患者で免疫系を抑制する方法において、その患者に対して免疫系を抑制する量の式Iの化合物を投与する段階を含む方法が、さらに別の実施形態である。

【0090】

特に詳細には本明細書に記載の方法は、骨髄もしくは臓器移植片拒絶の治療または予防方法において、そのような治療または予防を必要とする哺乳動物患者に対して、骨髄もしくは臓器移植片拒絶の治療または予防において有効な量で式Iの化合物またはその製薬上許容される塩もしくは水和物を投与する段階からなる方法を包含する。

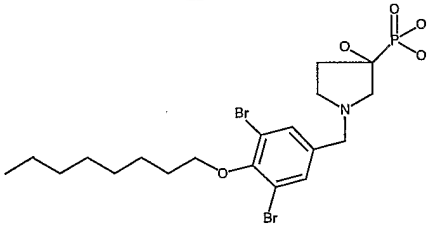
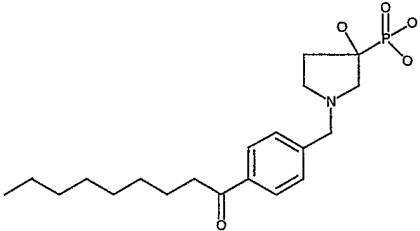
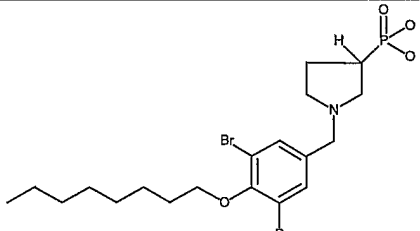
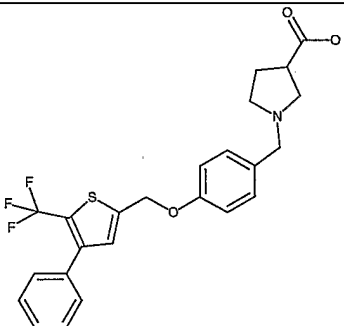
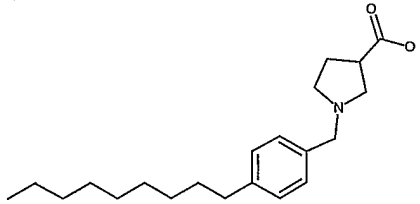
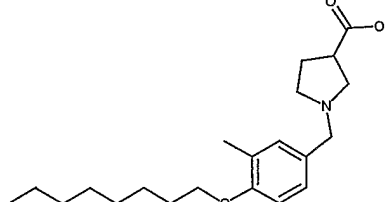
【0091】

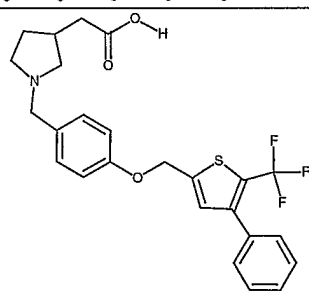
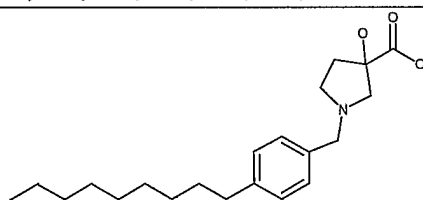
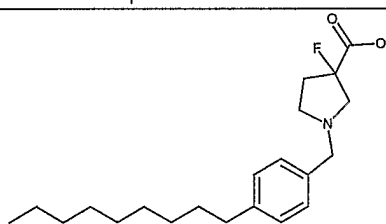
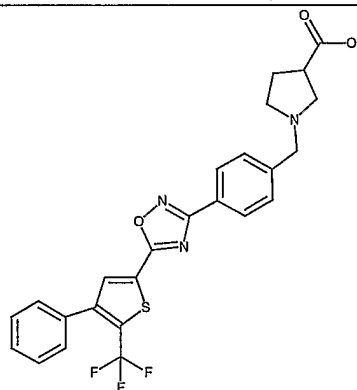
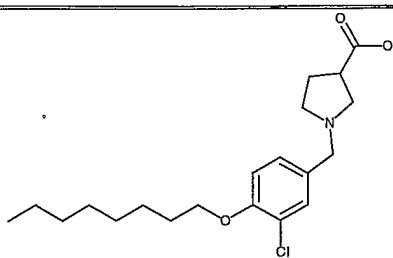
20

さらに、本発明の化合物の好ましい群は、 $S1P_3$ / $Edg3$ 受容体と比較して選択性を有する $S1P_1$ / $Edg1$ 受容体の作動薬である。 $Edg1$ 選択的作動薬は、現行の治療法に勝る利点を有し、リンパ球隔離剤の治療の幅を広げ、比較的高い用量でより良好な耐容性を可能とすることから、単独療法としての効力を高めるものである。下記の化合物が、 $S1PR_3$ / $Edg3$ 受容体と比較して、 ^3H $S-GTP\gamma S$ 結合アッセイで評価される $S1P_1$ / $Edg1$ 受容体における EC_{50} 値の $S1P_3$ / $Edg3$ 受容体における EC_{50} 値に対する比によって測定される値として少なくとも20倍の $S1P_1$ / $Edg1$ 受容体に対する選択性を有し、 ^3H $S-GTP\gamma S$ 結合アッセイによって評価される $S1P_1$ / $Edg1$ 受容体への結合に関する EC_{50} が 100 nM 以下である。

【0092】

【表 3】

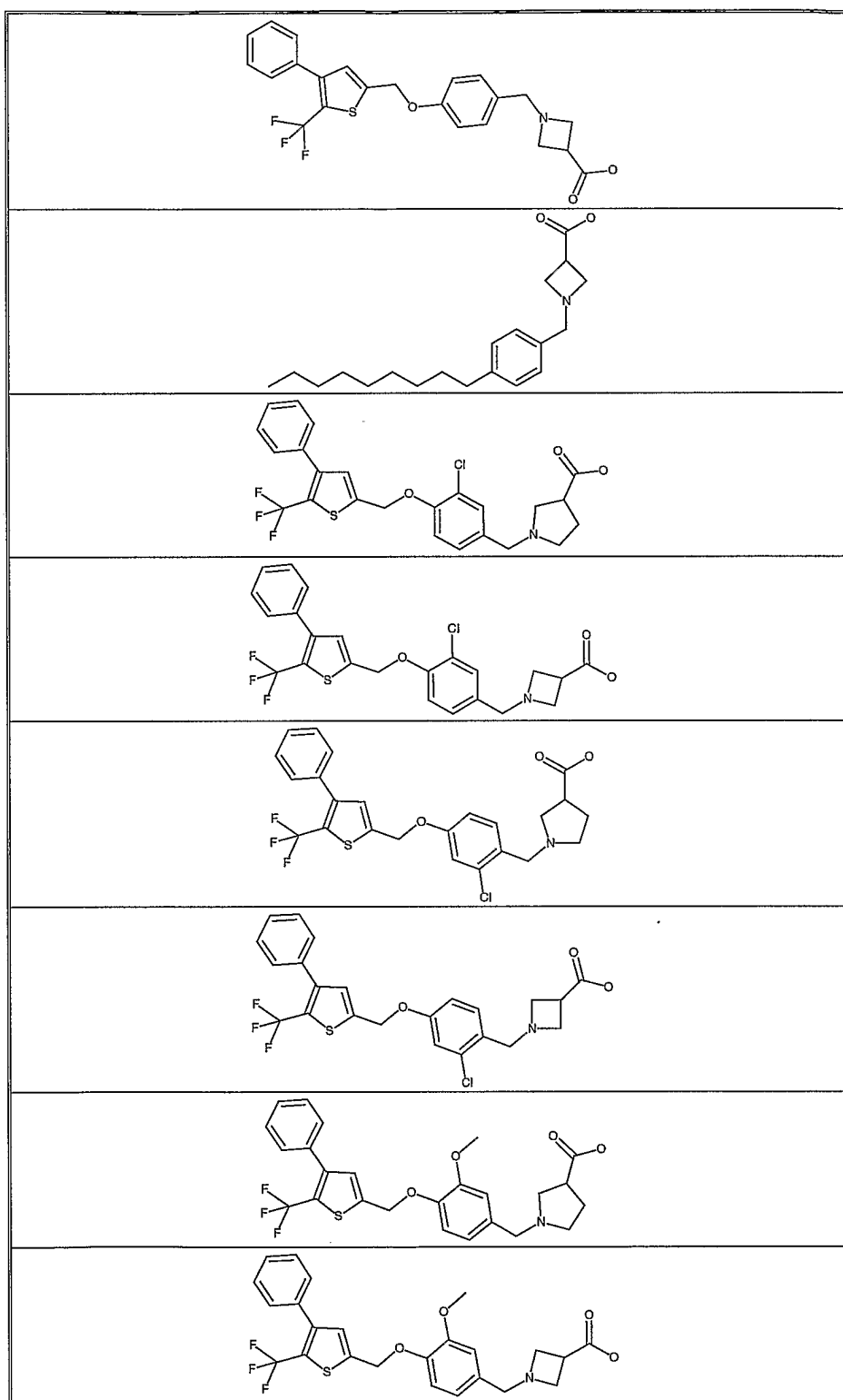
	
	10
	20
	
	30
	40

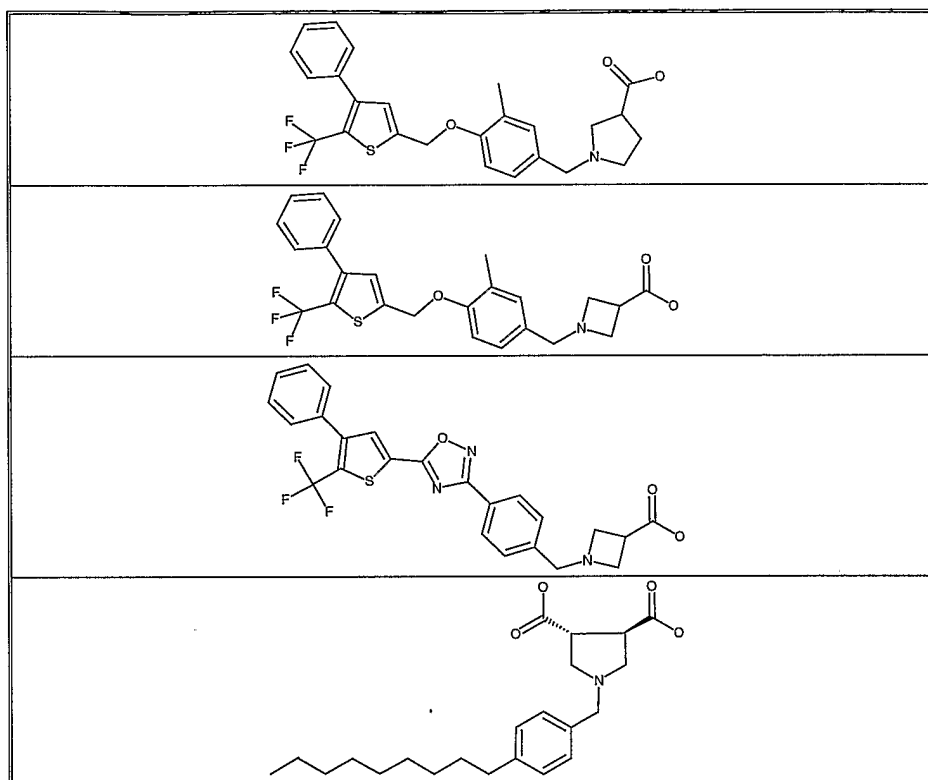


10

20

30





【0093】

本発明はまた、製薬上許容される担体および式 I の化合物またはその製薬上許容される塩もしくは水和物を含む医薬組成物をも包含する。その製剤の好ましい実施形態は、第 2 の免疫抑制剤も含まれているものである。そのような第 2 の免疫抑制剤の例には、アザチオプリン、ブレキナー (brequinar) ナトリウム、デオキシスベルグアリン (deoxyspergualin)、ミザリビン (mizaribine)、マイコフェノール酸モルホリノエステル、シクロスポリン、FK-506、ラパマイシンおよび FTY720 があるが、これらに限定されるものではない。

【0094】

塩および水和物を含む本発明の化合物は、骨髄移植、外来臓器移植の拒絶および／または関連する苦痛、疾患および病気の予防を含めた自己免疫疾患の治療において有用である。

【0095】

本発明の化合物は、温血動物の身体における作用部位と有効成分化合物との接触を行うあらゆる手段によって投与することができる。例えば投与は、経口、局所（経皮など）、眼球、口腔内、経鼻、吸入、膣、直腸、大槽内および非経口投与であることができる。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈、筋肉、関節内の注射もしくは注入、胸骨内および腹腔内投与などの投与形態を指す。

【0096】

前記化合物は、個々の治療薬としてあるいは併用治療薬での医薬と組み合わせて使用するのに利用可能な従来の手段によって投与することができる。その化合物は単独で投与することができるが、通常は選択される投与経路および標準的な医薬上の実務に基づいて選択される医薬担体とともに投与される。

【0097】

投与される用量は、被投与者の年齢、健康状態および体重、疾患の程度、行っている場合には併用治療の種類、投与回数および所望の効果の性質によって決まる。通常、有効成分化合物の日用量は約 0.1～2000 mg/日である。通常では、1 以上の用途において 1～100 mg/日が所望の結果を得る上で効果的である。その用量は、自己免疫疾患の治療、外来臓器移植の拒絶および／または関連する苦痛、疾患および病気の予防に

10

20

30

40

50

有効な量である。

【0098】

前記有効成分は、カプセル、錠剤、トローチ、糖衣丸、粒剤および粉剤などの固体制剤で、あるいはエリキシル剤、シロップ、乳濁液、分散液および懸濁液などの液体制剤で経口投与することができる。有効成分はまた、分散液、懸濁液または液剤などの無菌液体制剤の形態で非経口投与することもできる。有効成分を投与するのにやはり用いることができる他の製剤には、軟膏、クリーム、滴剤、局所投与用の経皮貼付剤もしくは粉剤として、眼科溶液または懸濁液の形態、すなわち眼球投与用の点眼剤として、吸入もしくは経鼻投与用のエアロゾル噴霧剤もしくは粉末組成物として、あるいは直腸投与もしくは腔投与用のクリーム、軟膏、噴霧剤もしくは坐剤としてのものがある。

10

【0099】

ゼラチンカプセルは、有効成分ならびに乳糖、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体を含む。同様の希釈剤を用いて、圧縮錠を製造することができる。錠剤およびカプセルのいずれも、徐放剤として製造して、長時間にわたる医薬品の連続放出を行うことができる。圧縮錠は、糖コーティングまたは薄膜コーティングを施して、不快な味覚を隠し、雰囲気から錠剤を保護したり、あるいは消化管での選択的崩壊のために腸溶コーティングすることができる。

