(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年12月12日(12.12.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/235553 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 205/04 (2006.01)　*C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)　*C07D 413/12* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)　*C07D 417/04* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2019/022435

(22) 国際出願日：　2019年6月6日(06.06.2019)

(25) 国際出願の言語：　日本語

(26) 国際公開の言語：　日本語

(30) 優先権データ：
特願 2018-109308　2018年6月7日(07.06.2018)　JP

(71) 出願人:第一三共株式会社(**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 丸岡　博 (**MARUOKA Hiroshi**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 野地 寿治(**NOJI Toshiharu**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 村藤 秀宣(**MURAFUJI Hidenobu**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 常深 智之(**TSUNEMI Tomoyuki**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(72) 発明者:高橋　純子(**TAKAHASHI Junko**)（死亡）.

(72) 発明者:上杉 修平(**UESUGI Shuhei**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 富田 麗(**TOMITA Urara**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

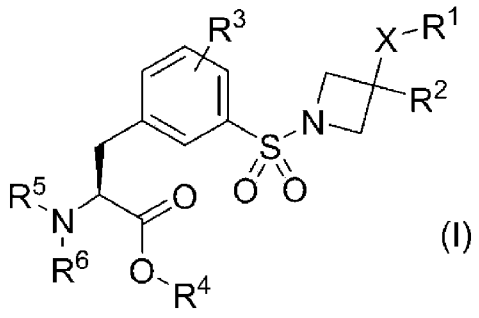
(74) 代理人:石橋 公樹，外(**ISHIBASHI Koki** et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

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

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS,

(54) **Title:** AZETIDINE DERIVATIVE, AND PRODRUG THEREOF

(54) 発明の名称： アゼチジン誘導体及びそのプロドラッグ



(I)

(57) **Abstract:** The present invention addresses the problem of providing a compound that is useful as a therapeutic or prophylactic for diseases related to the immune system, particularly autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE) and lupus hepatitis in SLE patients, the compound being useful as a result of inhibiting the function of immune cells by inhibiting activated T-cell proliferation or by inhibiting the production of interferon alpha (IFN-α) by activated plasmacytoid dendritic cells (pDC). The present invention provides a compound represented by general formula (I) [in the formula, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, and R^6 are as defined in the specification] or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

WO 2019/235553 A1

［続葉有］

MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本発明は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌ（ｐＤＣ）によるインターフェロンアルファ（ＩＦＮ－α）の産生を抑制することにより免疫細胞の機能を抑制することで免疫系が関わる疾患、特に全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）およびＳＬＥ患者におけるループス腎炎などの自己免疫疾患の治療または予防薬として有用な化合物を提供することを課題とする。本発明は、一般式（Ｉ）：［式中、Ｘ、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及びR^6は明細書に記載の通りである］で表される化合物またはその薬学上許容される塩を提供する。

明　細　書

発明の名称 ： アゼチジン誘導体及びそのプロドラッグ

技術分野

[0001] 本発明は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ（本明細書中ではｐＤＣと略すことがある）によるインターフェロンアルファ（本明細書中ではＩＦＮ－α又はＩＦＮａと略すことがある）の産生を抑制することにより免疫細胞の機能を抑制することで免疫系が関わる疾患、特に全身性エリテマトーデス（本明細書中ではＳＬＥと略すことがある）およびＳＬＥ患者におけるループス腎炎などの自己免疫疾患の治療または予防薬として有用な化合物又はその薬学上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] ＳＬＥは、全身性の自己免疫疾患であり世界中で約１４０万人の患者がいると言われる。その中でもアジア人やヒスパニック系の有色人種で頻度が高く、日本では１０万人に５０人程度の有病率である。男女比は１対９で女性が圧倒的に多い。発症時の年齢は２０歳台から３０歳台がピークであり若くして発症するという特徴がある。一卵性双生児でのＳＬＥの一致率は３０％程度であることから、何らかの遺伝的素因を背景として、紫外線、ウイルス感染、ストレス、性ホルモンなどの環境要因が加わって発症すると考えられる。

[0003] ＳＬＥは、２０１２年にアメリカリウマチ学会より発表されたＳＬＩＣＣ分類基準（Ｔｈｅ　ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｌｕｐｕｓ　ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　ｃｏｌｌａｂｏｒａｔｉｎｇ　ｃｌｉｎｉｃｓ　ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ　ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｆｏｒ　ｓｙｓｔｅｍｉｃ　ｌｕｐｕｓ　ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ）によって分類され、臨床１１項目と免疫６項目からそれぞれ１項目以上、合計４項目を満たした場合ＳＬＥと診断される。主な臨床症状は急性及び慢性の皮膚ループス、滑膜炎（関節腫脹や関節

痛及びこわばり）、神経症状、腎症などである。主な免疫項目は血中の自己抗体（抗核抗体、抗ｄｓＤＮＡ抗体、抗Ｓｍ抗体に代表される）の上昇や低補体などである。

[0004] ＳＬＥの発症機序は血中で産生された自己抗体と自己抗原から成る免疫複合体が、血管壁に沈着することで惹起される。自己抗体産生にはＢ細胞の活性化やこれを補助するＴ細胞の働きが必須であり、また、ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌ（本明細書中ではｐＤＣと略すことがある）から産生されるインターフェロンアルファ（本明細書中ではＩＦＮ－α又はＩＦＮａと略すことがある）もＳＬＥ病態に重要な働きを担うことが知られており、各種免疫細胞の複雑なネットワークによりＳＬＥが発症すると考えられる。

[0005] ＳＬＥ患者における重要臓器障害は、腎臓、中枢神経、肺の障害であり、生命及び機能予後が不良となる可能性が高い。中でも腎症はＳＬＥ患者の５０％以上に出現し、未だ腎不全及び死亡に至る可能性が高く、アンメット・メディカルニーズが非常に高い臓器障害である。腎症のある患者は、国際腎臓学会による組織分類に従ってループス腎炎と診断される。ＳＬＥの分類基準を満たし、持続的尿蛋白＞０．５ ｇ／ｄａｙまたは３＋以上、ａｎｄ／ｏｒ細胞性円柱でループス腎炎と定義する。ループス腎炎は病理診断に基づきI型からVI型に分類されるが、III型、IV型、V型の活動性ループス腎炎においては大量ステロイドと免疫抑制薬の併用による強力な治療が必要とされ、早期に寛解状態に至らせることが重要である。ループス腎炎の寛解導入の第一選択薬はミコフェノール酸モフェチル（本明細書中ではＭＭＦと略すことがある）であり約７割の患者に用いられる。残りの２から３割の患者にはシクロフォスファミドパルス療法が用いられる。ＭＭＦはイノシン一燐酸脱水素酵素の阻害薬であり、プリン合成を本酵素に依存するＴ細胞及びＢ細胞のリンパ球において作用し、これらの標的細胞におけるプリン合成を抑制することを主たる作用機序としている。シクロフォスファミドも同様にリンパ球のＤＮＡ合成を阻害する機序を有する。しかしながら、これらの薬剤は核酸

合成阻害を機序としているため副作用の問題が重篤であり、ＭＭＦは催奇形性（妊婦に禁忌）、胃腸障害、易感染性などの重篤な副作用が、シクロフォスファミドは発がん性、骨髄障害、吐き気や嘔吐、生殖機能障害などの副作用が出現する。このように既存薬では、副作用による用量制限や使用制限によって必ずしも十分な治療が行えていない現状である。またこれらの薬剤による十分な治療を行うことが出来た場合にも奏功率は必ずしも高くなく、新規作用機序を持つ薬剤やより安全性の高い薬剤が患者及び医療現場で求められている。

[0006] ＳＬＥを対象に開発が進められた薬剤のひとつに抗ＩＦＮ－α受容体抗体があり、本薬剤はフェーズII試験において治療反応率において良好な結果が取得された（非特許文献１）。ＩＦＮ－αはＳＬＥの患者で特徴的に亢進しているサイトカインでもあり治療標的として重要な因子と考えられ、より効果的にＩＦＮ－αを抑制する薬剤が求められている。また、ループス腎炎患者を対象としたフェーズII臨床試験ではカルシニューリンinhibitor（CNI）でありＴ細胞抑制薬であるボクロスポリンが対照群に対し有意な寛解導入率を示した。このことはＴ細胞を治療標的とすることの妥当性を改めて示している（非特許文献２）。

先行技術文献

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Arthritis Rheumatol. 2017 Feb;69(2):376-386

非特許文献2：Dobronravov V, Dooley M, Haq S, et al. LB0002 48 week complete remission of active lupus nephritis with voclosporin. Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:153.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明者らは、活性化Ｔ細胞の増殖抑制とＩＦＮ－α産生抑制を併せ持つ化合物を見出し、このプロファイルは、免疫系が関わる疾患、特にＳＬＥ及

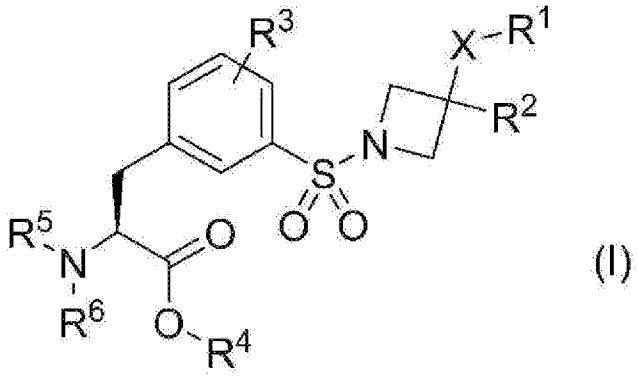
びＳＬＥ患者におけるループス腎炎などの自己免疫疾患の治療薬として非常に理想的なプロファイルと考えた。鋭意研究した結果、特定の化学構造を持つアゼチジン誘導体が優れた活性化Ｔ細胞の増殖抑制とＩＦＮ－α産生抑制を示し、免疫系が関わる疾患、特にＳＬＥ及びＳＬＥ患者におけるループス腎炎などの自己免疫疾患の治療に有効であることを見出して、本発明を完成した。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は以下のものに関する。

[１]一般式（Ｉ）：

[0010] [化1]



(I)

[0011] [式中、

Ｘは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、式－ＮＨ－で表される基、式－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）－で表される基、または単結合を示し；

Ｒ^{1}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基、または、芳香族複素環基を示し

（ここで、該芳香族複素環は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から独立に選ばれる１～４個のヘテロ原子を環内に有する５～６員の芳香族複素環であり、

該フェニル基または芳香族複素環基は、下記置換基群ａから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよく）；

Ｒ^{2}は、水素原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換され

たＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基、または、芳香族複素環基を示し

（ここで、該芳香族複素環は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から独立に選ばれる１～４個のヘテロ原子を環内に有する５～６員の芳香族複素環であり、

該フェニル基または芳香族複素環基は、下記置換基群ｂから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよく）；

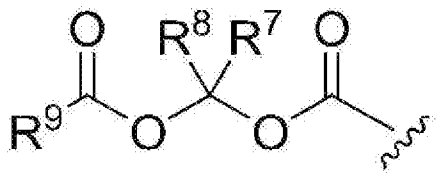
Ｒ^{3}は、水素原子、またはハロゲン原子を示し；

Ｒ^{4}は、水素原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基を示すか、または、Ｒ^{5}もしくはＲ^{6}と一緒になってＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基を示し

（ここで、該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基は、下記置換基群ｃから独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよく）；

Ｒ^{5}及びＲ^{6}はそれぞれ独立に、水素原子、または、式Ａ：

[0012] [化2]



Ａ

[0013] で表される基を示し、ここで、

Ｒ^{7}及びＲ^{8}はそれぞれ独立に、水素原子、または、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基を示し；

Ｒ^{9}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基または複素環基を示し

（ここで、該複素環は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1～４個のヘテロ原子を環内に有する飽和もしくは不飽和の５～６員の複素環を示し、

該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基または複素環基は、下記置換基群ｃから独立に選ばれる置換基を１～３個有していても

よい）；

置換基群ａ：ハロゲン原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、シアノ基、カルバモイル基、重水素原子、フェニル基（該フェニル基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基およびハロゲン原子からなる群から独立に選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい）；

置換基群ｂ：ハロゲン原子、および重水素原子；

置換基群ｃ：ハロゲン原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルオキシ基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルオキシ基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルオキシ基、水酸基、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アシル基、アミノ基、モノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノ基、ジ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アミノ基、モルホリノ基、シアノ基、カルバモイル基、モノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルカルバモイル基、ジ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）カルバモイル基、フェニル基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）］で表される化合物またはその薬学上許容される塩。

[0014] ［２］前記一般式（Ｉ）において、Ｘが、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキレン基、酸素原子または単結合を示す、［１］に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

［３］前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{1}が、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基またはピリジル基を示す（ここで、該フェニル基及びピリジル基は、置換基群ａから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよい）［１］または［２］に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

［４］前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{2}が、水素原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、置換基群ｂから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよいフェニル基、非置換のピリジル基、または非置換のチアゾリル基を示す、［１］～［３］のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

［５］前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{3}が、水素原子を示す、［１］～［４］のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0015] [６]前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{4}が、水素原子または下記置換基群ｃ1から独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基を示すか、または、Ｒ^{5}もしくはＲ^{6}と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンもしくはイソプロピルメチレン基を示す、[１]～[５]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

置換基群ｃ１：水酸基、モノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルアミノ基、ジ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ基、モルホリノ基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）

[７]前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはＲ^{5}及びＲ^{6}の両方が水素原子である［１］～[６]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[８]前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはＲ^{5}及びＲ^{6}の両方が水素原子であって、該式Ａ中のＲ^{7}及びＲ^{8}のいずれか一方が水素原子であり、他方がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基である［１］～[７]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[９]前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはＲ^{5}及びＲ^{6}の両方が水素原子であって、該式Ａ中のＲ^{9}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、４－オキサニル基、または３－オキサニル基を示す［１］～[８]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１０] 前記一般式（Ｉ）において、

Ｘが、酸素原子を示し；

Ｒ^{1}が、置換基群ａ１から独立に選ばれる１～２個の置換基を有していてもよいフェニル基を示し；

置換基群ａ１：ハロゲン原子、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基および１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基；

Ｒ^{2}が、１～２個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示し；

R^3が、水素原子を示し；

R^4が、水素原子を示し；

R^5及びR^6のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはR^5及びR^6の両方が水素原子である

（ここで、該式Ａ中のR^7及びR^8のいずれか一方が水素原子を示し、他方がC_1－C_3アルキル基を示し、R^9がC_1－C_6アルキル基を示す）

[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0016] [１１]前記一般式（Ｉ）において、

Ｘが、酸素原子を示し；

R^1が、３－フルオロフェニル基を示し；

R^2が、非置換のフェニル基を示し；

R^3が、水素原子を示し；

R^4が、水素原子または下記置換基群ｃ1から独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよいC_1－C_6アルキル基を示すか、または、R^5もしくはR^6と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンもしくはイソプロピルメチレン基を示し；

置換基群ｃ１：水酸基、モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ－（C_1－C_6アルキル）アミノ基、モルホリノ基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）；

R^5及びR^6のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはR^5及びR^6の両方が水素原子である

（ここで、該式Ａ中のR^7及びR^8のいずれか一方が水素原子を示し、他方がC_1－C_6アルキル基を示し、R^9がC_1－C_6アルキル基、C_3－C_6シクロアルキル基、４－オキサニル基、または３－オキサニル基を示す）

[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１２]化合物が下記群から選ばれるいずれかである[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３

－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（Ｒ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（Ｒ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；及び

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸。

[１３]化合物が（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸である[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１４]化合物が（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸である[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１５]化合物が（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0017] [１６]化合物が（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸である[

１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１７]化合物が（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１８]化合物が（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[１９]化合物が（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である[１]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[２０][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬。

[0018] [２１][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む活性化Ｔ細胞の増殖抑制剤。

[２２][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含むインターフェロンα産生抑制剤。

[２３][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣ（ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ）によるインターフェロンαの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防剤。

[２４][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を患者に投与することからなる活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣ（ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ）によるインターフェロンαの産生を抑制することで症状が予防、改

善または軽減される疾患の治療または予防方法。

[２５]活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣ（ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ）によるインターフェロンαの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防に用いるための[１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0019] [２６]前記疾患が自己免疫疾患である［２３］に記載の治療または予防剤。

[２７]前記疾患が自己免疫疾患である［２４］に記載の治療または予防方法。

[２８]前記疾患が自己免疫疾患である［２５］に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[２９][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデスによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬の治療または予防剤。

[３０][１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を患者に投与することからなる全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデスによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬の治療または予防方法。

[３１]全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデスによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬の治療または予防に用いられる[１]～[１９]のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[0020] 本発明において、「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子である。好適には、フッ素原子又は塩素原子である。

[0021] 本発明において、「C_1－C_6アルキル基」は、炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、２－メチルブチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、４－メチルペンチル、３－メチルペンチル、２－メチルペンチル、１－メチルペンチル、３，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、１，１－ジメチルブチル又は１，２－ジメチルブチル基である。好適には、炭素数１乃至４個の直鎖又は分枝鎖アルキル基（C_1－C_4アルキル基）であり、より好適には、メチル基又はエチル基（C_1－C_2アルキル基）であり、更により好適には、メチル基（C_1アルキル基）である。

[0022] 本発明において、「C_1－C_3アルキル基」は、炭素数１乃至３個の直鎖又は分枝鎖アルキル基である。例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基である。好適には、メチル基又はエチル基（C_1－C_2アルキル基）であり、更により好適には、メチル基（C_1アルキル基）である。

[0023] 本発明において、「C_3－C_6シクロアルキル基」は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基である。好適には、シクロプロピル基、または、シクロヘキシル基である。

[0024] 本発明において、「１～３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_6アルキル基」は同一又は異なる１～３個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_6アルキル基」に結合した基である。例えば、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、３，３，３－トリフルオロプロピル、２，２，２－トリクロロエチル基などである。好適には、同一又は異なる３個の「ハロゲン原子」が「C_1－C_2アルキル基」に結合した基（トリハロC_1－C_2アルキル基）であり、より好適にはトリハロメチル基（トリハロC_1アルキル基）であり、更に好適にはトリフルオロメチル基である。

[0025] 本発明において、「C_1－C_3アルキレン基」は、炭素数１乃至３個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基である。例えば、メチレン、エチレン、プロピレン

、イソプロピレン基である。好適には、メチレン基又はエチレン基（C_1－C_2アルキレン基）であり、更により好適には、メチレン基（C_1アルキレン基）である。

[0026] 本発明において、「C_1－C_6アルキレン基」は、炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖アルキレン基である。例えば、メチレン、エチレン、メチルメチレン、プロピレン、ジメチルメチレン（イソプロピレン）、ブチレン、イソプロピルメチレン（イソブチレン）、ｓ－ブチレン、ｔ－ブチレン、ペンチレン、イソペンチレン、２－メチルブチレン、ネオペンチレン、１－エチルプロピレン、ヘキシレン、イソヘキシレン、４－メチルペンチレン、３－メチルペンチレン、２－メチルペンチレン、１－メチルペンチレン、３，３－ジメチルブチレン、２，２－ジメチルブチレン、１，１－ジメチルブチレン又は１，２－ジメチルブチレン基である。好適には、C_1－C_4アルキレン基、例えばメチレン、エチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン（イソプロピレン）又はイソプロピルメチレン（イソブチレン）基などであり、更により好適には、メチレン基（C_1アルキレン基）である。

[0027] 本発明において、「R^4が、R^5もしくはR^6と一緒になってC_1－C_6アルキレン基を示す」とは、R^4が結合している酸素原子とR^5もしくはR^6が結合している窒素原子をC_1－C_6アルキレン基で架橋して環を形成することを意味する。この環は好適には５～７員であり、より好適には５員である。より具体的には、５－オキソオキサゾリジン、２－メチル－５－オキサゾリジン、２－イソプロピル－５－オキサゾリジン又は２，２－ジメチル－５－オキサゾリジンなどの環が好適である。

[0028] 本発明において、「C_1－C_6アルキルオキシ基」は、前記「C_1－C_6アルキル基」が酸素原子に結合した基である例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ、２－メチルブトキシ、３－エチルプロポキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ又は２，３－ジメチルブトキシ基である。好適には、炭素数１乃至４個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基（C_1－C_4アルコキシ

基）であり、より好適には、メトキシ基又はエトキシ基（C_1－C_2アルコキシ基）であり、更により好適には、メトキシ基（C_1アルコキシ基）である。

[0029] 本発明において、「１～３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_6アルキルオキシ基」は、同一又は異なる１～３個の前記「ハロゲン原子」が前記「C_1－C_6アルキルオキシ基」に結合した基である。例えば、フルオロメチルオキシ、ジフルオロメチルオキシ、トリフルオロメチルオキシ、トリクロロメチルオキシ、２，２，２－トリフルオロエチルオキシ、３，３，３－トリフルオロプロピルオキシ、２，２，２－トリクロロエチルオキシ基などである。好適には、同一又は異なる３個の「ハロゲン原子」が「C_1－C_2アルキルオキシ基」に結合した基（トリハロC_1－C_2アルキルオキシ基）であり、より好適にはトリハロメチルオキシ基（トリハロC_1アルキルオキシ基）であり、更に好適にはトリフルオロメチルオキシ基である。

[0030] 本発明において、「C_3－C_6シクロアルキルオキシ基」は、前記「C_3－C_6シクロアルキル基」が酸素原子に結合した基であり、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基又はシクロヘキシルオキシ基である。好適には、シクロプロピルオキシ基又はシクロヘキシルオキシ基である。

[0031] 本発明において、「C_1－C_7アシル基」は、水素原子または前記「C_1－C_6アルキル基」がカルボニル基に結合した基である。例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル基であり、好適には、アセチル基又はプロピオニル基（C_2－C_3アシル基）である。

[0032] 本発明において、「モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基」は、１個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したアミノ基である。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ又はブチルアミノ基である。好適には、１個の「C_1－C_4アルキル基」が結合したアミノ基（モノ－C_1－C_4アルキルアミノ基）であり、より好適には、メチルアミノ基又はエチルアミノ基（モノ－C_1－C_2アルキルアミノ基）である。

[0033] 本発明において、「ジー（C_1－C_6アルキル）アミノ基」は、同一又は異なる２個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したアミノ基である。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルアミノ又はＮ－ブチル－Ｎ－メチルアミノ基である。好適には、同一又は異なる２個の「C_1－C_4アルキル基」が結合したアミノ基（ジー（C_1－C_4アルキル）アミノ基）であり、より好適には、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はＮ－エチル－Ｎ－メチルアミノ基（ジー（C_1－C_2アルキル）アミノ基）であり、更により好適には、ジメチルアミノ基である。

[0034] 本発明において、「モノ－C_1－C_6アルキルカルバモイル基」は、１個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したカルバモイル基である。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル又はブチルカルバモイル基である。好適には、１個の「C_1－C_4アルキル基」が結合したカルバモイル基（モノ－C_1－C_4アルキルカルバモイル基）であり、より好適には、メチルカルバモイル基又はエチルカルバモイル基（モノ－C_1－C_2アルキルカルバモイル基）である。

[0035] 本発明において、「ジー（C_1－C_6アルキル）カルバモイル基」は、同一又は異なる２個の前記「C_1－C_6アルキル基」が結合したカルバモイル基である。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルカルバモイル、Ｎ－メチル－Ｎ－プロピルカルバモイル又はＮ－ブチル－Ｎ－メチルカルバモイル基である。好適には、同一又は異なる２個の「C_1－C_4アルキル基」が結合したカルバモイル基（ジー（C_1－C_4アルキル）カルバモイル基）であり、より好適には、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基又はＮ－エチル－Ｎ－メチルカルバモイル基（ジー（C_1－C_2アルキル）カルバモイル基）であり、更により好適には、ジメチルカルバモイル基である。

[0036] 本発明において、「酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から独立に選ばれる１～４個のヘテロ原子を環内に有する５～６員の芳香族複素環」は、環の構

成原子に炭素原子以外に１乃至４個のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、または硫黄原子）を含む５員もしくは６員の単環の芳香族化合物を示す。例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラン、１，２－オキサジン、１，３－オキサジン、１，４－オキサジン、１，２－チアジン、１，３－チアジン、１，４－チアジン等を挙げることができる。好適には、環内に１乃至２個のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、または硫黄原子）を含む５員もしくは６員の単環の芳香族化合物であり、より好適には、ピリジン又はチアゾールである。

[0037] 本発明において、「酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる１～４個のヘテロ原子を環内に有する飽和もしくは不飽和の５～６員の複素環」は、環の構成原子に炭素原子以外に１乃至４個のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、または硫黄原子）を含む５員もしくは６員の単環の化合物を示す。例えば、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキソラン、ジオキソラン、オキサン、ジオキサン、モルホリン、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、ピラン、１，２－オキサジン、１，３－オキサジン、１，４－オキサジン、１，２－チアジン、１，３－チアジン、１，４－チアジン等を挙げることができる。好適には環内に１乃至２個のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、または硫黄原子）を含む飽和の５員もしくは６員の単環化合物であり、より好適には、オキサンである。

[0038] 本発明において、好適なＸは、C_1－C_3アルキレン基、酸素原子または単結合である。

[0039] 本発明において、好適なR^1は、C_3－C_6シクロアルキル基または置換基群ａから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよいフェニル基もし

くはピリジル基である。

[0040] ここで、置換基群ａの好適な例は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、シアノ基、カルバモイル基、フェニル基（該フェニル基は、メチル基、フッ素原子および塩素原子からなる群から独立に選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい）から独立に選ばれる基である。

[0041] より好適なＲ[1]は、下記置換基群ａ１から独立に選ばれる１～２個の置換基を有していてもよいフェニル基である。

置換基群ａ１：ハロゲン原子（好適にはフッ素原子、塩素原子、臭素原子）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基（好適にはメチル基）および１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基（好適にはトリフルオロメチル基）。

[0042] 更により好適なＲ[1]は、非置換のフェニル基または１個のフッ素原子で置換されたフェニル基である。

[0043] 本発明において、好適なＲ[2]は、水素原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、置換基群ｂから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよいフェニル基、非置換のピリジル基、または非置換のチアゾリル基である。

[0044] ここで、置換基群ｂの好適な例は、フッ素原子、塩素原子または重水素原子である。

[0045] より好適なＲ[2]は、１～２個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基である。更により好適なＲ[2]は、非置換のフェニル基または１個のフッ素原子で置換されたフェニル基である。

[0046] 本発明において、好適なＲ[3]は、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり、より好適には水素原子である。

[0047] 本発明において、好適なＲ[4]は、水素原子または下記置換基群ｃ１から独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよいＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基であるか、または、Ｒ[5]もしくはＲ[6]と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン（イソプロピレン）もしくはイソプロピルメチレン（イソブチ

レン）基を示す基である。

置換基群ｃ１：水酸基、モノ－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノ基（好適にはメチルアミノ基）、ジ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）アミノ基（好適にはジメチルアミノ基）、モルホリノ基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）。

[0048] より好適なＲ^{4}は、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、モルホリノメチル基、モルホリノエチル基、ジメチルアミノメチル基、ジメチルアミノエチル基、メドキソミルメチル基、メドキソミルエチル基であるか、または、Ｒ^{5}もしくはＲ^{6}と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン（イソプロピレン）もしくはイソプロピルメチレン（イソブチレン）基を示す基である。

[0049] 更に好適なＲ^{4}は、水素原子である。

[0050] 本発明において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方または両方が水素原子であることが好ましい。

[0051] 本発明において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が式Ａを示す場合、Ｒ^{7}及びＲ^{8}のいずれか一方が水素原子であり、他方がＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基であることが好ましい。より好適には、Ｒ^{7}及びＲ^{8}のいずれか一方が水素原子であり、他方がメチル基である。

[0052] 本発明において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が式Ａを示す場合、Ｒ^{9}はＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、４－オキサニル基、または３－オキサニル基であることが好ましい。より好適なＲ^{9}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基であり、更に好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、ｓ－ブチル基またはｔ－ブチル基（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基）である。

[0053] 本発明において、前記式（Ｉ）の好ましい置換基の組み合わせとしては以下の態様Ａ及びＢが例示される。

[0054] 態様Ａ：

Ｘが、酸素原子を示し；

R^1が、置換基群ａ１から独立に選ばれる１～２個の置換基を有していてもよいフェニル基を示し

置換基群ａ１：ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基および１～３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_6アルキル基；

R^2が、１～２個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示し；

R^3が、水素原子を示し；

R^4が、水素原子を示し；

R^5及びR^6のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはR^5及びR^6の両方が水素原子である

（ここで、該式Ａ中のR^7及びR^8のいずれか一方が水素原子を示し、他方がC_1－C_3アルキル基を示し、R^9がC_1－C_6アルキル基を示す）。

[0055] 態様Ｂ：

Ｘが、酸素原子を示し；

R^1が、３－フルオロフェニル基を示し；

R^2が、非置換のフェニル基を示し；

R^3が、水素原子を示し；

R^4が、水素原子または下記置換基群ｃ１から独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよいC_1－C_6アルキル基を示すか、または、R^5もしくはR^6と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンもしくはイソプロピルメチレン基を示し

置換基群ｃ１：水酸基、モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ－（C_1－C_6アルキル）アミノ基、モルホリノ基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）；

R^5及びR^6のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはR^5及びR^6の両方が水素原子である

（ここで、該式Ａ中のR^7及びR^8のいずれか一方が水素原子を示し、他方がC_1－C_6アルキル基を示し、R^9がC_1－C_6アルキル基、C_3－C_6シクロアルキル基、４－オキサニル基、または３－オキサニル基を示す）。

[0056] 前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれかが水素原子ではない化合物（本明細書においてプロドラッグ体ということがある）はプロドラッグであり、生体内で代謝されてＲ^{4}、Ｒ^{5}及びＲ^{6}の全てが水素原子である化合物（本明細書において活性本体ということがある）に変換されて薬効を示す（試験例６参照）。

[0057] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、全ての異性体（ケト－エノール異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）を有し得る。

[0058] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、その分子内に不斉炭素原子が存在する場合、種々の異性体を有し得る。本発明の化合物においては、これらの異性体およびこれらの異性体の混合物がすべて単一の式、即ち一般式（Ｉ）で示されている。従って、本発明はこれらの異性体およびこれらの異性体の任意の割合の混合物をもすべて含むものである。但し、一般式（Ｉ）中、Ｒ^{4}－Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－が結合する炭素原子は式が示す通りの立体構造を示す。

[0059] 上記のような立体異性体は、光学活性な原料化合物を用いるか、又は不斉合成もしくは不斉誘導の手法を用いて本発明に係る化合物を合成するか、或いは合成した本発明に係る化合物を所望により通常の光学分割法又は分離法を用いて単離することにより得ることができる。

[0060] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、このような化合物を構成する原子の１以上に、原子同位体の非天然割合も含有し得る。原子同位体としては、例えば、重水素（^{2}Ｈ）、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などが挙げられる。また、前記化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）又は炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。放射性標識された化合物は、治療又は予防剤、研究試薬、例えば、アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボ画像診断剤として有用である。本発明の化合物の全ての同位体変異種は、放射性であると否とを問わず、本発明の範囲に

包含されるものとする。

[0061] 「その薬学上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得る塩をいう。本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物は、塩基性の基を有する場合には酸と反応させることにより、又、酸性の基を有する場合には塩基と反応させることにより、塩にすることができる。

[0062] 塩基性基に基づく塩としては、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなC_1－C_6アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0063] 一方、酸性基に基づく塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩；ｔｅｒｔ－ブチルアミン塩、ｔｅｒｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のような有機アミン塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0064] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、吸着水が付いたり、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明の薬学上許容される塩に包含される。

[0065] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、溶媒中に放置したり、または、溶媒中で再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物とすることができる場合があり、そのような溶媒和物も本発明の塩に包含される。

[0066] 溶媒和物を形成しうる溶媒としては、著しい毒性を有さず、医薬として使用され得るものであれば特に限定されないが、例えば、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール、１－ブタノール、２－ブタノール、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジメチルスルホキシド、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ギ酸、酢酸、ペンタン、ヘプタン、クメン、アニソール等が挙げられる。

発明の効果

[0067] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する。また、ｐＤＣ活性化因子によるＩＦＮ－αの産生を抑制する。従って、本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防剤として有用である。このような疾患としては、免疫系が関わる疾患、特に自己免疫疾患が挙げられる。また、このような免疫系が関わる疾患の具体例としては、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）；ＳＬＥによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；臓器移植に伴う拒絶反応；移植片対宿主病（GVHD）；ドライアイ；関節リウマチ；クローン病；乾癬；皮膚筋炎；アトピー性皮膚炎；全身性強皮症；Ｉ型糖尿病；等が挙げられる。好ましい疾患としては

、ＳＬＥ；ＳＬＥによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬である。特に好ましくは、ＳＬＥ及びＳＬＥによる腎病変（ループス腎炎ともいう）などである。本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生を抑制することにより免疫細胞の機能を抑制し、上記の免疫系が関わる疾患の治療及び予防に効果を発揮する。

図面の簡単な説明

[0068] [図1]図１は、マウス脾臓細胞をＴｏｌｌ－ｌｉｋｅ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ９（ＴＬＲ９）のリガンドであるＣｐＧ－ＯＤＮ　Ｄ３５で刺激した際のＩＦＮ－α（図中ではＩＦＮａと表記）の産生に対する被験物質（実施例４１及び４２の化合物）の効果を示す。被験物質は１ｎＭから３００ｎＭの濃度で添加した。グラフは、被験物質非添加群のＩＦＮ－α産生量を１００％、非刺激群の量を０％としたときの各被験物質の濃度反応曲線でありＮ＝３の平均値と標準偏差を表している。

[図2]図２は、マウス急性ＧＶＨＤモデルにおける実施例８９の化合物の効果を示したグラフである。実施例８９の化合物は１．５、５、１５、５０　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤにて経口投与した。縦軸は本モデル惹起後７日目の血中のインターフェロンガンマ（本明細書中ではＩＦＮ－γ又はＩＦＮ－ｇと略すことがある）の濃度であり、棒グラフは各群Ｎ＝８の平均値を、プロットは各個体の値を示している。Ｖｅｈｉｃｌｅ群とのＤｕｎｎｅｔｔの多重比較検定を行い、ｐ値が０．００１以下の群を＊＊＊で示している。＃＃＃は、非惹起群（Ｎｏｒｍａｌ群）とＶｅｈｉｃｌｅ群のＳｔｕｄｅｎｔのｔ検定によるｐ値が０．００１以下であることを示している。

[図3]図３は、マウス慢性ＧＶＨモデルの腎障害に対する実施例８９の化合物の効果を示した箱ひげグラフである。実施例８９の化合物は１．５、５、１５、５０　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤにて、ＭＭＦは３０ｍｇ／ｋｇ，ＢＩＤにて経口投与した。縦軸は本モデルの惹起後３２日目の尿中の尿蛋白／クレア

チニン（Cre）比を示している。グラフの箱は各群Ｎ＝１２の中央値と四分位範囲の箱ひげ図を表す。プロットは各個体の値を示す。非惹起群（Ｎｏｒｍａｌ群）とＶｅｈｉｃｌｅ群、Ｖｅｈｉｃｌｅ群とＭＭＦ群は、いずれもＷｉｌｃｏｘｏｎ検定　（ノンパラメトリック、２群間比較）で比較した。＃はｐ値が０．０５以下であること、＄＄はｐ値が０．０１以下であることをそれぞれ意味している。Ｖｅｈｉｃｌｅ群と実施例８９の化合物群についてはＳｈｉｒｌｅｙ－Ｗｉｌｌｉａｍｓ検定　（ノンパラメトリック、用量反応ありの多重比較）で解析した。ｐ値が０．０１以下及び０．００１以下の群を＊＊及び＊＊＊で示している。