【0100】

経口投与用の液体制剤は、着色剤および香味剤を含んで、患者による許容度を高めることができる。

20

【0101】

通常、水、好適なオイル、生理食塩水、水性ブドウ糖（グルコース）および関連する糖溶液ならびにプロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール類などのグリコール類が、非経口液剤に好適な担体である。非経口投与用の液剤は好ましくは、有効成分の水溶性塩、好適な安定剤、および必要に応じて緩衝物質を含む。単独または組み合わせでの重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムもしくはアスコルビン酸などの酸化防止剤が、好適な安定剤である。クエン酸およびその塩ならびにナトリウムEDTAも使用される。さらに非経口溶液は、塩化ベンザルコニウム、メチルもしくはプロピルパラベンおよびクロブタノールなどの保存剤を含むことができる。

【0102】

30

好適な医薬担体は、当該分野での標準的な参考文献であるレミングトンの著作（Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol）に記載されている。

【0103】

吸入による投与の場合、本発明の化合物は簡便には、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾル噴霧剤の形態で投与することができる。その化合物は、製剤可能な粉剤として投与することもでき、その粉末組成物を通気粉剤吸入装置の助けを借りて吸入することができる。吸入に好ましい投与系は、フルオロカーボン類または炭化水素などの好適な推進剤中の式Iの化合物の懸濁液もしくは溶液として製剤することができる計量吸入（MDI）エアロゾルである。

【0104】

40

眼球投与の場合、適切な眼科媒体中の式Iの化合物の適切な重量パーセントの溶液もしくは懸濁液を用いて眼科製剤を調製して、その化合物が眼球の角膜領域および内部領域を透過できるだけの期間にわたり、その化合物が眼球表面と接触状態に維持されるようにすることができる。

【0105】

本発明の化合物の投与に有用な医薬製剤は、下記のように示すことができる。

【0106】

カプセル

標準的な2ピース硬ゼラチンカプセルそれぞれに粉末状の有効成分100mg、乳糖150mg、セルロース50mgおよびステアリン酸マグネシウム6mgを充填することで

50

、多数の単位カプセルを製造する。

【0107】

軟ゼラチンカプセル

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの食用油中の有効成分の混合物を調製し、容積移送式ポンプによってゼラチン中に注入して、有効成分100mgが入った軟ゼラチンカプセルを形成する。カプセルを洗浄および乾燥する。

【0108】

錠剤

従来法によって多数の錠剤を製造し、単位製剤が有効成分100mg、コロイド状二酸化ケイ素0.2mg、ステアリン酸マグネシウム5mg、微結晶セルロース275mg、デンプン11mgおよび乳糖98.8mgとなるようにする。適切なコーティングを施して、嗜好性を高めたり、吸収を遅らせることができる。

【0109】

注射剤

注射による投与に好適な非経口組成物は、10体積%のプロピレングリコール中で1.5重量%の有効成分を攪拌することで調製される。その溶液を注射用水で規定量とし、滅菌する。

【0110】

懸濁液

各5mLが微粉碎した有効成分100mg、カルボキシメチルセルロースナトリウム100mg、安息香酸5mg、ソルビトール溶液USP1.0gおよびバニリン0.025mLを含むように、経口投与用に水系懸濁液を調製する。

【0111】

本発明の化合物を段階的にまたは別の治療薬との併用で投与する場合には、同じ製剤を用いることができる。薬剤を物理的に組み合わせる場合、製剤および投与経路は、組み合わせる薬剤の適合性に依拠して選択すべきである。従って、共投与という用語は、2薬剤を同時または順次に投与すること、あるいは2種類の活性成分の固定用量の組み合わせとして投与することを含むものと理解される。

【0112】

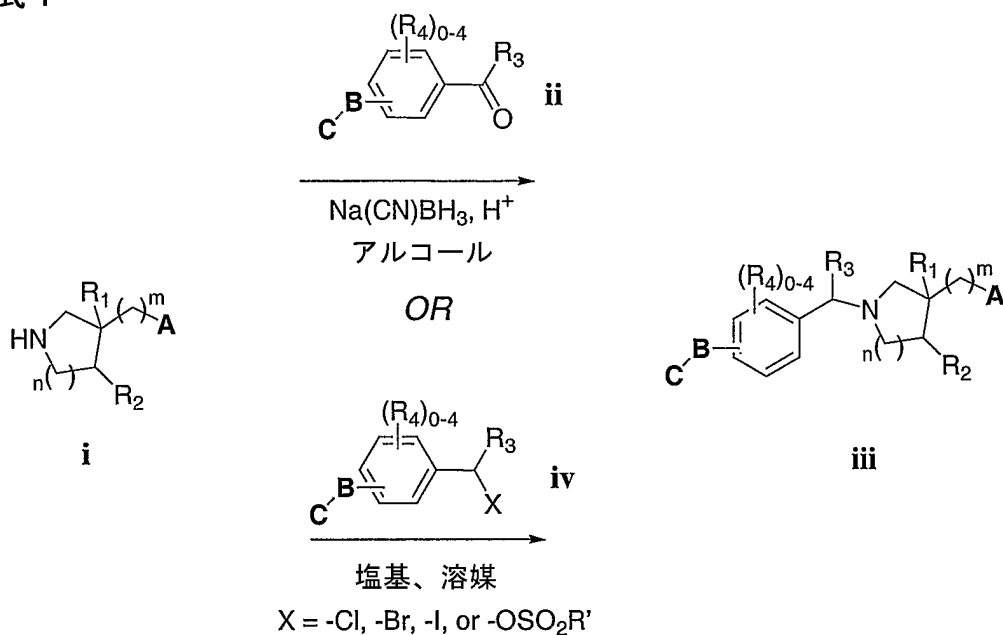
合成方法

本発明における化合物を製造するのに用いることができる2種類の一般的方法を図式1に描いてある。中間体*i*は、商業的入手先から入手可能であるか（例：アゼチジン-3-カルボン酸（ $R_1 = H$ 、 $R_2 = H$ 、 $m = 0$ 、 $n = 0$ ）またはピロリジン-3-カルボン酸（ $R_1 = H$ 、 $R_2 = H$ 、 $m = 0$ 、 $n = 1$ ）、あるいは下記に記載の方法を用いて製造することができる。適合性の溶媒（例：メタノール、エタノール、アセトニトリル、塩化メチレン）中で適切な還元剤（例：水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム）の存在下に中間体*i*をアリールアルデヒド*i*と組み合わせることで、構造*i i i*の化合物を得ることができる。別法として、適合溶媒（例：メタノール、エタノール、アセトニトリル）中で適切な塩基（例：炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン）の存在下に、中間体*i*をハロゲン化ベンジルまたはスルホン酸エステル*i v*と室温またはそれより高温で組み合わせることで、構造*i i i*の化合物を得ることができる。構造*i*におけるAが*i i i*への変換を妨害すると考えられる場合、Aをマスクし、*i i*もしくは*i v*とのカップリング後にAを脱離させることが可能であると考えられる適切な保護基（Greene & Wuts, Eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc.）を用いることができる。*i i i*が不斉中心を有する場合、*i i i*の個々の立体異性体は、立体特異的合成、エナンチオマー的に純粋な酸もしくは塩基による*i i i*の塩もしくはその製造時に使用される中間体の分割、エナンチオマー的に純粋な固定相を用いるHPLCによる*i i i*またはその製造において使用される中間体の分割など（これらに限定されるものではない）の当業者には公知の方法によって得ることができる。

【0113】

【化12】

図式1



10

20

【0114】

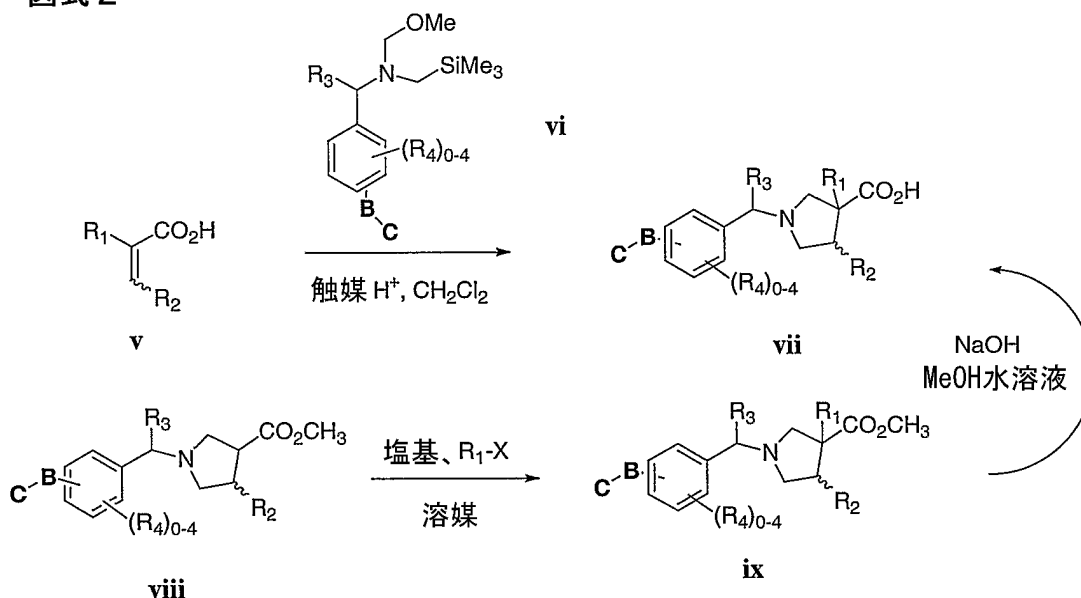
$m = 0$ 、 $n = 1$ および $A = -\text{CO}_2\text{H}$ である本発明における化合物は、図式2に示した方法を用いて製造することができる。官能基 R_1 および/または R_2 (例： R^1 および/または $R^2 = \text{H}$ 、アルキル、トリハロアルキルまたはカルボキシ) で置換されたアクリル酸 (v) を、適切な溶媒 (例：塩化メチレン、アセトニトリル) 中にて触媒量の酸 (例：トリフルオロ酢酸、リン酸) 存在下に vi から発生させたアゾメチンイリドと反応させて、構造 vii の化合物を得ることができる。別法として、viii (原料としてアクリル酸エステルを用いた以外は vii と同様にして製造) を、エーテル系溶媒 (例：THF、1, 2-ジメトキシエタン) 中にて室温以下で強塩基 (例：リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド) で処理し、次に求電子剤 (例：ヨウ化メチル、2- (フェニルスルホニル) -3-フェニルオキサジリジン、フルオロベンゼンスルホンイミド) によって処理することで ix を得ることができる。次に、ix をケン化することで vii を得ることができる。vii が不斉中心を有する場合、図式1で iii について記載したものと同様の方法を用いて、個々の立体異性体を得ることができる。

30

【0115】

【化 1 3】

図式 2



10

【0116】

上記の図式で中間体 **i** として用いることができると考えられる化合物を製造するのに用いることができる方法をいくつか、図式 3 に示してある。 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $R_1=H$ 、 $R_2=H$ および $A=-PO_3H_2$ である場合、ビニルホスホン酸ジエチル (**x**) を、適切な溶媒 (例：塩化メチレン、アセトニトリル) 中、触媒量の酸 (例：トリフルオロ酢酸、リン酸) の存在下に N -メトキシメチル- N -トリメチルシリルメチルベンジルアミンと反応させて、構造 **xi** の化合物を得ることができる。接触水素化 (H_2 、 $Pd(OH)_2/C$ 、 $HOAc$ ； γ -酸アンモニウム、 $Pd(OH)_2/C$ 、 $MeOH$) または化学的方法 (クロルギ酸 1-クロロエチル、 DCE 、還流、次に $MeOH$ 、還流) を用いた N -ベンジル基の開裂によって、**xii** を得ることができる。 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $R_1=OH$ 、 $R_2=H$ および $A=-PO_3H_2$ である場合、3-ヒドロキシピロリジン (**xiii**) の N - t -ブトキシカルボニル保護とそれに続く温和な酸化 (例えば、塩化メチレン中 $-78^\circ C$ でのオキサリクロライドおよび $DMSO$ による処理とそれに続くトリアルキルアミン塩基による処理、そして昇温 (スウェルン酸化)；アセトニトリル中での 4-メチルモルホリン N -オキサイドおよび触媒量の過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムによる処理) によって、**xiv** を得ることができる。室温以上で 3 級アミン塩基 (トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン) 存在下に **xiv** を亜リン酸ジアルキルで処理し、次に酸性条件下 (例： $MeOH$ 中 HCl 、無希釈の TFA) での t -ブチルカーバメートの脱離によって、**xv** を得ることができる。 $m=0$ 、 $n=1$ 、 $R_1=H$ 、 $R_2=H$ および $A=5$ -テトラゾリルの場合、適切な溶媒 (例：塩化メチレン、アセトニトリル) 中触媒量の酸 (例：トリフルオロ酢酸、リン酸) 存在下に、アクリロニトリル (**xvi**) を N -メトキシメチル- N -トリシリルメチルベンジルアミンと反応させて、構造 **xvii** の化合物を得ることができる。 **xvii** の N -ベンジル基をベンジルカーバメートに変換し、次にテトラゾール形成 (例：高温での塩化アンモニウム、アジ化ナトリウム、 DMF ；アジ化トリメチルスズ、トルエン、還流) および接触水素化を行うことで、**xviii** を得ることができる。

20

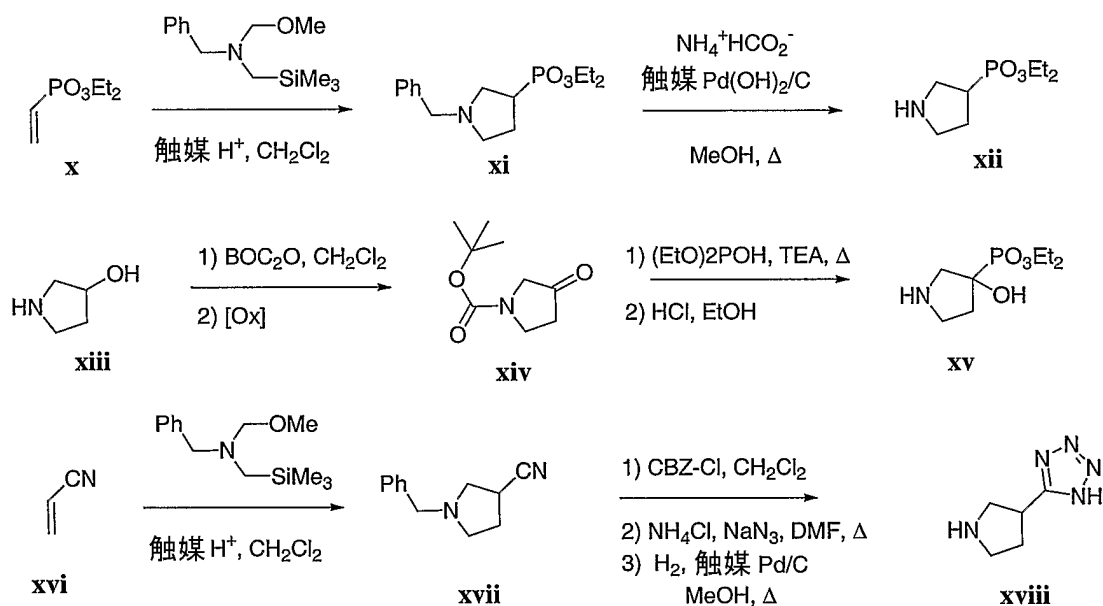
30

40

【0117】

【化 1 4】

図式 3



10

20

【0 1 1 8】

上記図式 1 において中間体 **ii** として用いることができる化合物を製造するのに用いることができる方法をいくつか、図式 4 に示してある。多くのアリールカルボン酸、アリールカルボン酸ハライド、アリールカルボン酸エステルおよびアリール N -アルコキシル- N -アルキルカルボキサミド (**xix**) が市販されており、当業者には公知の還元方法を用いてアリールアルデヒド (**xx**) に変換することができる (Larock, "Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations", VCH Publishers, Inc. 参照)。別法として、多くのベンジルアルコール (**xxi**) が市販されており、当業者には公知の酸化方法を用いてアリールアルデヒド (**xxii**) に変換することができる。B = アルコキシである場合、適合性の溶媒 (例: メタノール、エタノール、アセトニトリル) 中で室温以上にて、適切な塩基 (例: 炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン) 存在下に、ヒドロキシベンズアルデヒド **xxiii** をハロゲン化アルキルまたはスルホン酸エステルと結合させて、構造 **xiv** の化合物を得ることができる。別法として、ヒドロキシベンズアルデヒド **xxiii** を適切な溶媒 (THF、トルエン、塩化メチレン) 中にてアルコール、アゾジカルボン酸ジアルキル (例: アゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル) およびトリフェニルホスフィンと結合させて、**xiv** を得ることができる。B が 1, 2, 4-オキサジアゾリルである場合、 N -ヒドロキシアミジン **xv** を、加熱しながらアミン塩基 (ピリジン、DBU) 存在下に適切な溶媒 (キシレン、トルエン) 中で酸塩化物によって処理することで、中間体 **xvi** を得ることができる。別法として、適切な溶媒 (キシレン、トルエン) 中にて、**xv** をカルボン酸、カルボジイミド (例: N,N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールで処理して、**xvi** を得ることができる。いずれかの方法によって製造したら、**ix** を **x** に変換するのに用いた方法によって、**xvi** のエステル基をアルデヒドに変換することができる。B が $-(C=O)C_6H_4$ アルキルであり、 $R^4 = H$ である場合、エーテル系溶媒 (例: THF、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン) 中にて室温以下で、アリール 1,4-ジアルデヒド (**xvii**) を限られた量のアルキル有機金属試薬 (例: アルキルマグネシウムブロミド、アルキルリチウム) で処理して、中間体 **xviii** を得ることができる。

30

40

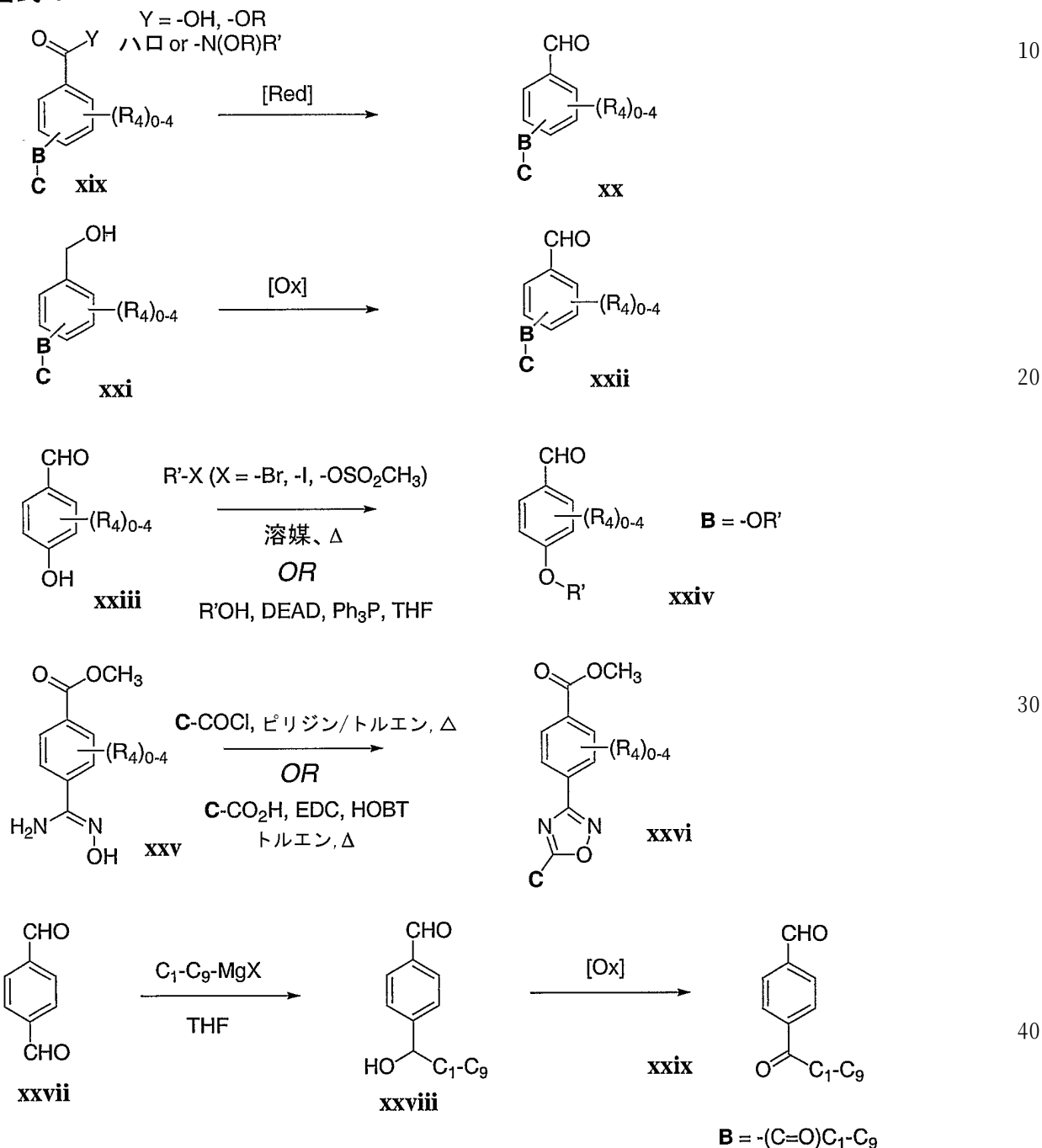
50

xxviiiの温和な酸化（例えば、塩化メチレン中 -78°C でのオキサリクロライドおよびDMSO、次にトリアルキルアミン塩基による処理と、昇温（スウェレン酸化）；アセトニトリル中での4-メチルモルホリンN-オキサイドおよび触媒量の過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウムによる処理）によって、アルデヒドxixを得ることができる。

【0119】

【化15】

図式4



【0120】

下記の実施例において、本発明の化合物の製造方法についてさらに説明する。当業界の実務者にとって、別途経路は容易に理解できよう。

【0121】

全般

溶液の濃縮は、減圧下にロータリーエバポレータによって行った。従来のフラッシュク

ロマトグラフィーは、シリカゲル（230～400メッシュ）で行った。記載の大きさのプレバックカートリッジ中のシリカゲル（32～63mM、孔径60Å）でのバイオテージ（Biotage）フラッシュクロマトグラフィー装置（ダイアクス（Dyax）社）を用いて、フラッシュクロマトグラフィーも行った。別段の記載がない限り、NMRスペクトラムはCDCl₃溶液中で得たものである。カップリング定数（J）はヘルツ（Hz）単位である。略称：ジエチルエーテル（エーテル）、トリエチルアミン（TEA）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、飽和水溶液（sat'd）、室温（rt）、時間（hまたはhr）、分（min）。下記の表において、化合物の後にNMRデータを示している。

【0122】

10

HPLC条件

LC-1：ウォーターズ（Waters）のエクステラ（Xterra）MSC18、5μ、4.6×50mmカラム、4.5分かけて10：90から95：5（体積比）CH₃CN/H₂O+0.05%TFA、1分間保持、PDA検出200～600nm、流量=2.5mL/分。

【0123】

LC-2：アナリティカル・セールズ・アンド・サービス（Analytical Sales and Service）のアーモア（Armor）C8、5μ、20×100mmカラム、12分かけて10：90から90：10（体積比）CH₃CN/H₂O+0.05%TFA、4分間保持、210nmまたは254nmでUV検出、流量=10mL/分。

20

【0124】

アルデヒド中間体の製造

アルデヒド1

4-ノニルベンズアルデヒド

4-ノニルベンゾイルクロライド2.0g（7.5mmol）のTHF（75mL）溶液を-78℃で、1Mリチウムトリ-（tert-ブトキシ）水素化アルミニウムのTHF溶液7.5mL（7.5mmol）で処理した。-78℃で30分後、2N HClで反応停止し、昇温させて室温とした。混合物をEt₂Oに投入し、2N HCl、飽和NaHCO₃および飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として100：1（体積比）ヘキサン/Et₂Oを用いる40Mバイオテージカラムで精製して、標題化合物708mg（41%）を得た。¹H-NMR（500MHz）δ0.87（t、J=7.0、3H）、1.26～1.31（m、12H）、1.60～1.66（m、2H）、2.68（t、J=7.8、2H）、7.32（d、J=8.0、2H）、7.79（d、J=8.0、2H）、9.97（s、1H）。

30

【0125】

アルデヒド2

4-デシルベンズアルデヒド

4-ノニルベンゾイルクロライドに代えて4-デシルベンゾイルクロライドを用い、アルデヒド1と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。¹H-NMR（500MHz）δ0.87（t、J=6.9、3H）、1.25～1.31（m、14H）、1.60～1.66（m、2H）、2.68（t、J=7.7、2H）、7.33（d、J=8.0、2H）、7.79（d、J=8.0、2H）、9.97（s、1H）。

40

【0126】

アルデヒド3

3-（オクチルオキシ）ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒド1.00g（0.82mmol）、炭酸カリウム1.70g（12.2mmol）および1-ヨードオクタン2.16g（9.00mmol）の混合物を、アセトニトリル中80℃で16時間加温した。反応液を冷却し、濾過し、濃縮した。残留物を、20：1（体積比）ヘキサン/酢酸エチルを用いるフラッシュクロマトグラフィーを用いて精製して、標題化合物1.63gを無色油状物として得た。¹H-

50

NMR (500 MHz) δ 0.89 (t, $J=6.9$, 3H)、1.24~1.39 (m, 8H)、1.42~1.50 (m, 2H)、1.80 (m, 2H)、4.01 (t, $J=6.6$, 2H)、7.19 (m, 1H)、7.40 (s, 1H)、7.44~7.46 (m, 2H)、9.99 (s, 1H)。

【0127】

アルデヒド4

4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。 ^1H -NMR (500 MHz) δ 0.91 (t, $J=6.9$, 3H)、1.29~1.41 (m, 8H)、1.46~1.52 (m, 2H)、1.71~1.86 (m, 2H)、4.06 (t, $J=6.6$, 2H)、7.01 (d, $J=8.7$, 2H)、7.85 (d, $J=8.7$, 2H)、9.90 (s, 1H)。

10

【0128】

アルデヒド5

3-ブロモ-5-メトキシ-4-オクチルオキシベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。ESI-MS: 343 (M+H)。

【0129】

20

アルデヒド6

3-エトキシ-4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて3-エトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。 ^1H -NMR (500 MHz) δ 0.88~0.98 (m, 3H)、1.30~1.41 (m, 8H)、1.46~1.51 (m, 5H)、1.85~1.91 (m, 2H)、4.06~4.18 (m, 4H)、6.97 (d, $J=8.0$, 1H)、7.39~7.44 (m, 2H)、9.84 (s, 1H); ESI-MS 279.1 (M+H)。

【0130】

アルデヒド7

30

3,5-ジブロモ-4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。

【0131】

アルデヒド8

3-メトキシ-4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。ESI-MS 265.2 (M+H)。

【0132】

40

アルデヒド9

3-メチル-4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて3-メチル-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。

【0133】

アルデヒド10

4-(オクチルオキシ)-1-ナフトアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて4-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。

【0134】

50

アルデヒド 1 12-クロロ-4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。E S I-M S 2 6 9. 0 (M+H)。

【0 1 3 5】

アルデヒド 1 23-クロロ-4-(オクチルオキシ)ベンズアルデヒド

3-ヒドロキシベンズアルデヒドに代えて3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。

10

【0 1 3 6】

アルデヒド 1 34-(トランス-3, 7-ジメチル-2, 6-オクタジエン-1-イルオキシ)ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよびゲラニルブロミドを用いて、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。R_F: 0. 2 9 (1 9: 1 (体積比) ヘキサン/E t O A c); ¹H-NMR (5 0 0 M H z) δ 1. 5 8~1. 8 3 (m, 9 H)、2. 0 0~2. 1 6 (m, 4 H)、4. 6 5 (d, J=6. 6, 2 H)、5. 1 0 (m, 1 H)、5. 5 0 (m, 1 H)、7. 0 2 (d, J=8. 7, 2 H)、7. 8 5 (d, J=8. 7, 2 H)、9. 9 0 (s, 1 H)。

20

【0 1 3 7】

アルデヒド 1 44-[ビス(3, 5-トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ベンズアルデヒド

4-ヒドロキシベンズアルデヒドおよびビス(3, 5-トリフルオロメチル)ベンジルブロミドを用い、アルデヒド3と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。R_F: 0. 2 8 (9: 1 (体積比) ヘキサン/E t O A c); ¹H-NMR (5 0 0 M H z) δ 5. 2 8 (s, 2 H)、7. 1 4 (d, J=8. 7, 2 H)、7. 9 1~7. 9 5 (m, 5 H)、9. 9 5 (s, 1 H)。

【0 1 3 8】

アルデヒド 1 53-(4-(ホルミル)フェニル)-5-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

30

段階A: (E/Z)-2-フェニル-3-クロロ-4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブタナール

DMF 1 5 m L に 0 °C でオキシ塩化リン (7. 5 m L、8 0 m m o l) を加えた。得られた混合物を昇温させて室温とし、1 時間攪拌した。1, 1, 1-トリフルオロメチル-3-フェニル-2-プロパノン 5. 0 g (2 6. 6 m m o l) の DMF (1 m L) 溶液を加え、得られた混合物を 7 0 °C で 2 0 時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温とし、氷 1 5 0 g 上に投入し、室温で 1 時間攪拌した。反応停止した混合物をエーテル 2 0 0 m L で抽出した。抽出液を水 2 0 0 m L で洗浄し、脱水し、濃縮した。溶離液としてヘキサン (4 リットル) を用いるバイオテージ 4 0 M カートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物 5. 1 g (8 2 %) を得た。

40

【0 1 3 9】

段階B: (4-フェニル-5-トリフルオロメチル)チオフェン-2-カルボン酸エチル

N a H 6 0 0 m g (2 5 m m o l) の T H F (4 5 m L) 懸濁液に、内部温度を 2 5 °C に維持しながら、メルカプト酢酸エチル (2. 7 5 m L、2 5. 0 m m o l) を加えた。(E/Z)-2-フェニル-3-クロロ-4, 4, 4-トリフルオロ-2-ブタナール 5. 1 0 g (2 1. 7 m m o l) の溶液 (段階Aから) を加え、得られた混合物を室温で 2 0 時間攪拌した。5 0 m L の飽和 N H₄ C l で反応停止し、得られた混合物をエーテル 2