[図4]図４はＳＬＥ様症状及び腎炎を自然発症するＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスにおける実施例４４の化合物の効果を示したグラフである。ＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスに１２週齢より実施例４４の化合物を３０、１００ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤにて、ＭＭＦを６０ｍｇ／ｋｇ，　ＱＤにて経口投与した。縦軸は生存率を、横軸は期間を示す。Ｖｅｈｉｃｌｅ群及び実施例４４の化合物の投与群はいずれもＮ＝２０でＭＭＦ投与群はＮ＝１５である。カプラン・マイヤー法により生存日数を解析し、ログランク検定によりＶｅｈｉｃｌｅ群に比べてｐ値が０．００１以下の群を＊＊＊で示している。

発明を実施するための形態

[0069]　次に、一般式（Ｉ）で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。一般式（Ｉ）で表される化合物及びその製造中間体は、以下に述べる種々の公知の反応を利用して製造することができる。その際、原料又は中間体の段階で官能基を適当な保護基で保護する場合がある。このような官能基としては、例えば水酸基、カルボキシ基、アミノ基等を挙げることができ、保護基の種類、並びにそれらの保護基の導入と除去の条件は、例えばＧｒｅｅｎ’ｓ　Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ　ａｎ

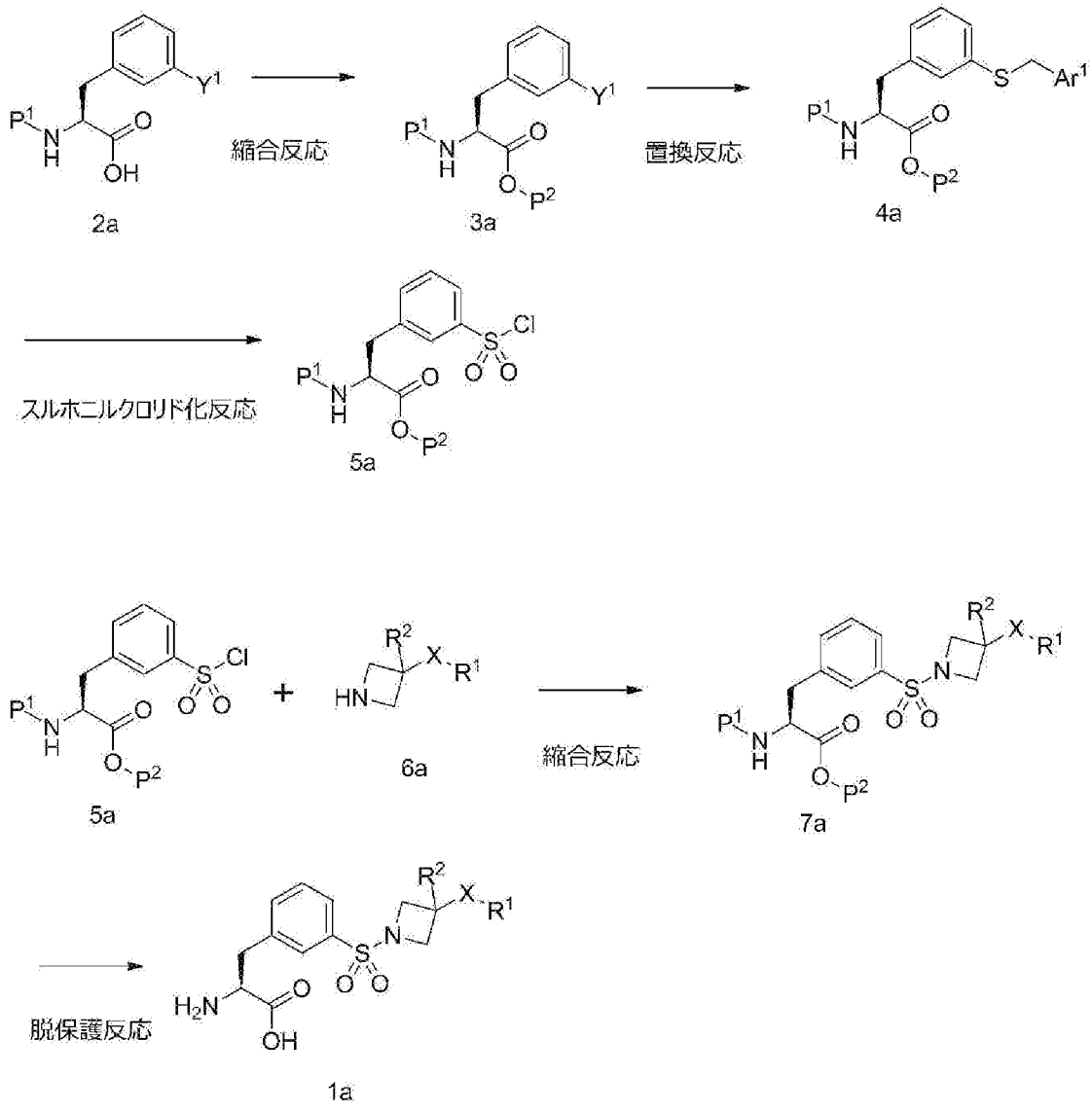
ｄ　Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ）に記載のものを参考にすることができる。

[0070] ［製造法１］

式（Ｉ）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ａは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｘ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}は前記と同義である。Ｙ^{1}はハロゲン基を示し、Ａｒ^{1}はアリール基を示し、Ｐ^{1}、Ｐ^{2}は保護基を示す。］

[0071] [化3]



2a　3a　4a　5a　5a　6a　7a　1a

[0072] （１Ａ）化合物２ａから化合物３ａへの変換

化合物２ａから化合物３ａへの変換は、Ｐ^{2}の種類によって反応条件が異な

る。例えばP^2が一般的な縮合反応条件で導入できる保護基である場合、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃において適当な縮合剤（例えば１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（ＥＤＣ）、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリスジメチルアミノホスホニウム塩（ＢＯＰ）、１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート（ＰｙＢＯＰ）、１－[ビス（ジメチルアミノ）メチレン]－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ[４，５－ｂ]ピリジニウム－３－オキシドヘキサフルオロホスファート（ＨＡＴＵ）、ジフェニルリン酸アジド（ＤＰＰＡ）、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド（ＤＭＴ－ＭＭ）等）及び必要に応じて適当な補助剤や塩基（１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（ＨＯＢｔ）、３Ｈ－１，２，３－トリアゾロ[４，５－ｂ]ピリジン－３－オール（ＨＯＡｔ）、４－ジメチルアミノピリジン（ＤＭＡＰ）、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等）を反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。

[0073] 製造原料である化合物２ａに関しては、市販であるか、もしくは公知の方法に従って合成できる。

（１Ｂ）化合物２ａから化合物３ａへの変換

化合物２ａから化合物３ａへの変換は、P^2がｔｅｒｔ－ブチル基である場合、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－１０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは２０℃から溶媒の沸点までにおいて適当な試薬

（例えばｔｅｒｔ－ブタノール、イソブテン、Ｏ－ｔｅｒｔ－ブチル－Ｎ，Ｎ’－ジイソプロピルイソ尿素等）及び必要に応じて適当な試薬（例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール、硫酸、塩酸等）を反応させることにより実施することもできる。反応時間は３０分から７２時間が好ましく、２時間から２４時間がより好ましい。

（２）化合物３ａから化合物４ａへの変換

化合物３ａから化合物４ａへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばシクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、ジクロロメタン、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは２０℃から反応に用いる溶媒の沸点までにおいて適当な金属触媒（例えばヨウ化銅（Ｉ）、臭化銅（Ｉ）、酸化銅（Ｉ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）等）、必要に応じて適当なホスフィン試薬（例えばキサントフォス、１，１０－フェナントロリン等）及び塩基（例えば炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、適当なメルカプタン試薬（例えばベンジルメルカプタン、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルメルカプタン、４－（トリメチルシリル）ベンジルメルカプタン等）を反応させることにより実施できる。反応時間は３０分から７２時間が好ましく、２時間から２４時間がより好ましい。

（３）化合物４ａから化合物５ａへの変換

化合物４ａから化合物５ａへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばシクロペンチルメチルエーテル、１，４－ジオキサン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸、水、ジメチルスルホキシド、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－５０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃において適当な試薬（例えば１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン、Ｎ－クロ

ロスクシンイミド、トリクロロイソシアヌル酸等）を反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、１０分から６時間がより好ましい。

（４）化合物５ａから化合物７ａへの変換

化合物５ａ及び化合物６ａから化合物７ａへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばジクロロメタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－５０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－２０℃から５０℃において適当な塩基（例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下、反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、１０分から６時間がより好ましい。

[0074] 製造原料である化合物６ａに関しては、市販であるか、もしくは例えば下記製造法２～５に従って合成できる。

（５Ａ）化合物７ａから化合物１ａへの変換

化合物７ａから化合物１ａへの変換は、P^1及びP^2の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばP^1及びP^2が同じ酸性条件で脱保護できる場合、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、酢酸エチル、酢酸、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃において酸（例えば塩酸、トリフルオロ酢酸等）を反応させることにより実施できる。反応時間は各々５分から７２時間が好ましく、５分から６時間がより好ましい。

（５Ｂ）化合物７ａから化合物１ａへの変換

化合物７ａから化合物１ａへの変換は、P^1及びP^2の種類によって脱保護の反応条件が異なる。P^1及びP^2をそれぞれ異なる反応条件で脱保護する場合、例えば、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばメタノール、エ

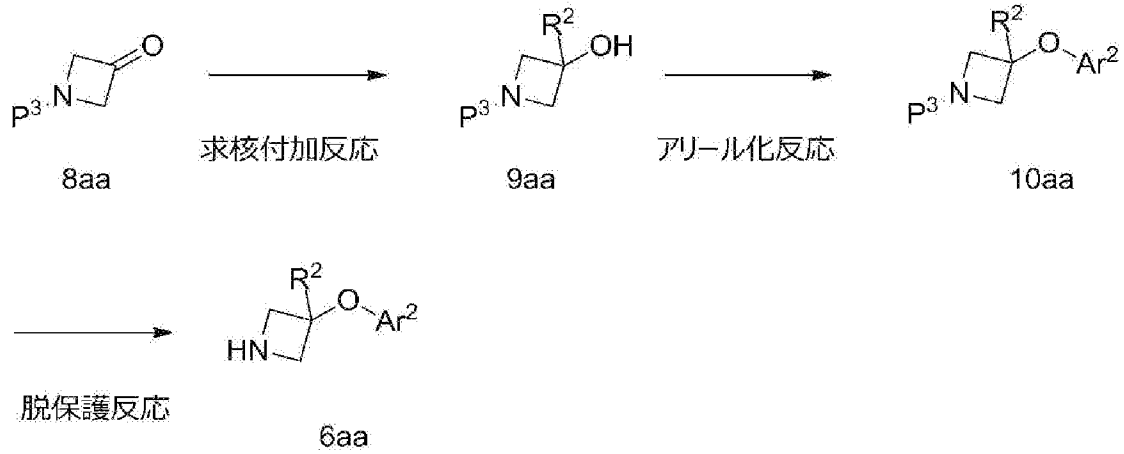
タノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、水、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃において塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）を反応させることにより、まず一方の保護基を脱保護し、続いて上記［製造法１］の（５Ａ）に記載した方法と同様の一般的な反応条件でもう一方の保護基を脱保護することにより、順次Ｐ^{1}及びＰ^{2}の脱保護を実施できる。反応時間は各々５分から７２時間が好ましく、５分から６時間がより好ましい。

[0075] ［製造法２］

上記［製造法１］の原料６ａのうち、以下に示す化合物６ａａは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｒ^{2}は前記と同義である。Ｐ^{3}は保護基を示し、Ａｒ^{2}はアリール基を示す。］

[0076] [化4]



[0077] （１）化合物８ａａから化合物９ａａへの変換

化合物８ａａから化合物９ａａへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－８

０℃から５０℃において適当な求核剤（例えばグリニャール試薬、有機リチウム試薬等）を反応させることにより実施できる。なお上記求核剤は反応系内で調製したものをそのまま用いることもできる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、１時間から２４時間がより好ましい。

[0078] 製造原料である化合物８ａａに関しては、市販であるか、もしくは公知の方法に従って合成できる。

（２Ａ）化合物９ａａから化合物１０ａａへの変換

化合物９ａａから化合物１０ａａへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃においてアリールアルコール、適当なホスフィン試薬（例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン、ＰＳ－ＴＰＰ等）の存在下、適当な光延試薬（例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル、（アゾジカルボニル）ジピペリジン、アゾビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド）等）を反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、１０分から６時間がより好ましい。上記反応は封管中又はマイクロウェーブ照射下で処理することによっても行うことができる。

[0079] 化合物９ａａから化合物１０ａａへの変換は、以下に示す別法２Ｂあるいは別法２Ｃによっても実施できる。

（２Ｂ）

反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃において適当な金属試薬（例えば酢酸銅（ＩＩ）、塩化銅（Ｉ）、塩化銅（ＩＩ）、銅（

粉末）等）及び塩基（例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等）の存在下、適当なビスマス試薬（例えばトリフェニルビスマスジアセテート、トリフェニルビスマスジクロリド、トリフェニルビスムチン、トリス（３－フルオロフェニル）ビスムチン、トリス（４－フルオロフェニル）ビスムチン等）を反応させることにより実施できる。本反応は必要に応じて酸素雰囲気下で実施することもできる。反応時間は１時間から７２時間が好ましく、２時間から２４時間がより好ましい。

（２Ｃ）

反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃において適当な塩基（例えば水素化ナトリウム、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等）と反応させ、続いて適当な求電子化合物（例えば４－フルオロベンゾニトリル等）を反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、１０分から６時間がより好ましい。

（３）化合物１０ａａから化合物６ａａへの変換

化合物１０ａａから化合物６ａａへの変換は、P^3の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばP^3が酸性条件で脱保護できる場合、上記［製造法１］の（５Ａ）に記載した方法と同様の一般的な脱保護反応により行うことができる。

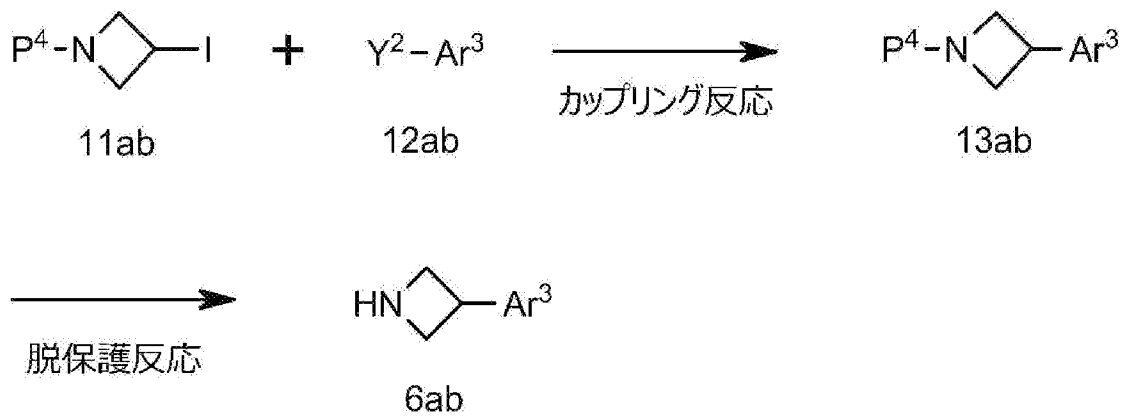
[0080] ［製造法３］

上記［製造法１］の原料６ａのうち、以下に示す化合物６ａｂは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、P^4は保護基を示し、Y^2はハロゲン基を示し、Ar^3はアリール基を示す。］

[0081]

[化5]



[0082] （１）化合物１１ａｂから化合物１３ａｂへの変換

化合物１１ａｂから化合物１３ａｂへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、亜鉛末と１，２－ジブロモエタン及びクロロトリメチルシランを反応させたところに１１ａｂを加え、続いて適当な金属試薬（例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等）及び適当なリガンド（例えばトリ（２－フリル）ホスフィン等）を反応させた後、さらに化合物１２ａｂを反応させることにより実施できる。反応温度は－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点までが好ましく、－３０℃から７０℃がより好ましい。反応時間は１時間から７２時間が好ましく、２時間から２４時間がより好ましい。なお本カップリング反応後、必要に応じてＡｒ^{3}の芳香環上の置換基変換等、構造変換を行うこともできる。

（２）化合物１３ａｂから化合物６ａｂへの変換

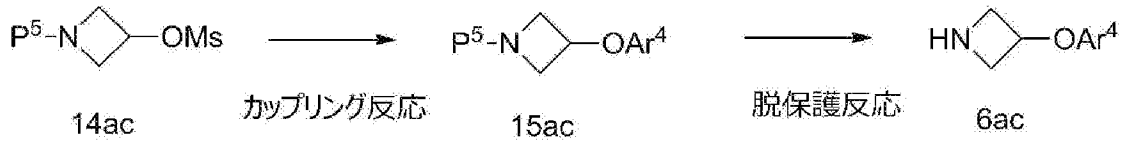
化合物１３ａｂから化合物６ａｂへの変換は、Ｐ^{4}の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばＰ^{4}が酸性条件で脱保護できる場合、上記［製造法１］の（５Ａ）に記載した方法と同様の一般的な脱保護反応により行うことができる。

[0083] ［製造法４］

上記［製造法１］の原料６ａのうち、以下に示す化合物６ａｃは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｐ^{5}は保護基を示し、Ａｒ^{4}はアリール基を示す。］

[0084] [化6]



[0085] （１）化合物１４ａｃから化合物１５ａｃへの変換

化合物１４ａｃから化合物１５ａｃへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトン等、又はそれらの混合溶媒中）で、室温から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは５０℃から１００℃において適当な塩基（例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化ナトリウム、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等）の存在下、対応するフェノール誘導体を反応させることにより実施できる。反応時間は１時間から７２時間が好ましく、８時間から２４時間がより好ましい。なお本カップリング反応後、必要に応じてＡｒ^{4}の芳香環上の置換基変換等、構造変換を行うこともできる。

（２）化合物１５ａｃから化合物６ａｃへの変換

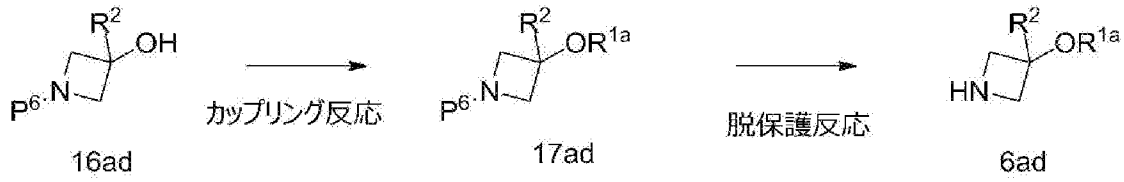
化合物１５ａｃから化合物６ａｃへの変換は、Ｐ^{5}の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばＰ^{5}が酸性条件で脱保護できる場合、上記［製造法１］の（５Ａ）に記載した方法と同様の一般的な脱保護反応により行うことができる。

[0086] ［製造法５］

上記［製造法１］の原料６ａのうち、以下に示す化合物６ａｄは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｒ^{2}は前記と同義である。Ｐ^{6}は保護基を示し、Ｒ^{1a}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基を示す。］

[0087] [化7]



[0088] （１）化合物１６ａｄから化合物１７ａｄへの変換

化合物１６ａｄから化合物１７ａｄへの変換は、上記［製造法２］の（２Ａ）に記載した方法と同様のカップリング反応により行うことができる。なお本カップリング反応後、必要に応じてＲ^{1a}の構造変換を行うこともできる。

（２）化合物１７ａｄから化合物６ａｄへの変換

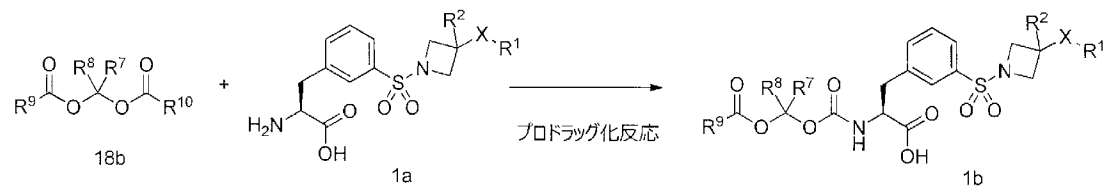
化合物１７ａｄから化合物６ａｄへの変換は、Ｐ^{6}の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばＰ^{6}が酸性条件で脱保護できる場合、上記［製造法１］の（５Ａ）に記載した方法と同様の一般的な脱保護反応により行うことができる。

[0089] ［製造法６］

式（Ｉ）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ｂは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｘ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}は前記と同義である。Ｒ^{10}は、例えば４－ニトロフェノキシ基、スクシンイミジルオキシ基等、適当な脱離基を示す。］

[0090] [化8]



[0091] （１）化合物１ａから化合物１ｂへの変換

化合物１ａから化合物１ｂへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばジエチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒ

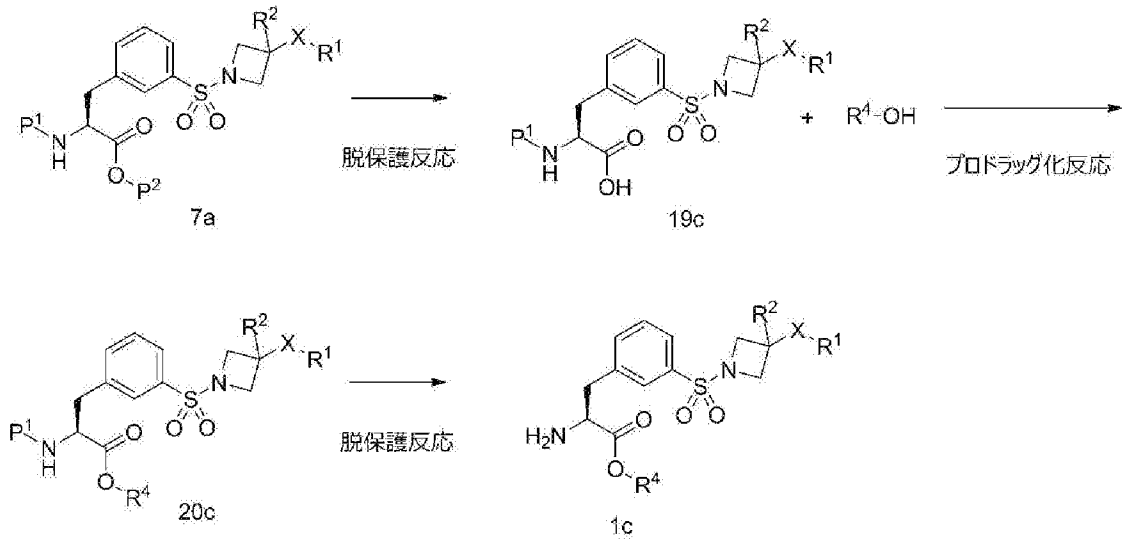
ドロフラン、１，４－ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－２０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは０℃から５０℃までにおいて適当な塩基（例えばトリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等）の存在下で反応させることにより実施できる。反応時間は１０分から７２時間が好ましく、３０分から２４時間がより好ましい。なお原料の化合物１８ｂは、市販であるか、もしくは公知の方法に準じて合成できる。また、化合物１８ｂは、キラルカラムを用い分離して光学活性体とした後に反応に用いることもできる。

[0092] ［製造法７］

式（Ｉ）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ｃは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｘ、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{4}は前記と同義である。］

[0093] [化9]



[0094] （１）化合物７ａから化合物１９ｃへの変換

化合物７ａから化合物１９ｃへの変換は、Ｐ^{2}の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばＰ^{2}がアルカリ加水分解条件で脱保護でき、かつ同条件でＰ^{1}が安定である場合、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、シクロペンチ

ルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、水、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－８０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－３０℃から５０℃において塩基（例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）を反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、５分から６時間がより好ましい。

（２）化合物１９ｃから化合物２０ｃへの変換

化合物１９ｃから化合物２０ｃへの変換は、上記［製造法１］の（１Ａ）に記載した方法と同様のエステル化反応により行うことができる。なお化合物２０ｃのR^4が保護基を有している場合は、本反応後、脱保護を実施することもできる。

（３）化合物２０ｃから化合物１ｃへの変換

化合物２０ｃから化合物１ｃへの変換は、P^1の種類によって脱保護の反応条件が異なる。例えばP^1が酸性条件で脱保護できる場合、上記［製造法１］の（５Ａ）に記載した方法と同様の一般的な脱保護反応により行うことができる。

[0095] ［製造法８］

式（Ｉ）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ｄは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｘ、R^1、R^2、R^4、R^7、R^8、R^9は前記と同義である。］

[0096] [化10]



[0097] （１）化合物１ｂから化合物１ｄへの変換

化合物１ｂから化合物１ｄへの変換は、上記［製造法１］の（１Ａ）に記載した方法と同様のエステル化反応により行うことができる。なお化合物１

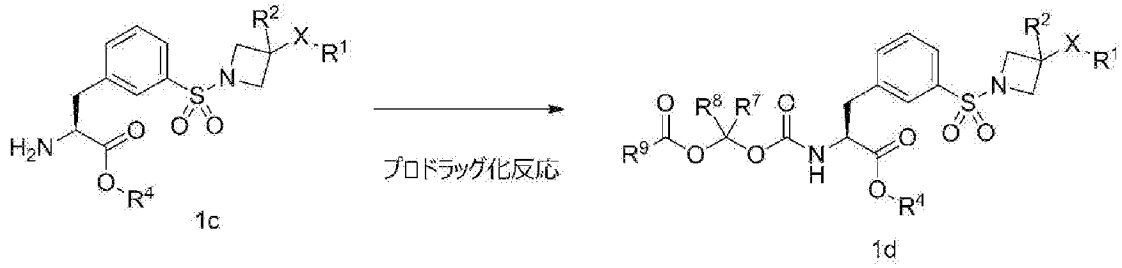
ｄのＲ[4]が保護基を有している場合は、本反応後、脱保護を実施することもできる。

[0098] ［製造法９］

式（Ｉ）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ｄは、例えば下記反応式によっても製造することが出来る。

［式中、Ｘ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[4]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]は前記と同義である。］

[0099] [化11]



[0100] （１）化合物１ｃから化合物１ｄへの変換

化合物１ｃから化合物１ｄへの変換は、上記［製造法６］の（１）に記載した方法と同様のプロドラッグ化反応により行うことができる。なお化合物１ｄのＲ[4]が保護基を有している場合は、本反応後、脱保護を実施することもできる。

[0101] ［製造法１０］

式（Ｉ）で表される化合物のうち、以下に示す化合物１ｅは、例えば下記反応式によって製造することが出来る。

［式中、Ｘ、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]は前記と同義である。Ｒ[11]、Ｒ[12]は水素原子またはC_1－C_6アルキル基を示す。］

[0102] [化12]



[0103] （１）化合物１ｂから化合物１ｅへの変換

化合物１ｂから化合物１ｅへの変換は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例えばベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド等、又はそれらの混合溶媒）中で、－５０℃から反応に用いる溶媒の沸点まで、好ましくは－２０℃から５０℃において適当なアルデヒド、ケトン、あるいは相当するアセタール（パラホルムアルデヒド、メタアルデヒド、イソブチルアルデヒド、アセトン等）及び酸（ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル等）を反応させることにより実施できる。反応時間は５分から７２時間が好ましく、１時間から２４時間がより好ましい。

[0104] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその薬学上許容される塩には水和物の状態のものが包含されるが、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物とすることができる場合がある。

[0105] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物またはその塩には溶媒和物の状態のものが包含されるが、溶媒中に放置したり、または、溶媒中で再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物とすることができる場合がある。

[0106] 本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、種々の形態で投与することができる。その投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、乳剤、丸剤、散剤、シロップ剤（液剤）等による経口投与、または注射剤（静脈内、筋肉内、皮下または腹腔内投与）、点滴剤、坐剤（直腸投与）等による非経口投与を挙げることができる。これらの各種製剤は、常法に従って主薬に賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤、懸濁剤、コーティング剤等の医薬の製剤技術分野において通常使用し得る補助剤を用いて製剤化することができる。

[0107] 錠剤として使用する場合、担体として、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セル

ロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第４級アンモニウム塩類、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、硼酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。また、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

[0108] 丸剤として使用する場合、担体として、例えば、グルコース、乳糖、カカオバター、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用することができる。

[0109] 坐剤として使用する場合、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレングリコール、カカオバター、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセリド等を挙げることができる。

[0110] 注射剤として使用する場合、液剤、乳剤または懸濁剤として使用することができる。これらの液剤、乳剤または懸濁剤は、殺菌され、血液と等張であることが好ましい。これら液剤、乳剤または懸濁剤の製造に用いる溶媒は、医療用の希釈剤として使用できるものであれば特に限定はなく、例えば、水、エタノール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタ

ン脂肪酸エステル類等を挙げることができる。なお、この場合、等張性の溶液を調製するのに充分な量の食塩、グルコースまたはグリセリンを製剤中に含んでいてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を含んでいてもよい。

[0111] また、上記の製剤には、必要に応じて、着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等を含めることもでき、更に、他の医薬品を含めることもできる。

[0112] 上記製剤に含まれる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲に適宜選択されるが、通常、全組成物中０．５乃至７０重量％、好ましくは１乃至３０重量％含む。

[0113] その使用量は患者（温血動物、特に人間）の症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、１回当り、下限として０．０１ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、０．１ｍｇ／ｋｇ体重）、上限として、５００ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、１００ｍｇ／ｋｇ体重）を、静脈内投与の場合には、１回当り、下限として０．００２ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、０．０２ｍｇ／ｋｇ体重）、上限として、１００ｍｇ／ｋｇ体重（好ましくは、２０ｍｇ／ｋｇ体重）を１日当り１乃至数回症状に応じて投与することが望ましい。

実施例

[0114] 以下、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0115] 参考例および実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はＴＬＣ（Ｔｈｉｎ Ｌａｙｅｒ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，薄層クロマトグラフィー）による観察下に行われた。ＴＬＣ観察においては、ＴＬＣプレートとしてメルク（Ｍｅｒｃｋ）社製のシリカゲル６０Ｆ２５４を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてＵＶ検出器を採用した。カラムクロマトグラフィーには、山善社の自動精製装置もしくは昭光サイエンス社の自動精製装置を適宜使用した。溶出溶媒は各参考例および実施例で指定した溶媒を用いた。なお、参考例および実施例で用いる略号は、次のような意義を有する。

[0116] ｍｇ：ミリグラム，ｇ：グラム，μｌ：マイクロリットル，ｍｌ：ミリリットル，Ｌ：リットル，Ｍ：モル濃度，ＭＨｚ：メガヘルツ，Ｍｅ：メチル、Ｅｔ：エチル、ｔＢｕ：ｔｅｒｔ－ブチル，Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル，Ｆｍｏｃ：９－フルオレニルメトキシカルボニル，ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸。

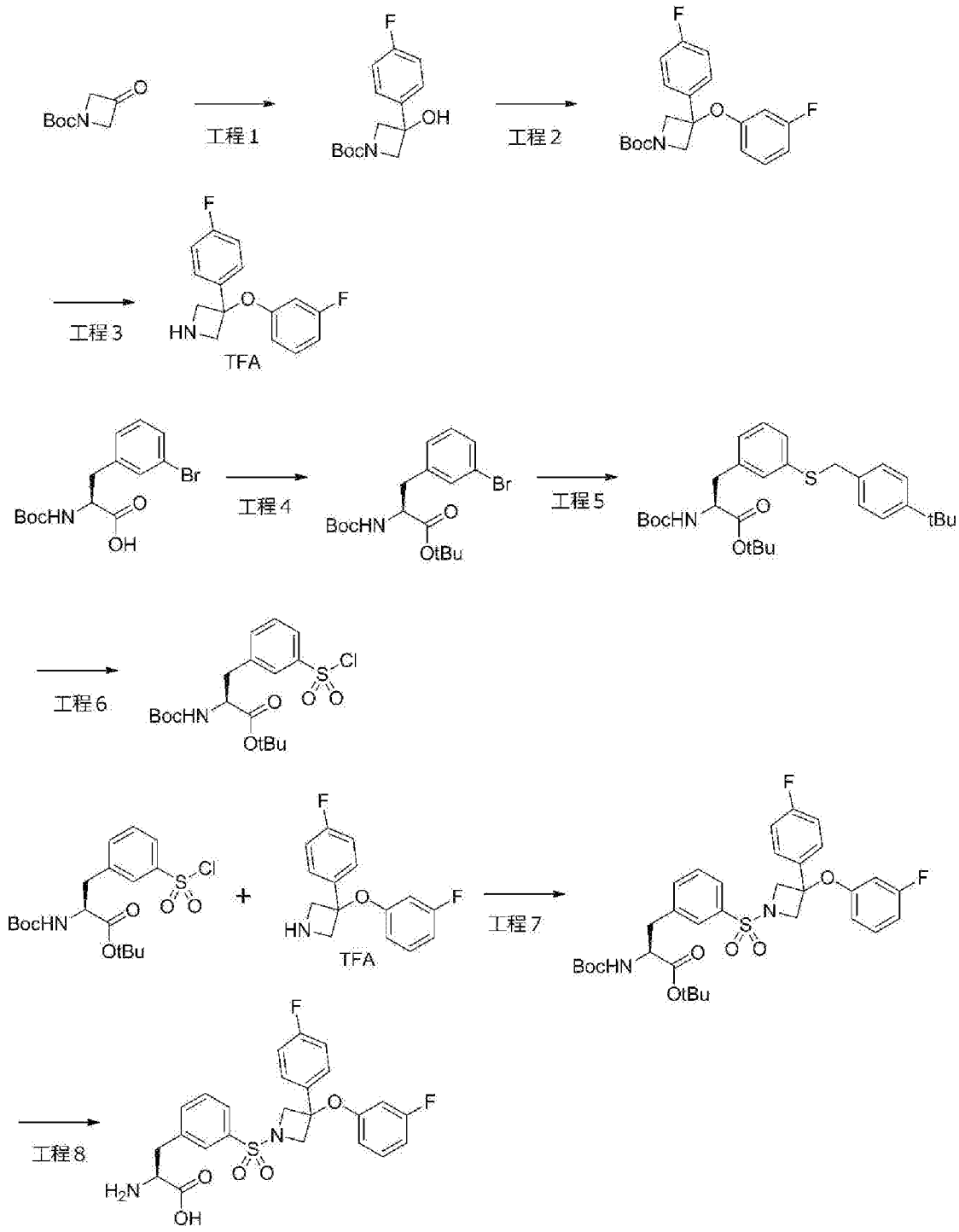
[0117] 以下の実施例において、核磁気共鳴（以下、^{1}Ｈ－ＮＭＲ：４００ ＭＨｚ）スペクトルは、テトラメチルシランを標準物質として、ケミカルシフト値をδ値（ｐｐｍ）にて記載した。分裂パターンは一重線をｓ、二重線をｄ、三重線をｔ、四重線をｑ、多重線をｍ、ブロードをｂｒで示した。

[0118] ［実施例１］

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

[0119]

[化13]



[0120] [工程１]

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－フルオロフェニル）－３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（１　ｇ

、ＷａＫｏ社）のテトラヒドロフラン（１８　ｍｌ）溶液に、氷冷下で４－フルオロフェニルマグネシウムブロミド（２．０Ｍ／ジエチルエーテル溶液，４．２６　ｍｌ）を滴下した後、氷冷下にて１５分間撹拌、室温にて２４時間撹拌した。反応溶液を水で希釈し、１Ｎ塩酸で酸性とした後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで、標記化合物（１．５３　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 2.47 (1H, s), 4.16 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.16 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.24 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m).