50

50 mLと水100 mLとの間で分配した。有機層を分離し、脱水し、濃縮した。溶離液としてヘキサン（1リットル）、次に4：1（体積比）ヘキサン／CH₂Cl₂（1リットル）を用いるバイオテージ40Mカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物5.10 g（78%）を得た。¹H NMR（400 MHz）δ 1.40（t、J = 7.2、3H）、4.39（q、J = 7.2、2H）、7.42（見かけのs、5H）、7.74（q、J = 1.6、1H）。

【0140】

段階C：（4-フェニル-5-トリフルオロメチル）チオフェン-2-カルボン酸

4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸エチル（段階Bから）5.10 g（17.0 mmol）のEtOH（20 mL）溶液を5.0 N NaOH 10 mLで処理し、室温で30分間攪拌した。EtOHを減圧下に除去した。残留水系混合物を1 N HClでpH 2の酸性とし、1：1（体積比）EtOAc／エーテル300 mLで抽出した。抽出液を分液し、脱水し、濃縮した。20：1（体積比）ヘキサン／エーテル200 mLからの再結晶によって、標題化合物4.30 g（93%）を得た。¹H NMR（500 MHz）δ 7.43（見かけのs、5H）、7.84（見かけのs、1H）；¹³C NMR（CDCl₃、125 MHz）δ 121.7（q、J = 26.9）、128.5、128.6、128.8、132.5（q、J = 36）、133.3、133.8、137.5、144.8、167.0。

【0141】

段階D：3-〔4-（カルボメトキシ）フェニル〕-5-（4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール

4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸408 mg（1.5 mmol）およびオキサリルクロライド1 mLのCH₂Cl₂（5 mL）溶液をDMF 5滴で処理した。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮した。粗酸塩化物および4-（カルボメトキシ）ベンズアミドキシム291 mg（1.5 mmol）を6：1（体積比）キシレン／ピリジン7 mLに溶かした。得られた溶液を140℃で1時間加熱し、冷却した。混合物を1：1 EtOAc／エーテル50 mLと1 N HCl 50 mLとの間で分配した。有機層を分液し、1 N HCl 50 mLで3回、飽和NaHCO₃ 50 mLで洗浄し、脱水し、濃縮した。溶離液としてヘキサン（1リットル）、次に20：1（体積比）ヘキサン／EtOAc（1リットル）を用いるバイオテージ40Mカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物423 mg（65%）を得た。¹H NMR（500 MHz）δ 3.97（s、3H）、7.48（見かけのs、5H）、7.92（s、1H）、8.18（見かけのd、J = 8.5、2H）、8.23（見かけのd、J = 8.5、2H）。

【0142】

段階E：3-〔4-（ヒドロキシメチル）フェニル〕-5-（4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール

3-〔4-（カルボメトキシ）フェニル〕-5-（4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル）-1, 2, 4-オキサジアゾール（段階Dから）390 mg（0.91 mmol）のCH₂Cl₂（10 mL）溶液を-78℃で、1.0 M DIBALH溶液のCH₂Cl₂溶液2.7 mLで処理した。得られた溶液を冷却下に1時間攪拌し、飽和ロッシェル塩溶液5 mLで反応停止した。混合物をCH₂Cl₂ 100 mLと1 N NaOH 50 mLとの間で分配した。有機層を分液し、脱水し、濃縮した。溶離液として4：1（体積比）ヘキサン／EtOAc（1リットル）を用いるバイオテージ40Sカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物325 mg（89%）を得た。¹H NMR（500 MHz）δ 1.80（見かけのs、1H）、4.80（d、J = 4.0、2H）、7.46～7.48（5H）、7.52（d、J = 8.0、2H）、7.91（q、J = 1.5、1H）、8.14（d、J = 8.0、2H）。

【0143】

段階F：3-〔4-（ホルミル）フェニル〕-5-（4-フェニル-5-トリフルオロ

メチル-2-チエニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール

3-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-5-(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール(段階Eから) 310mg (0.77mmol)、4-メチルモルホリンN-オキサイド527mg (1.5mmol) および4Åモレキュラーシーブス500mgのCH₃CN(15mL)中混合物を、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム12mg (0.034mmol)で処理し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。溶離液として9:1(体積比)ヘキサン/EtOAc(1リットル)を用いるバイオテージ40Sカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物205mg(66%)を得た。¹H NMR(500MHz) δ 7.48(見かけのs、5H)、7.93(見かけのs、1H)、8.03(d、J=8.5、2H)、8.33(d、J=8.5、2H)、10.1(s、1H)。

【0144】アルデヒド16

4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンズアルデヒド

段階A: 2-ヒドロキシメチル-4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン

4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン-2-カルボン酸(アルデヒド15から、段階C) 2.10g (7.7mmol)のTHF(20mL)溶液を、2.0Mボラン-ジメチルスルフィド錯体のTHF溶液5.0mLで処理した。得られた溶液を3時間加熱還流し、冷却して室温とし、MeOH 10mLで反応停止し、濃縮した。溶離液として9:1(体積比)ヘキサン/EtOAcを用いるバイオテージ40Mカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物1.95g(98%)を得た。¹H NMR(500MHz) δ 2.05(見かけのs、1H)、4.87(s、2H)、6.99(s、1H)、7.41(見かけのs、5H)。

【0145】段階B: 4-((4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ)ベンズアルデヒド

2-ヒドロキシメチル-4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェン(段階Aから) 1.95g (7.5mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド925mg (7.6mmol) およびトリフェニルホスフィン(triphenylphosphene) 3.0g (11.4mmol)のTHF(40mL)溶液を0℃で、アゾジカルボン酸ジエチル2.0g (11.4mmol)で処理した。得られた混合物を昇温させて室温とし、2時間攪拌し、濃縮した。溶離液として9:1(体積比)ヘプタン/EtOAcを用いるバイオテージ75Sカートリッジでのクロマトグラフィーによって、純度の低い標題化合物2.5gを得た。溶離液として19:1(体積比)ヘキサン/EtOAc(1リットル)、次に4:1(体積比)ヘキサン/EtOAc(1リットル)を用いるバイオテージ40Mカートリッジでのクロマトグラフィーによって、標題化合物1.65g(60%)を得た。¹H NMR(500MHz) δ 5.32(s、2H)、7.10(d、J=8.5、2H)、7.12(s、1H)、7.41~7.43(5H)、7.85~7.90(2H)、9.92(s、1H)。

【0146】

段階Bで4-(ヒドロキシ)ベンズアルデヒドに代えて適切に置換されたベンズアルデヒドを用い、アルデヒド16で記載のものと同様の手順を用いてアルデヒド17~21を製造した。

【0147】アルデヒド17

3-((4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ)ベンズアルデヒド。

【0148】

10

20

30

40

50

アルデヒド 18

2-クロロ-4-((4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ)ベンズアルデヒド。

【0149】

アルデヒド 19

3-クロロ-4-((4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ)ベンズアルデヒド。

【0150】

アルデヒド 20

3-メチル-4-((4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ)ベンズアルデヒド。 10

【0151】

アルデヒド 21

3-メトキシ-4-((4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ)ベンズアルデヒド。

【0152】

アルデヒド 224-((4-フェニルブトキシ)ベンズアルデヒド

1-ヨードオクタンに代えて4-(ヨードブチル)ベンゼンを用い、アルデヒド4と類似の手順を用いて標題化合物を製造した。ESI-MS 255.2 (M+H)。 20

【0153】

アルデヒド 234-(ノン-1-オイル)ベンズアルデヒド段階A: 4-(1-ヒドロキシノン-1-イル)ベンズアルデヒド

テレフタルジカルボキシアルデヒド (2.00 g, 14.91 mmol) をテトラヒドロフラン (25 mL) に溶かし、冷却して 0℃ とした。オクチルマグネシウムクロライド (7.5 mL, 2.0 M THF 溶液, 15 mmol) を滴下した。15 分後、2 N 塩酸水溶液 (50 mL) で反応停止し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。有機層を分液し、飽和 NaCl (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。91:9 (体積比) ヘキサン/EtOAc を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 0.19 g (0.77 mmol, 5.1%) を得た。¹H NMR (500 MHz) δ 10.0 (s, 1H)、7.87 (d, J=8.0, 2H)、7.52 (d, J=8.3, 2H)、4.75~4.80 (m, 1H)、1.68~1.82 (m, 2H)、1.22~1.45 (m, 12H)、0.91 (t, J=7.0, 3H)。 30

【0154】

段階B: 4-(ノン-1-オイル)ベンズアルデヒド

段階Aからの4-(1-ヒドロキシノン-1-イル)ベンズアルデヒド (0.125 g, 0.505 mmol) の CH₂Cl₂ (3.0 mL) 溶液に、デスーマーチンペルヨージナン (0.268 g, 0.632 mmol) を加えた。1 時間後、反応液を濾過し、濃縮した。19:1 (体積比) ヘキサン/EtOAc を溶離液とするシリカゲルクロマトグラフィーによって、標題化合物 0.107 g (0.446 mmol, 88%) を得た。¹H NMR (500 MHz) δ 10.1 (s, 1H)、8.10 (d, J=8.2, 2H)、7.97 (d, J=8.2, 2H)、3.00 (t, J=7.3, 2H)、1.70~1.8 (m, 2H)、1.22~1.42 (m, 10H)、0.88 (t, J=7.0, 3H)。 40

【0155】

アルデヒド 244-(ホルミル)安息香酸ヘプチル

1-ヘプタノールと4-ホルミル安息香酸との間の縮合によって、標題化合物を製造した。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.10 (s, 1H)、8.20 50

(d、J = 8.2、2H)、7.95 (d、J = 8.2、2H)、4.35 (t、J = 6.8、2H)、1.75~1.85 (m、2H)、1.40~1.50 (m、2H)、1.25~1.40 (m、6H)、0.89 (t、J = 7.0、3H)。

【0156】

段階Bで2-ヒドロキシメチル-4-フェニル-5-トリフルオロメチル-チオフェンに代えて適切に置換されたアルコールを用い、アルデヒド16で記載のものと同様の手順を用いて、アルデヒド25および26を製造した。

【0157】

アルデヒド25

4-[(ベンゾチエン-2-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド

^1H NMR (500MHz) δ 5.34 (s、2H)、7.04 (d、J = 8.7、2H)、7.18 (s、1H)、7.25~7.30 (m、4H)、7.76 (d、J = 8.7、2H)、9.82 (s、1H)。

10

【0158】

アルデヒド26

4-[(2,3-ジフェニル-2H-ピラゾール-5-イル)メトキシ]ベンズアルデヒド

^1H NMR (500MHz) δ 5.21 (s、2H)、6.55 (s、1H)、7.10 (d、J = 8.7、2H)、7.14~7.17 (m、5H)、7.21~7.30 (m、5H)、7.79 (d、J = 8.7、2H)、9.82 (s、1H)。

20

【0159】

実施例化合物の製造

(実施例1)

(R/S)-1-(4-(ノニル)フェニル)メチル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イル)ホスホン酸

段階A: (R/S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン (R/S)-3-ヒドロキシピロリジン 2.5g (28.7mmol) の CH_2Cl_2 (10mL) 溶液を0℃で、ジ-tert-ブチルジカーボネート 6.89g (31.6mmol) の CH_2Cl_2 (2m) 溶液および4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン 0.35g (2.8mmol) で処理した。10分間攪拌後、反応液を昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応液を CH_2Cl_2 100mL で希釈し、1N HCl 100mL および1N NaHCO_3 100mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として7:3 (体積比) ヘキサン/アセトンを用いる40M バイオテージカラムで精製して、標題化合物 5.3g (99%) を得た。R_F: 0.26 (7:3 (体積比) ヘキサン/アセトン); ^1H -NMR (500MHz) δ 1.45 (s、9H)、1.88~2.00 (m、2H)、2.52 (br s、1H)、3.29~3.50 (m、4H)、4.42 (m、1H)。

30

【0160】

段階B: 1-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソ-ピロリジン

オキサリクロライド 2.3mL (26mmol) の CH_2Cl_2 (80mL) 溶液を-78℃で、DMSO 3.8mL (53mmol) の CH_2Cl_2 (5mL) 溶液で処理した。得られた混合物を冷却下に5分間攪拌した。(R/S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン (段階Aから) 2.0g (10.7mmol) の CH_2Cl_2 (10mL) 溶液を加えた。得られた混合物を30分間攪拌し、DIEA 18.7mL (107mmol) で処理し、昇温させて0℃とした。45分間攪拌後、 H_2O で反応停止し、1N HCl 100mL に投入した。層を分離した後、有機層を飽和 NaCl 100mL で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として4:1 (体積比) ヘキサン/アセトンを用いる40M バイオテージカラムで精製して、標題化合物 1.9g (96%) を得た。R_F: 0.49 (7:3 (体積比) ヘキサン/アセトン); ^1H -NMR (500MHz) δ 1.48 (s、9H)、2.58 (t、J =

40

50

7. 9、2 H)、3. 71~3. 78 (m、4 H)。

【0161】

段階C：(R/S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸・ジエチルエステル

1-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソピロリジン(段階Bから) 1. 9 g (10. 3 mmol)、亜リン酸ジエチル 1. 3 mL (10. 3 mmol) および TEA 1. 4 mL (10. 3 mmol) の混合物を 100℃で 1. 5 時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去した。残留物を、溶離液として 13:7 (体積比) ヘキサン/アセトンを用いる 40 M バイオテージカラムで精製して、標題化合物 1. 78 g (53%) を黄色油状物として得た。R_F: 0. 16 (7:3 (体積比) ヘキサン/アセトン); ¹H-NMR (500 MHz) δ 1. 33 (t、J=7. 0、6 H)、1. 45 (s、9 H)、2. 08 (m、1 H)、2. 18 (m、1 H)、3. 47~3. 64 (m、4 H)、4. 13~4. 22 (m、4 H)。

10

【0162】

段階D：(R/S)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸・ジエチルエステル

(R/S)-1-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステル(段階Cから) 1. 78 g (5. 5 mmol) の 2 N HCl/EtOH 溶液を室温で 5. 5 時間攪拌した。反応液を CH₂Cl₂ から数回濃縮した。粗生成物を NH₄OH 水溶液と CHCl₃/イソプロパノール (3:1 (体積比)) との間で分配した。相を分液した後、水層を CHCl₃/イソプロパノール (3:1 (体積比)) で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として 90:10:1 (体積比) CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH を用いる 40 S バイオテージカラムで精製して、標題化合物を明褐色油状物として得た。¹H-NMR (500 MHz) δ 1. 35 (t、J=7. 0、6 H)、1. 92 (m、1 H)、2. 20 (m、1 H)、2. 78~2. 99 (m、3 H)、3. 06 (dd、J=12. 7、3. 7、1 H)、3. 13 (dd、J=12. 7、6. 2、1 H)、3. 20 (m、1 H)、4. 16~4. 23 (m、4 H)。

20

【0163】

段階E：(R/S)-1-(4-(ノニルフェニル)メチル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸・ジエチルエステル

(R/S)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸・ジエチルエステル(段階Dから) 60 mg (0. 23 mmol) およびアルデヒド 1 54 mg (0. 23 mmol) の CH₂Cl₂ (1. 5 mL) 溶液を水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 73 mg (0. 34 mmol) で処理した。室温で 3 時間後、反応液を CH₂Cl₂ 25 mL で希釈し、1 N NaHCO₃ 25 mL で洗浄した。相を分液後、水層を CH₂Cl₂ 25 mL で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 50 mL で洗浄し、Na₂SO₄ で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として 3:1 (体積比) ヘキサン/アセトンを用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 33 mg (32%) を得た。R_F: 0. 31 (7:3 (体積比) ヘキサン/アセトン); ¹H-NMR (500 MHz) δ 0. 89 (t、J=7. 0、3 H)、1. 27~1. 36 (m、18 H)、1. 57~1. 63 (m、2 H)、1. 97 (m、1 H)、2. 41~2. 54 (m、2 H)、2. 59 (t、J=7. 7、2 H)、2. 85~2. 92 (m、2 H)、3. 01 (m、1 H)、3. 67 (ABq、J=13. 1、2 H)、4. 16~4. 23 (m、4 H)、7. 12 (d、J=7. 8、2 H)、7. 24 (d、J=7. 8、2 H)。

30

40

【0164】

段階F：(R/S)-1-(4-ノニルベンジル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸

(R/S)-1-(4-ノニルベンジル)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステル(段階Eから) 33 mg (0. 075 mmol) のクロロホルム

50

(1 mL) 溶液をヨードトリメチルシラン 0.053 mL (0.37 mmol) で処理した。反応液を室温で 1 時間攪拌した。MeOH で反応停止し、MeOH から数回濃縮した。LC-2 を用いて残留物を精製して、標題化合物 4.6 mg (16%) を得た。ESI-MS 385 (M+H) ; LC-1 : 3.01 分。

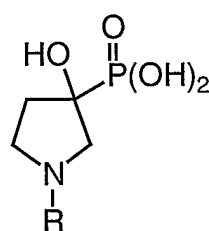
【0165】

(実施例 2 ~ 10)

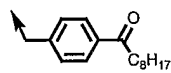
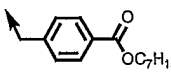
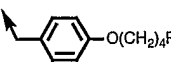
段階 E で適切なアルデヒドを代わりに用いて、実施例 1 に記載のものと同様の手順によって実施例 2 ~ 10 の化合物を製造した。段階 F で、TMS-Br は TMS-I 感受性官能部分を有する基質に置き換えた (実施例 11 段階 D 参照)。実施例 5 および 6 においては、分取キラル HPLC (キラルパック (Chiralpak) AD 2 × 25 cm HPLC カラム、9 : 1 (体積比) ヘキサン / EtOH、流量 = 9.0 mL / 分、λ = 210 nm) によって、段階 E 後にエナンチオマーを分割した。

【0166】

【表 4】



実施例番号	R	HPLCの方法	HPLC RT (分)	ESI-MS (M+H)
2		LC-1	2.7	386
3		LC-1	2.7	386
4		LC-1	3.0	496
5 エナンチオマー1		LC-1	2.8	430
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.92 (t, J = 7.0, 3H), 1.20-1.54 (m, 9H), 1.79-1.84 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.41-3.50 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.4, 2H), 4.11-4.15 (m, 2H), 4.38 (ABq, J = 12.9, 2H), 7.02-7.09 (m, 2H), 7.17 (s, 1H)				
6 エナンチオマー2		LC-1	2.8	430
7		LC-1	3.1	544
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.93 (t, J = 6.8, 3H), 1.20-1.46 (m, 9H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H), 2.23-2.35 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.47-3.79 (br m, 3H), 4.06 (t, J = 6.4, 2H), 4.44-4.50 (m, 2H), 7.86 (s, 2H)				

8		LC-1	2.6	398
9		LC-1	2.5	400
10		LC-1	2.4	406

【0167】

(実施例11)

(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチルピロリジン-3-イルホスホン酸

段階A：(R/S)-1-ベンジルピロリジン-3-イルホスホン酸・ジエチルエステル

ビニルホスホン酸ジエチル 6.0 g (36.6 mmol) および N-(メトキシメチル)-N-(トリメチルシリルメチル)ベンジルアミン 11 mL (44 mmol) の CH_2Cl_2 (150 mL) 溶液を 0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物を 1N NaHCO_3 150 mL および飽和 NaCl 150 mL で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、勾配として 3:2 および 1:1 (体積比) ヘキサン/アセトンを用いる 40 L バイオテージカラムで精製して、標題化合物 9.44 g (87%) を淡黄色油状物として得た。R_F: 0.24 (3:2 (体積比) ヘキサン/アセトン); ¹H-NMR (500 MHz) δ 1.32 (t, J=7.0, 6H), 2.04~2.12 (m, 2H), 2.39~2.58 (m, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 4.06~4.16 (m, 4H), 7.24~7.34 (m, 5H); ESI-MS 298 (M+H); LC-1: 1.2 分。

【0168】

段階B：(R/S)-ピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステル

(R/S)-1-ベンジルピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステル (段階A から) 3 g (10 mmol)、ギ酸アンモニウム 9.5 g (150 mmol) および 10% パラジウム/活性炭 1.0 g の MeOH (60 mL) 中混合物を昇温させて 40℃ とし、1.5 時間経過させた。反応液を冷却し、セライト層で濾過し、濃縮した。混合物を 1N NaOH 75 mL と CH_2Cl_2 100 mL との間で分配した。層を分液した後、水相を CH_2Cl_2 100 mL で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として 90:10:1 (体積比) CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH を用いる 40 M バイオテージカラムで精製して、標題化合物を淡黄色油状物として得た。R_F: 0.13 (95:5:0.5 (体積比) CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH); ¹H-NMR (500 MHz) δ 1.22 (t, J=7.1, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.89~2.99 (m, 3H), 4.06~4.16 (m, 4H)。

【0169】

段階C：(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチルピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステル

(R/S)-ピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステル (段階B から) 41 mg (0.19 mmol) およびアルデヒド 1 43 mg (0.18 mmol) の CH_2Cl_2 (1 mL) 溶液を水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム 57 mg (0.27 mmol) で処理した。室温で終夜攪拌後、反応液を CH_2Cl_2 25 mL で希釈し、1N NaHCO_3 25 mL で洗浄した。相を分液後、水層を CH_2Cl_2 25 mL で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaCl 50 mL で洗浄し、 Na_2SO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として 49:1 (体積比) CH_2Cl_2 /MeOH を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 67 mg (99%) を得た。R_F: 0.

10

20

30

40

50

3.9 (1.9 : 1 (体積比) CH₂Cl₂/MeOH) ; ¹H-NMR (500 MHz) δ 0.90 (t, J = 7.0, 3H), 1.20~1.35 (m, 17H), 1.59~1.65 (m, 2H), 2.04~2.13 (m, 3H), 2.41~2.62 (m, 5H), 2.85 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 4.08~4.17 (m, 4H), 7.14 (d, J = 8.0, 2H), 7.24 (d, J = 8.0, 2H)。

【0170】

段階D: (R/S)-1-(4-ノニルベンジル)-ピロリジン-3-イルホスホン酸
(R/S)-1-(4-ノニルベンジル)-ピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチル
エステル(段階Cから) 67 mg (0.16 mmol) のアセトニトリル(1 mL) 溶液
をブロモトリメチルシラン 0.094 mL (0.71 mmol) で処理した。反応液を 8
0℃で1時間攪拌した。MeOHで反応停止し、MeOHから数回濃縮した。残留物を L
C-2 によって精製して、標題化合物 27 mg (46%) を得た。ESI-MS 368 (M+H)
; LC-1 : 3.1 分。

10

【0171】

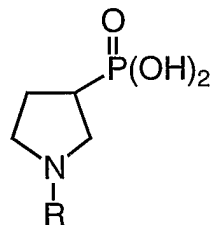
(実施例 12~17)

段階Cで適切なアルデヒドを代わりに用い、実施例 11 に記載のものと同様の手順を用
いて、実施例 12~17 の化合物を製造した。実施例 15 および 16 では、分取キラル H
PLC (キラルセル (Chiralcel) OD 2×25 cm HPLC カラム、1.9 : 1 (体積比
) ヘキサン/iPrOH、流量 = 9.0 mL/分、λ = 210 nm) によって、段階E後
にエナンチオマーを分割した。

20

【0172】

【表 5】



実施例番号	R	H P L Cの方法	HPLC RT (分)	ESI-MS (M+H)
12		LC-1	2.8	370
13		LC-1	2.7	370
14		--	--	--
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.92 (t, J = 7.0, 3H), 1.34-1.54 (m, 10H), 1.79-1.84 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.32-2.45 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.22-3.37 (m, 2H), 3.47-3.62 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.4, 2H), 4.13 (q, J = 7.0, 2H), 4.32-4.37 (m, 2H), 7.02-7.08 (m, 2H), 7.16 (s, 1H)				
15 エナンチオマー-1		LC-1	3.2	528
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.93 (t, J = 6.9, 3H), 1.34-1.46 (m, 8H), 1.55-1.61 (m, 2H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.25-2.47 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 3H), 4.06 (t, J = 6.4, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.87 (s, 2H)				
16 エナンチオマー-2		LC-1	3.1	528
17		LC-1	2.4	390

【0173】

(実施例18)

(R/S)-1-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンジル}-ピロリジン-3-イルカルボン酸
 段階A: (R/S)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イルカルボン酸ベンジルエステル

0℃としたアクリル酸ベンジル10.0g(61.6mmol)およびN-(メトキシメチル)-N-(トリメチルシリルメチル)ベンジルアミン19mL(74.2mmol)のCH₂Cl₂(75mL)溶液を、内部温度を3℃より低く維持しながら、TFAO.5mL(6.5mmol)で処理した。反応液を昇温させて室温とし、2.5時間攪拌した。反応混合物を1N NaHCO₃250mLおよび飽和NaCl250mLで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として19:1(体積比)ヘキサン/アセトンを用いる40Lバイオージカラムで精製して、標題化合物

18 g (99%) を明黄色油状物として得た。R_F : 0.28 (9:1 (体積比) ヘキサン/アセトン) ; ¹H-NMR (500 MHz) δ 2.15~2.20 (m, 2H)、2.60 (m, 1H)、2.73~2.77 (m, 2H)、3.02 (m, 1H)、3.13 (m, 1H)、3.66~3.73 (m, 2H)、5.17 (s, 2H)、7.28~7.42 (m, 5H)。

【0174】

段階B: (R/S)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-3-イルカルボン酸ベンジルエステル

0℃とした(R/S)-1-ベンジル-ピロリジン-3-イルカルボン酸ベンジルエステル(段階Aから) 18 g (61 mmol) のCH₂Cl₂ (100 mL) 溶液を、内部温度を6℃より低く維持しながら、クロルギ酸ベンジル 21.3 mL (231 mmol) で処理した。反応液を終夜で昇温させて室温とした。室温で24時間後、追加のクロルギ酸ベンジル 10 mL (108 mmol) を加えた。室温で24時間攪拌後、反応液を濃縮した。残留物を、溶離液として19:1 (体積比) ヘキサン/アセトンを用いる40 L バイオテジカラムで精製して、標題化合物 8.42 g (39%) を無色油状物として得た。R_F : 0.14 (9:1 (体積比) ヘキサン/アセトン) ; ¹H-NMR (500 MHz) δ 2.19~2.22 (m, 2H)、3.15 (m, 1H)、3.45~3.75 (m, 4H)、5.13~5.20 (m, 4H)、7.33~7.41 (m, 10H)。

【0175】

段階C: (R/S)-ピロリジン-3-イルカルボン酸

(R/S)-1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-3-イルカルボン酸ベンジルエステル(段階Bから) 8.4 g (24.7 mmol) および10%パラジウム/活性炭 2.86 g のMeOH (80 mL) 中混合物を、水素風船を用いて大気圧下で6.5時間水素化した。反応液をセライト層で濾過し、濃縮して、標題化合物 2.72 g (95%) を白色固体として得た。¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.17~2.26 (m, 2H)、3.03 (m, 1H)、3.24~3.38 (m, 3H)、3.51 (m, 1H)。

【0176】

段階D: (R/S)-1-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンジル}-ピロリジン-3-イルカルボン酸

(R/S)-ピロリジン-3-イルカルボン酸(段階Cから) 17.5 mg (0.15 mmol)、アルデヒド 16.78 mg (0.21 mmol) および水素化シアノホウ素ナトリウム 9 mg (0.14 mmol) のMeOH (2 mL) 中混合物を、室温で終夜攪拌した。反応液を濃縮し、溶離液として19:1 (体積比) CH₂Cl₂/MeOH、次に85:15:1.5 (体積比) CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OHを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物 42 mg (63%) を白色泡状物として得た。R_F : 0.29 (85:15:1.5 (体積比) CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH) ; ¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.23~2.35 (m, 2H)、3.09 (m, 1H)、3.26~3.41 (m, 3H)、3.53 (m, 1H)、4.30 (ABq, J=13.0, 2H)、5.38 (s, 2H)、7.13 (d, J=8.5, 2H)、7.22 (s, 1H)、7.39~7.45 (m, 5H)、7.48 (d, J=8.5, 2H) ; ESI-MS 462 (M+H) ; LC-1: 2.7分。

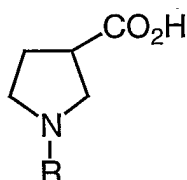
【0177】

(実施例19~33)

段階Dで適切なアルデヒドを代わりに用い、実施例18に記載のものと同様の手順を用いて、実施例19~33の化合物を製造した。

【0178】

【表 6】



実施例番号	R	H P L Cの方法	HPLC RT (分)	ESI-MS (M+H)
19		LC-1	2.8	332
¹ H-NMR (500 MHz) δ 0.91 (t, J = 6.9, 3H), 1.30-1.34 (m, 12H), 1.60-1.63 (m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.60-2.63 (m, 2H), 3.09-3.29 (m, 4H), 3.73 (m, 1H), 4.20 (ABq, J = 12.5, 2H), 7.21 (d, J = 7.7, 2H), 7.44 (d, J = 7.7, 2H)				
20		LC-1	3.0	346
21		LC-1	3.0	334
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.91 (t, J = 7.0, 3H), 1.31-1.50 (m, 10H), 1.75-1.80 (m, 2H), 2.22-2.33 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 3.99 (t, J = 6.4, 2H), 4.28 (ABq, J = 13.0, 2H), 6.97 (d, J = 8.6, 2H), 7.41 (d, J = 8.6, 2H)				
22		LC-1	2.9	364
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.91 (t, J = 6.9, 3H), 1.31-1.51 (m, 10H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.24-2.37 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.29-3.43 (m, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (t, J = 6.5, 2H), 4.29 (ABq, J = 12.8, 2H), 6.98 (d, J = 8.2, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.7, 1H), 7.12 (d, J = 1.7, 1H)				
23		LC-1	3.3	348
24		LC-1	3.5	384