MS (m/z) : 290 $(M+Na)^+$.

［工程２］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－カルボキシレート

工程１の方法で得た化合物（１．００　ｇ）、３－フルオロフェノール（０．６７８　ｍｌ）及びトリフェニルホスフィン（１．０８　ｇ）のトルエン（１０　ｍｌ）溶液に、氷冷下でアゾジカルボン酸ジイソプロピル（０．８００　ｍｌ）を加え、室温にて３時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（７３０　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 4.25 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.25 (1H, d, J= 9.3 Hz), 4.36 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.27-6.32 (2H, m), 6.59-6.66 (1H, m), 7.03-7.15 (3H, m), 7.39-7.45 (2H, m).

MS (m/z) : 384 $(M+Na)^+$.

［工程３］

３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン　トリフルオロ酢酸塩

工程２の方法で得た化合物（３６４　ｍｇ）のジクロロメタン（３　ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（０．８　ｍｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮することで標記化合物（３７８　ｍｇ）を取得し、精製することなく工程７に用いた。

MS (m/z) : 262 $(M+H)^+$.

[0121] ［工程４］

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　３－（３－ブロモフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－３－ブロモフェニルアラニン（９．５　ｇ、Ａｍａｔｅｋ社）のトルエン（１２０　ｍｌ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブタノール（６０　ｍｌ）を加え、１５分間加熱還流した。加熱還流しながら、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール（３５　ｍｌ）を３回に分け、３時間かけてゆっくりと滴下した後、さらに１時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、酢酸エチルで希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（１０．２　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.96-3.09 (2H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.09-7.13 (1H, m), 7.16 (1H, t, J= 7.8 Hz), 7.31-7.34 (1H, m), 7.34-7.39 (1H, m).

MS (m/z) : 422 $(M+Na)^+$.

［工程５］

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）チオ）フェニル）プロパノエート

工程４の方法で得た化合物（５．２　ｇ）の１，４－ジオキサン（５０　ｍｌ）溶液に、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルメルカプタン（３．７８　ｍｌ

）、９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（０．７８５　ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．６２２　ｇ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．５３　ｍｌ）を加えた後、アルゴン雰囲気下で、１１０℃にて３時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、酢酸エチルで希釈した。０．５Ｎ塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（６．１３　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.81-3.07 (2H, m), 4.09 (2H, s), 4.42 (1H, dd, J= 13.6, 6.5 Hz), 4.98 (1H, d, J= 7.5 Hz), 6.96-7.02 (1H, m), 7.11-7.14 (1H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.29-7.34 (2H, m).

MS (m/z) : 522 $(M+Na)^+$.

［工程６］

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（クロロスルホニル）フェニル）プロパノエート

工程５の方法で得た化合物（６．１３　ｇ）のアセトニトリル（９０　ｍｌ）溶液に、水（２．２１　ｍｌ）を加えた後、氷冷下で酢酸（２．８１　ｍｌ）と１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（５．０８　ｇ）を加え、１５分間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（４．６　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 1.43 (9H, s), 3.15 (1H, dd, J = 13.8, 5.3 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 13.9, 6.1 Hz), 4.44-4.54 (1H, m), 5.05-5.16 (1H, m), 7.51-7.60 (2H, m), 7.82-7.85 (1H, m), 7.90-7.95 (1H, m).

MS (m/z) : 442 $(M+Na)^+$.

[0122] ［工程７］

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程３の方法で得た化合物（３７８　ｍｇ）のジクロロメタン（８　ｍｌ）溶液に、工程６の方法で得た化合物（４２３　ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．８８０　ｍｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（４８８　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 1.44 (9H, s), 3.12 (1H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 13.4, 6.4 Hz), 4.13-4.21 (4H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 5.00 (1H, d, J= 6.3 Hz), 6.11-6.17 (2H, m), 6.58-6.64 (1H, m), 6.99-7.09 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.50 (2H, d, J = 5.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.70-7.76 (1H, m).

MS (m/z) : 667 $(M+Na)^+$.

［工程８］

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

工程７の方法で得た化合物（１．２１　ｇ）を１Ｎ塩酸／酢酸溶液（１３　ｍｌ）に溶解し、４５℃にて２．５時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にｎ－ヘキサン／ジクロロメタン（２／１）を加えて懸濁液とし、沈殿物を濾取することで、少量の不純物を含む標記化合物（９３５　ｍｇ）を得た。固体の一部（１００　ｍｇ）を加熱下で少量の酢酸に溶解した後、室温まで

放冷した。水（１．６　ｍｌ）を加え、析出物を濾取した。得られた固体を再度、加熱下で少量の酢酸に溶解した後、室温まで放冷した。析出物を濾取することで、標記化合物（６９　ｍｇ）を得た。

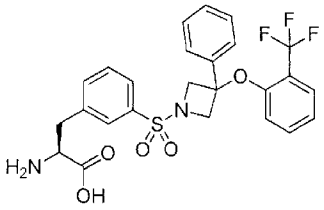
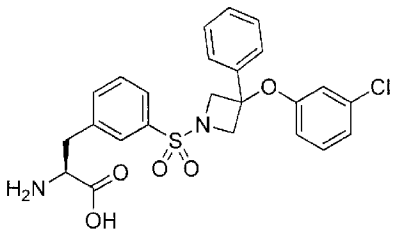
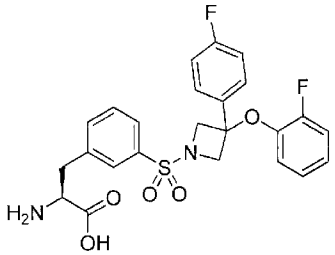
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.97 (1H, dd, J= 14.2, 7.4 Hz), 3.20 (1H, dd, J= 14.2, 5.1 Hz), 3.46 (1H, dd, J= 7.3, 5.3 Hz), 4.11 (1H, d, J= 9.8 Hz), 4.12 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.35 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.36 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.25-6.30 (1H, m), 6.32 (1H, dt, J= 10.8, 2.3 Hz), 6.69-6.76 (1H, m), 7.12-7.20 (3H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m).

MS (m/z) : 489 $(M+H)^+$.

[0123] 実施例１と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお実施例１６については、市販の３－ベンジル－３－フェニルアゼチジン塩酸塩を用いて、工程７以降を実施した。

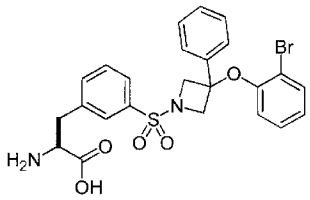
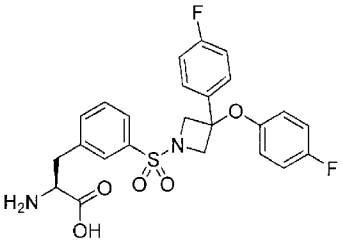
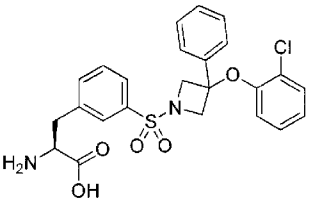
[0124]

[表1]

実施例	名称と構造	機器データ
2	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェニル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.02 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.2, 5.6 Hz), 3.67 (1H, br s), 4.09 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.39 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.25-7.38 (6H, m), 7.59 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.66-7.75 (2H, m), 7.79-7.82 (1H, m). MS (m/z) : 543 $(M+Na)^+$.
3	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－クロロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.95 (1H, dd, J = 14.1, 7.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 4.9 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.35 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.37 (1H, ddd, J = 8.5, 2.5, 0.8 Hz), 6.52 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.94 (1H, ddd, J = 8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.14 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.25-7.36 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m). MS (m/z) : 487 $(M+H)^+$.
4	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.16 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.16 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.36 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.38 (1H, td, J = 8.3, 1.8 Hz), 6.83-6.93 (2H, m), 7.11-7.19 (3H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 7.76-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 511 $(M+Na)^+$.

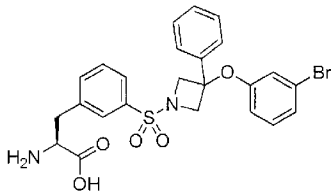
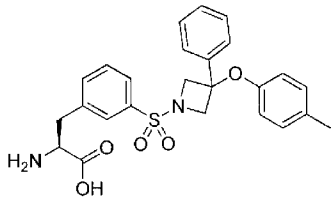
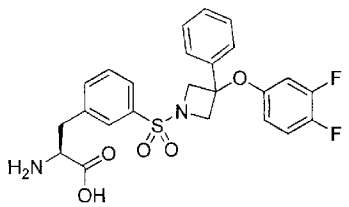
[0125]

[表2]

5	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２－ブロモフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 2.99 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.4, 5.1 Hz), 3.47-3.59 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 10.3 Hz), 4.14 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.37 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.22 (1H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 6.82 (1H, td, J = 7.7, 1.3 Hz), 7.02-7.06 (1H, m), 7.25-7.35 (5H, m), 7.57 (2H, dt, J = 14.0, 5.8 Hz), 7.70 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.80 (1H, br s). MS (m/z) : 555 $(M+Na)^+$.
6	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 2.97 (1H, dd, J = 14.3, 7.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.3, 5.0 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 7.3, 5.3 Hz), 4.09 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.30 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.43-6.50 (2H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.12-7.19 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.76-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 511 $(M+Na)^+$.
7	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２－クロロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 2.95 (1H, dd, J = 14.3, 7.7 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.3, 5.1 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.7, 5.1 Hz), 4.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.26 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 6.86-6.92 (1H, m), 6.97-7.03 (1H, m), 7.22-7.36 (5H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.78-7.81 (1H, m). MS (m/z) : 487 $(M+H)^+$.

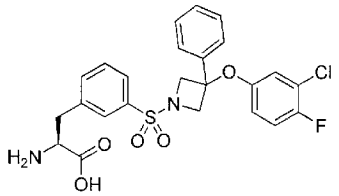
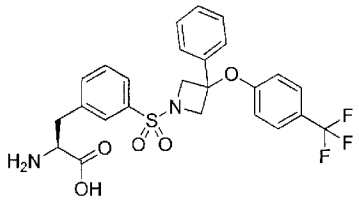
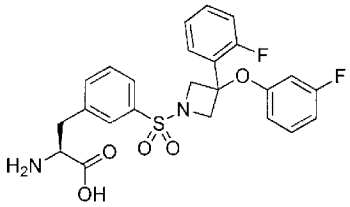
[0126]

[表3]

8	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－ブロモフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96 (1H, dd, J = 14.2, 7.6 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.2, 5.0 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 7.6, 5.0 Hz), 4.06-4.15 (2H, m), 4.34 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.35-6.42 (1H, m), 6.64-6.68 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.24-7.37 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7), 7.67-7.73 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m). MS (m/z) : 531 $(M+H)^-$.
9	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェニル－３－（ｐ－トリルオキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.14 (3H, s), 2.95 (1H, dd, J = 14.3, 7.5 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.3, 5.0 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 4.06 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.08 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.28 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.30-6.35 (2H, m), 6.88-6.94 (2H, m), 7.22-7.34 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.76-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 467 $(M+H)^+$.
１０	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３，４－ジフルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96 (1H, dd, J = 14.2, 7.7 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.22-6.28 (1H, m), 6.54-6.62 (1H, m), 7.15-7.36 (8H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.78 (1H, br s). MS (m/z) : 490 $(M+H)^+$.

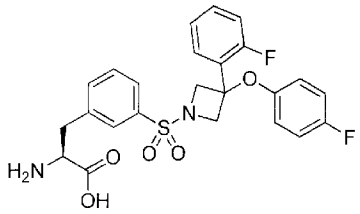
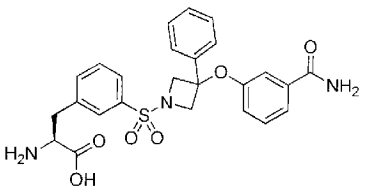
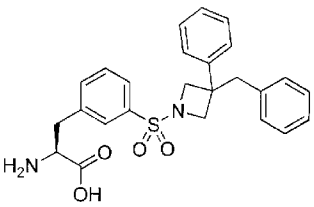
[0127]

[表4]

11	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（3－クロロ－4－フルオロフェノキシ）－3－フェニルアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 13.9, 5.1 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 7.2, 5.1 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.34 (2H, d, J = 10.5 Hz), 6.41 (1H, dt, J = 8.9, 3.4 Hz), 6.66 (1H, dd, J = 6.3, 3.0 Hz), 7.17 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.23-7.39 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.69 (2H, t, J = 6.8 Hz), 7.78 (1H, br s). MS (m/z) : 528 $(M+Na)^+$.
12	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－フェニル－3－（4－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96 (1H, dd, J = 14.3, 7.5 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.1, 5.0 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.17 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.37 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.37 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.28-7.36 (3H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.78-7.81 (1H, m). MS (m/z) : 521 $(M+H)^+$.
13	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（3－フルオロフェノキシ）－3－（2－フルオロフェニル）アゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.91 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 14.3, 5.0 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.23 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.53 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.37-6.44 (2H, m), 6.69-6.76 (1H, m), 7.10-7.18 (3H, m), 7.32-7.40 (1H, m), 7.52 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, s). MS (m/z) : 489 $(M+H)^+$.

[0128]

[表5]

１４	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－（２－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 2.92 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.18 (1H, dd, J = 14.3, 5.0 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz), 4.22 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.46 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.54-6.60 (2H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.06-7.20 (2H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, br s). MS (m/z) : 489 (M+H)$^+$.
１５	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－カルバモイルフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 2.94 (1H, br s), 3.13 (1H, dd, J = 13.6, 4.8 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.28-4.37 (2H, m), 6.48 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.05 (1H, s), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.19-7.34 (6H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.16 (1H, br s), signal of one proton was overlapped with H$_2$O signal. MS (m/z) : 496 (M+H)$^+$.
１６	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－ベンジル－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 2.86-2.95 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J = 14.1, 5.0 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 3.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.92 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.97 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.60-6.65 (2H, m), 6.83-6.89 (2H, m), 7.03-7.23 (6H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.62 (1H, dt, J = 7.6, 1.6 Hz), 7.70-7.73 (1H, m). MS (m/z) : 451 (M+H)$^+$.

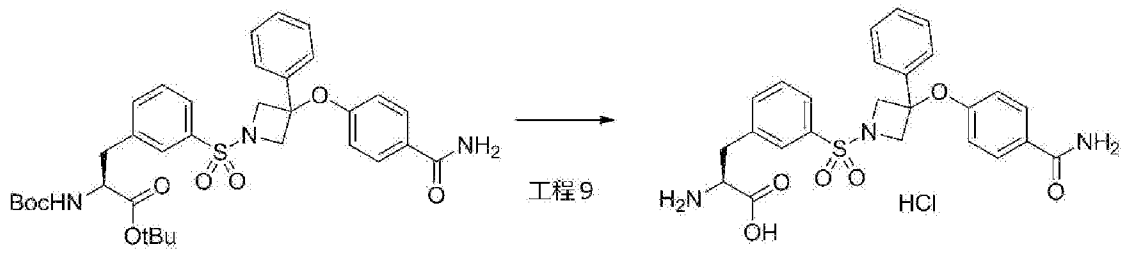
[0129] ［実施例１７］

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－カルバモイルフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸塩酸塩

実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例１７の化合物を得た。ただ

し工程８については以下のように操作を行った。

[0130] [化14]



[0131] ［工程９］

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－カルバモイルフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート（５８　ｍｇ）を１Ｎ塩酸／酢酸溶液（２　ｍｌ）に溶解し、室温にて６時間攪拌した後、減圧濃縮した。残渣に酢酸を加え溶解した後、酢酸エチルを加え懸濁液とした。沈殿物を濾取することで、標記化合物（４２　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.16 (1H, dd, J= 14.6, 6.8 Hz), 3.23 (1H, dd, J= 14.3, 6.8 Hz), 4.10 (1H, d, J= 9.3 Hz), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (1H, br s), 4.35 (1H, d, J= 8.5 Hz), 4.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.45-6.50 (2H, m), 7.17 (1H, s), 7.24-7.36 (5H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 7.68-7.73 (1H, m), 7.73-7.83 (3H, m), 7.95-8.48 (3H, br m).

MS (m/z) : 496 $(M+H)^+$.

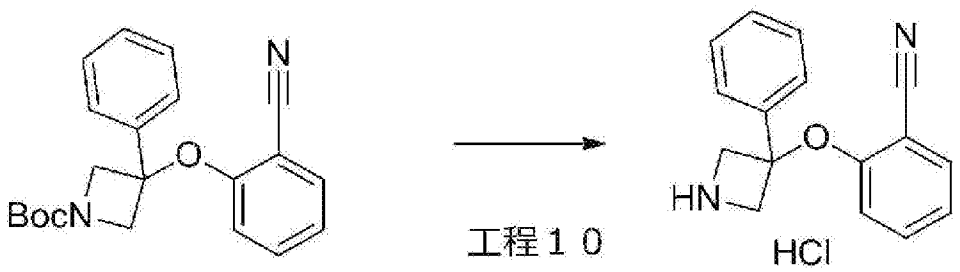
[0132] ［実施例１８］

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例１８の化合物を得た。ただし工程３については以下のように操作を行った。

[0133]

[化15]



[0134] ［工程１０］

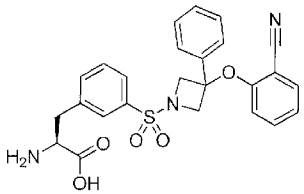
２－（（３－フェニルアゼチジン－３－イル）オキシ）ベンゾニトリル塩酸塩

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート（５１５　ｍｇ）に、４Ｎ塩酸／酢酸エチル溶液（１．８　ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に酢酸エチル／ｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより、標記化合物（３８３　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.49 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.68 (2H, d, J = 12.8 Hz), 6.49 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.36-7.42 (1H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz).

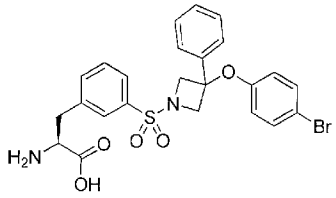
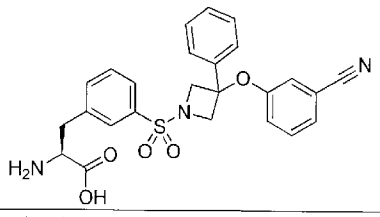
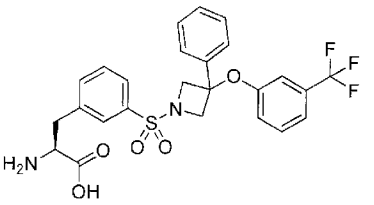
MS (m/z) : 251 $(M+H)^+$.

[0135] [表6]

実施例	名称と構造	機器データ
１８	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.94 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 4.6 Hz), 3.37-3.43 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.18 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.39-4.45 (2H, m), 6.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.23-7.40 (7H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.67-7.74 (3H, m), 7.80 (1H, br s). MS (m/z) : 478 $(M+H)^+$.

[0136] 上記実施例１８と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

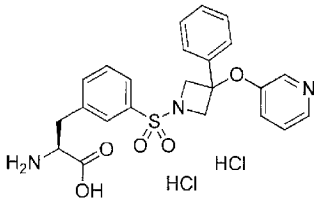
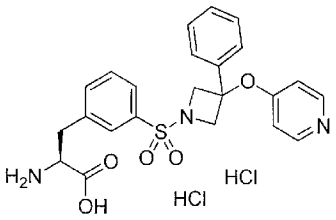
[0137] [表7]

実施例	名称と構造	機器データ
１９	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－ブロモフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.95 (1H, dd, J = 14.2, 7.7 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.1, 5.0 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz), 4.09 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.31 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.42 (2H, dd, J = 6.8, 2.3 Hz), 7.23-7.34 (9H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.69 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.78 (1H, br s). MS (m/z) : 553 $(M+Na)^+$.
２０	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.95 (1H, dd, J = 14.1, 7.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz), 4.13 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.36-4.41 (2H, m), 6.77-6.83 (1H, m), 6.87-6.90 (1H, m), 7.24-7.36 (7H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.78 (1H, s). MS (m/z) : 478 $(M+H)^+$.
２１	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェニル－３－（３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.94 (1H, dd, J = 14.1, 7.8 Hz), 3.19 (1H, dd, J = 14.1, 5.3 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.13 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.38 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.64 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 6.79 (1H, br s), 7.20-7.25 (1H, m), 7.26-7.37 (6H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.65-7.73 (2H, m), 7.79 (1H, br s). MS (m/z) : 543 $(M+Na)^+$.

[0138] 実施例１と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし工程３、８については各々工程１０、９と同様の操作を行った。

[0139]

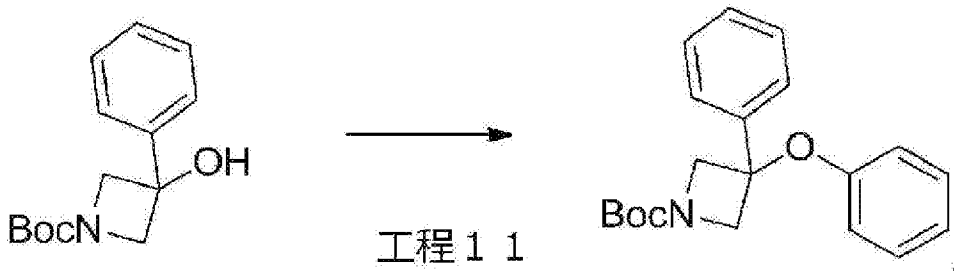
[表8]

実施例	名称と構造	機器データ
２２	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェニル－３－（ピリジン－３－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　二塩酸塩 	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 3.28-3.42 (2H, m), 4.30-4.38 (3H, m), 4.44 (2H, br d, J = 9.8 Hz), 7.31-7.40 (5H, m), 7.58-7.81 (4H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 8.26 (1H, br s), 8.36-8.40 (1H, m). MS (m/z) : 454 $(M+H)^+$.
２３	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェニル－３－（ピリジン－４－イルオキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　二塩酸塩 	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 3.28-3.43 (2H, m), 4.31 (1H, br t, J = 6.7 Hz), 4.39 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.40 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.48 (2H, br d, J = 10.5 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.27-7.41 (5H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 7.86-7.92 (2H, m), 8.50-8.55 (2H, m). MS (m/z) : 454 $(M+H)^+$.

[0140] ［実施例２４］

実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例２４の化合物を得た。ただし工程２については以下のような操作を行った。

[0141] [化16]



[0142] ［工程１１］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－フェノキシ－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート

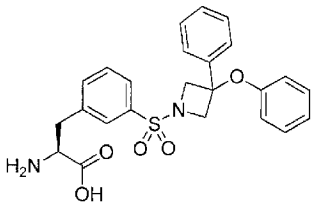
ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－３－フェニルアゼチジン－１－カルボ

キシレート（２００　ｍｇ）のジクロロメタン（４．０　ｍｌ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジシクロヘキシルメチルアミン（０．３４１　ｍｌ）、酢酸銅（ＩＩ）（２９．５　ｍｇ）及びトリフェニルビスマス（Ｖ）ジアセタート（９００　ｍｇ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ塩酸、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（２２７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 4.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, d, J= 10.0 Hz), 6.56 (2H, dt, J = 7.4, 1.3 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.15-7.19 (2H, m), 7.30 (1H, dt, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.34-7.38 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m).

MS (m/z) : 226 $(M-99)^+$.

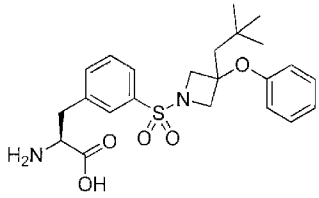
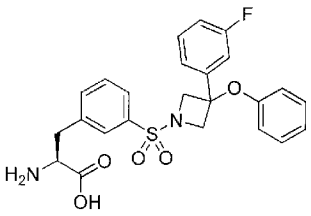
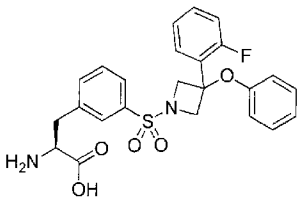
[0143] [表9]

実施例	名称と構造	機器データ
２４	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フェノキシ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.94 (1H, dd, J = 13.9, 7.7 Hz), 3.16-3.24 (1H, m), 4.09 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.10 (1H, d, J = 9.7 Hz), 4.31 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.44 (2H, dd, J = 8.7, 0.9 Hz), 6.86 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.23-7.34 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67-7.73 (2H, m), 7.78 (1H, br s) , signal of one proton was overlapped with H_2O signal. MS (m/z) : 453 $(M+H)^+$.

[0144] 上記実施例２４と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお、実施例２８の工程１１については、工程２と同様の操作を行った。また、実施例２９については、市販のｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－カルボキシレートを原料として用いて、工程３以降を実施した。

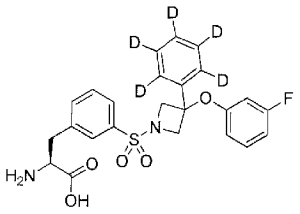
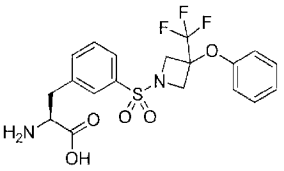
[0145]

[表10]

実施例	名称と構造	機器データ
25	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－ネオペンチル－3－フェノキシアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.76 (9H, s), 1.74 (2H, s), 2.93 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 14.1, 5.0 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.4, 5.1 Hz), 3.89 (2H, d, J = 9.5 Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.01 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.61 (2H, dd, J = 8.8, 1.0 Hz), 6.91 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.20-7.24 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66 (2H, dt, J = 8.2, 2.8 Hz), 7.71 (1H, s). MS (m/z) : 447 $(M+H)^-$.
26	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（3－フルオロフェニル）－3－フェノキシアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.95 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.10 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.36 (1H, d, J = 9.5 Hz), 6.44-6.47 (2H, m), 6.88 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.04 (1H, dt, J = 10.3, 2.1 Hz), 7.08-7.19 (4H, m), 7.32-7.41 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.66-7.72 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m). MS (m/z) : 471 $(M+H)^+$.
27	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（2－フルオロフェニル）－3－フェノキシアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.91 (1H, dd, J = 13.9, 7.7 Hz), 3.17 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 4.20-4.23 (1H, m), 4.21-4.24 (1H, m), 4.50 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.51-6.57 (2H, m), 6.88 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.08-7.17 (4H, m), 7.33-7.61 (6H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (1H, br s). MS (m/z) : 471 $(M+H)^-$.

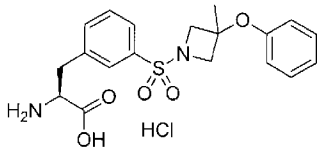
[0146]

[表11]

２８	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸－ｄ５ 	^{1}H-NMR (CD_3OD) δ: 3.11 (1H, dd, J = 14.6, 8.3 Hz), 3.37 (1H, dd, J = 14.7, 4.9 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 8.3, 4.8 Hz), 4.14-4.21 (2H, m), 4.31 (2H, br d, J = 9.8 Hz), 6.16-6.24 (2H, m), 6.61 (1H, tdd, J = 8.4, 2.4, 0.8 Hz), 7.06-7.13 (1H, m), 7.64 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.69-7.74 (1H, m), 7.82 (1H, dt, J = 7.7, 1.4 Hz), 7.86-7.89 (1H, m). MS (m/z) : 476 $(M+H)^-$.
２９	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェノキシ－３－（トリフルオロメチル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.91 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 14.3, 5.3 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.3, 5.3 Hz), 3.96 (2H, d, J = 10.5 Hz), 4.23 (1H, d, J = 10.5 Hz), 4.24 (1H, d, J = 10.5 Hz), 6.73-6.78 (2H, m), 7.11-7.16 (1H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.48-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, dt, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.63-7.67 (2H, m). MS (m/z) : 445 $(M+H)^+$.

[0147] 実施例１と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし工程２、８については各々工程１１、９と同様の操作を行った。

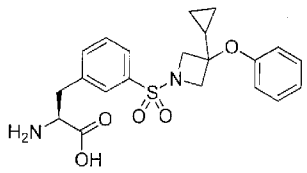
[0148] [表12]

実施例	名称と構造	機器データ
３０	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－メチル－３－フェノキシアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　塩酸塩 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.40 (3H, s), 3.19-3.38 (2H, m), 3.80-3.88 (2H, m), 3.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 3.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.17-4.26 (1H, m), 6.62-6.68 (2H, m), 6.93-6.99 (1H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.60-7.72 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 8.41 (2H, br s). MS (m/z) : 391 $(M+H)^+$.

[0149] 実施例１と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし工程２、３については各々工程１１、１０と同様の操作を行った。

[0150]

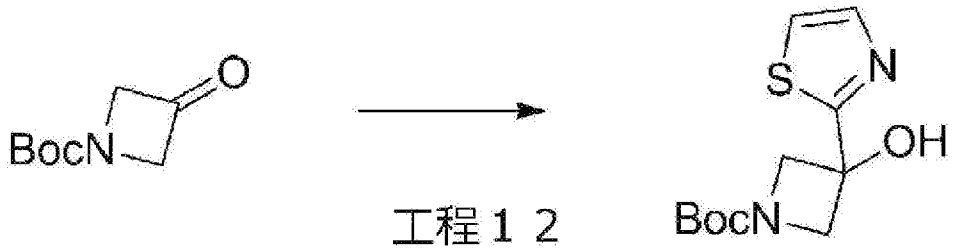
[表13]

実施例	名称と構造	機器データ
31	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－シクロプロピル－3－フェノキシアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 0.22-0.28 (2H, m), 0.41-0.47 (2H, m), 1.27-1.35 (1H, m), 2.93 (1H, dd, J = 14.2, 7.7 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 3.71-3.78 (4H, m), 6.71-6.76 (2H, m), 6.94-6.99 (1H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 7.69-7.72 (1H, m). MS (m/z) : 417 $(M+H)^+$.

[0151] ［実施例３２］

実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例３２の化合物を得た。ただし工程１については以下のような操作を行った。また工程２、３については各々工程１１、１０と同様の操作を行った。

[0152] [化17]



[0153] ［工程１２］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－３－（チアゾール－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

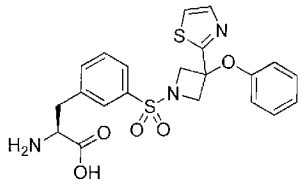
アルゴン雰囲気下、ｎ－ブチルリチウム（１．５５Ｍ／ヘキサン溶液，１．７３　ｍｌ）のジエチルエーテル（６　ｍｌ）溶液に、－７８℃にて２－ブロモチアゾール（０．２４　ｍｌ）を加えた。同温にて１５分間攪拌した後、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アゼチジノン（４００　ｍｇ）のジエチルエーテル（４　ｍｌ）溶液をゆっくりと加えた。反応溶液を室温まで昇温し、さらに２４時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルと水で希釈した。有機層を１Ｎ塩酸、飽和食

塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで、標記化合物（４６８　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 3.88 (1H, s), 4.22-4.26 (2H, m), 4.34 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.34 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 3.3 Hz).

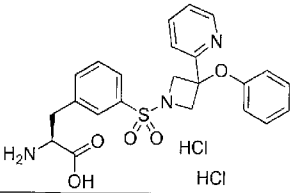
MS (m/z) : 279 $(M+Na)^+$.

[0154] [表14]

実施例	名称と構造	機器データ
３２	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェノキシ－３－（チアゾール－２－イル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.98 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.3, 5.0 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 4.18 (1H, d, J = 9.4 Hz), 4.20 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.49 (1H, d, J = 9.3 Hz), 6.48-6.53 (2H, m), 6.90-6.96 (1H, m), 7.15-7.21 (2H, m), 7.56 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.65-7.71 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.3 Hz). MS (m/z) : 460 $(M+H)^+$.

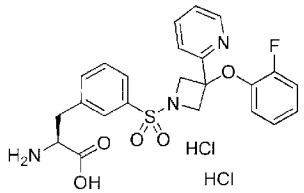
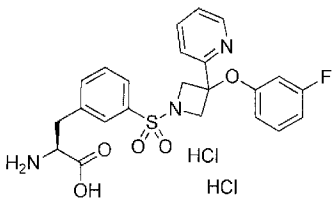
[0155] 上記実施例３２と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし、工程８については、工程９と同様の操作を行った。

[0156] [表15]

実施例	名称と構造	機器データ
３３	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－フェノキシ－３－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　二塩酸塩 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 3.11-3.25 (2H, m), 4.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.20-4.30 (1H, br m), 4.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.53 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.36-6.42 (2H, m), 6.87 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.11-7.17 (2H, m), 7.24-7.28 (1H, m), 7.29-7.34 (1H, m), 7.60-7.70 (2H, m), 7.70-7.80 (3H, m), 8.26-8.40 (3H, br m), 8.50-8.53 (1H, m). MS (m/z) : 454 $(M+H)^+$.

[0157] 実施例１と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし工程１、３および８については各々工程１２、１０及び９のような操作を行った。

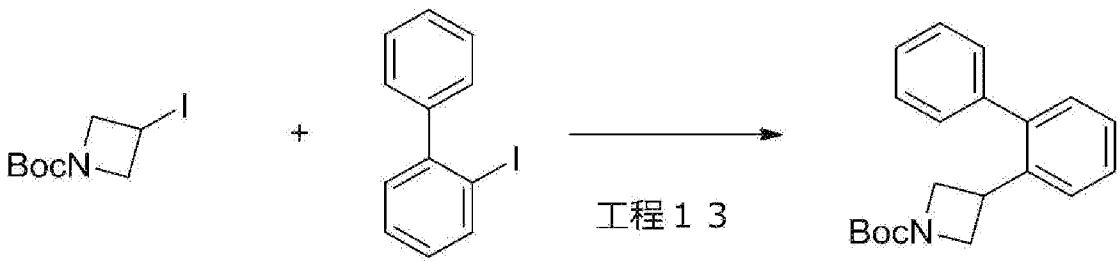
[0158] [表16]

実施例	名称と構造	機器データ
３４	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２－フルオロフェノキシ）－３－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　二塩酸塩 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 3.12-3.26 (2H, m), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.19-4.28 (1H, br m), 4.53 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.55 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.22-6.29 (1H, m), 6.82-6.94 (2H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.29-7.35 (2H, m), 7.61 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.64-7.70 (1H, m), 7.73-7.80 (3H, m), 8.28-8.46 (3H, m), 8.51 (1H, d, J = 4.5 Hz). MS (m/z) : 472 $(M+H)^-$.
３５	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（ピリジン－２－イル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　二塩酸塩 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 3.12-3.25 (2H, m), 4.08 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.20-4.29 (1H, m), 4.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.17-6.22 (1H, m), 6.26-6.32 (1H, m), 6.70-6.76 (1H, m), 7.13-7.20 (1H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 7.72-7.81 (3H, m), 8.28-8.44 (3H, m), 8.51-8.55 (1H, m). MS (m/z) : 472 $(M+H)^+$.