25		LC-1	3.2	368
26		LC-1	3.2	368
27		LC-1	2.9	358
28		LC-1	3.2	500
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.26-2.37 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.25-3.43 (m, 3H), 3.52 (m, 1H), 4.37 (ABq, J = 12.9, 2H), 7.49-7.50 (m, 5H), 7.69 (d, J = 8.1, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.1, 2H)				
29		LC-1	3.0	362
実施例 29 の化合物は、実施例 18 段階 C に記載のものと同様の手順を用いて実施例 27 の化合物を接触水素化することで製造した。				
30		LC-1	2.9	448
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 2.23-2.34 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 3.25-3.40 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 4.30 (ABq, J = 13.0, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.14 (d, J = 8.6, 2H), 7.48 (d, J = 8.6, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.07 (s, 2H)				
31		--	--	368
32		--	--	352
33		--	--	454

【0179】

(実施例 35)

(R/S) - 1 - (4-ノニルフェニル) メチルー 3-フルオロ-ピロリジン-3-イルカルボン酸

段階 A: (R/S) - 1 - ベンジルーピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル
 アクリル酸ベンジルに代えてアクリル酸メチルを用い、実施例 18 段階 A に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。R_F: 0.29 (9:1 (体積比) ヘキサン/アセトン); ¹H-NMR (500 MHz) δ 2.10~2.14 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 7.25~7.35 (m, 5H)。

【0180】

10

20

30

40

50

段階B：(R/S)－ピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル塩酸塩

(R/S)－1－ベンジル－ピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル（段階Aから）0.52 g（2.3 mmol）の1, 2－ジクロロエタン（5 mL）溶液をクロロギ酸1－クロロエチル（ACE-Cl）0.3 mL（2.7 mmol）で処理した。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、30分間還流した。反応液を冷却し、濃縮した。残留物をMeOH 5 mL中で1時間加熱還流させた。反応液を冷却し、濃縮した。粗生成物を、それ以上精製せずに段階Cで用いた。

【0181】段階C：(R/S)－1－(4－ノニルフェニル)メチル－ピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル

(R/S)－3－ヒドロキシピロリジン－3－イルホスホン酸ジエチルエステルに代えて(R/S)－ピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル塩酸塩（段階Bから）を用い、塩酸塩を中和するのにDIEAを用いて、実施例1段階Eに記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 R_F ：0.44（4：1（体積比）ヘキサン／アセトン）； $^1\text{H-NMR}$ （500 MHz） δ 0.91（t、 $J=6.9$ 、3H）、1.30～1.35（m、12H）、1.60～1.66（m、2H）、2.13～2.17（m、2H）、2.54～2.69（m、4H）、2.80（m、1H）、2.99（m、1H）、3.09（m、1H）、3.66（s、2H）、3.72（s、3H）、7.16（d、 $J=8.0$ 、2H）、7.27（d、 $J=8.0$ 、2H）。

【0182】段階D：(R/S)－1－(4－ノニルフェニル)メチル－3－フルオロピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル

0.32 M リチウムジイソプロピルアミドのTHF溶液1 mL（0.32 mmol）に－78℃で、内部温度を－70℃より低く維持しながら、(R/S)－1－1－(4－ノニルフェニル)メチルベンジル－ピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル（段階Cから）90 mg（0.26 mmol）のTHF（1.5 mL）溶液を加えた。15分後、内部温度を－68℃より低く維持しながら、フルオロベンゼンスルホンイミド111 mg（0.35 mmol）のTHF（0.5 mL）を加えた。15分間攪拌後、反応液を昇温させて0℃とし、0.1 N HClで反応停止した。反応混合物をEt₂O 50 mLに投入し、1 N NaHCO₃ 50 mLおよび飽和NaCl 50 mLで洗浄した。有機相をMgSO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として19：1（体積比）ヘキサン／アセトンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物47 mg（50%）を無色フィルム状物として得た。 R_F ：0.36（9：1（体積比）ヘキサン／アセトン）； $^1\text{H-NMR}$ （500 MHz） δ 0.91（t、 $J=6.8$ 、3H）、1.30～1.35（m、12H）、1.60～1.66（m、2H）、2.28（m、1H）、2.49（m、1H）、2.62（t、 $J=7.8$ 、2H）、2.69（m、1H）、2.95～3.10（m、3H）、3.69（ABq、 $J=12.8$ 、2H）、3.83（s、3H）、7.16（d、 $J=7.8$ 、2H）、7.27（d、 $J=7.8$ 、2H）。

【0183】段階E：(R/S)－1－(4－ノニルフェニル)メチル－3－フルオロピロリジン－3－イルカルボン酸

(R/S)－1－(4－ノニルフェニル)メチル－3－フルオロピロリジン－3－イルカルボン酸メチルエステル（段階Dから）46 mg（0.12 mmol）のEtOH（3 mL）溶液を1 N NaOH 0.16 mL（0.16 mmol）で処理し、室温で終夜攪拌した。反応液をpH 7緩衝液2 mLで中和し、濃縮した。トルエンを加え、得られた混合物を濃縮した。残留物を、溶離液として19：1（体積比）CH₂Cl₂／MeOH、次に90：10：1（体積比）CH₂Cl₂／MeOH／NH₄OHを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物38 mg（86%）を白色ロウ状の固体として得た。 R_F ：0.21（85：15：1.5（体積比）CH₂Cl₂／MeOH

10

20

30

40

50

／NH₄OH)；¹H-NMR (500MHz) δ 0.79 (t、J=6.8、3H)、1.18～1.23 (m、12H)、1.48～1.52 (m、2H)、2.30 (m、1H)、2.47～2.59 (m、3H)、3.29～3.44 (m、3H)、3.73 (m、1H)、3.87 (br m、1H)、4.17 (ABq、J=12.9、2H)、7.12 (d、J=7.9、2H)、7.28 (d、J=7.9、2H)；ESI-MS 350 (M+H)；LC-1：3.3分。

【0184】

(実施例36)

(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルボン酸

10

段階A：(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル

1.0Mナトリウムヘキサメチルシラジド0.52mL (0.52mmol)のTHF溶液を-78℃とし、内部温度を-72℃より低く維持しながら、それに(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-ピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル(実施例34段階Cから)153mg (0.44mmol)のTHF (1mL)溶液を加えた。20分後、内部温度を-69℃より低く維持しながら、2-(フェニルスルホニル)-3-フェニルオキサジリジン(デービス(Davis)試薬)172mg (0.65mmol)のTHF (1mL)溶液を加えた。-78℃で1.25時間攪拌後、1N NaHCO₃で反応停止し、昇温させて室温とした。減圧下に揮発分を除去した後、反応混合物を1N NaHCO₃ 50mLおよび飽和NaCl 50mLで希釈した。水相をCH₂Cl₂ 50mLで3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水し、濃縮した。残留物を、勾配として4：1(体積比)ヘキサン/EtOAcおよび4：1(体積比)ヘキサン/アセトンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物11mg (7%)を無色フィルム状物として得た。R_F：0.39 (4：1(体積比)ヘキサン/アセトン)；¹H-NMR (500MHz) δ 0.90 (t、J=6.8、3H)、1.28～1.33 (m、12H)、1.59～1.64 (m、2H)、2.02 (m、1H)、2.42 (m、1H)、2.60 (t、J=7.8、2H)、2.67 (m、1H)、2.86 (ABq、J=10.1、2H)、2.97 (m、1H)、3.69 (s、2H)、3.82 (s、3H)、7.14 (d、J=7.9、2H)、7.26 (d、J=7.9、2H)。

20

30

【0185】

段階B：(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルボン酸

(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-3-フルオロピロリジン-3-イルカルボン酸チルエステルに代えて(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルカルボン酸メチルエステル(段階Aから)を用い、実施例34段階Eに記載のものと同様の手順を用いて、標題化合物を製造した。R_F：0.15 (90：10：1(体積比)CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH)；¹H-NMR (500MHz、CD₃OD) δ 0.89 (t、J=6.9、3H)、1.28～1.33 (m、12H)、1.60～1.63 (m、2H)、2.10 (m、1H)、2.49 (m、1H)、2.64 (t、J=7.7、2H)、3.25 (m、1H)、3.49～3.62 (m、3H)、4.38 (ABq、J=13.0、2H)、7.28 (d、J=7.8、2H)、7.42 (d、J=7.8、2H)；ESI-MS 348 (M+H)；LC-1：3.0分。

40

【0186】

(実施例37)

(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-ピロリジン-3-イル酢酸

段階A：(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-ピロリジン-3-イル酢酸 tert-ブチルエステル

50

(R/S)-3-ヒドロキシピロリジン-3-イルホスホン酸ジエチルエステルに代えて(R/S)-ピロリジン-3-イル酢酸tert-ブチルエステル塩酸塩を用い、塩酸塩を中和するのにDIEAを用いて、実施例1段階Eに記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 R_F : 0.53 (4:1 (体積比) ヘキサン/アセトン); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ 0.90 (t, $J=6.8$, 3H)、1.28~1.64 (m, 25H)、2.09 (m, 1H)、2.26~2.37 (m, 3H)、2.58~2.69 (m, 4H)、2.89 (m, 1H)、3.61~3.64 (m, 2H)、7.14 (d, $J=7.4$, 2H)、7.26 (d, $J=7.4$, 2H)。

【0187】

段階B: (R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-ピロリジン-3-イル酢酸

10

(R/S)-1-(4-ノニルフェニル)メチル-ピロリジン-3-イル酢酸tert-ブチルエステル(段階Aから) 50.5 mg (0.12 mmol) のギ酸溶液を55°Cで2.25時間攪拌した。揮発分を減圧下に除去した。溶離液として19:1 (体積比) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 、次に85:15:1.5 (体積比) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって残留物を精製して、標題化合物41 mg (94%) を粘稠なロウ状のフィルム状物として得た。 R_F : 0.31 (85:15:1.5 (体積比) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0.90 (t, $J=6.9$, 3H)、1.29~1.33 (m, 12H)、1.61~1.64 (m, 2H)、1.77 (m, 1H)、2.26~2.45 (m, 3H)、2.64 (t, $J=7.7$, 2H)、2.71 (m, 1H)、3.08 (m, 1H)、3.23 (m, 1H)、3.38~3.44 (m, 2H)、4.28 (s, 2H)、7.28 (d, $J=8.1$, 2H)、7.39 (d, $J=8.1$, 2H); ESI-MS 346 (M+H); LC-1 : 3.3分。

20

【0188】

(実施例38)

(R/S)-1-{4-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ] ベンジル} -ピロリジン-3-イル酢酸

段階Aでアルデヒド1に代えてアルデヒド16を用い、実施例36に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 R_F : 0.29 (85:15:1.5 (体積比) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 1.77 (m, 1H)、2.26~2.46 (m, 3H)、2.71 (m, 1H)、3.07 (m, 1H)、3.23 (m, 1H)、3.37~3.34 (m, 2H)、4.28 (s, 2H)、5.38 (s, 2H)、7.13 (d, $J=8.7$, 2H)、7.23 (s, 1H)、7.40~7.47 (m, 7H); ESI-MS 476 (M+H); LC-1 : 3.0分。

30

【0189】

(実施例39)

(R/S)-5-[1-(4-ノニルフェニル)メチルピロリジン-3-イル]-1H-テトラゾール

段階A: (R/S)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-シアノピロリジン

40

段階Aでアクリル酸ベンジルに代えてアクリロニトリルを用い、実施例18(段階AおよびB)に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 R_F : 0.19 (4:1 (体積比) ヘキサン/アセトン); $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ 2.18~2.28 (m, 2H)、3.12 (m, 1H)、3.53 (m, 1H)、3.61~3.78 (m, 3H)、5.16 (d, $J=3.0$, 2H)、7.32~7.42 (m, 5H)。

【0190】

段階B: (R/S)-5-[1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-3-イル]-1H-テトラゾール

(R/S)-1-ベンジルオキシカルボニル-3-シアノピロリジン(段階Aから) 1.8 g (7.8 mmol)、アジ化ナトリウム1.5 g (23 mmol) および塩化アン

50

モニウム 1.25 g (2.3 mmol) の DMF (70 mL) 中混合物を、105℃で終夜攪拌した。冷却して室温とした後、反応液を CH_2Cl_2 150 mL に投入し、1N HCl 150 mL および H_2O 150 mL (2回) で洗浄した。有機相を MgSO_4 で脱水し、濃縮した。残留物を、溶離液として 80:20:1 (体積比) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$ を用いる 40M バイオテジカラムで精製して、標題化合物 670 mg (31%) を得た。R_F: 0.23 (80:20:1 (体積比) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{HOAc}$) ; $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz) δ 2.29, 2.48 (2m, 2H)、3.54~4.03 (m, 5H)、5.14~5.24 (m, 2H)、7.30~7.37 (m, 5H)、10.43 (br, 1H)。

【0191】

10

段階 C: (R/S) - 5 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1H - テトラゾール

(R/S) - 5 - [1 - ベンジルオキシカルボニル - ピロリジン - 3 - イル] - 1H - テトラゾール (段階 B から) 662 mg (2.4 mmol) および 10% パラジウム / 活性炭 220 mg の MeOH (5 mL) 中混合物を、水素風船を用いて大気圧下で 3 時間水素化した。反応液をセライト層で濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 2.27 (m, 1H)、2.49 (m, 1H)、3.39~3.51 (m, 3H)、3.70 (m, 1H)、3.85 (m, 1H)。

【0192】

20

段階 D: (R/S) - 5 - [1 - (4 - ノニルベンジル) メチル - ピロリジン - 3 - イル] - 1H - テトラゾール

(R/S) - ピロリジン - 3 - イルカルボン酸に代えて (R/S) - 5 - (ピロリジン - 3 - イル) - 1H - テトラゾール (段階 C から) を用い、実施例 18 段階 D に記載のものと同様の手順を用いて標題化合物を製造した。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 0.89 (t, J = 7.0, 3H)、1.28~1.33 (m, 12H)、1.60~1.63 (m, 2H)、2.33 (m, 1H)、2.55 (m, 1H)、2.64 (t, J = 7.6, 2H)、3.47~3.55 (m, 3H)、3.76 (m, 1H)、3.92 (m, 1H)、4.40 (s, 2H)、7.29 (d, J = 8.0, 2H)、7.42 (d, J = 8.0, 2H); ESI-MS 356 (M+H); LC-1: 3.3 分。

【0193】

30

(実施例 40)

1 - {4 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル - 2 - チエニル) メトキシ] ベンジル} - 3 - アゼチジンカルボン酸

3 - アゼチジンカルボン酸 0.12 mmol、アルデヒド 16 0.1 mmol、酢酸 0.007 mL (0.12 mmol) の MeOH (2 mL) 中混合物を水素化シアノホウ素ナトリウム 10 mg (0.16 mmol) で処理し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌することで、標題化合物を製造した。生成物を LC-2 を用いて精製した。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 3.34~3.37 (m, 1H)、4.08 (見かけの s, 2H)、4.10 (見かけの s, 2H)、4.22 (s, 2H)、4.86 (s, 2H)、5.35 (s, 2H)、7.10 (見かけの d, J = 8.0, 2H)、7.20 (s, 1H)、7.39~7.43 (5H)。

40

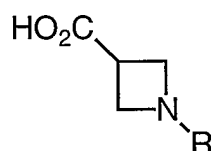
【0194】

(実施例 41~45)

アルデヒド 16 に代えて適切なアルデヒドを用い、実施例 41 に記載のものと同様の手順を用いて、実施例 41~45 の化合物を製造した。

【0195】

【表 7】



実施例番号	R	H P L Cの方法	HPLC RT (分)	ESI-MS (M+H)
41		LC-1	3.3	318
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 0.89 (t, J = 6.8, 3H), 1.28-1.32 (m, 12H), 1.60-1.62 (m, 2H), 2.63 (t, J = 7.7, 2H), 3.37 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 7.27 (d, J = 8.0, 2H), 7.35 (d, J = 8.0, 2H)				
42		LC-1	2.9	434
¹ H-NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 3.35 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 7.14 (d, J = 8.6, 2H), 7.42 (d, J = 8.6, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.07 (s, 2H)				
43		LC-1	2.4	405
44		---	--	440
45		---	--	338

【0196】

(実施例 46～53)

アゼチジン-3-カルボン酸または(±)-ピロリジン-3-カルボン酸 0.12 mmol、アルデヒド 0.1 mmol、酢酸 7 μL (0.12 mmol) の MeOH (2 mL) 中混合物を水素化シアノホウ素ナトリウム 10 mg (0.16 mmol) で処理し、得られた混合物を室温で 1～3 時間攪拌することで、下記の化合物を製造した。反応混合物を LC-2 を用いて精製した。

【0197】

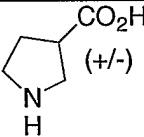
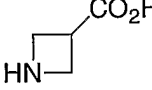
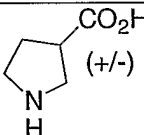
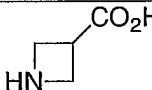
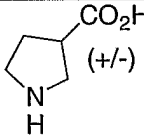
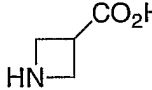
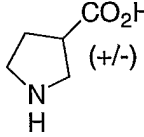
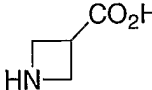
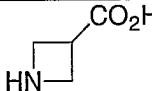
10

20

30

40

【表 8】

実施例	アミノ酸	アルデヒド番号	LC-1	MS
46		19	2.9 分	496 (M+H)
47		19	2.9 分	482 (M+H)
48		18	3.1 分	496 (M+H)
49		18	3.1 分	482 (M+H)
50		21	2.9 分	492 (M+H)
51		21	2.9 分	478 (M+H)
52		20	3.1 分	476 (M+H)
53		20	3.1 分	462 (M+H)
54		15	3.2 分	485 (M+H)

【0198】

(実施例 55)

(3S, 4R または 3R, 4S) - 1 - (4 - ノニルベンジル) - 4 - トリフルオロメチルピロリジン - 3 - イルカルボン酸

段階 A : 4 - (ノニル) ベンジルアミン

4 - ノニルベンゾイルクロライド (6 g、20 mmol) および NH₄OAc (6 g、) をアセトン (100 mL) に懸濁させ、室温で 1 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、混合物を濾過した。残留物を水で洗浄し、乾燥させた。得られた粗アミド (2.47 g、約 10 mmol) を THF (5 mL) に溶かし、加熱還流しながらボラン・ジメチルス

ルフィド錯体（2 M 溶液 10 mL、20 mmol）を滴下した。混合物を1時間加熱し、氷浴で冷却した。メタノール（2.5 mL）を滴下し、次に1 N HCl のエーテル溶液（11 mL）を滴下した。ベンジルアミンのHCl 塩の白色沈殿を濾過し、エーテルで洗浄した。HCl 塩を2.5 N NaOH およびエーテルに取り、有機層を分液し、Na₂SO₄ で脱水した。溶媒留去によって、標題化合物 1.3 g を得た。

【0199】

段階B：N-（メトキシメチル）-N-（トリメチルシリルメチル）-（4-ノニル）ベンジルアミン

4-（ノニル）ベンジルアミン（段階Aから）1.3 g（6 mmol）およびクロロメチルトリメチルシラン700 mg（6 mmol）のDMSO（5 mL）溶液を90℃で3時間、次に室温で16時間攪拌した。混合物をMTBEと1 N NaOHとの間で分配した。有機層を分液し、飽和NaClで洗浄し、脱水し、濃縮した。溶離液として9：1（体積比）ヘキサン/EtOAcを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって、N-（トリメチルシリルメチル）-4-（ノニル）ベンジルアミン700 mgを得た。

10

【0200】

前記の粗N-（トリメチルシリルメチル）-4-（ノニル）ベンジルアミン、パラホルムアルデヒド140 mgおよび粉末NaOH 15 mgのMeOH（5 mL）中混合物を、40℃で1時間攪拌した。混合物をエーテルで希釈し、16時間熟成させた。混合物を濃縮し、乾燥させて、標題化合物700 mgを得た。¹H NMR（500 MHz、CD₃OD）δ：7.25（m、2H）；7.15（m、2H）；4.03（m、2H）；3.74（m、2H）；3.28（m、2H）；2.61（m、2H）；2.22（m、2H）；1.63（m、4H）；1.30（m、14H）；0.90（m、3H）；0.08（m、9H）。

20

【0201】

段階C：1-（4-（ノニル）フェニル）メチル-3-（R/S）-カルボキシ-4-（R/S）-トリフルオロメチルピロリジン

N-（メトキシメチル）-N-（トリメチルシリルメチル）-（4-ノニル）ベンジルアミン（段階Bから）50 mg（0.14 mmol）およびトランス-4,4,4-トリフルオロ-2-ブテン酸（0.137 mmol）20 mg（0.14 mmol）のCH₂Cl₂（1 mL）溶液をTFA 1滴で処理し、得られた混合物を35℃で1時間加熱した。反応液を冷却し、濃縮し、LC-2を用いて精製して標題化合物を得た。¹H NMR（500 MHz、CD₃OD）δ 7.25（d、J=8、2H）；7.19（d、J=8、2H）；3.87（m、2H）；3.54（m、1H）；3.27（m、4H）；2.93（m、1H）；2.61（m、2H）；1.62（m、2H）；1.30（m、14H）；0.90（t、J=6.7、3H）；ESI-MS 400.3（M+H）。

30

【0202】

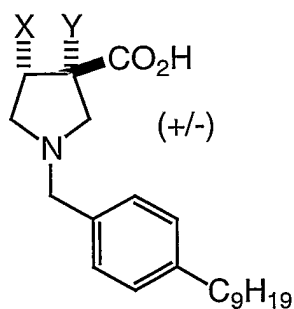
（実施例56～59）

段階Cで適切なα、β-不飽和酸を代わりに用い、実施例55に記載のものと同様の手順を用いて、実施例56～58の化合物を製造した。

【0203】

40

【表 9】



実施例番号	X	Y	ESI-MS (M+H)
56	H	CF ₃	400.3
¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ: 7.43 (d, J = 8 Hz, 2H); 7.29 (d, J = 8 Hz 2H); 4.35 (s, 2H); 4.04 (d, J = 12Hz, 1H); 3.46 (m, 1H); 2.65 (m, 3H); 2.42 (m, 1H); 1.62 (m, 2H); 1.30 (m, 14H); 0.90 (t, J = 6.7 3H)			
57	CO ₂ H	H	375.3
¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ: 7.35 (m, , 4H); 4.4 (m, 1H); 4.12 (m, 2H); 3.64 (m, 1H); 2.69 (m, 5H); 1.64 (m, 1H); 1.30 (m, 14H); 0.90 (m, 3H)			
58	H	CH ₂ CO ₂ H	390.3
¹ H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ: 7.36 (m, , 4H); 4.43 (m, , 1H); 4.14 (m, 3H); 3.79 (m, 1H); 3.50 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 2.70 (m, 8H); 3.18 (m, 1H); 2.65 (m, 2H); 2.3 (m, 2H); 1.61 (m, 2H); 1.29 (M, 14H); 0.89 (m, 3H)			

【0204】

生理活性

本発明の化合物の S1P₁/Edg1、S1P₃/Edg3、S1P₂/Edg5、S1P₄/Edg6 または S1P₅/Edg8 活性を、下記のアッセイを用いて評価することができる。

【0205】

Edg/S1P受容体へのリガンド結合アッセイ

50mM KH₂PO₄、1mMメルカプトエタノール、1mM Na₃VO₄、25mM KF、2mMセミカルバジド、1mM Na₂EDTA、5mM MgCl₂、50mMスフィンゴシン、0.1%トリトン (Triton) X-114および1mCi γ³³P-ATP (NEN; 比放射能3000Ci/mmol) を含む反応混合物中で、スフィンゴシンキナーゼ活性を有する粗酵母抽出物を用いて、γ³³P-ATPおよびスフィンゴシンから³³P-スフィンゴシン-1-リン酸を酵素的に合成した。反応生成物をブタノールで抽出し、³³P-スフィンゴシン-1-リン酸をHPLCによって精製した。

【0206】

Edg/S1P受容体を発現する細胞を、酵素を含まない解離溶液 (Specialty Media, Lavallette, NJ) で回収した。それを冷PBSで1回洗浄し、50mM HEPES-Na、pH7.5、5mM MgCl₂、1mM CaCl₂ および0.5%脂肪酸非含有BSAからなる結合アッセイ緩衝液に懸濁させた。³³P-スフィンゴシン-1-リン酸を結合アッセイ緩衝液中で、0.1nMスフィンゴシン-1-リン酸とともに超音波処理した。リガンド混合物100μLを、96ウェル微量定量皿中の細胞100μL (細胞1×10⁶個/mL) に加えた。緩やかに混和しながら、室温で60分間結合を行った。次に、細胞をパッカード (Packard) フィルターメート・ユニバーサル・ハーベスタ (Filtermate Universal Harvester) でGF/Bフィルタープレート上に回収した。フィルタープレートを30分間乾燥後、マイクロシンチ (Microscint) 20 40μLを各ウェルに加え、ワラック (Wallac) マイクロベータ (Microbeta) シンチレーションカウンタで結合を測定した。非特異的結合は、0.5μMの冷スフィンゴシン-1-リン酸存在下での残留放射能の量と定義した。

10

【0207】

別法として、リガンド結合アッセイを、Edg/S1P受容体を発現する細胞から得た膜で実施した。細胞を、酵素を含まない解離溶液で回収し、冷PBSで1回洗浄した。キネマティカ (Kinematica) ポリトロン (polytron) (設定5、10秒間) を用いて氷冷20mM HEPES (pH7.4)、10mM EDTA中での均質化によって、細胞を破壊した。ホモジネートを48000×gで4℃にて15分間遠心し、ペレットを20mM HEPES (pH7.4)、0.1mM EDTA中に懸濁させた。第2の遠心後に、最終ペレットを、20mM HEPES (pH7.4)、100mM NaCl、10mM MgCl₂ に懸濁させた。膜タンパク質0.5~2μgを用いて、上記の方法に従ってリガンド結合アッセイを行った。

20

【0208】

Edg/S1P受容体の作動薬および拮抗薬は、³³P-スフィンゴシン-1-リン酸結合アッセイで確認することができる。DMSO、メタノールその他の溶媒に溶解させた化合物を、微量定量皿中で³³P-スフィンゴシン-1-リン酸および結合アッセイ緩衝液を含むプローブと混合した。Edg/S1P受容体を発現する細胞から得た膜を加え、³³P-スフィンゴシン-1-リン酸に対する結合を上記の方法に従って実施した。各種濃度の化合物存在下での結合量の測定およびMRLCalc (Merck Research Laboratories) またはPRISM (GraphPad Software) などの非線形回帰ソフトウェアによるデータ解析を用いて、受容体に対する化合物の親和性を測定した。各個々の受容体 (S1P₁/Edg1、S1P₃/Edg3、S1P₂/Edg5、S1P₄/Edg6、S1P₅/Edg8) でトランスフェクションした細胞から得た膜を用いて、化合物存在下での³³P-スフィンゴシン-1-リン酸結合のレベルを測定することで、Edg/S1P受容体についての化合物の選択性を確認した。

30

【0209】

³⁵S-GTPγS結合アッセイ

S1P/Edg受容体のGタンパク質への機能的カップリングを、³⁵S-GTPγS結合アッセイで測定した。Edg/S1P受容体に対するリガンド結合アッセイに記載の方法に従って製造される膜 (膜タンパク質1~10μg) を、96ウェル微量定量皿で、20mM HEPES pH7.4、100mM NaCl、10mM MgCl₂、5μM GDP、0.1%脂肪酸非含有BSA (Sigma、カタログ番号A8806)、各種濃度のスフィンゴシン-1-リン酸および125pM ³⁵S-GTPγS (NEN; 非放射能1250Ci/mmol) を含む容量200μL中でインキュベートした。緩やかに混合しながら結合を室温で1時間行い、パッカード・フィルターメート・ユニバーサル・ハーベスタによってGF/Bフィルタープレート上に膜を回収することで終了した。フィルタープレートを30分間乾燥後、マイクロシンチ20 40μLを各ウェルに加え、結合をワラック・マイクロベータ・シンチレーションカウンタで測定した。

40

【0210】

50

S1P/Edg受容体の作動薬および拮抗薬を、 ^3H -GTP γ S結合アッセイで識別することができる。DMSO、メタノールその他の溶媒で希釈した化合物を微量定量皿に加えて、0.01 nM~10 Mの最終アッセイ濃度を得た。S1P/Edg受容体を発現する細胞から得た膜を加え、 ^3H -GTP γ Sへの結合を上記の方法に従って行った。天然リガンドその他の公知の作動薬の非存在下でアッセイを行った場合に、内因性レベルより高く ^3H -GTP γ S結合を刺激する化合物は作動薬と見なし、 ^3H -GTP γ S結合の内因性レベルを阻害する化合物を逆作動薬と見なした。亜最大レベルの天然リガンドまたは公知のS1P/Edg受容体作動薬の存在下での ^3H -GTP γ S結合アッセイで拮抗薬を検出し、その化合物は ^3H -GTP γ S結合のレベルを低下させた。各種濃度の化合物の存在下での結合量の測定を用いて、S1P/Edg受容体の作動薬、逆作動薬または拮抗薬としての化合物の効力を測定した。作動薬を評価するため、基底線レベルを超えての刺激パーセントを、化合物存在下での結合をリガンド非存在下での結合で割り、それに100を掛けた値として計算した。非線形回帰曲線適合プログラムMRLCalc (Merck Research Laboratories)を用いて用量応答曲線をプロットし、EC₅₀値を作動薬の最大刺激の50%を与えるのに必要なその作動薬の濃度と定義した。S1P/Edg受容体に対する化合物の選択性を、各個々の受容体でトランスフェクションした細胞から得られた膜を用いて化合物存在下での ^3H -GTP γ S結合のレベルを測定することで求めた。