[0159] ［実施例３６］

実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例３６の化合物を得た。ただし工程１、２の代わりに以下のような操作を行った。

[0160] [化18]



[0161] ［工程１３］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（［１，１’－ビフェニル］－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

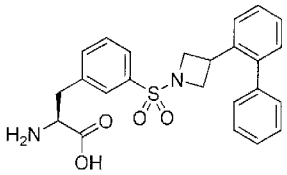
窒素雰囲気下、１，２－ジブロモエタン（５９　μｌ）を亜鉛末（０．３８１　ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０　ｍｌ）懸濁液に加えた後、７０℃で３分、室温で３０分間攪拌した。反応液にクロロトリメチルシラン（８８　μｌ）を加えた。１５分間攪拌後、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ヨード）アゼチジン（１．５　ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０　ｍｌ）をゆっくり加えた後、反応液を６０分間攪拌した。反応液にトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（９７　ｍｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（７４　ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２　ｍｌ）溶液を加えて１０分間攪拌し、２－ヨードビフェニル（１．４８　ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０　ｍｌ）溶液を加えた後、混合物を６５℃で４時間、室温で終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（５８３　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 3.88-3.95 (3H, m), 4.00-4.09 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J= 7.5, 1.3 Hz), 7.31 (1H, td, J= 7.4, 1.3 Hz), 7.33-7.46 (4H, m), 7.57 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz).

MS (m/z) : 254 $(M-55)^+$.

[0162]

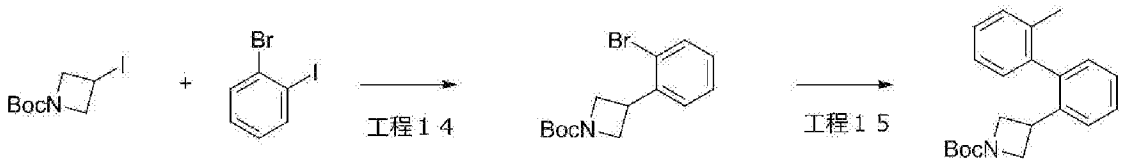
[表17]

実施例	名称と構造	機器データ
36	（S）－3－（3－（（3－（[1,1'－ビフェニル]－2－イル）アゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）－2－アミノプロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.98 (1H, dd, J = 14.1, 7.5 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 7.5, 5.0 Hz), 3.60-3.66 (2H, m), 3.68-3.77 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.84 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.09-7.20 (4H, m), 7.30 (2H, ttd, J = 7.3, 7.3, 1.8 Hz), 7.34-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.62 (1H, dt, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.69-7.72 (1H, m). MS (m/z) : 437 $(M+H)^+$.

[0163] ［実施例３７］

実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例３７の化合物を得た。ただし工程１、２の代わりに以下のような操作を行った。

[0164] [化19]



[0165] ［工程１４］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２－ブロモフェニル）アゼチジン－１－カルボキシレート

窒素雰囲気下、１，２－ジブロモエタン（５９　μｌ）を亜鉛末（０．４５０　ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０　ｍｌ）懸濁液に加えた後、７０℃で３分、室温で３０分間攪拌した。反応液にクロロトリメチルシラン（８８　μｌ）を加えた。１５分間攪拌後、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－（ヨード）アゼチジン（１．５　ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０　ｍｌ）をゆっくり加えた後、反応液を６０分間攪拌した。反応液にトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（０．２９１　ｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（０．２２１　ｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２　ｍｌ）溶液を加えて１０分間攪拌し、１－ブ

ロモ－２－ヨードベンゼン（０．７９５　ｍｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０　ｍｌ）溶液を加えた後、混合物を６５℃で４時間、室温で終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（１．０１　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 3.95-4.14 (3H, m), 4.36 (2H, dd, J = 8.3, 8.3 Hz), 7.13 (1H, td, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.35 (1H, td, J = 7.5, 1.1 Hz), 7.39-7.43 (1H, m), 7.56 (1H, dd, J = 8.0, 1.3 Hz).

MS (m/z) : 256 $(M-55)^{++}$.

［工程１５］

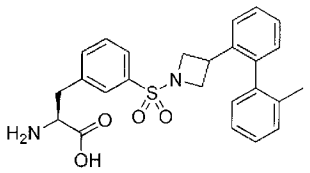
ｔｅｒｔ－ブチル　３－（２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート

工程１４の方法で得た化合物（３５５　ｍｇ）、ｏ－トリルボロン酸（１８６　ｍｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１３１　ｍｇ）、炭酸セシウム（７４１　ｍｇ）、１，４－ジオキサン（１．５　ｍｌ）、及び水（０．４　ｍｌ）の混合液をマイクロウェーブ照射下、１２０℃で４０分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（３０４　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 2.00 (3H, s), 3.57 (1H, tt, J = 8.8, 6.5 Hz), 3.83-4.04 (4H, m), 7.02 (1H, br d, J = 7.3 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz), 7.17-7.32 (4H, m), 7.42 (1H, td, J= 7.5, 1.3 Hz), 7.56-7.61 (1H, m).

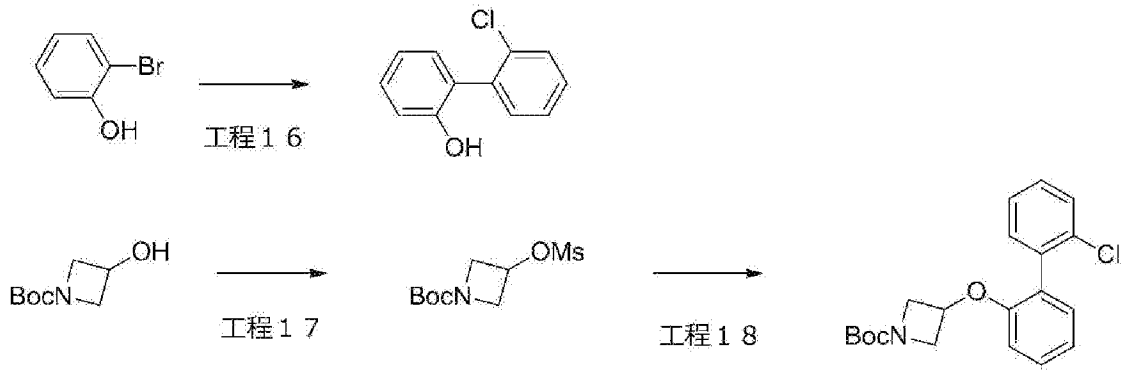
MS (m/z) : 346 $(M+Na)^{+}$.

[0166] [表18]

実施例	名称と構造	機器データ
３７	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 1.87 (3H, s), 2.87-2.96 (1H, m), 3.19 (1H, dd, J = 13.9, 4.6 Hz), 3.37-3.45 (1H, m), 3.52-3.62 (2H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 6.92-6.97 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J = 7.2, 1.6 Hz), 7.04-7.09 (1H, m), 7.18-7.32 (5H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.62-7.69 (2H, m), signal of one proton was overlapped with H_2O signal. MS (m/z) : 451 $(M+H)^+$.

[0167] 実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例３８の化合物を得た。ただし工程１、２の代わりに以下のような操作を行った。

[0168] [化20]



[0169] ［工程１６］

２－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－２－オール

２－ブロモフェノール（２００　ｍｇ）の１，４－ジオキサン（３　ｍｌ）と水（８４０　μｌ）の混合溶液に、室温でテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１３４　ｍｇ）、炭酸セシウム（７５３　ｍｇ）、２－クロロフェニルボロン酸（２７１　ｍｇ）を加え、１２０℃で３時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（２０６　ｍ

ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 4.77 (1H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.17 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.29-7.39 (4H, m), 7.51-7.56 (1H, m).

MS (m/z): 205 $(M+H)^+$.

［工程１７］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（メチルスルホニル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（５００　ｍｇ）とトリエチルアミン（８０５　μｌ）のジクロロメタン（５　ｍｌ）溶液に、０℃でメタンスルホニルクロライド（２４７　μｌ）を加え、室温で３日間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈した後、有機層を１Ｎ塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することにより、標記化合物（７７４　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (9H, s), 3.06 (3H, s), 4.10 (2H, ddd, J = 10.4, 4.1, 1.1 Hz), 4.27 (2H, ddd, J = 10.4, 6.6, 1.2 Hz), 5.15-5.23 (1H, m).

MS (m/z): 274 $(M+Na)^+$.

［工程１８］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（（２’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート

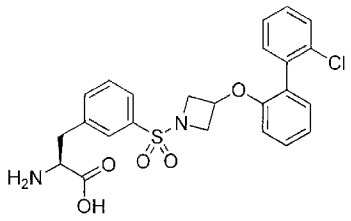
工程１７の方法で得た化合物（１０８　ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２　ｍｌ）溶液に、室温で工程１６の方法で得た化合物（７３　ｍｇ）と炭酸セシウム（１２８　ｍｇ）を加え、１２０℃で２日間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキ

サン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（１００　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.88-3.94 (2H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 4.83-4.90 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J= 8.3, 1.0 Hz), 7.07 (1H, td, J= 7.5, 1.1 Hz), 7.23 (1H, dd, J= 7.5, 1.8 Hz), 7.28-7.36 (4H, m), 7.43-7.48 (1H, m).

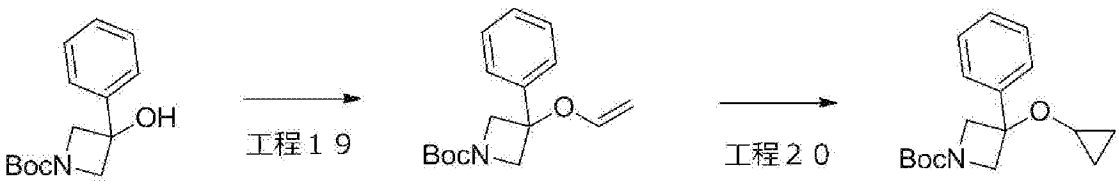
MS (m/z): 382 $(M+Na)^+$.

[0170] [表19]

実施例	名称と構造	機器データ
３８	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（（２’－クロロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）オキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.96-3.07 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J = 14.1, 4.8 Hz), 3.40-3.55 (3H, m), 4.05-4.14 (1H, m), 4.17-4.26 (1H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.02-7.06 (1H, m), 7.12-7.20 (2H, m), 7.29-7.39 (3H, m), 7.45-7.47 (1H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.67-7.73 (2H, m). MS (m/z) : 487 $(M+H)^+$.

[0171] 実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例３９の化合物を得た。ただし工程２については以下のような操作を行った。

[0172] [化21]



[0173] ［工程１９］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－フェニル－３－（ビニルオキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート

クロロ（１，５－シクロオクタジエン）イリジウム（Ｉ）ダイマー（１０．８　ｍｇ）と炭酸ナトリウム（１０２　ｍｇ）のトルエン（２　ｍｌ）溶液に、室温でｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－３－フェニルアゼチジン－

１－カルボキシレート（４００　ｍｇ）と酢酸ビニル（２９７　μｌ）を加え、混合物を１００℃で５．５時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（３２４　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 4.14 (1H, dd, J = 6.5, 1.8 Hz), 4.19-4.23 (3H, m), 4.29 (2H, dd, J = 9.4, 0.9 Hz), 6.14 (1H, dd, J = 14.1, 6.5 Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.37-7.45 (4H, m).

MS (m/z): 298 $(M+Na)^+$.

［工程２０］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－シクロプロポキシ－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート

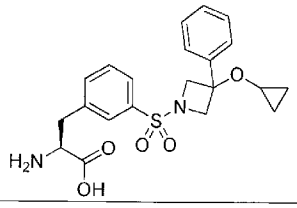
窒素雰囲気下、工程１９の方法で得た化合物（３２４　ｍｇ）とクロロヨードメタン（２７３　μｌ）の１，２－ジクロロエタン（３．５　ｍｌ）溶液に、０℃でジエチル亜鉛（１．０Ｍ／ヘキサン溶液，１．８８　ｍｌ）を加え、０℃で１０分間攪拌した。反応液を室温へ昇温した後、４時間攪拌した。さらにクロロヨードメタン（１３７　μｌ）とジエチル亜鉛（１．０Ｍ／ヘキサン溶液、９４１　μｌ）を反応液に室温で加え、３時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（５９．２　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.33-0.40 (2H, m), 0.50-0.59 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.96-3.01 (1H, m), 4.23 (2H, d, J= 8.5 Hz), 4.31 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.31-7.36 (1H, m), 7.38-7.45 (4H, m).

MS (m/z): 312 $(M+Na)^+$.

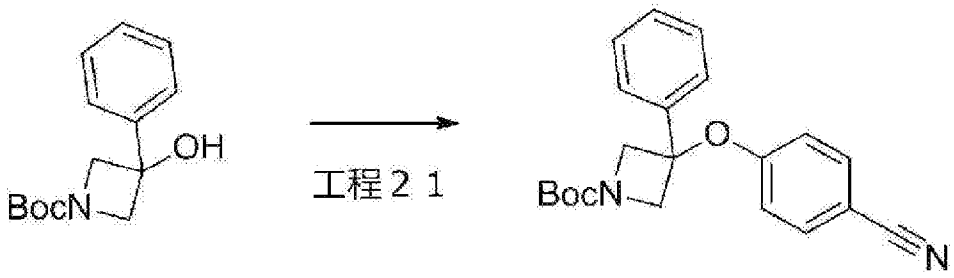
[0174]

[表20]

実施例	名称と構造	機器データ
39	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－シクロプロポキシ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d$_6$) δ: 0.20-0.22 (4H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 14.2, 7.2 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 13.9, 5.1 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.07 (4H, br s), 7.24-7.52 (7H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63-7.69 (2H, m), 7.77 (1H, br s). MS (m/z) : 439 (M+Na)$^+$.

[0175] 実施例１と同様の操作を行うことにより、実施例４０の化合物を得た。ただし工程２については以下のような操作を行った。

[0176] [化22]



[0177] ［工程２１］

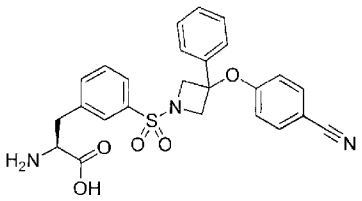
ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート（５０２　ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４　ｍｌ）溶液に、０℃で水素化ナトリウム（４８．３　ｍｇ）を加え、０℃で２０分間攪拌した。反応液に４－フルオロベンゾニトリル（２９６　ｍｇ）を加えた後、６０℃で２時間攪拌した。反応物に水と飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（４９７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 4.32 (2H, d, J = 9.5 Hz), 4.36 (2H, d, J= 9.5 Hz), 6.63 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.36-7.43 (4H, m), 7.47 (2H, d, J = 9.0 Hz).

MS (m/z) : 373 $(M+Na)^+$.

[0178] [表21]

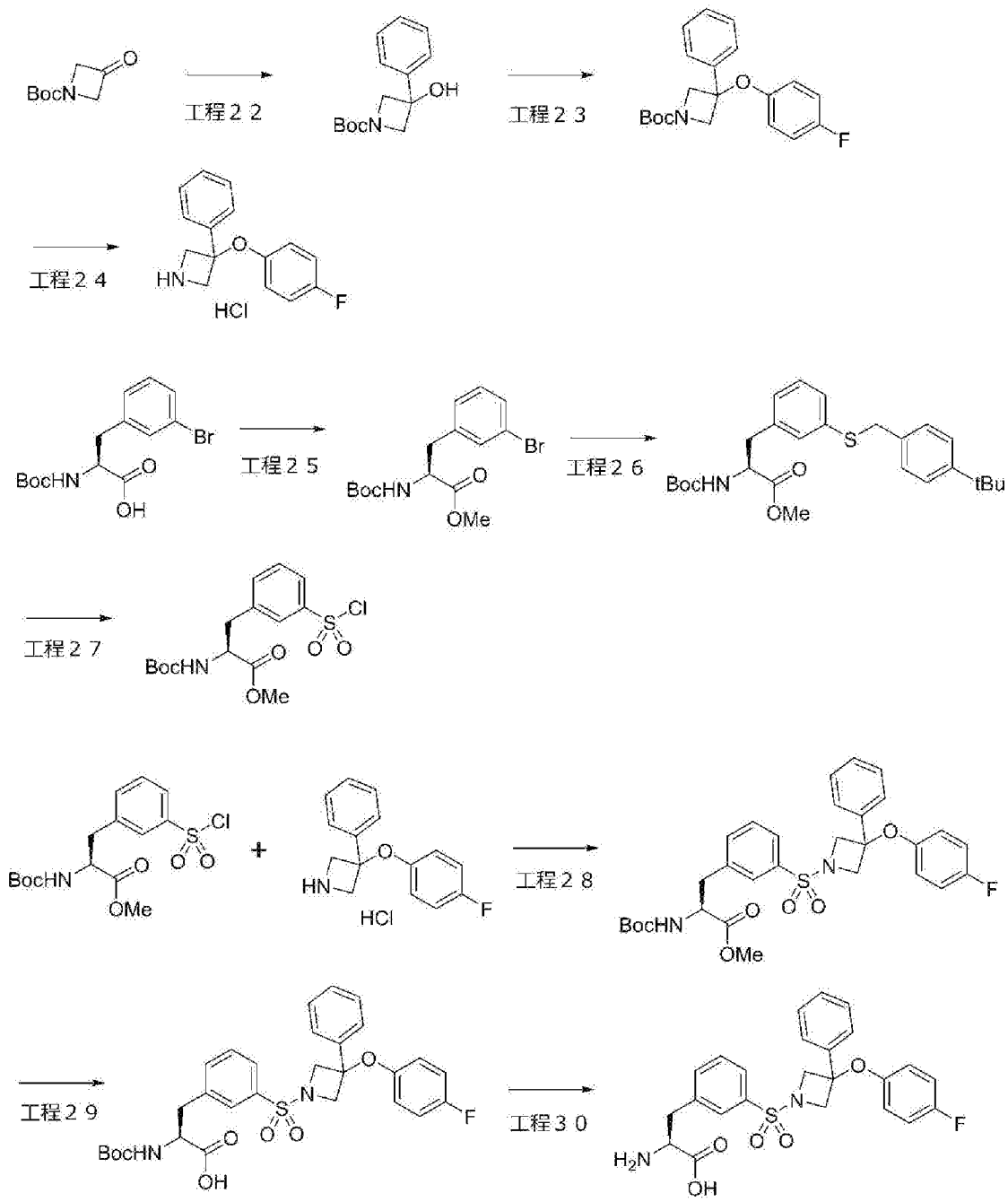
実施例	名称と構造	機器データ
40	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（4－シアノフェノキシ）－3－フェニルアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.89-3.00 (1H, m), 3.16-3.23 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.36 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.38 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.59-6.65 (2H, m), 7.21-7.36 (5H, m), 7.54-7.65 (3H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.79 (1H, s). MS (m/z) : 478 $(M+H)^-$.

[0179] [実施例41]

（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（4－フルオロフェノキシ）－3－フェニルアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

[0180]

[化23]



[0181] ［工程２２］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－ヒドロキシ－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート

１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アゼチジノン（５．２　ｇ、ＰｈａｒｍａＢｌｏｃｋ社）のテトラヒドロフラン（７５ｍｌ）溶液に、氷冷下フェニルマグネシウムブロミド（１．０Ｍ／テトラヒドロフラン溶液，

４５．６　ｍｌ）を加え、室温にて終夜攪拌した。氷冷下、１Ｎ塩酸を加えて中和し、酢酸エチルにて抽出した。併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（７．０　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 2.38 (1H, s), 4.17 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.29 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.30-7.36 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.48-7.52 (2H, m).

MS (m/z) : 272 $(M+Na)^+$.

［工程２３］

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート

工程２２の方法で得た化合物（１．２０　ｇ）にトリフェニルホスフィン（１．３９　ｇ）、４－フルオロフェノール（１．０８　ｇ）、シクロペンチルメチルエーテル（１２　ｍｌ）を加え、室温で攪拌し均一溶液とした。氷冷攪拌下にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（１．０７　ｇ）を加え、室温で１．５時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（８９０　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46 (9H, s), 4.27 (2H, d, J = 9.8 Hz), 4.34 (2H, d, J = 10.0 Hz), 6.46-6.52 (2H, m), 6.81-6.89 (2H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.46 (2H, m).

MS (m/z) : 244 $(M-99)^+$.

［工程２４］

３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン塩酸塩

工程２３の方法で得た化合物（４６３　ｍｇ）にイソプロピルアルコール（４　ｍｌ）、４Ｎ塩酸／酢酸エチル溶液（２．８　ｍｌ）溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル（５　ｍｌ）を加え、室

温で攪拌し生成した固体を濾取することにより標記化合物（２２０　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 4.38 (2H, d, J = 12.8 Hz), 4.56 (2H, d, J = 12.5 Hz), 6.62-6.68 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.34-7.40 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 9.81 (2H, br s).

MS (m/z) : 244 $(M+H)^+$.

[0182] ［工程２５］

（Ｓ）－メチル　３－（３－ブロモフェニル）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパノエート

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－３－ブロモフェニルアラニン（５９　ｇ、Ａｍａｔｅｋ社）、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩（４９．３　ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（２．０９　ｇ）、メタノール（６９．４　ｍｌ）、ジクロロメタン（５９０　ｍｌ）を混合し、室温で１．５時間攪拌した。反応液に０．５Ｎ塩酸（１０００　ｍｌ）を加え分液した後、水層をジクロロメタン（２００　ｍｌ）で再抽出した。ジクロロメタン層を混合し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮することで、標記化合物（５５　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (9H, s), 3.00 (1H, dd, J = 13.9, 5.9 Hz), 3.11 (1H, dd, J = 13.3, 5.5 Hz), 3.73 (3H, s), 4.52-4.62 (1H, m), 4.93-5.04 (1H, m), 7.06 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.28 (1H, br s), 7.38 (1H, br d, J = 8.0 Hz).

MS (m/z) : 380 $(M+Na)^+$.

［工程２６］

（Ｓ）－メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）チオ）フェニル）プロパノエート

工程２５の方法で得た粗体（５５　ｇ）の１，４－ジオキサン（５００　ｍ

ｌ）溶液に、４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルメルカプタン（４０．１　ｍｌ）、９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン（８．８８　ｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（７．０３　ｇ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５３．６　ｍｌ）を加えた後、アルゴン雰囲気下で、１１０℃にて３時間攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、ｎ－ヘキサン／酢酸エチルで希釈した。水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（６８．９ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.30 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.98 (2H, dd, J = 13.4, 6.1 Hz), 3.07 (2H, dd, J = 13.8, 6.0 Hz), 3.69 (3H, s), 4.09 (2H, s), 4.50-4.61 (1H, m), 4.90-4.99 (1H, m), 6.92-6.96 (1H, m), 7.07 (1H, br s), 7.17-7.21 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.30-7.34 (2H, m).

MS (m/z) : 458 $(M+H)^+$.

［工程２７］

（Ｓ）－メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（クロロスルホニル）フェニル）プロパノエート

工程２６の方法で得た化合物（６２．６　ｇ）のアセトニトリル（６００ｍｌ）溶液に、水（２４．６　ｍｌ）を加えた後、氷冷下で酢酸（３１．３　ｍｌ）と１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（３７．６ｇ）を加え、１５分間攪拌した。反応溶液に水を加えた後、減圧下溶媒を留去した。残渣に酢酸エチル（２００　ｍｌ）、ｎ－ヘキサン（５００　ｍｌ）を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去することで、標記化合物の粗体（６６　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.26-3.36 (1H, m), 3.76 (3H, s), 4.57-4.70 (1H, m), 5.02-5.12 (1H, m), 7.51-7.59 (2H, m

), 7.79 (1H, br s), 7.91-7.95 (1H, m).

MS (m/z) : 400 $(M+Na)^+$.

[0183] ［工程２８］

（Ｓ）－メチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程２４の方法で得た化合物（３０　ｇ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（７５　ｍｌ）溶液に１－メチルイミダゾール（２９．５　ｍｌ）を加え、この中に工程２７の方法で得た粗体（５１．３　ｇ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（７５　ｍｌ）溶液を滴下し室温にて１時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、水、硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（４４．５　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (9H, s), 3.14 (1H, dd, J = 13.4, 5.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.72 (3H, s), 4.12-4.22 (4H, m), 4.56-4.67 (1H, m), 4.93-5.06 (1H, m), 6.31-6.35 (2H, m), 6.76-6.83 (2H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.51 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.62 (1H, br s), 7.73-7.77 (1H, m).

MS (m/z) : 607 $(M+Na)^+$.

［工程２９］

（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

工程２８の方法で得た化合物（４４．５　ｇ）にテトラヒドロフラン（１５０　ｍｌ）、メタノール（１５０　ｍｌ）を加え溶解した後、氷冷下２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（７６　ｍｌ）を滴下し、引き続き氷冷で３０分間攪拌した。反応液に０℃で２Ｎ塩酸を加え中和した後、減圧下溶媒を留去した

。残渣に酢酸エチル（５００　ｍｌ）を加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル（５０　ｍｌ）、ｎ－ヘキサン（５０　ｍｌ）を加え、この中に（Ｒ）－（＋）－１－フェネチルアミン（９．６７　ｍｌ）を加え室温攪拌した後、析出した固体を濾取し、標記化合物の（Ｒ）－（＋）－１－フェネチルアミン塩（５０．１　ｇ）を得た。得られた固体の一部（４３．５　ｇ）を酢酸エチルに懸濁攪拌し、硫酸水素カリウム水溶液を加え固体が完溶した後、分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮することで、標記化合物（３８．４　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.40 (9H, s), 3.11-3.20 (1H, m), 3.24-3.33 (1H, m), 4.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.51-4.61 (1H, m), 5.01-5.10 (1H, m), 6.28-6.34 (2H, m), 6.75-6.82 (2H, m), 7.27-7.34 (5H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.68-7.76 (2H, m).

MS (m/z) : 593 $(M+Na)^+$.

［工程３０］

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

工程２９の方法で得た化合物（１３０　ｍｇ）にジクロロメタン（１．３　ｍｌ）、トリフルオロ酢酸（１．３　ｍｌ）を加え室温で１時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、テトラヒドロフラン（２　ｍｌ）、水（２　ｍｌ）を加え溶解した後、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した固体を濾取することで、標記化合物（８８　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.98 (1H, dd, J = 14.2, 7.4 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 14.3, 5.3 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 7.3, 5.5 Hz), 4.08 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.09 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.30 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.42-6.48 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.23-7.36 (5H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.8 Hz),

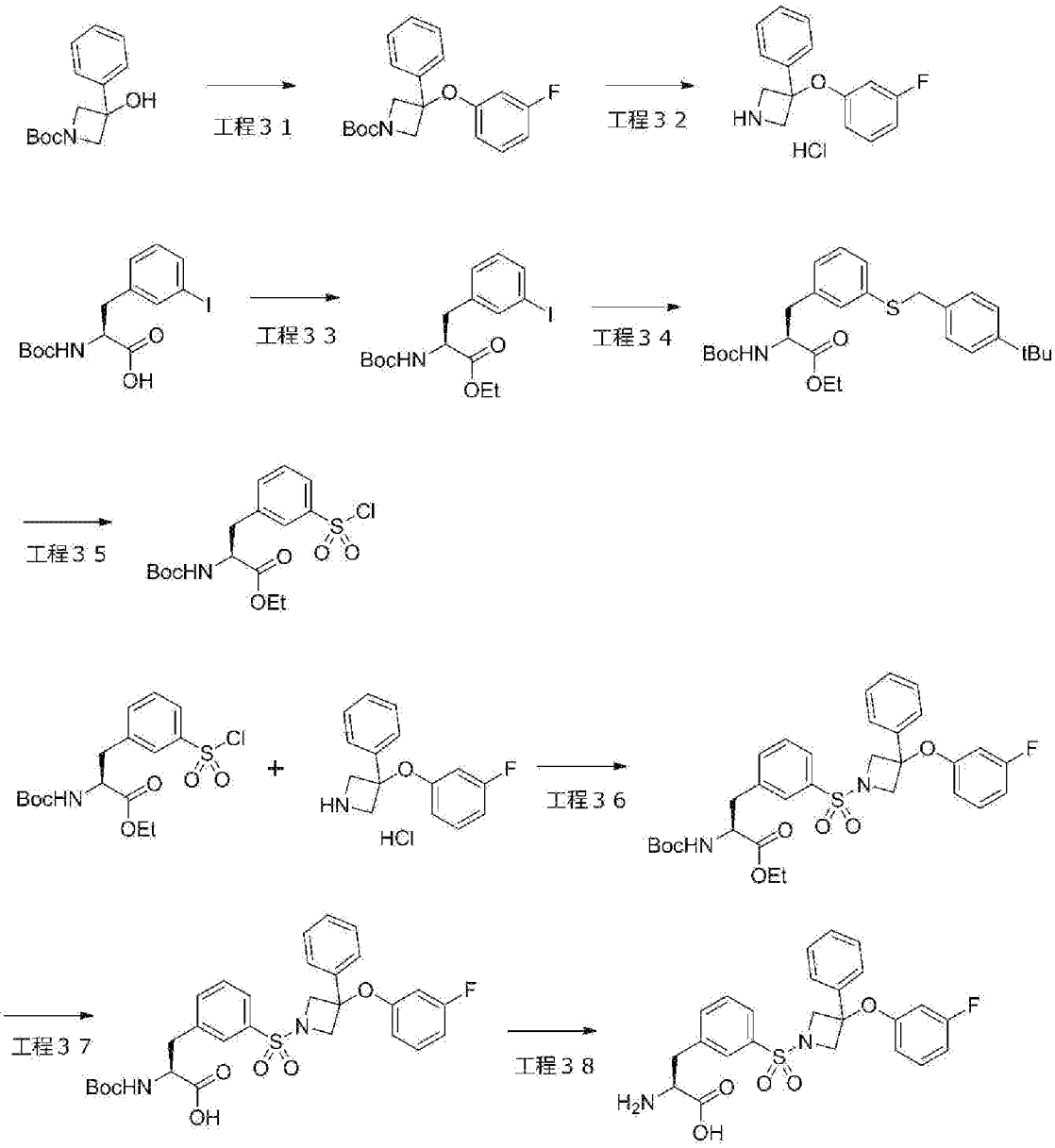
7.67-7.73 (2H, m), 7.77-7.80 (1H, m).

MS (m/z) : 493 $(M+Na)^+$.

[0184] [実施例４２]

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

[0185] [化24]



[0186] [工程３１]

ｔｅｒｔ－ブチル　３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－カルボキシレート

工程２２の方法で得た化合物（６．５５　ｇ）にトリフェニルホスフィン（７．６３　ｇ）、３－フルオロフェノール（５．８９　ｇ）、トルエン（５８　ｍｌ）を加え、室温で撹拌し均一溶液とした。室温撹拌下にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル（５．８４　ｇ）を加え、さらに４０分撹拌した後、減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（３．１０　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 4.29 (2H, d, J = 10.0 Hz), 4.36 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.29-6.34 (2H, m), 6.58-6.64 (1H, m), 7.06-7.13 (1H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.42-7.47 (2H, m).

MS (m/z) : 366 $(M+Na)^+$.

［工程３２］

３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン塩酸塩

工程３１の方法で得た化合物（３．００　ｇ）に４Ｎ塩酸／酢酸エチル溶液（２０　ｍｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応液に酢酸エチル（２０　ｍｌ）を加え、室温で撹拌し生成した固体を濾取することにより標記化合物（２．２２　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($DMSO-d_6$) δ: 4.40 (2H, d, J = 12.5 Hz), 4.61 (2H, d, J = 12.5 Hz), 6.44-6.48 (1H, m), 6.50-6.54 (1H, m), 6.75-6.81 (1H, m), 7.20-7.27 (1H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 9.79 (1H, br s).

MS (m/z) : 244 $(M+H)^+$.

［工程３３］

（Ｓ）－エチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－ヨードフェニル）プロパノエート

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－Ｌ－３－ヨードフェニルアラニン（２００　ｇ、Ｃｏｏｌｐｈａｒｍ社）のジクロロメタン（２　Ｌ）溶液に、エタノール（１４９　ｍｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピ

ル）カルボジイミド塩酸塩（１４７　ｇ）及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（６．２５　ｇ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応液に０．５Ｎ塩酸（１　Ｌ）を加え、分液した。水層をジクロロメタン（２００　ｍｌ）で抽出し、併せた有機層を飽和食塩水（１　Ｌ）で洗浄し、硫酸ナトリウム（２５０　ｇ）で乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣にｎ－ヘキサン（８００　ｍｌ）を加え、析出した固体を濾取することにより標記化合物（１９５　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44 (9H, s), 2.99 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.7, 6.1 Hz), 4.13-4.22 (2H, m), 4.48-4.57 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 6.3 Hz), 7.03 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.12 (1H, br d, J = 7.8 Hz), 7.50 (1H, br s), 7.55-7.60 (1H, m).

MS (m/z) : 364 $(M-55)^+$.

[0187] ［工程３４］

（Ｓ）－エチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ベンジル）チオ）フェニル）プロパノエート

工程３３の方法で得た化合物（１２５　ｇ）及び４－ｔｅｒｔ－ブチルベンジルメルカプタン（１００　ｍｌ）のＮ－メチルピロリドン（１．２５　Ｌ）溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（２８．４　ｇ）及び炭酸カリウム（８２　ｇ）を加え、アルゴン雰囲気下で１００℃にて終夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷した後、ｎ－ヘキサン／酢酸エチルで希釈し、水を加えた。不溶物をセライトろ過により除去し、濾液を分液した。水層をｎ－ヘキサン／酢酸エチルで抽出し、併せた有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で粗精製することで、標記化合物の粗体（１４４　ｇ）を得た。

［工程３５］

（Ｓ）－エチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（クロロスルホニル）フェニル）プロパノエート

工程３４の方法で得た粗体（１４１　ｇ）のアセトニトリル（１　Ｌ）溶液に、氷冷下で酢酸（６８．５　ｍｌ）及び１，３－ジクロロ－５，５－ジメチルヒダントイン（１２４　ｇ）を加え、３０分間攪拌した。反応液に水を加え濃縮した後、ｎ－ヘキサン／酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（６３　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.43 (9H, s), 3.16 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 5.06-5.14 (1H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.80 (1H, br s), 7.90-7.96 (1H, m).

MS (m/z) : 336 $(M-55)^+$.

［工程３６］

（Ｓ）－エチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程３５の方法で得た化合物（１２．９　ｇ）のジクロロメタン（１００　ｍｌ）溶液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．７　ｍｌ）、工程３２の方法で得た化合物（５．７１　ｇ）を加え、室温にて１．５時間攪拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加え分液した後、水層をジクロロメタンで再抽出した。ジクロロメタン層を混合し、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（８．６６　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42 (9H, s), 3.14 (1H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 13.6, 5.5 Hz), 4.13-4.25 (6H, m), 4.54-4.62 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 6.5 Hz), 6.12-6.17 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 7.26-7.36 (5H, m), 7.46-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, br s), 7.73-7.77 (1H, m).

MS (m/z) : 621 $(M+Na)^+$.

[0188] ［工程３７］

（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

工程３６の方法で得た化合物（８．６６　ｇ）にテトラヒドロフラン（６０　ｍｌ）、メタノール（３０　ｍｌ）を加え溶解した後、－４０から－２３℃に冷却下２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（１４．５　ｍｌ）を滴下し、徐々に昇温し－３℃以下で４．５時間攪拌した。２Ｎ塩酸（１３．５　ｍｌ）を滴下した後、減圧下有機溶媒を留去し、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮することで標記化合物の粗体（８．５５　ｇ）を得た。このものにテトラヒドロフラン（１４０　ｍｌ）、ｎ－ヘキサン（７０　ｍｌ）及び（Ｒ）－（＋）－１－フェネチルアミン（１．７２　ｍｌ）を加え７０℃で加熱攪拌した。室温で４時間攪拌した後、析出した固体を濾取し、標記化合物の（Ｒ）－（＋）－１－フェネチルアミン塩（５．９３　ｇ）を得た。得られた固体の一部（５．９０　ｇ）に酢酸エチル（７０　ｍｌ）を加え懸濁攪拌し、この中に０．１Ｎ塩酸を加え溶解した。分液した後、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮することで、標記化合物（５．１１　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 3.17 (1H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 13.6, 5.3 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.16 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.56-

4.66 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.10-6.15 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 7.00-7.07 (1H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.51-7.55 (2H, m), 7.70-7.77 (2H, m).

MS (m/z) : 593 $(M+Na)^+$.

［工程３８］

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

工程３７の方法で得た化合物（５．１１　ｇ）に１，４－ジオキサン（１０　ｍｌ）、４Ｎ塩酸／１，４－ジオキサン溶液（１７　ｍｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。減圧下溶媒留去した後、酢酸エチル（２５　ｍｌ）を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。室温で撹拌し生成した固体を濾取することにより標記化合物（３．９７　ｇ）を得た。

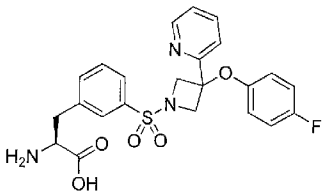
^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.86 (1H, dd, J = 13.6, 7.3 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 13.7, 4.9 Hz), 4.09 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.33 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.34 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.24-6.34 (2H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 7.11-7.19 (1H, m), 7.20-7.35 (5H, m), 7.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.64-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, br s), signal of one proton was overlapped with H_2O signal.

MS (m/z) : 471 $(M+H)^+$.

実施例４２と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし工程３２については工程３と同様に操作を行った。

[0189]

[表22]

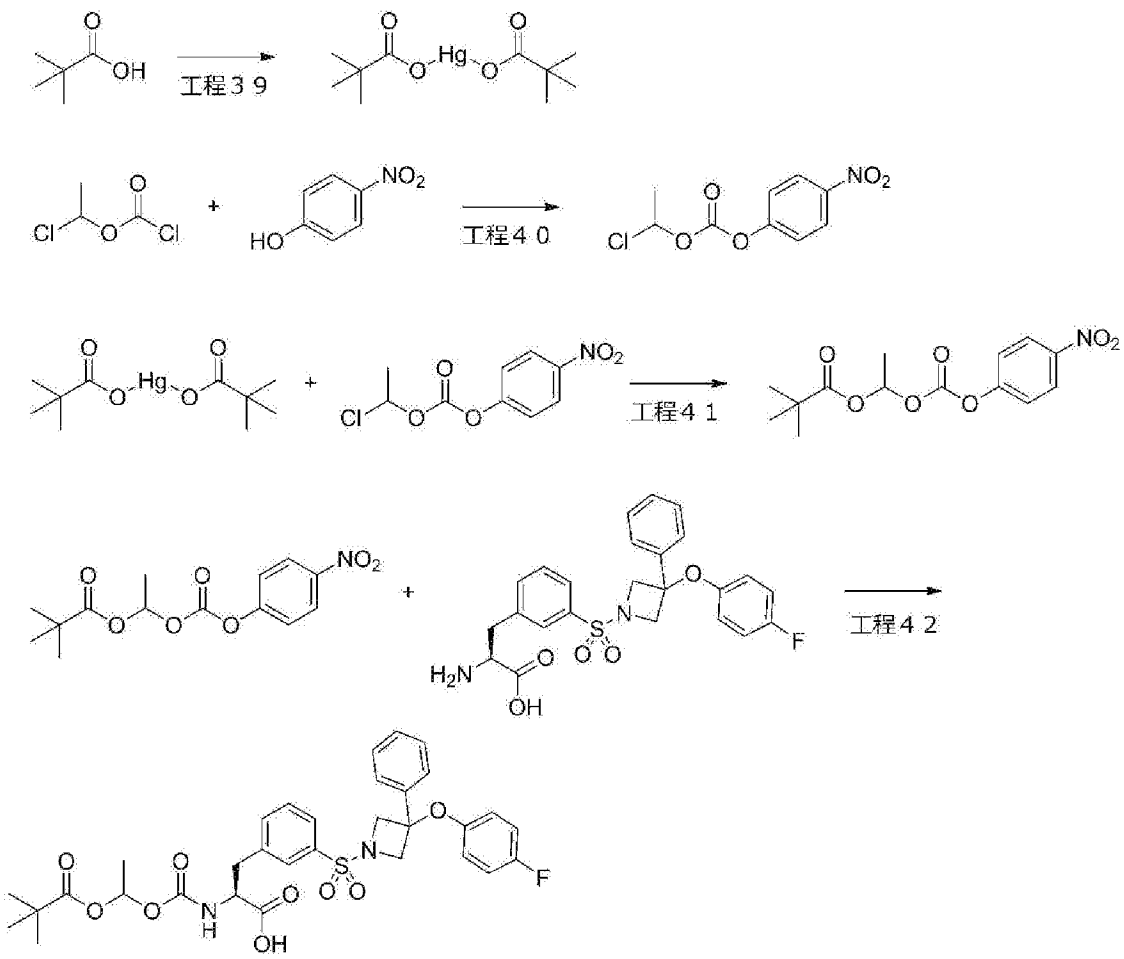
実施例	名称と構造	機器データ
43	（S）－2－アミノ－3－（3－（（3－（4－フルオロフェノキシ）－3－（ピリジン－2－イル）アゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR (DMSO-d_6) δ: 2.92 (1H, dd, J = 14.2, 7.7 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 14.2, 4.9 Hz), 3.40 (1H, dd, J = 7.7, 4.9 Hz), 4.07 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.08 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.38-6.45 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.53 (1H, t, *J* = 7.7 Hz), 7.60-7.67 (2H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 8.50-8.54 (1H, m). MS (m/z) : 472 $(M-H)^+$.

[0190] ［実施例４４］

（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

[0191]

[化25]



[0192] ［工程３９］

ピバル酸水銀（ＩＩ）

酸化水銀（ＩＩ）（黄色）（３２　ｇ）とピバル酸（３０．２　ｇ）の四塩化炭素（５００　ｍｌ）懸濁液を、終夜加熱還流した後、室温に放冷した。反応液を濾過しクロロホルムにて洗浄した後、濾液を濃縮した。得られた残渣にｎ－ヘキサンを加えて懸濁し、析出物を濾取することにより標記化合物（４３．０　ｇ）を得た。

［工程４０］

１－クロロエチル（４－ニトロフェニル）カーボネート

４－ニトロフェノール（８０　ｇ）のピリジン（５５．８　ｍｌ）及びジクロロメタン（１６０　ｍｌ）溶液に１－クロロエチル　クロロホルメート（７５　ｍｌ）を０℃にて滴下し、室温にて２時間攪拌した。反応液をｎ－ヘ

キサン／酢酸エチルの混合液にて希釈し、硫酸水素カリウム水溶液にて洗浄した。水層をｎ－ヘキサン／酢酸エチルの混合液にて抽出し、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた残渣にｎ－ヘキサン／酢酸エチルを加え、析出物を濾取することにより標記化合物（１２４　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.93 (3H, d, J = 5.8 Hz), 6.51 (1H, q, J = 5.9 Hz), 7.40-7.45 (2H, m), 8.28-8.33 (2H, m).

MS (m/z) : 246 $(M+H)^+$.

［工程４１］

１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチル　ピバレート

ピバル酸（８３　ｍｌ）中に８０℃加熱下、工程３９の方法で得た化合物（４３　ｇ）と工程４０の方法で得た化合物（３５．０　ｇ）を少しずつ加え、終夜攪拌した。反応液中の析出物を濾別し、濾液をｎ－ヘキサン／酢酸エチルの混合液にて希釈し、０℃にて１０％炭酸ナトリウム水溶液をゆっくり加え洗浄した。有機層をさらに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて順次洗浄し、濃縮した。残渣にｎ－ヘキサンを加え、析出物を濾取することにより標記化合物（２９．２　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (9H, s), 1.62 (3H, d, J = 5.5 Hz), 6.82 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 8.26-8.31 (2H, m).

[0193] ［工程４２］

（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

実施例４１の化合物（５２．３　ｇ）と工程４１の方法で得た化合物（３６．４　ｇ）のテトラヒドロフラン（５２４　ｍｌ）と水（２６２　ｍｌ）の混合溶液に、室温にてトリエチルアミン（６２　ｍｌ）を加え、室温で３０分攪拌した。反応液を減圧濃縮し残渣に酢酸エチル、水、飽和硫酸水素カリ

ウム水溶液を加え分液した。得られた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチルからクロロホルム／メタノールに置換）により精製し黄色アモルファス（６２．８　ｇ）を得た。得られたアモルファスに酢酸エチル、飽和硫酸水素カリウム水溶液、水を加え室温で攪拌した後、分液した。有機層を飽和食塩水、水を加え洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾別し、濾液を減圧下溶媒留去することにより、標記化合物（６０．０　ｇ）を得た。

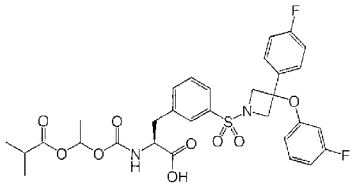
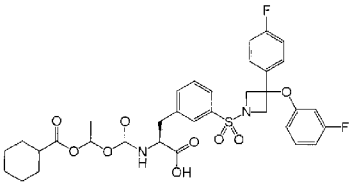
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (4.5H, s), 1.22 (4.5H, s), 1.43 (1.5H, d, J = 5.4 Hz), 1.45 (1.5H, d, J = 5.4 Hz), 3.22 (1H, td, J = 14.2, 5.5 Hz), 3.29-3.38 (1H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.63-4.71 (1H, m), 5.26 (1H, t, J = 7.4 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.74-6.83 (3H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m).

MS (m/z) : 643 $(M+H)^+$.

実施例４４と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程４２の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

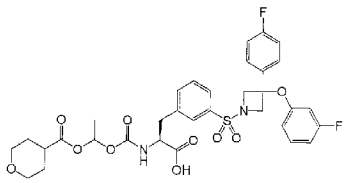
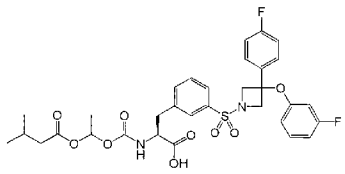
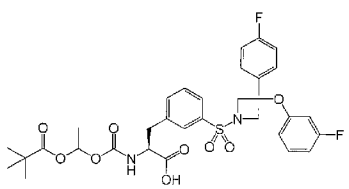
[0194]

[表23]

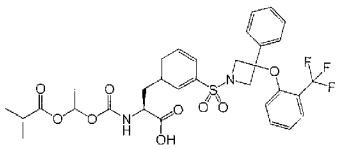
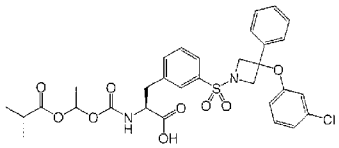
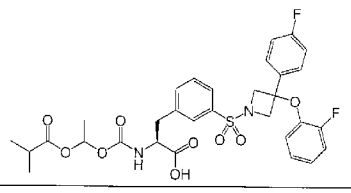
実施例	名称と構造	機器データ	工程４２の原料化合物
４５	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15 (3H, dd, J = 7.0, 1.8 Hz), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.45 (3H, dd, J = 5.3, 3.8 Hz), 2.47-2.60 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.35 (1H, ddd, J = 14.3, 9.3, 5.7 Hz), 4.10-4.17 (2H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 4.64-4.72 (1H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.7, 7.4 Hz), 6.09-6.15 (2H, m), 6.58-6.64 (1H, m), 6.76-6.83 (1H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.26-7.34 (2H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, dt, J = 6.8, 2.2 Hz). MS (m/z) : 669 $(M+Na)^+$.	実施例１
４６	（２Ｓ）－２－（（（１－（（シクロヘキサンカルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－（フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16-1.34 (3H, m), 1.36-1.52 (5H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 2.22-2.38 (1H, m), 3.18-3.40 (2H, m), 4.09-4.23 (4H, m), 4.63-4.73 (1H, m), 5.20-5.31 (1H, m), 6.10-6.16 (2H, m), 6.57-6.65 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.72-7.80 (1H, m), signals of 3 methylene protons were overlapped with H2O signal. MS (m/z) : 709 $(M+Na)^+$.	実施例１

[0195]

[表24]

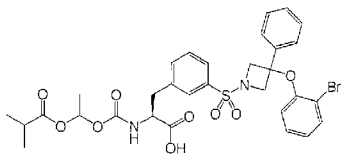
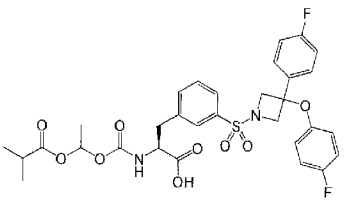
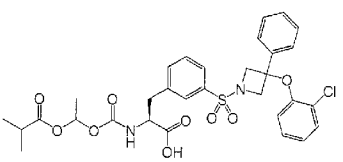
47	（２Ｓ）－３－（３－（（３－３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.44-2.66 (1H, m), 3.16-3.51 (4H, m), 3.90-4.01 (2H, m), 4.09-4.22 (4H, m), 4.61-4.72 (1H, m), 5.20-5.33 (1H, m), 6.08-6.16 (2H, m), 6.58-6.64 (1H, m), 6.78-6.85 (1H, m), 6.98-7.10 (3H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.71-7.78 (1H, m), signals of 4 protons were overlapped with H2O signal. MS (m/z) : 689 $(M+H)^+$.	実施例１
48	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（（３－メチルブタノイル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91-1.00 (6H, m), 1.37-1.53 (3H, m), 2.00-2.26 (3H, m), 3.15-3.40 (2H, m), 4.09-4.23 (4H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 5.25-5.34 (1H, m), 6.08-6.17 (2H, m), 6.57-6.64 (1H, m), 6.78-6.85 (1H, m), 6.97-7.10 (3H, m), 7.24-7.33 (2H, m), 7.46-7.56 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 683 $(M+Na)^+$.	実施例１
49	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイロキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16 (4.5H, s), 1.20 (4.5H, s), 1.40-1.45 (3H, m), 3.11-3.26 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 4.10-4.23 (4H, m), 4.53-4.66 (1H, m), 5.30-5.40 (1H, m), 6.08-6.15 (2H, m), 6.57-6.64 (1H, m), 6.72-6.81 (1H, m), 6.96-7.09 (3H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.66-7.76 (2H, m). MS (m/z) : 683 $(M+Na)^+$.	実施例１

[0196] [表25]

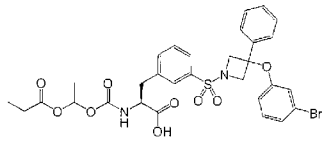
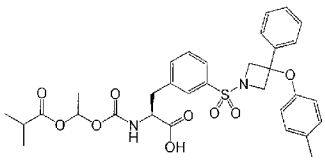
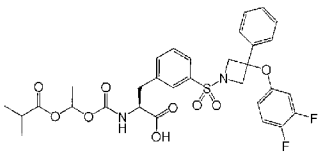
50	（２Ｓ）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－フェニル－３－（２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, dd, J = 7.0, 2.3 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44 (3H, t, J = 5.9 Hz), 2.46-2.61 (1H, m), 3.22 (1H, td, J = 14.1, 5.4 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 4.08-4.21 (4H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 5.31 (1H, dd, J = 14.7, 7.2 Hz), 6.26-6.35 (2H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.01 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 701 $(M+Na)^+$.	実施例２
51	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－クロロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	1H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.37-1.47 (3H, m), 2.45-2.60 (1H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.18-4.26 (2H, m), 4.52-4.67 (1H, m), 5.27-5.54 (1H, m), 6.16-6.22 (1H, m), 6.41-6.45 (1H, m), 6.74-6.83 (1H, m), 6.83-6.89 (1H, m), 7.00 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.24-7.36 (5H, m), 7.47-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.70-7.76 (1H, m). MS (m/z) : 667 $(M+Na)^+$.	実施例３
52	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（２－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼシジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.43-1.49 (3H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 3.19-3.37 (2H, m), 4.15-4.20 (2H, m), 4.24 (2H, d, J = 9.5 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.28 (1H, dd, J = 12.5, 7.5 Hz), 6.14 (1H, td, J = 8.2, 1.5 Hz), 6.75-6.89 (3H, m), 6.98-7.06 (3H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, td, J = 4.5, 2.1 Hz). MS (m/z) : 669 $(M+Na)^+$.	実施例４

[0197]

[表26]

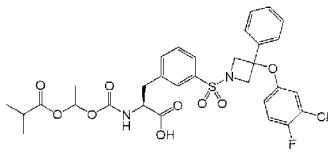
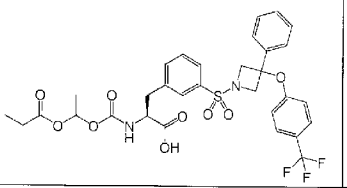
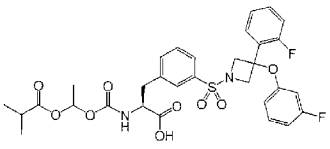
53	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（２－ブロモフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.24 (6H, m), 1.47 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.48-2.64 (1H, m), 3.18-3.40 (2H, m), 4.13-4.22 (2H, m), 4.26 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.60-4.71 (1H, m), 5.20-5.29 (1H, m), 5.98-6.03 (1H, m), 6.73-6.86 (2H, m), 6.89-6.99 (1H, m), 7.24-7.41 (5H, m), 7.45-7.58 (3H, m), 7.67 (1H, br s), 7.73-7.80 (1H, m). MS (m/z) : 689 $(M+H)^+$.	実施例５
54	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニルアミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, dd, J = 7.0, 2.3 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.44 (3H, t, J = 5.9 Hz), 2.46-2.61 (1H, m), 3.22 (1H, td, J = 14.1, 5.4 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 4.08-4.21 (4H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 5.31 (1H, dd, J = 14.7, 7.2 Hz), 6.26-6.35 (2H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.01 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.24-7.33 (2H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.65-7.71 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 669 $(M+Na)^+$.	実施例６
55	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（２－クロロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニルアミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.40-1.46 (3H, m), 2.45-2.62 (1H, m), 3.10-3.27 (1H, m), 3.27-3.38 (1H, m), 4.15-4.22 (2H, m), 4.25 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.50-4.63 (1H, m), 5.36 (1H, br s), 6.03 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 6.74-6.94 (3H, m), 7.25-7.36 (6H, m), 7.46-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.70-7.76 (1H, m). MS (m/z) : 645 $(M+H)^+$.	実施例７

[0198] [表27]

56	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－ブロモフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.39-1.42 (3H, m), 2.45-2.62 (1H, m), 3.12-3.28 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 5.36-5.47 (1H, m), 6.18-6.25 (1H, m), 6.58-6.62 (1H, m), 6.74-6.85 (1H, m), 6.90-6.97 (1H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.22-7.36 (5H, m), 7.45-7.59 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.70-7.76 (1H, m). MS (m/z) : 689, 691 $(M+H)^+$.	実施例８
57	（２Ｓ）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－フェニル－３－（ｐ－トリルオキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.22 (6H, m), 1.42-1.49 (3H, m), 2.17-2.22 (3H, m), 2.46-2.63 (1H, m), 3.15-3.39 (2H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 4.18-4.25 (2H, m), 4.59-4.69 (1H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.22-6.30 (2H, m), 6.79-6.86 (1H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.47-7.58 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.72-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 625 $(M+H)^+$.	実施例９
58	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３，４－ジフルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.24 (6H, m), 1.46 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.47-2.65 (1H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.30-3.43 (1H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 4.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.63-4.76 (1H, m), 5.19-5.30 (1H, m), 6.01-6.11 (1H, m), 6.20-6.30 (1H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 6.84-6.93 (1H, m), 7.23-7.40 (5H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.76 (1H, d, J = 7.0 Hz). MS (m/z) : 647 $(M+H)^+$.	実施例１０

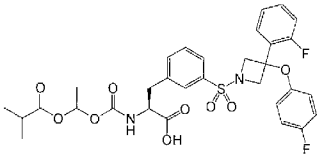
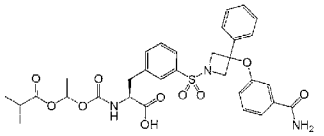
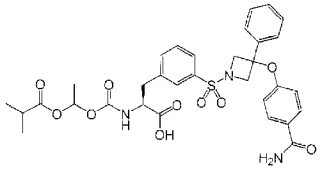
[0199]

[表28]

59	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－クロロ－４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16 (3H, d, J = 16.1 Hz), 1.18 (3H, d, J = 16.1 Hz), 1.41-1.49 (3H, m), 2.46-2.64 (1H, m), 3.18-3.30 (1H, m), 3.30-3.44 (1H, m), 4.11-4.17 (2H, m), 4.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.63-4.73 (1H, m), 5.23-5.34 (1H, m), 6.14-6.22 (1H, m), 6.46 (1H, dd, J = 6.0, 3.0 Hz), 6.75-6.91 (2H, m), 7.23-7.39 (5H, m), 7.48-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 685 $(M+Na)^+$.	実施例１１
60	（２Ｓ）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－フェニル－３－（４－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.22 (6H, m), 1.42-1.47 (3H, m), 2.46-2.61 (1H, m), 3.17-3.29 (1H, m), 3.29-3.41 (1H, m), 4.14-4.21 (2H, m), 4.22-4.29 (2H, m), 4.61-4.71 (1H, m), 5.19-5.31 (1H, m), 6.44-6.51 (2H, m), 6.76-6.85 (1H, m), 7.27-7.41 (7H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 680 $(M+H)^+$.	実施例１２
61	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（２－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.22 (6H, m), 1.42-1.48 (3H, m), 2.46-2.62 (1H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.25 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.47 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.62-4.72 (1H, m), 5.21-5.31 (1H, m), 6.16-6.28 (2H, m), 6.60-6.67 (1H, m), 6.76-6.86 (1H, m), 7.03-7.09 (3H, m), 7.19-7.33 (2H, m), 7.44-7.56 (2H, m), 7.65-7.67 (1H, br m), 7.72-7.80 (1H, m). MS (m/z) : 669 $(M+Na)^+$.	実施例１３

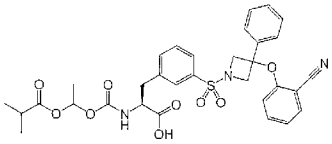
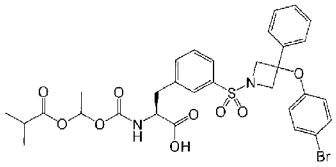
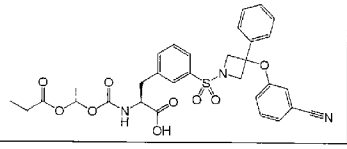
[0200]

[表29]

62	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－（２－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－イソブチリルオキシ)エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.24 (6H, m), 1.45 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.45-2.66 (1H, m), 3.17-3.38 (2H, m), 4.25 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.26 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.62-4.73 (1H, m), 5.22-5.38 (1H, m), 6.42 (2H, dd, J = 9.2, 4.4 Hz), 6.74-6.88 (3H, m), 6.98-7.11 (2H, m), 7.11-7.20 (1H, m), 7.23-7.37 (1H, m), 7.43-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.75 (1H, d, J = 7.5 Hz). MS (m/z) : 669 $(M+Na)^+$.	実施例１４
63	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－カルバモイルフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11 (3H, dd, J = 13.6, 7.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (1.5H, d, J = 5.5 Hz), 1.44 (1.5H, d, J = 5.5 Hz), 2.48 (0.5H, dt, J = 14.0, 7.0 Hz), 2.58 (0.5H, dt, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.24-3.40 (2H, m), 4.01 (1H, dd, J = 15.9, 9.4 Hz), 4.14-4.27 (2H, m), 4.33 (1H, dd, J = 18.2, 9.4 Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 5.25-5.39 (1H, m), 6.39-6.54 (1H, m), 6.72-6.93 (4H, m), 7.12-7.20 (1H, m), 7.20-7.36 (6H, m), 7.43-7.60 (2H, m), 7.68-7.74 (2H, m). MS (m/z) : 676 $(M+Na)^+$.	実施例１５
64	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－カルバモイルフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($DMSO\text{-}d_6$) δ: 0.97 (3H, dd, J = 12.5, 7.0 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.19-1.25 (1.5H, m), 1.34 (1.5H, d, J = 5.5 Hz), 2.93-3.08 (1H, m), 3.17-3.26 (1H, m), 4.03-4.16 (3H, m), 4.27 (1H, t, J = 10.6 Hz), 4.37 (1H, t, J = 8.7 Hz), 6.47 (2H, t, J = 8.9 Hz), 6.54 (0.5H, q, J = 5.5 Hz), 6.60 (0.5H, q, J = 5.5 Hz), 7.09-7.20 (3H, m), 7.23-7.33 (3H, m), 7.53 (1H, dd, J = 16.2, 8.2 Hz), 7.60-7.69 (4H, m), 7.72-7.81 (2H, m), signal of one proton was overlapped with DMSO signal. MS (m/z) : 676 $(M+Na)^+$.	実施例１７

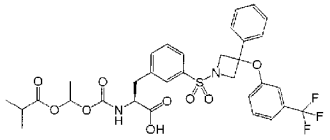
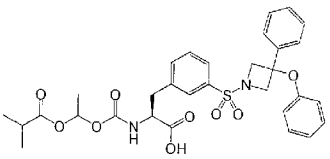
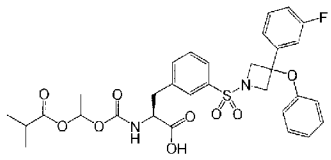
[0201]

[表30]

65	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（２－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.13-1.21 (6H, m), 1.46 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.49-2.60 (1H, m), 3.23-3.37 (2H, m), 4.08-4.15 (2H, m), 4.27-4.40 (2H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 5.47 (1H, dd, J = 16.6, 7.5 Hz), 6.11 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.81 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.98 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.22-7.28 (1H, m), 7.30-7.42 (5H, m), 7.47-7.58 (3H, m), 7.71-7.76 (2H, br m). MS (m/z) : 658 $(M+Na)^+$.	実施例１８
66	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－ブロモフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.22 (6H, m), 1.42-1.48 (3H, m), 2.44-2.63 (1H, m), 3.14-3.43 (2H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 4.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.61-4.73 (1H, m), 5.19-5.31 (1H, m), 6.27 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.77-6.86 (1H, m), 7.16-7.25 (2H, m), 7.28-7.34 (5H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 689 $(M+H)^+$.	実施例１９
67	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.08-1.19 (6H, m), 1.35-1.45 (3H, m), 2.42-2.60 (1H, m), 3.13-3.28 (1H, m), 3.28-3.41 (1H, m), 4.11-4.20 (2H, m), 4.25 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.52-4.64 (1H, m), 6.59-6.67 (2H, m), 6.72-6.83 (1H, m), 7.14-7.35 (8H, m), 7.45-7.59 (2H, m), 7.68-7.75 (2H, m). MS (m/z) : 658 $(M+Na)^+$.	実施例２０

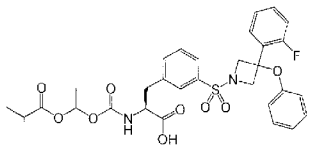
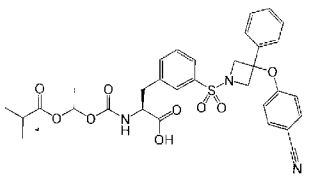
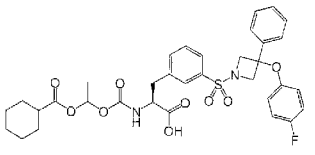
[0202]

[表31]

68	（２Ｓ）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－フェニル－３－（３－（トリフルオロメチル）フェノキシ）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.11-1.20 (6H, m), 1.40-1.53 (3H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 3.14-3.38 (2H, m), 4.12-4.20 (2H, m), 4.23-4.29 (2H, m), 4.63-4.72 (1H, m), 5.22-5.30 (1H, m), 6.40-6.45 (1H, m), 6.73 (1H, br s), 6.75-6.82 (1H, m), 7.11-7.22 (2H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.73-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 701 $(M+Na)^+$.	実施例２１
69	（２Ｓ）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－フェノキシ－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.21 (6H, m), 1.42-1.54 (3H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 3.17-3.35 (3H, m), 4.10-4.17 (2H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.60-4.70 (1H, m), 5.19-5.26 (1H, m), 6.34-6.39 (2H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.85-6.91 (1H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 611 $(M+H)^+$.	実施例２４
70	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェニル）－３－フェノキシアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.41-1.49 (3H, m), 3.15-3.39 (2H, m), 4.07-4.23 (4H, m), 4.59-4.70 (1H, m), 5.21-5.32 (1H, m), 6.36 (2H, br d, J = 8.3 Hz), 6.74-6.84 (1H, m), 6.90 (1H, br t, J = 7.3 Hz), 6.94-7.04 (2H, m), 7.07-7.19 (3H, m), 7.23-7.35 (1H, m), 7.47-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.71-7.79 (1H, m), signal of methine proton was overlapped with water signal. MS (m/z) : 629 $(M+H)^+$.	実施例２６

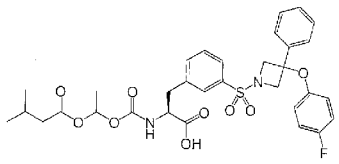
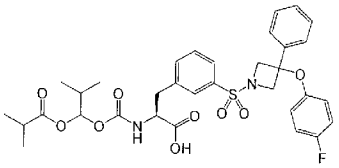
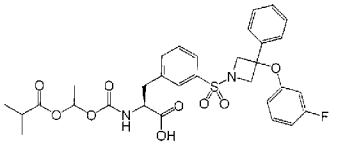
[0203]

[表32]

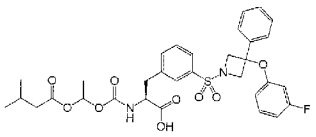
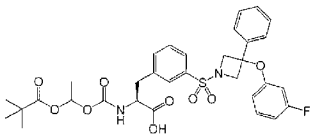
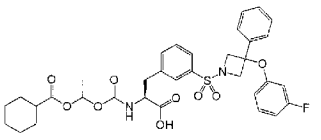
71	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（２－フルオロフェニル）－３－フェノキシアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.10-1.23 (6H, m), 1.40-1.50 (3H, m), 2.45-2.63 (1H, m), 3.16-3.36 (2H, m), 4.25 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.47 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.62-4.71 (1H, m), 5.21-5.31 (1H, m), 6.45 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.77-6.85 (1H, m), 6.91 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.00-7.07 (2H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.17-7.32 (2H, m), 7.42-7.54 (2H, m), 7.62-7.69 (1H, m), 7.72-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 629 $(M+H)^+$.	実施例２７
72	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－シアノフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.04-1.19 (6H, m), 1.33-1.43 (3H, m), 2.42-2.57 (1H, m), 3.06-3.25 (1H, m), 3.29-3.40 (1H, m), 4.17 (2H, dd, J = 9.2, 4.4 Hz), 4.25 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.45-4.60 (1H, m), 6.47 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.69-6.82 (1H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.27-7.33 (3H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.44-7.57 (2H, m), 7.67-7.76 (2H, m). MS (m/z) : 658 $(M+Na)^-$.	実施例４０
73	（２Ｓ）－２－（（（１－（（シクロヘキサンカルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.16-1.52 (8H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.68-1.80 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 3.22 (1H, td, J = 13.9, 5.5 Hz), 3.29-3.39 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.63-4.72 (1H, m), 5.26 (1H, dd, J = 14.7, 7.2 Hz), 6.28-6.34 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.74-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 669 $(M+H)^+$.	実施例４１

[0204]

[表33]

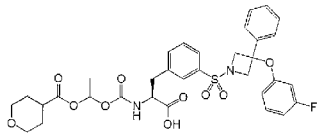
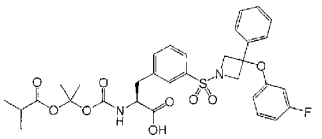
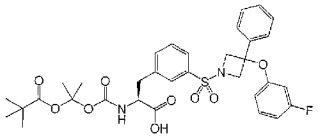
74	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（（３－メチルブタノイル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (3H, d, J = 6.5 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.43 (1.5H, d, J = 4.8 Hz), 1.45 (1.5H, d, J = 5.3 Hz), 2.04-2.26 (3H, m), 3.23 (1H, td, J = 14.0, 5.4 Hz), 3.29-3.38 (1H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J = 11.0, 7.5 Hz), 6.28-6.34 (2H, m), 6.75-6.86 (3H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 643 $(M+H)^+$.	実施例４１
75	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）－２－メチルプロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.91-0.99 (6H, m), 1.16 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.20 (3H, dd, J = 7.0, 3.5 Hz), 1.93-2.06 (1H, m), 2.49-2.65 (1H, m), 3.22 (1H, td, J = 13.6, 5.0 Hz), 3.30-3.40 (1H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.17-4.24 (2H, m), 4.64-4.73 (1H, m), 5.27 (1H, t, J = 7.7 Hz), 6.28-6.34 (2H, m), 6.55-6.59 (1H, m), 6.75-6.83 (2H, m), 7.25-7.36 (5H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 679 $(M+Na)^+$.	実施例４１
76	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.12-1.21 (6H, m), 1.42-1.47 (3H, m), 2.46-2.61 (1H, m), 3.16-3.39 (1H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.20-4.26 (2H, m), 4.60-4.69 (1H, m), 5.24-5.32 (1H, m), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.36 (6H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 651 $(M+Na)^+$.	実施例４２

[0205] [表34]

77	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（（３－メチルブタノイル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.90-1.00 (6H, m), 1.23-1.28 (2H, m), 1.40-1.48 (3H, m), 2.03-2.13 (1H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 3.15-3.38 (2H, m), 4.10-4.19 (2H, m), 4.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.53-4.69 (1H, m), 5.17-5.36 (1H, m), 6.10-6.17 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.78-6.85 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.72-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例４２
78	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (4.5H, s), 1.22 (4.5H, s), 1.44 (1.5H, d, J = 5.5 Hz), 1.45 (1.5H, d, J = 5.8 Hz), 3.16-3.38 (2H, m), 4.11-4.18 (2H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 4.60-4.69 (1H, m), 5.25-5.31 (1H, m), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.75-6.82 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 7.74-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例４２
79	（２Ｓ）－２－（（（１－（（シクロヘキサンカルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17-1.52 (8H, m), 1.57-1.68 (1H, m), 1.68-1.81 (2H, m), 1.82-1.96 (2H, m), 2.22-2.37 (1H, m), 3.16-3.39 (2H, m), 4.11-4.18 (3H, m), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.23 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.61-4.71 (1H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.76-6.84 (1H, m), 6.99-7.09 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.48-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 669 $(M+H)^-$.	実施例４２