【0211】

細胞内カルシウムフラックスアッセイ

S1P/Edg受容体のGタンパク質に対する機能的結合に関連する細胞内カルシウム動員を、FLIPR (蛍光画像プレート読取装置 (Fluorescence Imaging Plate Reader)、Molecular Devices)を用いて測定した。S1P/Edg受容体を発現する細胞を回収し、20 mM HEPES、0.1% BSAおよび710 μ g/mL プロベニシド (probenicid) (Sigma)を含むアッセイ緩衝液 (ハンス緩衝生理食塩水溶液 (BRL))で1回洗浄した。500 nMのカルシウム感受性色素Fluo-4 (Molecular Probes)を含む同じ緩衝液中で、37℃および5% CO₂で1時間にわたって細胞を標識した。細胞を緩衝液で2回洗浄してから、96ウェルのポリリジンコーティングを施した黒色の微量定量皿で1.5 $\times$ 10⁵ 個/ウェル (90 μ L)で平板培養した。スフィンゴシン-1-リン酸その他の作動薬をアッセイ緩衝液200 μ Lで希釈することで96ウェルリガンドプレートを作製して、最終試験濃度の2倍の濃度を得た。リガンドプレートと細胞プレートをFLIPR装置に入れて分析を行った。プレートを、37℃で平衡状態とした。等量のリガンドを細胞プレートに移すことでアッセイを開始し、3分間の間隔をかけてカルシウムフラックスを記録した。細胞応答を、面積 (合計) または最大ピーク高さ (最大)として定量した。適切な溶媒での化合物の希釈およびFluo-4標識細胞への移動によって、天然リガンドの非存在下で作動薬を評価した。Fluo-4標識細胞を各種濃度の化合物で15分間前処理してから、天然リガンドその他のS1P/Edg受容体作動薬を加えることでカルシウムフラックスを開始することによって、拮抗薬を評価した。

【0212】

S1P/Edg受容体を発現する細胞の取得

各種方法のいずれかを用いて、S1P₁/Edg1、S1P₃/Edg3、S1P₂/Edg5、S1P₄/Edg6またはS1P₅/Edg8をクローニングすることができる。その方法には、(1) RACE PCRクローニング法 (Frohman, et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 8998-9002) [5'および/または3' RACEを行って、全長cDNA配列を形成することができる]；(2) 適切な発現ベクター系におけるS1P/Edg含有cDNAライブラリの構築後のEdg/S1P cDNAの直接機能的発現；(3) S1P/Edgタンパク質のアミノ酸配列から設計された標識縮重オリゴヌクレオチドプローブを用いたバクテリオファージもしくはプラスミドベクター中で構築されたS1P/Edg含有cDNAライブラリのスクリーニング；(4) S1P/Edgタンパク質をコードする部分cDNAを用いたバクテリオファージもしくはプラスミドベク

ター中で構築された S 1 P / E d g 含有 c D N A ライブラリのスクリーニング [この部分 c D N A は、S 1 P / E d g タンパク質に関連する他のタンパク質について知られているアミノ酸配列からの縮重オリゴヌクレオチドプライマーの設計による S 1 P / E d g D N A 断片の特異的 P C R 増幅によって得られる] ; (5) 哺乳動物 S 1 P / E d g タンパク質に対する相同性を有する部分 c D N A またはオリゴヌクレオチドを用いたバクテリオファージもしくはプラスミドベクター中で構築された S 1 P / E d g 含有 c D N A ライブラリのスクリーニング [この戦略では、S 1 P / E d g c D N A の P C R 増幅において遺伝子特異的オリゴヌクレオチドプライマーを使用する場合もある] ; あるいは (6) S 1 P / E d g ヌクレオチド配列を鋳型として用いて 5 ' および 3 ' 遺伝子特異的オリゴヌクレオチドを設計して、公知の R A C E 法によって全長 c D N A を形成することができるか、あるいはその同じ公知の R A C E 法によってコード領域の一部を形成して、コード領域の一部を形成および単離して、多くの種類の c D N A および / またはゲノムライブラリのうちのひとつをスクリーニングするためのプローブとして用いて、S 1 P / E d g をコードするヌクレオチド配列の全長版を単離する方法などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0213】

他の種類のライブラリならびに他の細胞種もしくは動物種から構築されたライブラリが、S 1 P / E d g をコードする D N A または S 1 P / E d g 同族体を単離する上で有用となり得ることは、当業者には容易に理解されるものである。他の種類のライブラリには、他の細胞由来の c D N A ライブラリなどがあるが、これに限定されるものではない。

20

【0214】

好適な c D N A ライブラリが S 1 P / E d g 活性を有する細胞または細胞系から取得可能であることは、当業者には容易に理解されるものである。S 1 P / E d g をコードする c D N A を単離するための c D N A ライブラリを得るのに使用される細胞または細胞系の選択は、最初にそのような目的に利用可能な公知のアッセイを用いて細胞関連の S 1 P / E d g 活性を測定することで行うことができる。

【0215】

c D N A ライブラリの取得は、当業界で公知の標準的な方法によって行うことができる。公知の c D N A ライブラリ構築法は、例えばサムブロックらの著作 (Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York) に記載されている。相補的 D N A ライブラリは、クローンテック・ラボラトリーズ社 (Clontech Laboratories, Inc.) およびストラタジーン (Stratagene) など (それらに限定されるものではない) の多くの商業的入手先からも得ることができる。

30

【0216】

S 1 P / E d g 様タンパク質をコードする D N A を含む発現ベクターを、組換え宿主細胞における S 1 P / E d g の発現に用いることができる。そのような組換え宿主細胞を好適な条件下で培養することで、S 1 P / E d g または生物学的に等価なものを得ることができる。発現ベクターには、クローニングベクター、変性クローニングベクター、特異的に設計されたプラスミドまたはウィルスなどがあり得るが、これらに限定されるものではない。商業的に入手可能な哺乳動物発現ベクターが、組換え S 1 P / E d g 発現に好適である場合がある。

40

【0217】

組換え宿主細胞は、原核細胞または真核細胞であることができ、大腸菌などの細菌、酵母などの真菌細胞、ウシ、ブタ、サルおよび齧歯類起源の細胞系など (それらに限定されるものではない) の哺乳動物細胞 ; ならびにショウジョウバエおよびカイコ由来の細胞系など (それらに限定されるものではない) の昆虫細胞などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0218】

各種 S 1 P / E d g 受容体についてのヌクレオチド配列が当業界では公知である。例え

50

ば下記のことを参照する。

【0219】

S1P₁ / Edg1 ヒト

Hla, T. and T. Maciag 1990 An abundant transcript induced in differentiating human endothelial cells encodes a polypeptide with structural similarities to G-protein coupled receptors. J. Biol Chem. 265: 9308-9313 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1991年10月17日公開のWO91/15583 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年9月16日公開のWO99/46277 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

10

【0220】

S1P₁ / Edg1 マウス

2000年10月12日公開のWO0059529 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年11月27日認可の米国特許第6323333号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0221】

S1P₁ / Edg1 ラット

Lado, D. C. , C. S. Browe, A. A. Gaskin, J. M. Borden, and A. J. MacLennan. 1994 Cloning of the rat EDG-1 immediate-early gene: expression pattern suggests diverse functions. Gene 149: 331-336 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

20

1996年12月17日認可の米国特許第5585476号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年1月5日認可の米国特許第5856443号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0222】

S1P₃ / Edg3 ヒト

An, S. , T. Bleu, W. Huang, O. G. Hallmark, S. R. Coughlin, E. J. Goetzl 1997 Identification of cDNAs encoding two G protein-coupled receptors for lysosphingolipids FEBS Lett. 417: 279-282 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

30

1999年11月25日公開のWO99/60019 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年10月10日認可の米国特許第6130067号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0223】

S1P₃ / Edg3 マウス

2001年2月15日公開のWO01/11022 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

40

【0224】

S1P₃ / Edg3 ラット

2001年4月19日公開のWO01/27137 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0225】

S1P₂ / Edg5 ヒト

An, S., Y. Zheng, T. Bleu 2000 Sphingosine 1-Phosphate-induced cell proliferation, survival, and related signaling events mediated by G Protein-coupled receptors Edg3 and Edg5. J. Biol. Chem 275: 288-296 (参照によってその全内容が本明細書

50

に組み込まれる) ;

1999年7月15日公開のWO99/35259 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年10月28日公開のWO99/54351 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年9月28日公開のWO00/56135 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0226】

S1P₂ / Edg5マウス

2000年10月12日公開のWO00/60056 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

10

【0227】

S1P₂ / Edg5ラット

Okazaki, H., N. Ishizaka, T. Sakurai, K. Kurokawa, K. Goto, M. Kumada, Y. Takawa 1993 Molecular cloning of a novel putative G protein-coupled receptor expressed in the cardiovascular system. Biochem. Biophys. Res. Comm. 190: 1104-1109 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

MacLennan, A. J., C. S. Browe, A. A. Gaskin, D. C. Lado, G. Shaw 1994 Cloning and characterization of a putative G-protein coupled receptor potentially involved in development. Mol. Cell. Neurosci. 5: 201-209 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

20

1996年12月17日認可の米国特許第5585476号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年1月5日認可の米国特許第5856443号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0228】

S1P₄ / Edg6ヒト

Graler, M. H., G. Bernhardt, M. Lipp 1998 Edg6, a novel G-protein-coupled receptor related to receptors for bioactive lysophospholipids, is specifically expressed in lymphoid tissue. Genomics 53: 164-169 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

30

1998年10月29日公開のWO98/48016 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年6月15日認可の米国特許第5912144号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1998年11月12日公開のWO98/50549 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年5月9日日認可の米国特許第6060272号 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

1999年7月15日公開のWO99/35106 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

40

2000年3月23日公開のWO00/15784 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年3月16日公開のWO00/14233 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0229】

S1P₄ / Edg6マウス

2000年3月20日公開のWO00/15784 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0230】

50

S 1 P₅ / E d g 8 ヒト

Im, D. -S., J. Clemens, T. L. Macdonald, K. R. Lynch 2001 Characterization of the human and mouse sphingosine 1-phosphate receptor, S1P₅ (Edg-8): Structure-Activity relationship of sphingosine 1-phosphate receptors. Biochemistry 40: 14053-14060 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年3月2日公開のW O O O / 1 1 1 6 6 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2000年6月2日公開のW O O O / 3 1 2 5 8 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年1月18日公開のW O O 1 / 0 4 1 3 9 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ; 10

2001年4月11日公開のE P 1 0 9 0 9 2 5 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。

【0231】S 1 P₅ / E d g 8 ラット

Im, D. -S., C. E. Heise, N. Ancellin, B. F. O' Dowd, G. -J. Shei, R. P. Heavens, M. R. Rigby, T. Hla, S. Mandala, G. McAllister, S. R. George, K. R. Lynch 2000 Characterization of a novel sphingosine 1-phosphate receptor, Edg-8. J. Biol. Chem. 275: 14281-14286 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる) ;

2001年1月25日公開のW O O 1 / 0 5 8 2 9 (参照によってその全内容が本明細書に組み込まれる)。 20

【0232】心血管効果の測定

心血管パラメータに対する本発明の化合物の効果を、以下の手順によって評価することができる。成体雄ラット（体重約350g）に、それぞれ動脈血圧測定および静脈化合物投与のための大腿動脈および静脈カテーテルを取り付けた。ネンブタール（55mg/kg、腹腔内投与）で動物に麻酔を施した。血圧および心拍数を、グールド（Gould）P o o r - N e - M a h データ獲得系で記録した。心拍数は、動脈パルス波由来であった。馴致期間後、基底線値読み取りを行い（約20分）、データの平均を求めた。化合物を静脈投与し（約5秒間のボラス注射または15分間の注入）、データを化合物投与後に1分ごとに60分間にわたって記録した。データを、心拍数におけるピーク変化または平均動脈血圧として計算するか、あるいは時間に対する心拍数もしくは血圧における変化における曲線下の面積として計算する。データは、平均SEMとして表現する。片側の対応のあるシュデントのt検定を基底線値に対する統計的比較に用い、p<0.05で有意と見なした。

【0233】

ラット心血管系に対するS1P効果がスギヤマらの報告に記載されている（Sugiyama, A., N. N. Aye, Y. Yatomi, Y. Ozaki, K. Hashimoto 2000 Effects of Sphingosine-1-phosphate, a naturally occurring biologically active lysophospholipid, on the rat cardiovascular system. Jpn. J. Pharmacol. 82: 338-342; 参照によって全体が本明細書に組み込まれる）。 40

【0234】マウス急性毒性の測定

1匹のマウスに、無毒性媒体に溶かした被験化合物0.1mLを静脈投与し（尾静脈）、毒性の徴候を評価する。重度の徴候には、死亡、発作、麻痺または意識喪失などがあり得る。比較的軽度の徴候も記録し、それには運動失調、荒い呼吸、苛立ちまたは正常と比較して低下した活動などがあり得る。徴候を記録する際、投与溶液は同じ媒体で希釈する。希釈用量液を第2のマウスに同様にして投与し、同様に徴候の観察を行う。徴候を生じない用量に達するまでそのプロセスを繰り返す。それを、推定無効果レベルと見なす。別のマウスにそのレベルで投与を行って、徴候がないことを確認する。 50

【0235】

リンパ球減少症の評価

マウス急性毒性の評価に記載の方法に従って化合物を投与し、リンパ球減少症を以下のように投与3時間後にマウスで評価する。CO₂によってマウスの意識を喪失させた後、胸部を開き、直接心臓穿刺によって血液0.5 mLを抜き取り、EDTAによって血液を直ちに安定化させ、マウス百分率実施用に校正した臨床血液検査値自動分析装置（H2000, Careside, Culver City CA）を用いて、血液検査値を評価する。試験処置によるリンパ球減少を、マウス3匹と媒体投与マウス3匹の血液学パラメータを比較することで確認する。その評価に用いる用量は、上記の希釈方法の変法を用いた耐容性によって決定する。それに関しては、効果なしが望ましく、軽度の効果は許容され、重度に有毒な用量については一連の希釈を行って、ごく軽度の効果を生じるレベルとする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 405/12	(2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12	(2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 F 9/572	(2006.01)	C 0 7 F 9/572	Z

(74)代理人 100103920

弁理士 大崎 勝真

(74)代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72)発明者 ブギアネシ, ロバート・エル

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ドハーティ, ジョージ・エイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ジェントリー, エイミー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ヘイル, ジェフリー・ジェイ

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 リンチ, クリストファー・エル

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ミルズ, サンダー・ジー

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

(72)発明者 ニューウエイ, ウィリアム・イー, ザ・サード

アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126

審査官 鳥居 福代

(56)参考文献 特表2000-516234 (JP, A)

特表2005-527494 (JP, A)

FEVIG, J.M. et al., Preparation of pyrrolidine and isoxazolidine benzamidines as potent inhibitors of coagulation factor Xa, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999年, Vol.9, No.8, p.1195-1200

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 205/00

C07D 207/00

C07D 403/00

C07D 405/00

C07D 409/00

C07D 413/00

C07F 9/00

A61K 31/33-33/44
A61P 1/00-43/00
CAPLUS/REGISTRY(STN)