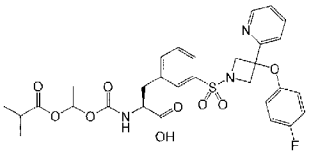
[0206]

[表35]

80	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.46-2.65 (1H, m), 3.15-3.49 (4H, m), 3.89-4.01 (2H, m), 4.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.57-4.68 (1H, m), 5.24-5.34 (1H, m), 6.09-6.16 (2H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m), signals of 4 protons were overlapped with H_2O signal. MS (m/z) : 693 $(M+Na)^+$.	実施例４２
81	（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル)フェニル)－２－（（（（２－（イソブチリルオキシ）プロパン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.80 (6H, s), 2.47-2.56 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 14.2, 5.1 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 14.1, 5.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.55-4.65 (1H, m), 5.21-5.31 (1H, m), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例４２
82	（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル)フェニル)－２－（（（（２－（ピバロイルオキシ）プロパン－２－イル)オキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 (9H, s), 1.80 (6H, s), 3.19 (1H, dd, J = 14.1, 6.0 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.56-4.65 (1H, m), 5.19-5.27 (1H, m), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 679 $(M+Na)^+$.	実施例４２

[0207]

[表36]

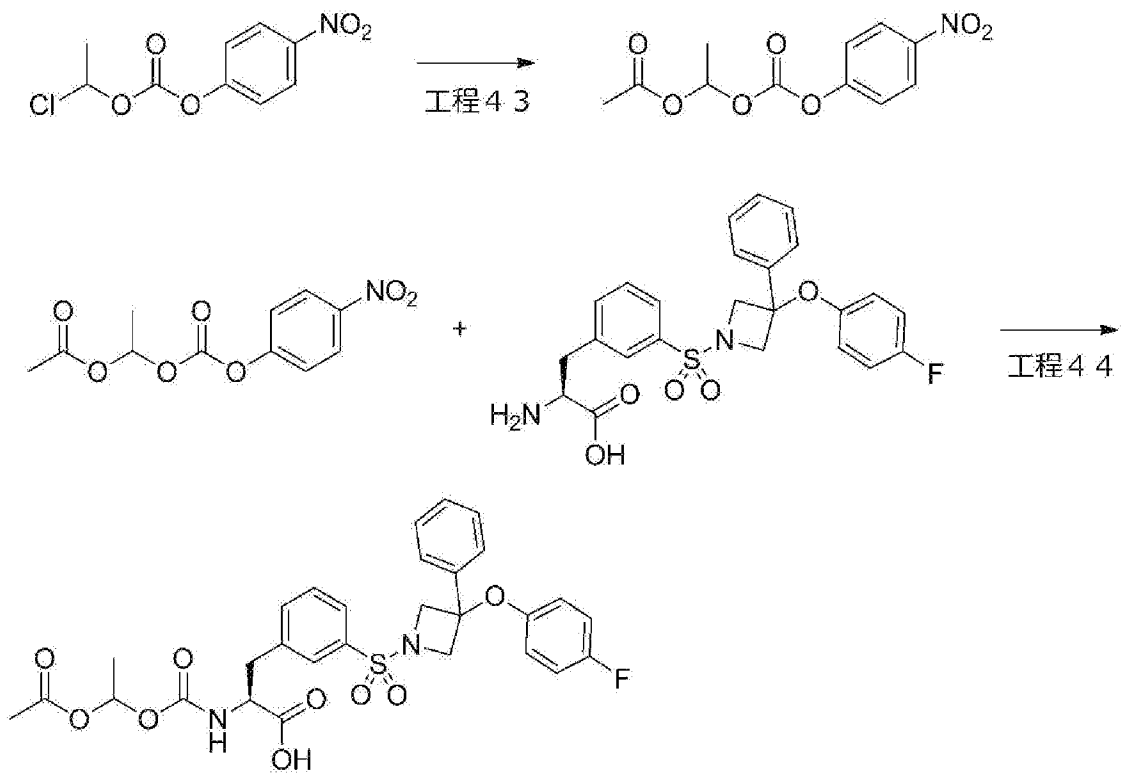
83	（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－（ピリジン－２－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.22 (3H, dd, J = 6.9, 4.7 Hz), 1.49 (1.5H, d, J = 5.4 Hz), 1.51 (1.5H, d, J = 5.4 Hz), 2.53 (0.5H, dt, J = 14.0, 7.0 Hz), 2.60 (0.5H, dt, J = 14.0, 7.0 Hz), 3.19 (0.5H, dd, J = 13.4, 6.3 Hz), 3.27 (0.5H, dd, J = 13.4, 6.3 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 4.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.22-4.33 (2H, m), 4.48 (1H, dd, J = 16.9, 8.4 Hz), 4.65-4.73 (1H, m), 5.45 (1H, dd, J = 28.0, 6.7 Hz), 6.35-6.42 (2H, m), 6.79-6.91 (3H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.42-7.55 (3H, m), 7.72-7.84 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.62-8.67 (1H, m). MS (m/z) : 630 $(M+H)^+$.	実施例４３

[0208] ［実施例８４］

（２Ｓ）－２－（（（１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

[0209]

[化26]



[0210] ［工程４３］

１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチルアセテート

工程４０の方法で得た化合物（１５０　ｇ）と酢酸水銀（ＩＩ）（２３３ｇ）の酢酸（１　ｌ）懸濁液を、室温にて７１時間攪拌した後、酢酸を減圧留去した。残渣をジエチルエーテルと水に懸濁し、攪拌しながら炭酸水素ナトリウム（１８０　ｇ）をゆっくりと加えた。水層をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を０．５Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル（３０　ｍｌ）を加え、７０℃にて攪拌し溶解した。ｎ－ヘキサン（２５０　ｍｌ）を加え、室温にて１５時間攪拌した。生じた析出物を濾取することで、標記化合物（１４９　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.62 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.14 (3H, s), 6.84 (1H, q, J= 5.5 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 8.26-8.31 (2H, m).

［工程４４］

（２Ｓ）－２－（（（１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

実施例４１の化合物（１３６　ｍｇ）と工程４３の方法で得た化合物（９３　ｍｇ）のテトラヒドロフラン（１．４　ｍｌ）と水（０．７　ｍｌ）の混合溶液に、室温にてトリエチルアミン（１６１　μｌ）を加え、室温で５時間攪拌した。反応液に１０％硫酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（１７８　ｍｇ）を得た。

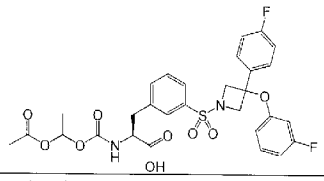
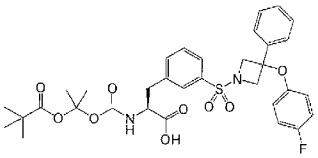
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.48 (3H, m), 2.05 (3H, s), 3.18-3.41 (2H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.21 (1H, d, J= 8.5 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.63-4.73 (1H, m), 5.27 (1H, dd, J= 14.8, 7.3 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.76-6.84 (3H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.73-7.80 (1H, m).

MS (m/z) : 601 $(M+H)^+$.

実施例８４と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程４４の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

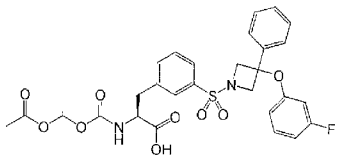
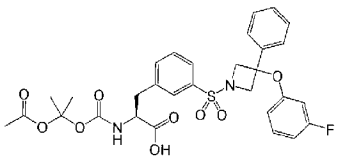
[0211]

[表37]

実施例	名称と構造	機器データ	工程４４の原料化合物
８５	（２Ｓ）－２－（（（１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.51 (3H, m), 2.05 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 3.17-3.40 (2H, m), 4.09-4.22 (4H, m), 4.62-4.73 (1H, m), 5.22-5.32 (1H, m), 6.09-6.15 (2H, m), 6.58-6.64 (1H, m), 6.76-6.83 (1H, m), 6.99-7.10 (3H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.73-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 641 $(M+Na)^+$.	実施例１
８６	（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（２－（ピバロイルオキシ）プロパン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (9H, s), 1.79 (6H, s), 3.19 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 4.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.57-4.65 (1H, m), 5.28 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.75-6.83 (2H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.70 (1H, br s), 7.73-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 679 $(M+Na)^+$.	実施例４１

[0212]

[表38]

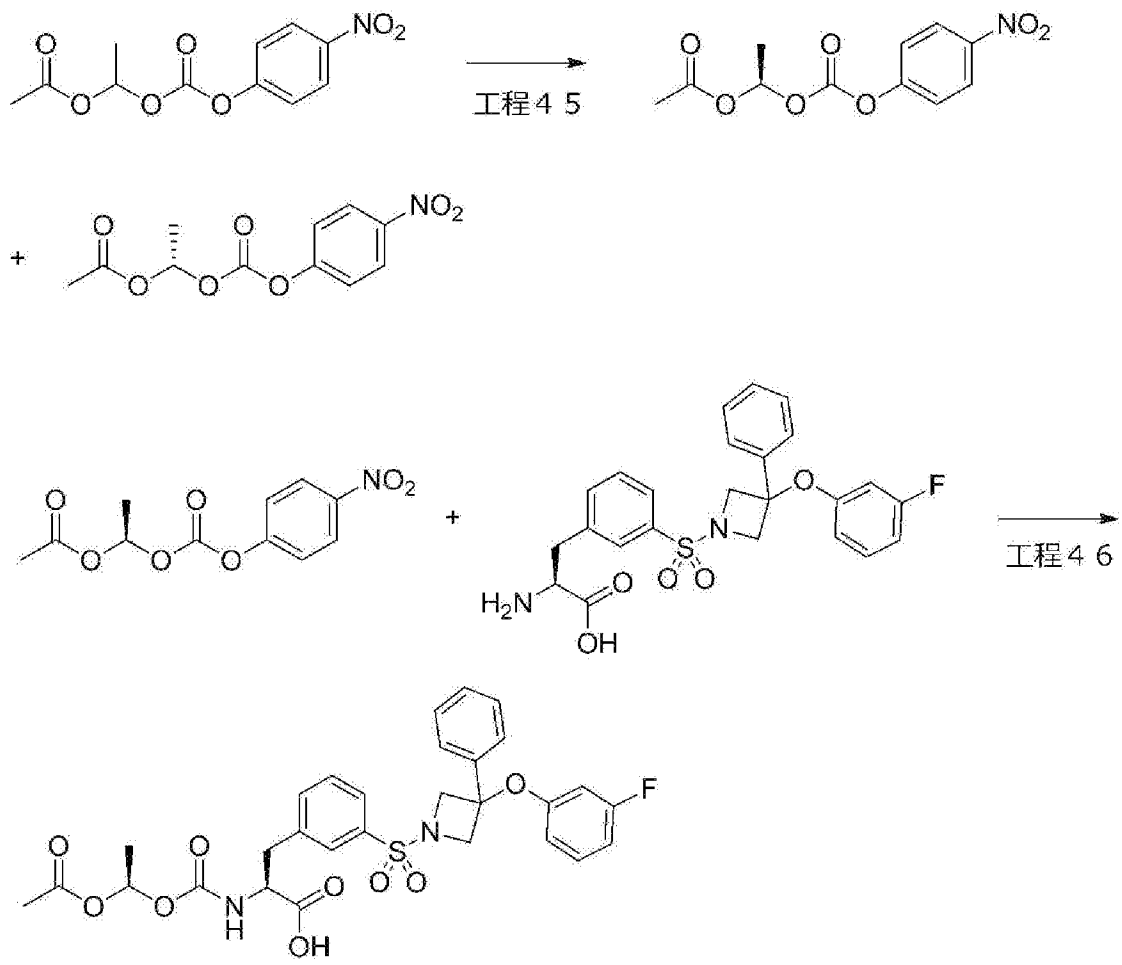
87	（２Ｓ）－２－（（（１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.42 (1.5H, d, J = 5.3 Hz), 1.43 (1.5H, d, J = 5.0 Hz), 2.03 (1.5H, s), 2.08 (1.5H, s), 3.15-3.39 (2H, m), 4.12-4.18 (2H, m), 4.19-4.26 (2H, m), 4.54-4.66 (1H, m), 5.28-5.41 (1H, m), 6.10-6.15 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.75-6.83 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.26-7.35 (5H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.66-7.71 (1H, m), 7.72-7.77 (1H, m). MS (m/z) : 623 $(M+Na)^+$.	実施例４２
88	（Ｓ）－２－（（（（２－アセトキシプロパン－２－イル）オキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.80 (6H, s), 2.03 (3H, s), 3.19 (1H, dd, J = 13.8, 5.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.16 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.56-4.64 (1H, m), 5.29 (1H, br d, J = 7.0 Hz), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.69 (1H, br s), 7.73-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 637 $(M+Na)^+$.	実施例４２

[0213] ［実施例８９］

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

[0214]

[化27]



[0215] ［工程４５］

（Ｒ）－１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチルアセテート

（Ｓ）－１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチルアセテート

工程４３の方法で得たラセミ体化合物（１．５　ｇ）をキラルカラムクロマトグラフィー（ＣＨＩＲＡＬＦＬＡＳＨ　ＩＣ、粒子径：２０　μｍ、サイズ：３０　ｍｍφ　×　１００　ｍｍ、移動層：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル／酢酸＝９４／６／０．１、流速：１２　ｍｌ／ｍｉｎ、温度：室温、波長：２５４　ｎｍ）で数回に分けて精製することにより、標記化合物（Ｒ体：５０２　ｍｇ、Ｓ体：５５０　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.62 (3H, d, J= 5.5 Hz), 2.14 (3H, s), 6.84 (1H, q,

J= 5.5 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 8.26-8.31 (2H, m).

ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ、サイズ：０．４６　ｃｍφ　×　２５　ｃｍ、移動層：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９４／６、流速：１．０　ｍｌ／ｍｉｎ、温度：３５℃、波長：２５４　ｎｍ、保持時間：１９．５　ｍｉｎ（Ｒ体）、１７．４　ｍｉｎ（Ｓ体）

［工程４６］

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

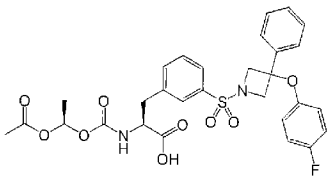
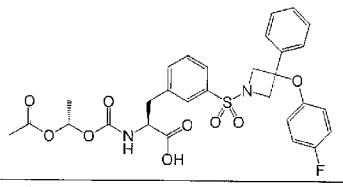
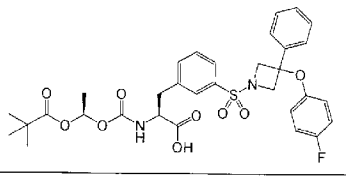
実施例４２の化合物（６００　ｍｇ）と工程４５の方法で得た化合物（Ｒ体：３５４　ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５　ｍｌ）と水（１　ｍｌ）の混合溶液に、室温にてトリエチルアミン（０．３６　ｍｌ）を加え、室温で４時間攪拌した。反応液に１０％硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル及びクロロホルム／メタノール）で精製し、ヘキサン／酢酸エチルに懸濁してろ取することで、標記化合物（７３７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.04 (3H, s), 3.21 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 14.1, 5.5 Hz), 4.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.16 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.62-4.70 (1H, m), 5.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.09-6.16 (2H, m), 6.57-6.62 (1H, m), 6.79 (1H, q, J= 5.4 Hz), 7.01-7.08 (1H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.74-7.79 (1H, m).

MS (m/z) : 601 $(M+H)^+$.

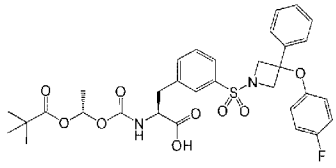
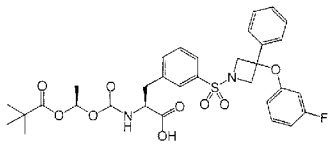
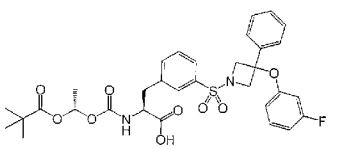
実施例８９と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程４６の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

[0216] [表39]

実施例	名称と構造	機器データ	工程４６の原料化合物
９０	（Ｓ）－２－（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.04 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 13.2, 5.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.76-6.83 (3H, m), 7.26-7.36 (5H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.76 (1H, dt, J = 6.5, 2.2 Hz). MS (m/z) : 623 $(M+Na)^+$.	実施例４１
９１	（Ｓ）－２－（（（Ｓ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.09 (3H, s), 3.25 (1H, dd, J = 14.1, 5.0 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 14.1, 5.8 Hz), 4.10-4.17 (2H, m), 4.18-4.24 (2H, m), 4.67 (1H, dd, J = 12.8, 5.8 Hz), 5.26 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.73-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 623 $(M+Na)^+$.	実施例４１
９２	（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（Ｒ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (9H, s), 1.43 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 13.9, 5.9 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 12.9, 5.6 Hz), 5.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.74-6.83 (3H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例４１

[0217]

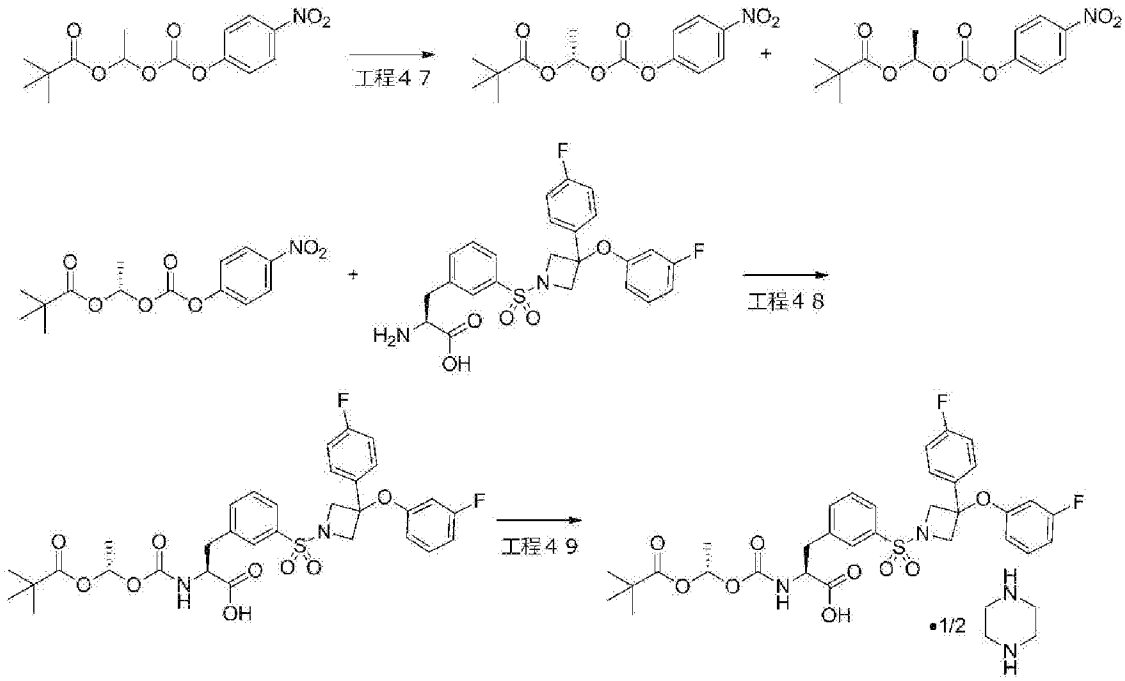
[表40]

93	（S）－3－（3－（（3－（4－フルオロフェノキシ）－3－フェニルアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）－2－（（（（S）－1－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (9H, s), 1.45 (3H, d, J = 5.3 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 13.6, 5.0 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 13.8, 5.3 Hz), 4.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.62-4.70 (1H, m), 5.23-5.30 (1H, m), 6.28-6.34 (2H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.48-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.73-7.77 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例41
94	（S）－3－（3－（（3－（3－フルオロフェノキシ）－3－フェニルアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）－2－（（（（R）－1－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (9H, s), 1.44 (3H, d, J = 5.3 Hz), 3.20 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 4.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 13.1, 5.5 Hz), 5.27 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.10-6.15 (2H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.78 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.99-7.08 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.74-7.78 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例42
95	（S）－3－（3－（（3－（3－フルオロフェノキシ）－3－フェニルアゼチジン－1－イル）スルホニル）フェニル）－2－（（（（S）－1－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (9H, s), 1.45 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 13.7, 4.9 Hz), 3.34 (1H, dd, J = 14.1, 5.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.15 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.65-4.72 (1H, m), 5.21 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.10-6.16 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.79 (1H, q, J = 5.5 Hz), 6.99-7.08 (1H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.75-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.	実施例42

[0218] ［実施例９６］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸　１／２ピペラジン塩

[0219] [化28]



[0220] ［工程４７］

（Ｓ）－１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチルピバレート

（Ｒ）－１－（（（４－ニトロフェノキシ）カルボニル）オキシ）エチルピバレート

工程４１の方法で得たラセミ体（５００　ｍｇ）をキラルカラムクロマトグラフィー（ＣＨＩＲＡＬＦＬＡＳＨ　ＩＣ、粒子径：２０　μｍ、サイズ：３０　ｍｍφ　×　１００　ｍｍ、移動層：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル　＝　９５／５、流速：１２　ｍｌ／ｍｉｎ、温度：室温、波長：２５４　ｎｍ）で４回に分けて精製することにより、標記化合物（Ｓ体：２３２　ｍｇ、Ｒ体：２４２　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (9H, s), 1.62 (3H, d, J = 5.5 Hz), 6.82 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.37-7.42 (2H, m), 8.26-8.31 (2H, m).

ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ、サイズ：０．４６　ｃｍφ　×　２５　ｃｍ、移動層：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝９５／５、流速：１．０　ｍｌ／ｍｉｎ、温度：３５℃、波長：２５４　ｎｍ、保持時間：１４．４　ｍｉｎ（Ｓ体）、１２．２　ｍｉｎ（Ｒ体）

［工程４８］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

実施例１の化合物（０．５　ｇ）と工程４７の方法で得た化合物（Ｓ体：０．３５０　ｇ）のテトラヒドロフラン（５　ｍｌ）と水（１　ｍｌ）の混合溶液に、室温にてトリエチルアミン（０．５７１　ｍｌ）を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えｎ－ヘキサン／酢酸エチルで抽出した後、併せた有機層を硫酸水素カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチルからクロロホルム／メタノールに置換）により精製し標記化合物（６１８　ｍｇ）を得た。

MS (m/z) : 683 $(M+Na)^+$.

［工程４９］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸　１／２ピペラジン塩

工程４８の方法で得た化合物（６１８　ｍｇ）の酢酸エチル（６．２　ｍｌ）溶液に５％ピペラジン／酢酸エチル溶液（０．８０６　ｍｌ）を加え、析

出した固体を濾取することにより標記化合物（５２９　ｍｇ）を得た。

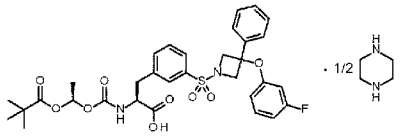
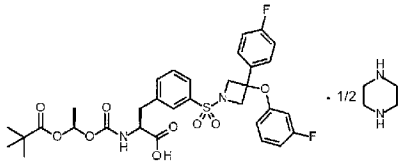
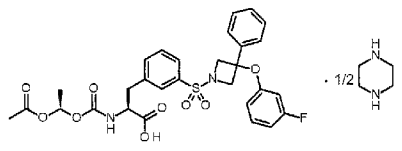
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (9H, s), 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.07-3.14 (4H, m), 3.24 (1H, dd, J = 13.6, 3.8 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 13.4, 5.4 Hz), 4.11-4.19 (4H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 5.50 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.07-6.13 (2H, m), 6.57-6.64 (1H, m), 6.81 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.97-7.09 (3H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.65-7.71 (2H, m).

MS (m/z) : 683 $(M+Na)^+$.

実施例９６と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程４８の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

[0221]

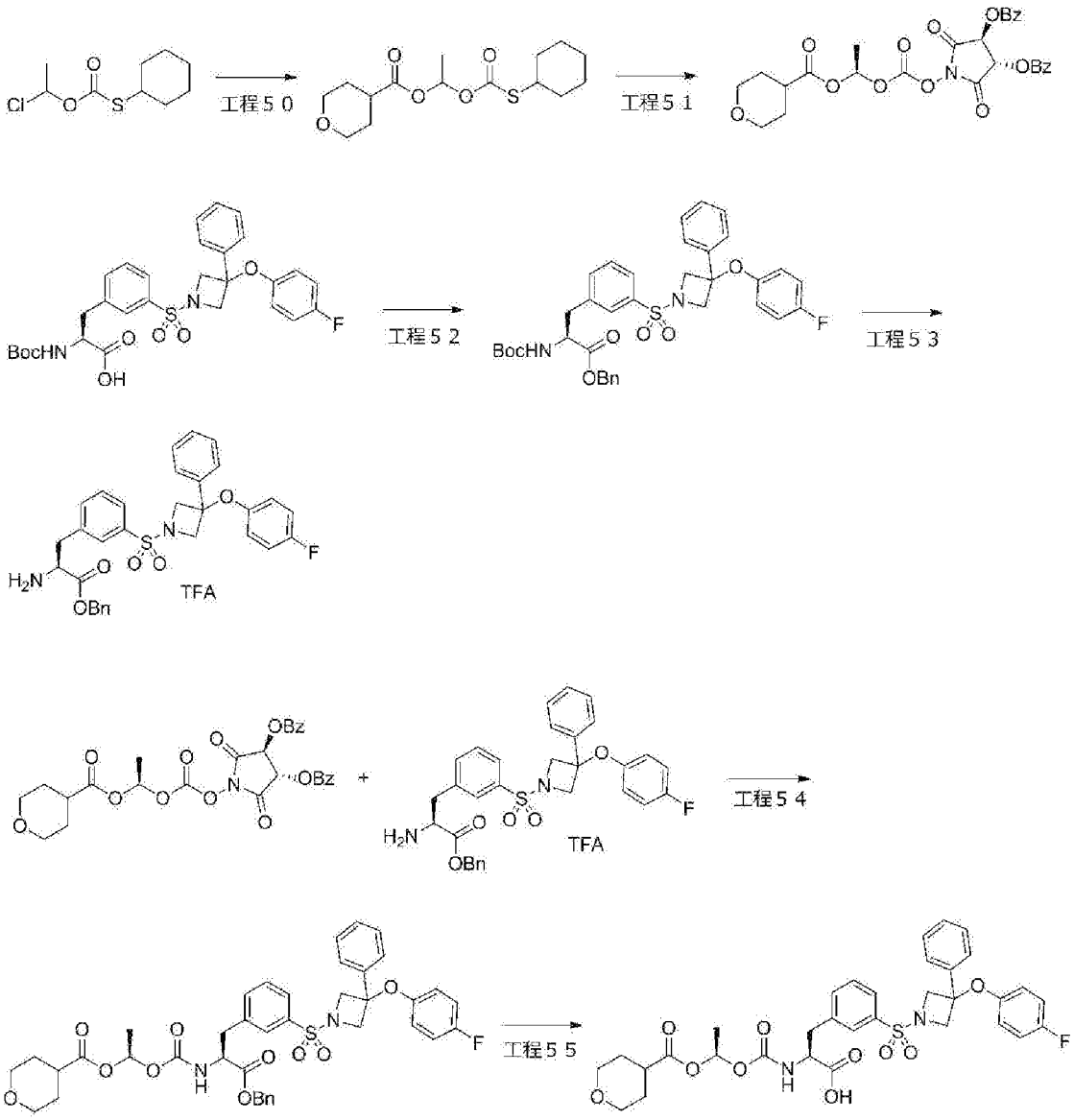
[表41]

実施例	名称と構造	機器データ	工程４８の原料化合物
９７	（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸　１／２ピペラジン塩 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (9H, s), 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.08-3.15 (4H, m), 3.23 (1H, dd, J = 13.7, 3.9 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 13.4, 5.4 Hz), 4.12-4.16 (2H, m), 4.17-4.22 (2H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 5.50 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.08-6.13 (2H, m), 6.56-6.62 (1H, m), 6.81 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.99-7.07 (1H, m), 7.22-7.34 (5H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.52-7.57 (1H, m), 7.65-7.71 (2H, m). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^-$.	実施例４２
９８	（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸　１／２ピペラジン塩 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (9H, s), 1.44 (3H, d, J = 5.3 Hz), 3.11 (4H, s), 3.21 (1H, dd, J = 13.7, 4.9 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 13.7, 5.1 Hz), 4.14 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.17 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.18 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.39-4.45 (1H, m), 5.53 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.08-6.13 (2H, m), 6.57-6.63 (1H, m), 6.80 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.97-7.09 (3H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m). MS (m/z) : 683 $(M+Na)^+$.	実施例１
９９	（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　１／２ピペラジン塩 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.09 (3H, s), 3.11 (4H, s), 3.23 (1H, dd, J = 13.6, 4.3 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 13.6, 5.5 Hz), 4.15 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (2H, d, J = 9.5 Hz), 4.41 (1H, br q, J = 5.4 Hz), 5.56 (1H, br d, J = 6.5 Hz), 6.08-6.14 (2H, m), 6.55-6.62 (1H, m), 6.82 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.04 (1H, td, J = 8.3, 6.7 Hz), 7.22-7.34 (5H, m), 7.45-7.57 (2H, m), 7.64-7.72 (2H, m). MS (m/z) : 601 $(M+H)^+$.	実施例４２

[0222] ［実施例１００］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

[0223] [化29]



[0224] ［工程５０］

１－（（（シクロヘキシルチオ）カルボニル）オキシ）エチル　テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシレート

公知の化合物Ｏ－（１－クロロエチル）　Ｓ－シクロヘキシル　カーボチオエート（８．２８　ｇ）とテトラヒドロピラン－４－カルボン酸（１４．５　ｇ）のトルエン（８　ｍｌ）溶液に、ゆっくりとＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９．７４　ｍｌ）を加えた後、７５℃にて１９時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、水層をジエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（８．３９　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20-1.48 (4H, m), 1.50 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.55-1.65 (2H, m), 1.67-1.89 (6H, m), 1.94-2.05 (2H, m), 2.51-2.61 (1H, m), 3.30-3.39 (1H, m), 3.39-3.47 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 6.93 (1H, q, J = 5.4 Hz).

MS (m/z) : 339 $(M+Na)^+$.

［工程５１］

（３Ｓ，４Ｓ）－２，５－ジオキソ－１－（（（（Ｒ）－１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）オキシ）ピロリジン－３，４－ジイル　ジベンゾエート

アルゴン雰囲気下、工程５０の方法で得た化合物（４．５３　ｇ）のテトラヒドロフラン（８　ｍｌ）溶液に、氷冷下で塩化スルフリル（１．７０　ｍｌ）を滴下した。同温にて１時間攪拌した後、公知の化合物（３Ｓ，４Ｓ）－１－ヒドロキシ－２，５－ジオキソピロリジン－３，４－ジイル　ジベンゾエート（４．５８　ｇ）のテトラヒドロフラン（８　ｍｌ）溶液を加え、続いてＮ－メチルモルホリン（３．１５　ｍｌ）を滴下した。反応液を氷冷下で２．５時間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルで希釈し、水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をメタノールに懸濁し、沈殿物を濾取することで、ジアステレオマー混合物（３．４３　ｇ）を得た。

得られたジアステレオマー混合物（３．４３　ｇ）を酢酸エチル（１０　ｍｌ）に懸濁し、５０℃で攪拌することで溶解した。ｎ－ヘキサン（６　ｍｌ）を加え、室温にて４時間攪拌し、析出物を濾取した。得られた固体を酢酸エチル（４　ｍｌ）に懸濁し、５０℃で攪拌することで溶解した。ｎ－ヘキサン（４　ｍｌ）を加え、室温にて３時間攪拌し、析出物を濾取することで、標記化合物（１２９　ｍｇ，　９６．０％　ｄ．ｅ．）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.65 (3H, d, J= 5.3 Hz), 1.74-1.92 (4H, m), 2.57-2.67 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.94 (2H, tt, J = 12.2, 3.8 Hz), 6.00 (2H, br s), 6.91 (1H, q, J = 5.5 Hz), 7.46-7.52 (4H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 8.07-8.11 (4H, m).

MS (m/z) : 578 $(M+Na)^+$.

ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＤ、サイズ：０．４６　ｃｍφ　×　２５　ｃｍ、移動層：ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝７０／３０、流速：１．０　ｍｌ／ｍｉｎ、温度：３０℃、波長：２５４　ｎｍ、保持時間：７．２　ｍｉｎ

［工程５２］

（Ｓ）－ベンジル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程２９の方法で得た化合物（４５７　ｍｇ）のジメチルホルムアミド（２　ｍｌ）溶液に、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（１０９　ｍｇ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３０７　ｍｇ）、ベンジルアルコール（０．８２４　ｍｌ），Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２７２　ｍｌ）を加え、２時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製し標記化合物（４８８　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41 (9H, s), 3.13 (1H, dd, J = 14.2, 5.4 Hz), 3.26 (1H, dd, J= 13.7, 5.6 Hz), 4.07-4.23 (4H, m), 4.60-4.69 (1H, m), 4.95-5.03 (1H, m), 5.13 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.17 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.33 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.79 (2H, dd, J = 9.2, 8.2 Hz), 7.19-7.45 (12H, m), 7.63 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz).

MS (m/z) : 605 $(M-55)^+$.

[0225] ［工程５３］

（Ｓ）－ベンジル　２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート　トリフルオロ酢酸塩

工程５２の方法で得た化合物（１５３　ｍｇ）のジクロロメタン（２．５　ｍｌ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．５　ｍｌ）を加え、室温にて１．５時間攪拌した後、減圧濃縮することで標記化合物を取得し、精製することなく次の工程に用いた。

［工程５４］

（Ｒ）－１－（（（（Ｓ）－１－（ベンジルオキシ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）オキシ）エチル　テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキシレート

工程５３の方法で得た化合物（１５７　ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２　ｍｌ）／水（１　ｍｌ）混合溶液に、トリエチルアミン（０．１６２　ｍｌ）と工程５１の方法で得た化合物（１２６　ｍｇ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応溶液に飽和硫酸水素カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで希釈した。有機層を水と飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣を２度のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル，ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することで、標記化合物（１４４　ｍｇ）を得た

。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.43 (3H, d, J = 5.3 Hz), 1.68-1.85 (4H, m), 2.46-2.56 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz), 3.27 (1H, dd, J = 13.8, 5.5 Hz), 3.35-3.45 (2H, m), 3.89-3.97 (2H, m), 4.08-4.23 (4H, m), 4.68 (1H, dd, J = 12.9, 5.6 Hz), 5.16 (2H, s), 5.27 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.28-6.36 (2H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.24-7.45 (12H, m), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.0 Hz).

MS (m/z) ：783 $(M+Na)^+$.

［工程５５］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

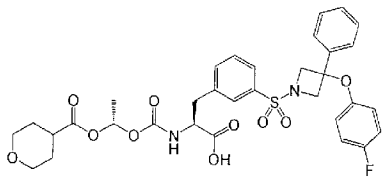
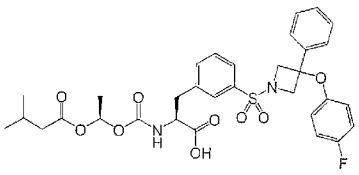
工程５４の方法で得た化合物（１４４　ｍｇ）のメタノール（２　ｍｌ）溶液にパラジウム炭素（３８．１　ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温にて１．５時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（１　ｍｌ）に溶解した後、ジクロロメタン（２　ｍｌ）とｎ－ヘキサン（８　ｍｌ）を加えた。析出物を濾取することで、標記化合物（１０７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.45 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.69-1.86 (4H, m), 2.48-2.58 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J = 13.9, 5.6 Hz), 3.32 (1H, dd, J = 13.9, 5.9 Hz), 3.37-3.46 (2H, m), 3.94 (2H, dq, J = 11.5, 3.5 Hz), 4.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 13.2, 5.9 Hz), 5.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.29-6.35 (2H, m), 6.76-6.85 (3H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.77 (1H, dt, J = 6.8, 2.0 Hz).

MS (m/z) ：693 $(M+Na)^+$.

上記実施例１００と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0226] [表42]

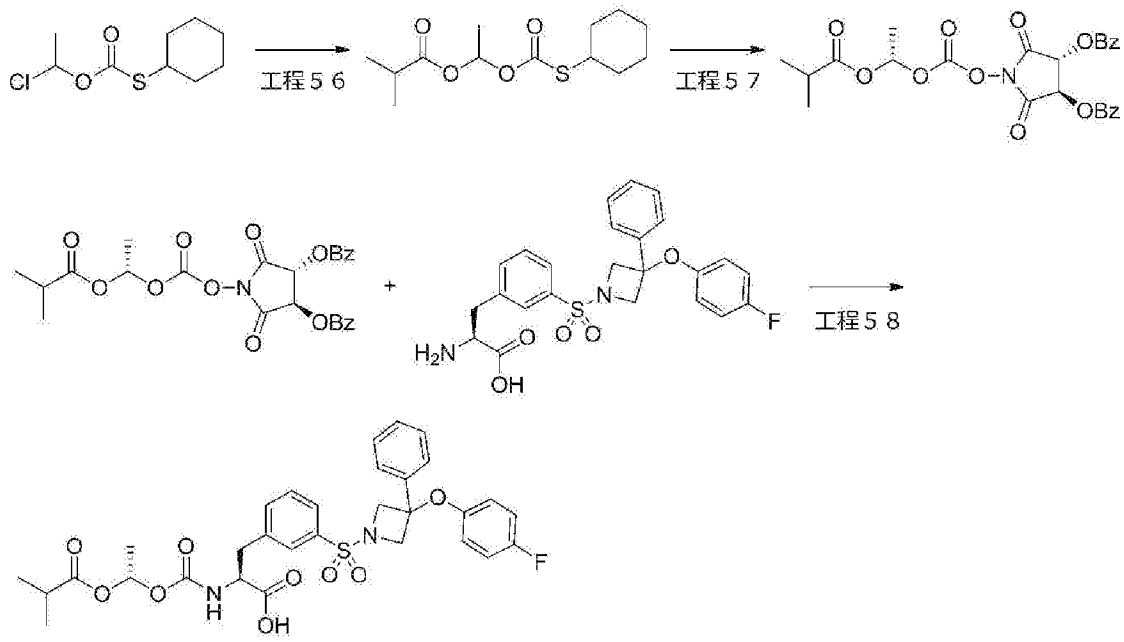
実施例	名称と構造	機器データ
１０１	（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.45 (3H, d, J = 5.3 Hz), 1.72-1.91 (4H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J = 13.7, 5.1 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 14.3, 6.0 Hz), 3.45 (2H, t, J = 11.3 Hz), 3.91-4.02 (2H, m), 4.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.18-4.25 (2H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.28-6.35 (2H, m), 6.75-6.86 (3H, m), 7.23-7.37 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.73-7.81 (1H, m). MS (m/z) : 693 $(M+Na)^+$.
１０２	（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（（３－メチルブタノイル）オキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.94 (6H, d, J = 6.5 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.04-2.13 (1H, m), 2.15-2.20 (2H, m), 3.21 (1H, dd, J = 14.1, 6.3 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 14.2, 5.9 Hz), 4.11 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.5 Hz), 4.20 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.22 (1H, d, J = 8.9 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 13.3, 6.0 Hz), 5.25 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.76-6.85 (3H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.76 (1H, dt, J = 6.4, 2.0 Hz). MS (m/z) : 665 $(M+Na)^+$.

[0227] ［実施例１０３］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

[0228]

[化30]



[0229] ［工程５６］

１－（（（シクロヘキシルチオ）カルボニル）オキシ）エチル　イソブチレート

Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２３．５　ｍｌ）のイソ酪酸（８ｍｌ）溶液に公知の化合物Ｏ－（１－クロロエチル）　Ｓ－シクロヘキシルカーボチオエート（２０　ｇ）のイソ酪酸（８　ｍｌ）溶液を滴下し、７５℃にて２０時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（１９．６　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.23-1.47 (5H, m), 1.49 (3H, d, J = 5.5 Hz), 1.53-1.63 (1H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.97-2.05 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.32-3.38 (1H, m), 6.92 (1H, q, J = 5.5 Hz).

MS (m/z) : 297 $(M+Na)^+$.

［工程５７］

（３Ｒ，４Ｒ）－１－（（（（Ｓ）－１（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）オキシ）－２，５－ジオキソピロリジン－３，４－ジイル　ジベンゾエート

工程５６の方法で得た化合物（２０　ｇ）のテトラヒドロフラン（７０　ｍｌ）溶液に、塩化スルフリル（８．８９　ｍｌ）を氷冷下加え、３０分攪拌した。さらにＮ－メチルモルホリン（１６．０　ｍｌ）及び公知の化合物（３Ｒ，４Ｒ）－１－ヒドロキシ－２，５－ジオキソピロリジン－３，４－ジイル　ジベンゾエート（２５．９　ｇ）を氷冷下加え、２時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮した残渣にｎ－ヘキサン／酢酸エチルを加え、析出した固体を濾取することにより立体異性体混合物（１３．１　ｇ、異性体約３０％含有）を得た。得られた混合物に酢酸エチル（５２　ｍｌ）を加え８０℃に加温して溶解した後、ｎ－ヘキサン（７８　ｍｌ）を加えた。室温まで放冷し、生じた固体（８　ｇ、異性体約３％含有）を濾取した。得た固体（７．２３　ｇ）に酢酸エチルを加え、８０℃にして溶かした後、ｎ－ヘキサン（４５　ｍｌ）をゆっくりと加えた。室温まで放冷した後、析出した固体を濾取し、ｎ－ヘキサン／酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより標記化合物（５．８１　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, d, J= 7.0 Hz), 1.20 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.65 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.55-2.67 (1H, m), 6.02 (2H, br s), 6.89 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.45-7.52 (4H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 8.07-8.12 (4H, m).

［工程５８］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

実施例４１の化合物（３００　ｍｇ）のテトラヒドロフラン（６　ｍｌ）、水（３　ｍｌ）溶液に、トリエチルアミン（０．４４４　ｍｌ）、工程５７

の方法で得た化合物（３２７　ｍｇ）を順次加えた後、混合物を２時間攪拌した。反応液に０．５Ｎ塩酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、硫酸ナトリウムを濾別し、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（１１６　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 (6H, d, J= 7.0 Hz), 1.45 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.51-2.62 (1H, m), 3.25 (1H, dd, J= 13.9, 4.9 Hz), 3.35 (1H, dd, J= 14.1, 6.0 Hz), 4.12 (1H, d, J= 8.7 Hz), 4.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.68 (1H, q, J = 6.3 Hz), 5.23 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.49-7.56 (2H, m), 7.67 (1H, s), 7.74-7.79 (1H, m).

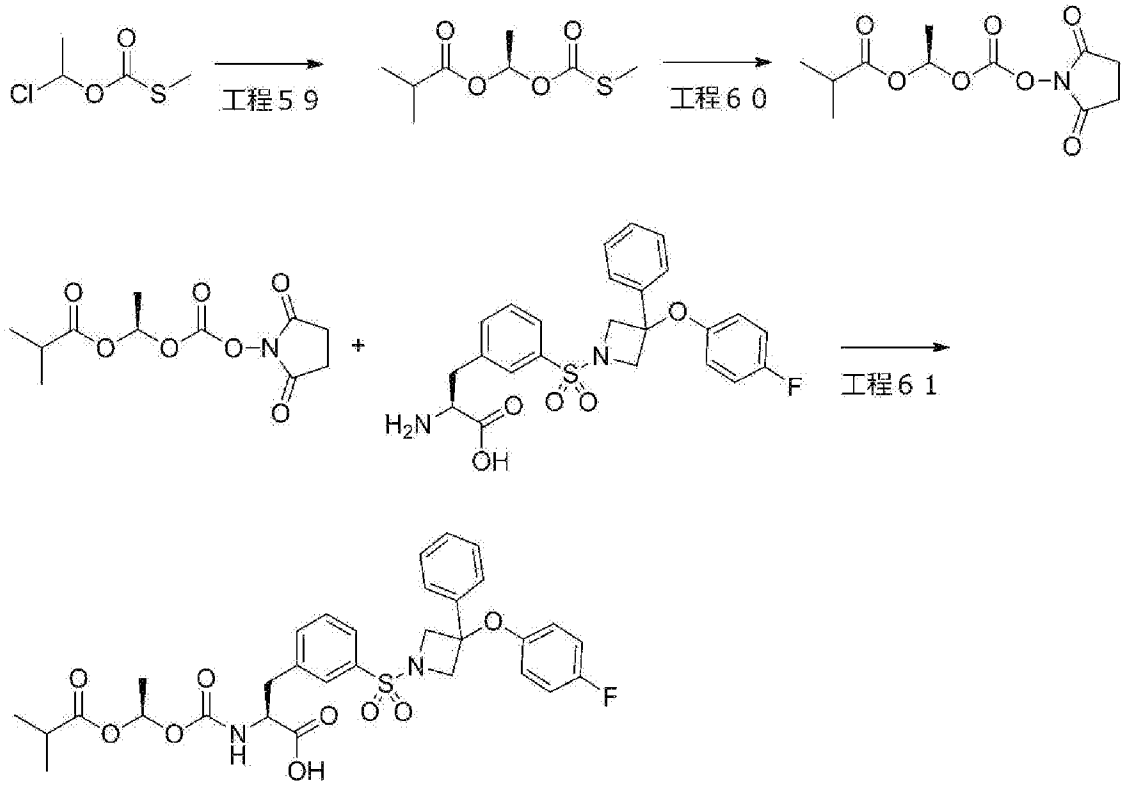
MS (m/z) : 651 $(M+Na)^+$.

[0230] ［実施例１０４］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

[0231]

[化31]



[0232] ［工程５９］

１－（（（メチルチオ）カルボニル）オキシ）エチル　イソブチレート　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００　ｍｌ）のイソ酪酸（３５　ｍｌ）溶液に公知の化合物Ｏ－（１－クロロエチル）　Ｓ－メチル　カーボチオエート（５９　ｇ）のイソ酪酸（３５　ｍｌ）溶液を滴下し、５５℃にて１２時間、さらに８０℃にて５時間攪拌した。反応液をｎ－ヘキサン／酢酸エチルで希釈し、１０％硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣（７３．３　ｇ）をＰＢＳバッファーに溶解し、Ｎｏｖｏｚｙｍｅ４３５（５　ｇ）を加え室温で２０時間攪拌した。反応液をｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝１／１（約５００　ｍｌ）で希釈し、１０分間攪拌後ハイフロスーパーセルを用いて固体を濾別した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮した。そのまま次工程に用い

た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.17 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.18 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.51 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.34 (3H, s), 2.50-2.61 (1H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.4 Hz).

［工程６０］

（Ｒ）－１－（（（（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）オキシ）カルボニル）オキシ）エチル　イソブチレート

工程５９の方法で得た化合物（２２．１　ｇ）のジクロロメタン（２３０　ｍｌ）溶液に、Ｎ－ヒドロキシスクシンイミド（１４．９　ｇ）、モノペルオキシフタル酸マグネシウム六水和物（１８８　ｇ）を加え、室温で１時間４５分攪拌した。発熱したため反応液を氷冷下で１０分間攪拌後、再度室温に戻して１７時間攪拌した。反応液にジクロロメタン（３００　ｍｌ）を加えた後、不溶物を濾別し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を水、２０％炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、硫酸ナトリウムを濾別し、減圧下溶媒を留去した。不純物が残っていたため再度ジクロロメタンに溶解し、２０％炭酸カリウム水溶液を加え、１５分間攪拌後、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物（１３．０　ｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (3H, d, J= 7.0 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.61 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.53-2.65 (1H, m), 2.83 (4H, s), 6.84 (1H, q, J = 5.4 Hz).

［工程６１］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸

実施例４１の化合物（４．５０　ｇ）のテトラヒドロフラン（５０　ｍｌ）、水（２５　ｍｌ）の懸濁液に工程６０の方法で得た化合物（２．８７　ｇ

）、トリエチルアミン（４　ｍｌ）を順次加えた後、反応液を室温で５時間撹拌した。反応液に飽和硫酸水素カリウム水溶液、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にｎ－ヘキサン／酢酸エチル（１／１）混合溶媒を加えて懸濁液とした後、不溶物を濾取した。得た固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製し、得た固体をｎ－ヘキサン／酢酸エチル（３／１）混合溶媒を加えて懸濁液とした後、不溶物を濾取することにより、標記化合物（３．５１　ｇ）を得た。

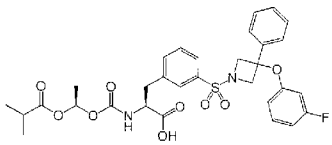
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.14 (3H, d, J= 7.0 Hz), 1.15 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.44-2.58 (1H, m), 3.21 (1H, dd, J= 13.8, 6.0 Hz), 3.33 (1H, dd, J= 13.9, 5.9 Hz), 4.12 (1H, d, J= 9.0 Hz), 4.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.28 (1H, br d, J= 7.5 Hz), 6.27-6.35 (2H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.25-7.36 (5H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.72-7.79 (1H, m).

MS (m/z) : 651 $(M+Na)^+$.

上記実施例１０４と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程６１の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

[0233]

[表43]

実施例	名称と構造	機器データ	工程６１の原料化合物
１０５	（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.15 (6H, d, J = 7.0 Hz), 1.44 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.52 (1H, dt, J = 13.8, 6.8 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.2, 5.9 Hz), 3.33 (1H, dd, J = 14.2, 5.4 Hz), 4.15 (2H, d, J = 9.4 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.67 (1H, q, J = 6.1 Hz), 5.24 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.09-6.16 (2H, m), 6.56-6.63 (1H, m), 6.80 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.99-7.09 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.74-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 652 $(M+Na)^+$.	実施例４２

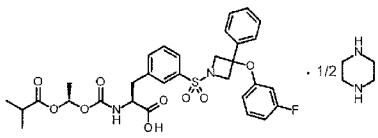
[0234] ［実施例１０６］

（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸　１／２ピペラジン塩

実施例１０３と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。ただし工程５８の後、実施例９６の工程４９の操作を行った。なお工程５８の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

[0235]

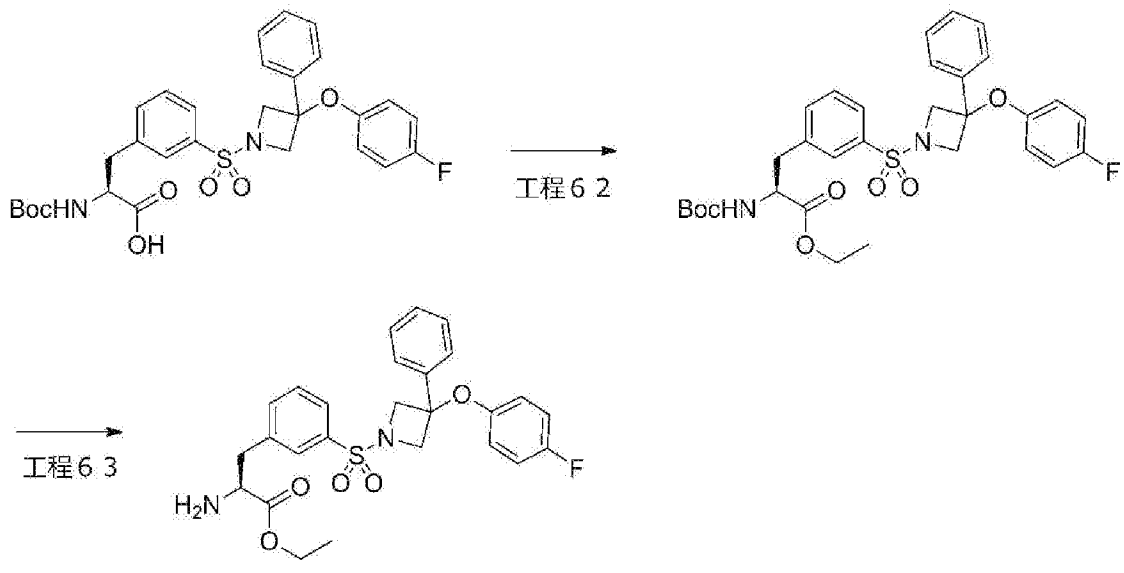
[表44]

実施例	名称と構造	機器データ	工程５８の原料化合物
１０６	（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸　１／２ピペラジン塩 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.43 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.57 (1H, dt, J = 13.8, 6.9 Hz), 3.11 (4H, s), 3.23 (1H, dd, J = 13.6, 4.0 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 13.4, 5.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.20 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.42 (1H, q, J = 4.5 Hz), 5.52 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.07-6.14 (2H, m), 6.55-6.62 (1H, m), 6.83 (1H, q, J = 5.4 Hz), 6.99-7.08 (1H, m), 7.22-7.34 (5H, m), 7.48 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65-7.71 (2H, m). MS (m/z) : 651 $(M+Na)^+$.	実施例４２

[0236] ［実施例１０７］

（Ｓ）－エチル　２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

[0237] [化32]



[0238] ［工程６２］

（Ｓ）－エチル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程２９の方法で得た化合物（１００　ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１　ｍｌ）溶液に、エタノール（０．１０２　ｍｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（６７．２　ｍｇ）及び１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（４７．７　ｍｇ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（９７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.42 (9H, s), 3.14 (1H, dd, J = 13.6, 5.0 Hz), 3.26 (1H, dd, J = 14.1, 5.5 Hz), 4.12-4.23 (6H, m), 4.54-4.63 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.30-6.36 (2H, m), 6.76-6.83 (2H, m), 7.28-7.36 (5H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, brs), 7.72-7.77 (1H, m).

MS (m/z) : 521 $(M+Na)^+$.

［工程６３］

（Ｓ）－エチル　２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程６２の方法で得た化合物（９７　ｍｇ）のジクロロメタン（１　ｍｌ）溶液にトリフルオロ酢酸（１　ｍｌ）を加え、１０分攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を濃縮することにより、標記化合物（７９　ｍｇ）を得た

。

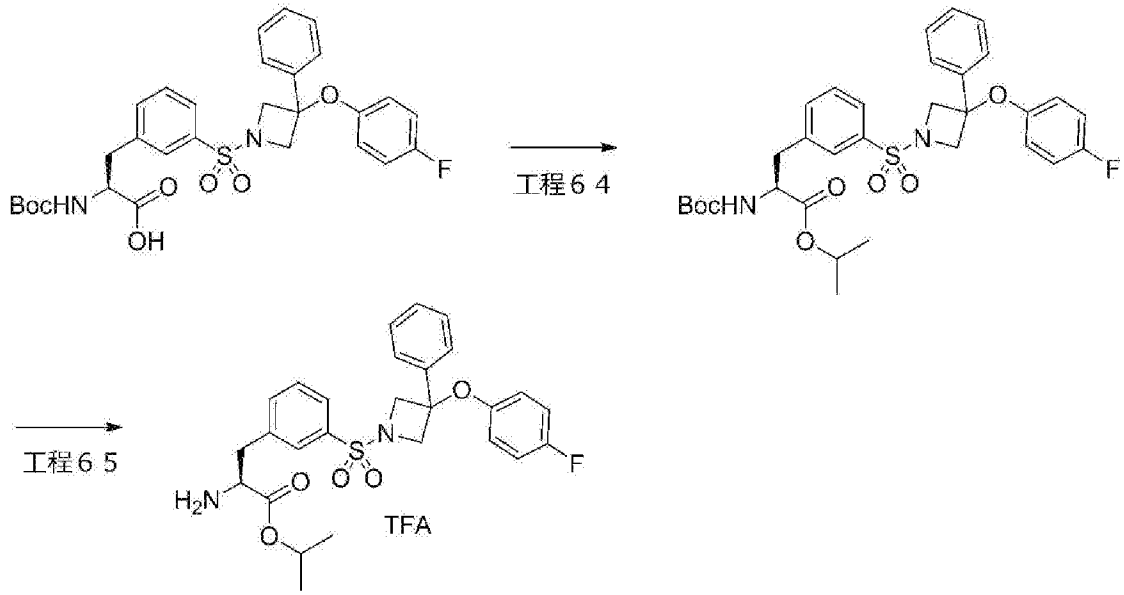
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.26 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.94 (1H, dd, J = 13.6, 7.8 Hz), 3.13 (1H, dd, J = 13.7, 5.1 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 7.5, 5.3 Hz), 4.12-4.23 (6H, m), 6.28-6.34 (2H, m), 6.76-6.83 (2H, m), 7.28-7.34 (5H, m), 7.49-7.57 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m).

MS (m/z) ：499 $(M+H)^+$.

[0239] ［実施例１０８］

（Ｓ）－イソプロピル　２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート　トリフルオロ酢酸塩

[0240] [化33]



[0241] ［工程６４］

（Ｓ）－イソプロピル　２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート

工程２９の方法で得た化合物（１００　ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１　ｍｌ）溶液に、イソプロピルアルコール（０．１３５　ｍｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（

６７．２　ｍｇ）及び１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（４７．７　ｍｇ）を加え、室温にて３時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（５７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.23 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.42 (9H, s), 3.09-3.17 (1H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 4.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.48-4.59 (1H, m), 4.97-5.05 (2H, m), 6.31-6.36 (2H, m), 6.77-6.83 (2H, m), 7.28-7.36 (6H, m), 7.45-7.53 (2H, m), 7.65 (1H, br s), 7.72-7.76 (1H, m).

MS (m/z) : 635 $(M+Na)^+$.

［工程６５］

（Ｓ）－イソプロピル　２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパノエート　トリフルオロ酢酸塩

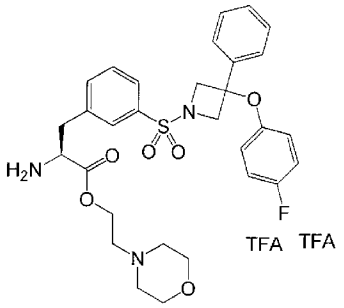
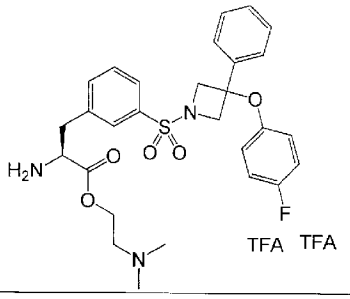
工程６４の方法で得た化合物（５７　ｍｇ）のジクロロメタン（０．６　ｍｌ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．６　ｍｌ）を加え、１０分攪拌した。反応液を濃縮し、減圧乾燥することにより、標記化合物（５８　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (6H, d, J = 6.3 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 14.6, 7.8 Hz), 3.38 (1H, dd, J = 14.3, 5.8 Hz), 4.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.17-4.26 (3H, m), 5.01-5.12 (1H, m), 6.26-6.33 (2H, m), 6.75-6.82 (2H, m), 7.27-7.35 (5H, m), 7.52-7.63 (2H, m), 7.73-7.80 (2H, m).

MS (m/z) : 513 $(M+H)^+$.

実施例１０８と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

[0242] [表45]

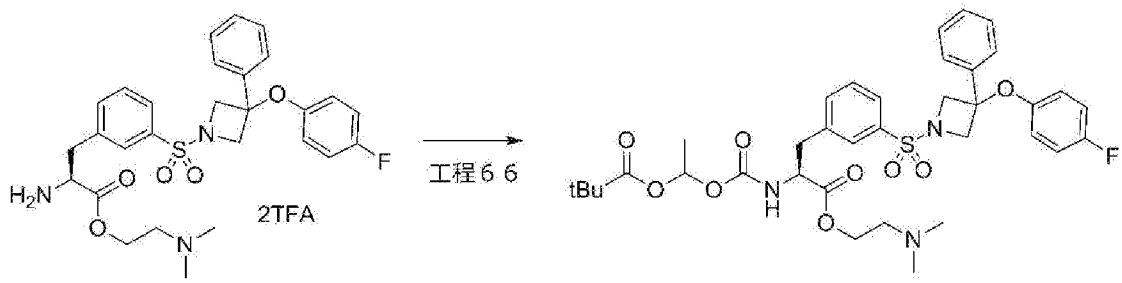
実施例	名称と構造	機器データ
１０９	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　２－モルホリノエチル　２トリフルオロ酢酸塩 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.77-3.05 (2H, br), 3.30-3.42 (4H, m), 3.45-3.70 (2H, br), 3.82-4.05 (4H, br), 4.10-4.17 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.33-4.45 (2H, m), 4.50-4.60 (1H, m), 6.25-6.33 (2H, m), 6.75-6.82 (2H, m), 7.26-7.35 (5H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 7.68-7.71 (1H, m), 7.74-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 584 $(M+H)^+$.
１１０	（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸　２－ジメチルアミノエチル　２トリフルオロ酢酸塩 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2.85 (3H, br s), 2.87 (3H, br s), 3.30-3.39 (2H, m), 3.39-3.46 (2H, m), 4.08-4.16 (2H, m), 4.21 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.35-4.45 (2H, m), 4.53-4.62 (1H, m), 6.25-6.33 (2H, m), 6.74-6.82 (2H, m), 7.26-7.35 (5H, m), 7.53-7.59 (1H, m), 7.62-7.69 (2H, m), 7.74-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 542 $(M+H)^+$.

[0243] ［実施例１１１］

（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）エチル　３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート

[0244]

[化34]



[0245] ［工程６６］

（２Ｓ）－２－（ジメチルアミノ）エチル　３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート

実施例１１０の化合物（９２　ｍｇ）のジクロロメタン（１　ｍｌ）溶液に、工程４１の方法で得た化合物（７４．７　ｍｇ）、及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．２０４　ｍｌ）を加え、室温にて２日間攪拌した。反応液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（３３　ｍｇ）　を得た。

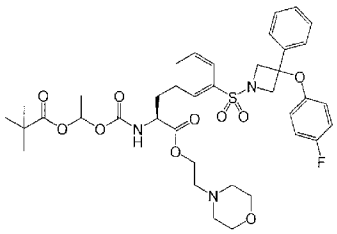
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (9H, s), 1.40-1.48 (3H, m), 2.26 (6H, d, J = 2.5 Hz), 2.56 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.15-3.35 (2H, m), 4.07-4.29 (6H, m), 4.64-4.72 (1H, m), 5.28-5.37 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.34 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.73-6.84 (3H, m), 7.26-7.37 (5H, m), 7.48-7.56 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.75 (1H, d, J= 5.8 Hz).

MS (m/z) : 714 $(M+H)^+$.

実施例１１１と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程６６の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

[0246]

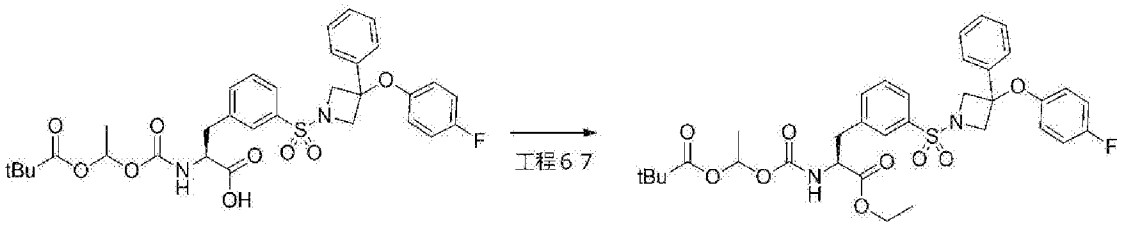
[表46]

実施例	名称と構造	機器データ	工程６６の原料化合物
１１２	１－（（（（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－（２－モルホリノエトキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）オキシ）エチル　ピバレート 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18, 1.22 (9H, s x2), 1.40-1.48 (3H, m), 2.42-2.52 (4H, m), 2.61 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.14-3.25 (1H, m), 3.26-3.34 (1H, m), 3.65-3.72 (4H, m), 4.10-4.29 (6H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 5.22-5.31 (1H, m), 6.29-6.37 (2H, m), 6.73-6.83 (3H, m), 7.27-7.37 (5H, m), 7.46-7.55 (2H, m), 7.56-7.63 (1H, m), 7.72-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 756 $(M+H)^+$.	実施例１０９

[0247] ［実施例１１３］

１－（（（（Ｓ）－１－エトキシ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルボニル）オキシ）エチル　ピバレート

[0248] [化35]



[0249] ［工程６７］

１－（（（１－（（（（Ｓ）－１－エトキシ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－オキソプロパン－２－イル）カルボニル）オキシ）エチル　ピバレート

実施例４４の化合物（２９．０　ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

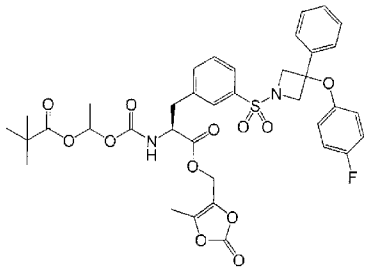
（１　ｍｌ）溶液に、エタノール（０．０２６　ｍｌ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１７．３　ｍｇ）及び１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（１２．３　ｍｇ）を加え、室温にて２時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することで、標記化合物（２８．１　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.20 (9H, d, J = 16.8 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.44 (3H, dd, J = 7.8, 5.5 Hz), 3.19 (1H, td, J = 13.7, 5.0 Hz), 3.29 (1H, dt, J = 13.9, 5.9 Hz), 4.10-4.23 (6H, m), 4.59-4.67 (1H, m), 5.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.29-6.37 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.43-7.54 (2H, m), 7.61 (1H, d, J= 11.0 Hz), 7.72-7.78 (1H, m).

MS (m/z) : 693 $(M+Na)^+$.

実施例１１３と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。

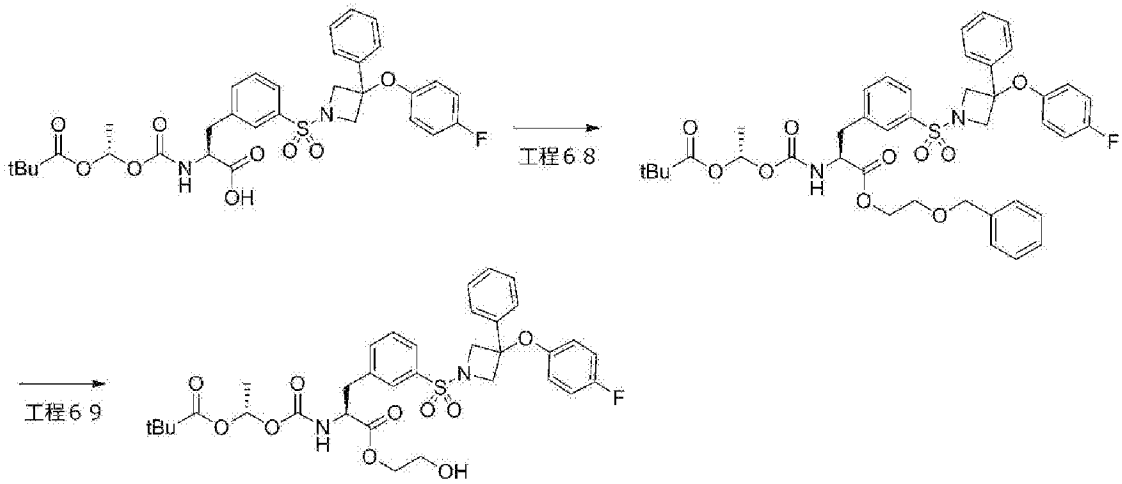
[0250] [表47]

実施例	名称と構造	機器データ
１１４	１－（（（（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－（（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メトキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）オキシ）エチル　ピバレート 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.18 (4.5H, s), 1.21 (4.5H, s), 1.44 (1.5H, d, J = 5.5 Hz), 1.46 (1.5H, d, J = 5.5 Hz), 2.15 (1.5H, s), 2.15 (1.5H, s), 3.15-3.32 (2H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.19-4.25 (2H, m), 4.61-4.74 (1H, m), 4.81-4.92 (2H, m), 5.16-5.23 (1H, m), 6.29-6.34 (2H, m), 6.74-6.83 (3H, m), 7.28-7.34 (5H, m), 7.40-7.61 (3H, m), 7.75-7.79 (1H, m). MS (m/z) : 777 $(M+Na)^+$.

[0251] ［実施例１１５］

（Ｓ）－１－（（（（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）オキシ）エチル　ピバレート

[0252] [化36]



[0253] ［工程６８］

（Ｓ）－２－（ベンジルオキシ）エチル　３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート

実施例９３の化合物（１２６　ｍｇ）のジクロロメタン（２　ｍｌ）溶液に、２－（ベンジルオキシ）エタノール（４２　μｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３－オキシドヘキサフルオロホスファート（１１４　ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５１　μｌ）を加え、混合物を室温で６時間半攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和硫酸水素カリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、硫酸ナトリウムを濾別し、減圧下溶媒を留去し、得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製す

ることにより、標記化合物（１２５　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.22 (9H, s), 1.44 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.21 (1H, dd, J = 14.1, 4.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.67 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.09-4.21 (4H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 4.54 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.57 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.64-4.73 (1H, m), 5.23 (1H, br d, J = 7.3 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.74-6.83 (3H, m), 7.25-7.37 (10H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.48-7.53 (1H, m), 7.60 (1H, br s), 7.70-7.76 (1H, m).

MS (m/z) : 799 $(M+Na)^+$.

［工程６９］

（Ｓ）－１－（（（（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）オキシ）エチル　ピバレート

工程６８の方法で得た化合物（１２３　ｍｇ）のメタノール（２　ｍｌ）溶液に、１０％パラジウム炭素（５０．５　ｍｇ）を加えて水素置換した。反応液を水素雰囲気下、室温で５時間攪拌した。反応液に更に１０％パラジウム炭素（５５．８　ｍｇ）を加えた後、反応液を水素雰囲気下室温で２時間攪拌した。反応液に更に１０％パラジウム炭素（５１．４　ｍｇ）を加えた後、反応液を水素雰囲気下室温で２時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後、減圧下溶媒を留去し、得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより標記化合物（８９．２　ｍｇ）を得た。

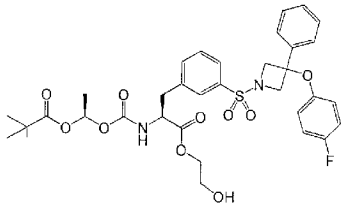
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (9H, s), 1.48 (3H, d, J = 5.3 Hz), 2.37 (1H, br t, J = 5.4 Hz), 3.29 (1H, dd, J = 13.8, 4.5 Hz), 3.36 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.76-3.89 (2H, m), 4.09-4.24 (5H, m), 4.35 (1H, ddd, J = 11.8, 6.0, 3.0 Hz), 4.61-4.70 (1H, m), 5.29 (1H, br d, J= 6.8 Hz), 6.27-6.35 (2H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.22-7.36 (5H, m), 7.48-7.57 (

2H, m), 7.71-7.79 (2H, m).

MS (m/z) : 687 $(M+H)^+$.

実施例１１５と同様の操作を行うことにより、下記の化合物を得た。なお工程６８の原料については、相当する下表右の実施例化合物を用いた。

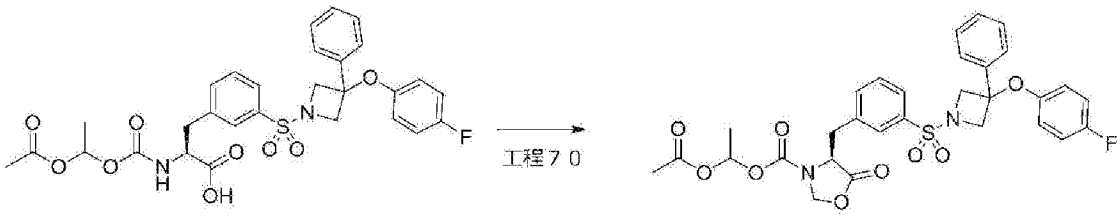
[0254] [表48]

実施例	名称と構造	機器データ	工程６８の原料化合物
１１６	（Ｒ）－１－（（（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－１－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）オキシ）エチル　ピバレート 	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.19 (9H, s), 1.46 (3H, d, J = 5.5 Hz), 2.39 (1H, br t, J = 5.6 Hz), 3.24 (1H, dd, J = 14.1, 5.5 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 13.8, 5.8 Hz), 3.78-3.85 (2H, m), 4.09-4.24 (5H, m), 4.35 (1H, ddd, J = 11.8, 5.6, 3.6 Hz), 4.62-4.70 (1H, m), 5.28 (1H, br d, J = 7.5 Hz), 6.28-6.35 (2H, m), 6.75-6.83 (3H, m), 7.25-7.35 (5H, m), 7.47-7.56 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 7.76 (1H, dt, J = 7.0, 1.8 Hz). MS (m/z) : 709 $(M+Na)^+$.	実施例９２

[0255] ［実施例１１７］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

[0256] [化37]



[0257] ［工程７０］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－

５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

実施例８４の化合物（４８．５　ｍｇ）のトルエン（１　ｍｌ）溶液に、室温でｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．５０　ｍｇ）、パラホルムアルデヒド（２０．０　ｍｇ）、硫酸マグネシウム（３０．０　ｍｇ）を加えた。混合物を加熱還流下、１．５時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（１９．７　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.44-1.65 (3H, m), 2.03-2.22 (3H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 3.40-3.66 (1H, m), 4.10 (1H, d, J= 8.8 Hz), 4.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.18-4.28 (2H, m), 4.31-4.45 (1H, m), 4.46-4.60 (1H, m), 5.06-5.21 (1H, m), 6.26-6.37 (2H, m), 6.80 (2H, t, J= 8.5 Hz), 6.85-6.93 (1H, m), 7.21-7.44 (5H, m), 7.47-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, br s), 7.77-7.84 (1H, m).

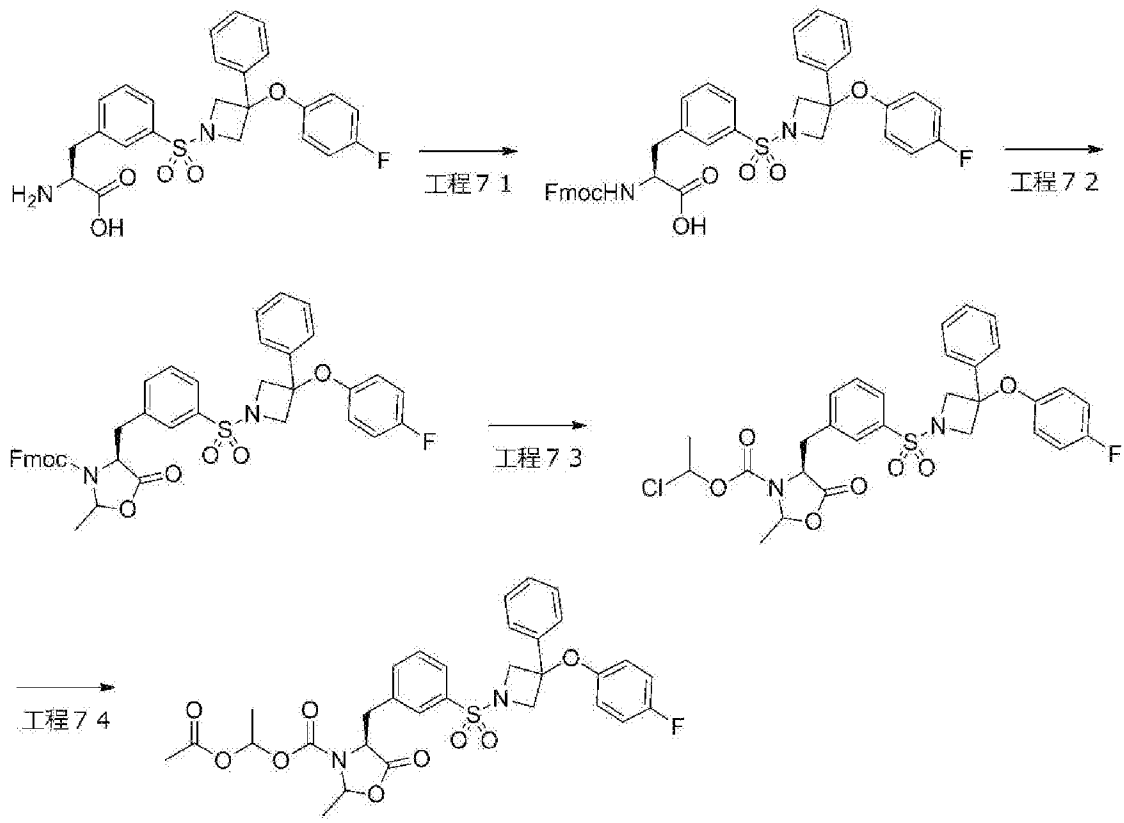
MS(m/z): 613 $(M+H)^+$.

[0258] ［実施例１１８］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－メチル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

[0259]

[化38]



[0260] ［工程７１］

（Ｓ）－２－（（（（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸

実施例４１の化合物（５６７　ｍｇ）のアセトニトリル（１５　ｍｌ）と水（１５　ｍｌ）の混合溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４４２　μｌ）とＮ－（９－フルオレニルメトキシカルボニルオキシ）スクシンイミド（３９８　ｍｇ）を加えた。混合物を室温で２時間攪拌した。反応液に１Ｎ塩酸を加えた後、クロロホルムで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）で精製することにより、標記化合物（８２５　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.14-3.38 (2H, m), 4.09-4.21 (6H, m), 4.37-4.52 (2H, m), 4.65-4.77 (1H, m), 5.16-5.24 (1H, m), 6.28 (2H, dd, J = 9.2, 4.

1 Hz), 6.75 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.25-7.35 (4H, m), 7.40 (4H, dd, J = 7.4, 7.4 Hz), 7.46-7.51 (1H, m), 7.56 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.77 (4H, d, J= 7.8 Hz).

MS (m/z): 715 $(M+Na)^+$.

［工程７２］

（４Ｓ）－（９Ｈ－フルオレン－９－イル）メチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－メチル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

工程７１の方法で得た化合物（７１１　ｍｇ）、メタアルデヒド（９０４　ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２１５　μｌ）のジクロロメタン（１１　ｍｌ）溶液に、室温でトリメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネート（２７８　μｌ）を加えた。混合物を室温で４時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記の高極性異性体（６６．６　ｍｇ）と低極性異性体（４２８　ｍｇ）を得た。

高極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46-1.60 (3H, m), 4.07-4.22 (6H, m), 4.23-4.29 (1H, m), 4.83 (1H, dd, J = 10.8, 4.0 Hz), 6.28-6.36 (2H, m), 6.79 (2H, t, J= 8.5 Hz), 7.23-7.45 (14H, m), 7.58 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.74 (4H, dd, J = 13.7, 7.4 Hz).

MS(m/z): 741 $(M+Na)^+$.

低極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.46-1.61 (3H, m), 2.29-2.45 (0.5H, m), 2.56-2.76 (0.5H, m), 3.08-3.29 (0.5H, m), 3.62-3.94 (0.5H, m), 4.00-4.35 (3H, m), 4.35-4.72 (1H, m), 4.72-5.09 (2H, m), 6.28 (2H, br s), 6.71-6.93 (3

H, m), 7.22-7.47 (14H, m), 7.50-7.65 (2H, m), 7.66-7.82 (3H, m).

MS(m/z): 741 $(M+Na)^+$.

［工程７３］

（４Ｓ）－クロロメチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－メチル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

工程７２の方法で得た低極性異性体（５１３　ｍｇ）のジクロロメタン（８　ｍｌ）溶液に、室温で１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１４０　μｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間攪拌した後、０℃へと冷却し、反応液に１－クロロエチル　クロロホルメート（３１１　μｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記の高極性異性体（１０９　ｍｇ）と低極性異性体（６３．４　ｍｇ）を得た。

高極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.37-1.55 (3H, m), 1.73-2.03 (3H, m), 3.22-3.64 (2H, m), 4.03-4.33 (4H, m), 4.51-4.67 (1H, m), 4.83-5.02 (0.5H, m), 5.51-5.70 (0.5H, m), 6.27-6.42 (2H, m), 6.57-6.74 (1H, m), 6.75-6.88 (2H, m), 7.24-7.45 (5H, m), 7.45-7.75 (3H, m), 7.76-7.86 (1H, m).

MS(m/z): 604 $(M+H)^+$.

低極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.41-1.58 (3H, m), 1.79-1.99 (3H, m), 3.22-3.38 (1H, m), 3.61 (0.5H, dd, J = 13.8, 5.0 Hz), 3.77 (0.5H, dd, J = 13.9, 5.4 Hz), 4.04-4.32 (4H, m), 4.52-4.64 (1H, m), 4.80-4.99 (1H, m), 6.24-6.39 (2H, m), 6.63-6.75 (1H, m), 6.75-6.86 (2H, m), 7.23-7.43 (5H, m), 7.44-7.64 (2.5H, m), 7.74-7.87 (1.5H, m).

MS(m/z): 604(M+H)+.

[0261] ［工程７４］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－メトキシ－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

工程７３の方法で得た高極性異性体（４０　ｍｇ）のジクロロメタン（１．５　ｍｌ）溶液に、室温で酢酸水銀（ＩＩ）（２７．５　ｍｇ）を加え、混合物を室温で１６時間半攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記の高極性異性体（２１．４　ｍｇ）と低極性異性体（２２．７　ｍｇ）を得た。

高極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66-0.86 (3H, m), 1.40-1.75 (3H, m), 2.11 (3H, br s), 3.21-3.57 (2H, m), 4.15 (1H, d, J= 8.8 Hz), 4.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.46-4.66 (1H, m), 5.48-5.70 (1H, m), 6.34 (2H, dd, J = 9.0, 4.3 Hz), 6.75-6.84 (2H, m), 6.84-6.94 (1H, m), 7.28-7.43 (5H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.67 (1H, br s), 7.80 (1H, d, J = 7.3 Hz).

MS (m/z) : 627 $(M+H)^+$.

低極性異性体

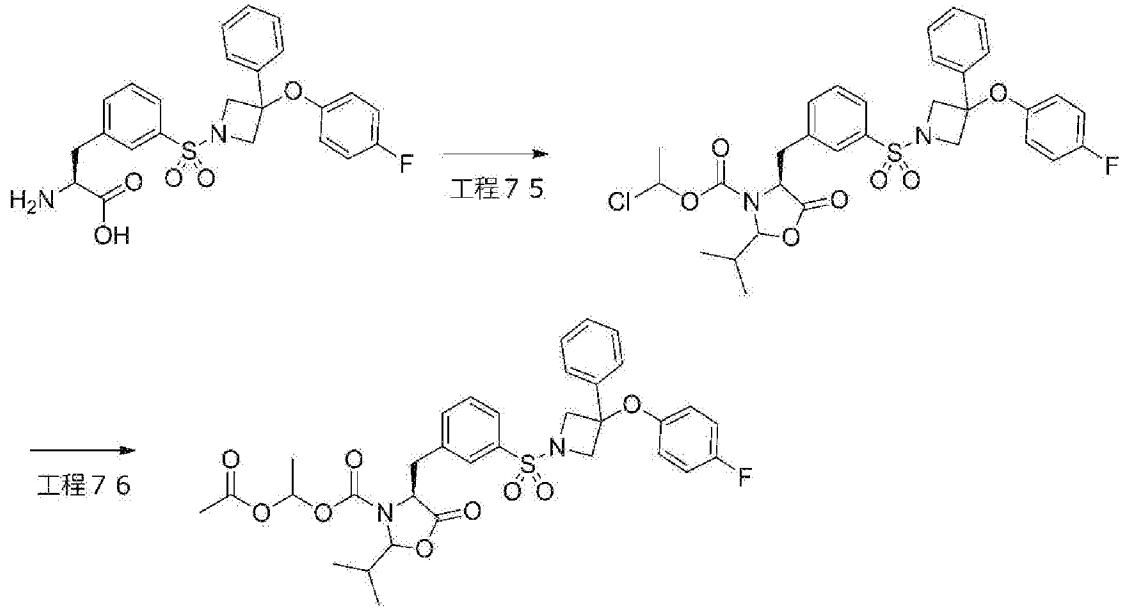
^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.43 (3H, d, J= 5.3 Hz), 1.49-1.65 (3H, m), 2.01-2.22 (3H, m), 3.26 (1H, dd, J = 14.1, 2.3 Hz), 3.43-3.59 (0.5H, m), 3.70-3.86 (0.5H, m), 4.10 (2H, d, J= 8.8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.56 (1H, br s), 4.77-5.03 (1H, m), 6.24-6.39 (2H, m), 6.73-6.84 (2H, m), 6.93 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.26-7.42 (5H, m), 7.43-7.58 (2H, m), 7.58-7.74 (1H, m), 7.74-7.84 (1H, m).

MS (m/z) : 627 $(M+H)^+$.

[0262] ［実施例１１９］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－イソプロピル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

[0263] [化39]



[0264] ［工程７５］

（４Ｓ）－１－クロロエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－イソプロピル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

実施例４１の化合物（１　ｇ）のイソブチルアルデヒド（９　ｍｌ）溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３７１　μｌ）とトリメチルシリル　トリフルオロメタンスルホネート（８４５　μｌ）を加えた。混合物を室温で１時間攪拌した後、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．９７　ｍｌ）と１－クロロエチル　クロロホルメート（１．１６　ｍｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得

られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記の高極性異性体（３３３　ｍｇ）と低極性異性体（９３　ｍｇ）を得た。

高極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.71-1.03 (6H, m), 1.67-1.96 (4H, m), 3.18-3.67 (2H, m), 4.07-4.30 (4H, m), 4.31-4.65 (1H, m), 5.30-5.55 (1H, m), 6.27-6.37 (2H, m), 6.48-6.57 (1H, m), 6.75-6.83 (2H, m), 7.21-7.40 (5H, m), 7.47-7.63 (2H, m), 7.74-7.84 (2H, m).

MS(m/z): 631$(M+H)^+$.

低極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65-1.06 (6H, m), 1.76-1.99 (3H, m), 2.34-2.61 (1H, m), 3.22-3.39 (1H, m), 3.58-3.90 (1H, m), 4.07-4.30 (4H, m), 4.49-4.63 (1H, m), 4.85-5.02 (1H, m), 6.23-6.39 (2H, m), 6.65-6.75 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.21-7.41 (5H, m), 7.45-7.63 (2H, m), 7.73-7.85 (2H, m).

MS(m/z): 631$(M+H)^+$.

[0265] ［工程７６］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２－イソプロピル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

工程７５の方法で得た高極性異性体（１１５　ｍｇ）のジクロロメタン（２　ｍｌ）溶液に、室温で酢酸水銀（ＩＩ）（７５　ｍｇ）を加え、混合物を室温で２２時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記の高極性異性体（７７　ｍｇ）と低極性異性体（１６．９　ｍｇ）を得た。

高極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.71-0.81 (3H, m), 0.92 (3H, d, J = 7.0 Hz), 1.36-1.55 (4H, m), 2.09 (3H, d, J = 3.5 Hz), 3.14-3.36 (2H, m), 4.16 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.23 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.34-4.46 (1H, m), 5.32-5.50 (1H, m), 6.32 (2H, dd, J= 9.2, 4.4 Hz), 6.73-6.89 (3H, m), 7.26-7.41 (5H, m), 7.50-7.63 (2H, m), 7.74-7.83 (2H, m).

MS (m/z) : 655 $(M+H)^+$.

低極性異性体

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67-0.79 (3H, m), 0.79-0.94 (3H, m), 1.51-1.66 (3H, m), 2.06 (1.5H, br s), 2.16 (1.5H, br s), 2.20-2.33 (0.5H, m), 2.51-2.65 (0.5H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.51-3.60 (0.5H, m), 3.83 (0.5H, dd, J = 13.7, 5.4 Hz), 4.07-4.16 (2H, m), 4.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.24 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.55 (1H, br s), 4.95 (1H, d, J = 16.8 Hz), 6.24-6.38 (2H, m), 6.74-6.84 (2H, m), 6.94 (1H, q, J = 5.4 Hz), 7.27-7.41 (5H, m), 7.51 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.58-7.84 (2H, m).

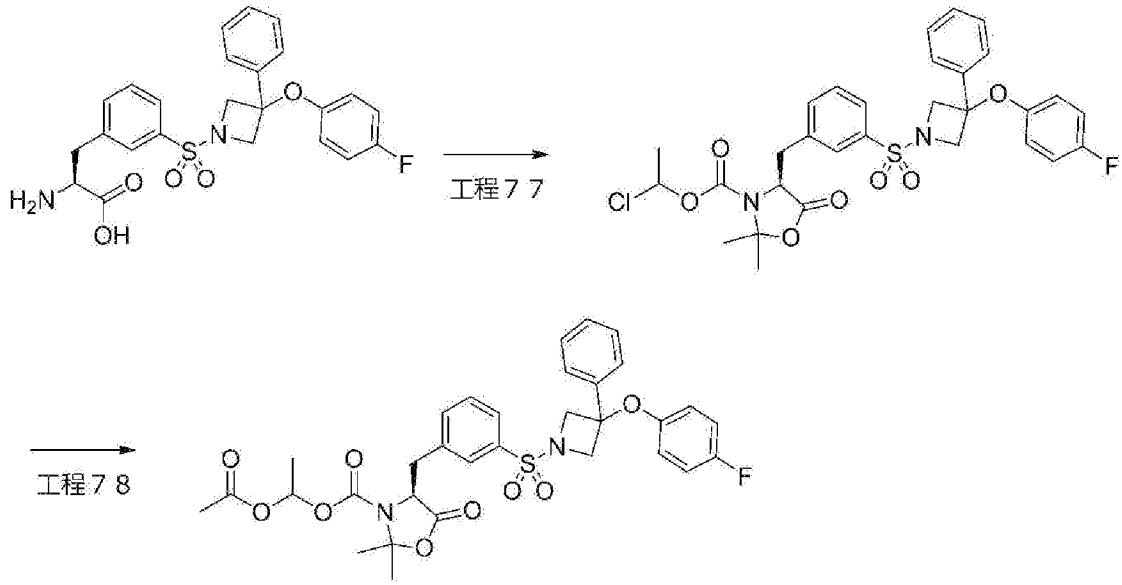
MS (m/z) : 655 $(M+H)^+$.

[0266] ［実施例１２０］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２，２－ジメチル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

[0267]

[化40]



[0268] ［工程７７］

（４Ｓ）－クロロエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２，２－ジメチル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

実施例４１の化合物（１００　ｍｇ）のアセトン（２．５　ｍｌ）溶液に、室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３７　μｌ）とトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル（８４　μｌ）を加えた。室温にて１時間攪拌した後、反応液に室温でＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３００　μｌ）と１－クロロエチル　クロロホルメート（１１６　μｌ）を加え、混合物を室温で２０分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（７３．１　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.76-0.99 (3H, m), 1.54-1.72 (3H, m), 1.80-2.02 (3H, m), 3.30-3.74 (2H, m), 4.10-4.18 (2H, m), 4.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.26 (1H, d, J= 8.5 Hz), 4.53-4.70 (1H, m), 6.25-6.44 (2H, m), 6.67

(1H, td, J = 12.2, 6.2 Hz), 6.80 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.26-7.69 (8H, m), 7.74-7.86 (1H, m).

MS(m/z): 617 $(M+H)^+$.

［工程７８］

（４Ｓ）－１－アセトキシエチル　４－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）ベンジル）－２，２－ジメチル－５－オキソオキサゾリジン－３－カルボキシレート

工程７７の方法で得た化合物（７３．１　ｍｇ）の酢酸（１．５　ｍｌ）溶液に、室温で酢酸水銀（ＩＩ）（４９．１　ｍｇ）を加え、混合物を室温にて１３時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾別した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル）で精製することにより、標記化合物（７３．９　ｍｇ）を得た。

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.78-0.99 (3H, m), 1.45-1.72 (6H, m), 2.03-2.24 (3H, m), 3.17-3.81 (2H, m), 4.05-4.30 (4H, m), 4.46-4.70 (1H, m), 6.25-6.43 (2H, m), 6.80 (2H, t, J = 8.5 Hz), 6.86-6.99 (1H, m), 7.25-7.57 (7H, m), 7.57-7.74 (1H, m), 7.75-7.86 (1H, m).

MS(m/z): 641 $(M+H)^+$.

[0269] ［試験例１］活性化Ｔ細胞における^{3}Ｈ－ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ取りこみに対する被験物質の効果

マウス脾臓由来のＴ細胞を用いて、活性化による^{3}Ｈ－ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ取りこみに対する被験物質の効果を評価した。安楽死させたＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスから脾臓を摘出し、細切後、セルストレーナー（４０　μｍメッシュ）上で磨砕し、遠心分離にて細胞を回収した。回収した脾細胞は０．１７Ｍ　NH_4Cl　を含むＣｏｌｄ　ｌｙｓｅｒで５分間処理して赤血球を溶血除去した後洗浄し、これを脾臓細胞として供した。脾臓細胞よりＥａｓｙＳｅｐ　Ｍｏｕｓｅ　ＣＤ４＋　Ｔ　ｃｅｌｌ　ｉｓｏｌａｔｉｏｎ　ｋｉｔ

（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を用いてＣＤ４＋　Ｔ細胞を単離した。９６ウェル丸底プレートにＣＤ４＋　Ｔ　細胞を播種し、被験物質もしくはＶｅｈｉｃｌｅを添加し、Ｄｙｎａｂｅａｄｓ　Ｍｏｕｓｅ　Ｔ－Ａｃｔｉｖａｔｏｒ　ＣＤ３／ＣＤ２８（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｉｎｃ．）を加えて３７℃、５％CO_2下で培養した。２４時間培養後に各ウェルに培地で希釈した^{3}Ｈ－Ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を添加して、さらに一晩３７℃、５％CO_2下で培養した。細胞の核に取り込まれた^{3}Ｈ－Ｔｈｙｍｉｄｉｎｅを測定するため、細胞をＴｈｅ　ＦｉｌｔｅｒＭａｔｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓａｌ　Ｈａｒｖｅｓｔｅｒ　（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を用いてフィルタープレートＵｎｉＦｉｌｔｅｒ－９６　ＧＦ／Ｂ　（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）に回収した。フィルタープレートを乾燥機に入れて２時間以上静置させた後、シンチレーションカクテルＭｉｃｒｏＳｃｉｎｔ－Ｏ　（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を添加しＴｏｐＣｏｕｎｔ　ＮＸＴ　（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で放射活性を測定した。被験物質非添加群の放射活性を１００％、非活性化群の放射活性を０％とし、被験物質を添加した各ウェルの放射活性の相対値（増殖率，　％　ｏｆ　ｖｅｈｉｃｌｅ）を算出した。％　ｏｆ　ｖｅｈｉｃｌｅの値を解析ソフトＰｒｉｓｍ（Ｖｅｒｓｉｏｎ　５．０，　ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）に取り込み、「非線形回帰　Ｌｏｇ（ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）　ｖｓ　反応　可変傾斜」を選択、Ｂｏｔｔｏｍ＝０、Ｔｏｐ＝１００に制約してシグモイド型のフィッティングを行い、５０％阻害濃度（IC_{50}）を算出した。結果を表１に示す。本発明の化合物は、活性化Ｔ細胞における^{3}Ｈ－ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ取りこみを抑制した。^{3}Ｈ－ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ取りこみは細胞増殖の指標であることから、この結果は本発明の化合物が活性化Ｔ細胞の増殖を抑制することを示している。

[0270]

[表49]

実施例番号	IC_{50}（μM）	実施例番号	IC_{50}（μM）	実施例番号	IC_{50}（μM）
1	0.0012	16	0.068	31	0.21
2	0.015	17	0.0012	32	0.011
3	0.0031	18	0.0029	33	0.0078
4	0.0026	19	0.003	34	0.019
5	0.0032	20	0.003	35	0.017
6	0.0012	21	0.0025	36	0.078
7	0.0041	22	0.0087	37	0.085
8	0.003	23	0.016	38	0.034
9	0.0043	24	0.00049	39	0.14
10	0.021	25	0.092	40	0.0022
11	0.02	26	0.0025	41	0.0051
12	0.0096	27	0.0029	42	0.0041
13	0.003	28	0.0023	43	0.0086
14	0.03	29	0.18		
15	0.0029	30	1.1		

[0271] ［試験例２］マウス脾臓細胞におけるＩＦＮ－α産生に対する被験物質の効果

ｐＤＣを活性化するＴＬＲ９リガンドＣｐＧ－ＯＤＮ　Ｄ３５刺激によるＩＦＮ－αの産生を評価した。試験例１と同様に安楽死させたＣ５７ＢＬ／６Ｊマウスから脾臓細胞を調製した。９６ウェル丸底プレートに脾臓細胞播種し、被験物質を添加して３０分間プレインキュベーションした後、ＣｐＧ－ＯＤＮ　Ｄ３５（最終濃度１μＭ）を添加し３７℃、５％CO_2下で培養した。２４時間培養後の培養上清を回収し上清中のＩＦＮ－α濃度をＥＬＩＳＡキット（Ｍｏｕｓｅ　ＩＦＮ－ａｌｐｈａ　Ｐｌａｔｉｎｕｍ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ，　ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）を用いて測定した。被験物質非添加群のＩＦＮ－α産生量を１００％、非刺激群の量を０％としたときの各ウェルのＩＦＮ－α濃度の相対値（ＩＦＮ－α産生率，　％　ｏｆ　ｖｅｈｉｃｌｅ）を算出した。ＩＦＮ－α濃度の相対値を解析ソフトＰｒｉｓｍ（Ｖｅｒｓｉｏｎ　５．０，　ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）に取り込み、各化合物について「非線形回帰　Ｌｏｇ（ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ）　ｖｓ

反応　可変傾斜」を選択、Ｂｏｔｔｏｍ＝０、Ｔｏｐ＝１００に制約してシグモイド型のフィッティングを行い濃度反応曲線のグラフを作成するとともに、５０％阻害濃度（IC_{50}）を算出した。結果を図１に示す。実施例４１及び４２の化合物は濃度依存的な抑制作用を示し、そのIC_{50}はそれぞれ２１ｎＭ及び１３ｎＭであった。

[0272] ［試験例３］マウス急性ＧＶＨＤモデルにおける被験物質の効果

マウス急性ＧＶＨＤ（graft-versus-host disease）モデルは、既報（Puliaev R et al. Differential requirement for IFN-gamma in CTL maturation in acute murine graft-versus-host disease. J Immunol. 173, 910-9(2004)）に従って実施した。安楽死させたドナーマウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｎ）から脾臓細胞を調製し、赤血球の溶血除去をすることなくＰＢＳに懸濁し、ホストマウスであるＢＤＦ１マウスに尾静脈より投与した（移入細胞数はいずれの試験も７～８×10^7 ｃｅｌｌｓ／０．２ｍＬ／マウスとなるように調整し、同一試験内では個体間で一致させた）。Ｎｏｒｍａｌ群は細胞の代わりにＰＢＳ　を０．２　ｍＬ投与した。被験物質はメノウ乳鉢ですりつぶした後に０．５％　ＨＰＣ（ヒドロキシプロピルセルロース）溶液に懸濁し投与液を調製した。ｖｅｈｉｃｌｅ群は０．５％　ＨＰＣを投与液とした。ホストマウスにＤａｙ　０（細胞移入）の午前から実験終了日まで連日一日二回経口ゾンデを用いて強制的に経口投与した（０．２ｍＬ／マウス）。Ｄａｙ７に無麻酔で尾静脈をカットし、ヘマトクリット管（ＥＤＴＡ）を用いて少量採血した。遠心分離により血漿を採取し、血漿中のＩＦＮ－γ濃度をαＬＩＳＡキット（Ｍｏｕｓｅ　ＩＦＮ－γ　ａｌｐｈａＬＩＳＡ，　ＰｅｒｋｉｎＥｌｉｍｅｒ，　ＡＬ５０１Ｃ）を用いて測定した。図２のグラフは実施例８９の化合物を１．５、５、１５、５０　ｍｇ／ｋｇにて一日二回（ＢＩＤ）経口投与したときの結果を示す。Ｎｏｒｍａｌ群とＶｅｈｉｃｌｅ群の差についてＳｔｕｄｅｎｔのｔ検定により２群間比較を行った。Ｖｅｈｉｃｌｅ群と被験物質投与群の差についてはパラメトリックの多重比較検定であるＤｕｎｎｅｔｔ検定で解析した。実施例８９の化合物は用量依存的に血

漿中のＩＦＮ－γを抑制し１．５　ｍｇ／ｋｇ，ＢＩＤ以上で有意な作用を示した。

また、同様の試験の結果、実施例４４及び１０４の化合物は、それぞれ有効用量（Ｖｅｈｉｃｌｅ群に対し、ｐ値が０．０５以下を示した実験群の投与量）１０　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤ及び１５　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤ以上で有意な抑制作用を示した。

[0273] ［試験例４］　マウス慢性ＧＶＨモデルの腎障害に対する被験物質の効果

マウス慢性ＧＶＨ（graft-versus-host）モデルは、既報（Via CS. Advances in lupus stemming from the parent-into-F1 model. Trends Immunol.31,236-45(2010)）に従って実施した。安楽死させたドナーマウス（ＤＢＡ２マウス）から脾臓細胞を調製し、赤血球の溶血除去をすることなくＰＢＳに懸濁し、ホストマウスであるＢＤＦ１マウスにＤａｙ０及びＤａｙ４の２回尾静脈より投与した（１×１０^{8}　ｃｅｌｌｓ／０．２ｍＬ／マウス）。Ｎｏｒｍａｌ群は細胞の代わりにＰＢＳ　を０．２　ｍＬ投与した。被験物質はメノウ乳鉢ですりつぶした後に０．５％　ＨＰＣ（ヒドロキシプロピルセルロース）溶液に懸濁し投与液を調製した。Ｖｅｈｉｃｌｅ群は０．５％　ＨＰＣを投与液とした。ホストマウスにＤａｙ　４（２回目の細胞移入）から実験終了日まで連日一日二回経口ゾンデを用いて強制的に経口投与した（０．２ｍＬ／マウス）。Ｄａｙ３２に代謝ケージを用いて自由摂餌下で採尿を行った。尿蛋白検査キット（総蛋白キット　マイクロＴＰテストワコー，　和光，　ピロガロールレッド法）を用いて尿蛋白濃度を、クレアチニン検査キット（ラボアッセイＴＭクレアチニン，　和光，　Ｊａｆｆｅ法）にて尿クレアチニン濃度を測定し、尿蛋白とクレアチニンの比を各個体について算出した。図３のグラフは実施例８９の化合物を１．５、５、１５、５０　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤ、ＭＭＦ（ミコフェノール酸モフェチル：陽性対照）を３０　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤにて経口投与したときの結果を示す。Ｎｏｒｍａｌ群とＶｅｈｉｃｌｅ群の差についてＷｉｌｃｏｘｏｎ検定　（ノンパラメトリック、２群間比較）を行い、Ｖｅｈｉｃｌｅ群と被験物質投与群の差につ

いてはＳｈｉｒｌｅｙ－Ｗｉｌｌｉａｍｓ検定　（ノンパラメトリック、用量反応ありの多重比較）で解析した。実施例８９の化合物は用量依存的に尿蛋白／クレアチニン比を抑制し最小有効用量は１５　ｍｇ／ｋｇ，ＢＩＤであった。

また、同様の試験の結果、実施例９７及び１０４の化合物の有効用量（Ｖｅｈｉｃｌｅ群に対し、ｐ値が０．０５以下を示した実験群の投与量）はいずれも１５　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤであった。

[0274] ［試験例５］ＳＬＥ様症状及び腎炎を自然発症するＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスにおける実施例４４の化合物の効果

ＳＬＥ様症状及び腎炎を自然発症するＮＺＢ／Ｗ　Ｆ１マウスに１２週齢より連日経口ゾンデを用いて一日二回被験物質を強制的に経口投与した（０．２ｍＬ／マウス）。実施例４４の化合物は３０、１００　ｍｇ／ｋｇ，　ＢＩＤにて、ＭＭＦは６０　ｍｇ／ｋｇ，　ＱＤにて経口投与した。Ｖｅｈｉｃｌｅ群及び実施例４４の化合物の投与群はいずれもＮ＝２０でＭＭＦ投与群はＮ＝１５を設定した。被験物質はメノウ乳鉢ですりつぶした後に０．５％　ＨＰＣ（ヒドロキシプロピルセルロース）溶液に懸濁し投与液を調製した。ｖｅｈｉｃｌｅ群は０．５％　ＨＰＣを投与液とした。連日マウスの観察を行い、体重低下や呼吸困難など瀕死状態に至ったものは安楽死させ生存率を評価した。カプラン・マイヤー法により生存日数を解析し、ログランク検定を行った。Ｖｅｈｉｃｌｅ群では２９週齢より死亡が認められ、試験終了時（４４週齢）の生存率は３５％であった。これに対し、実施例４４（３０，　１００　ｍｇ／ｋｇ）及びＭＭＦ群では試験終了時まで死亡例が認められず、生存率を有意に改善した。

[0275] ［試験例６］マウスにおけるプロドラッグ体の薬物動態試験

プロドラッグ体である実施例４４、１０３及び１０４の化合物（活性本体は実施例４１の化合物）並びに実施例８９、９４及び９７の化合物（活性本体は実施例４２の化合物）について、マウス経口投与後の活性本体の血漿中濃度を測定し、各種PKパラメーターを算出した。方法は以下の通りである。

（方法）

C57BL/6Jマウス（雌性、非絶食)に対し、以下の条件にて実施例化合物の投与及び採血を行った。

投与経路および投与量（例数、投与媒体）

静脈内（IV): 1 mg/kg (n=2, 10% HP-β-CD dissolved in Saline/DMSO=95/5, v/v)

経口（PO): 10 mg/kg (n=2, 0.5% HPC dissolved in water)

採血時点

IV: 0.083, 0.33 1, 2, 4, 7及び24 h

PO: 0.33, 1, 2, 4, 7及び24 h

採血後、遠心分離して得られた血漿10 μLに等量のDMSOを添加後、内部標準(IS)溶液として100 ng/mL アンチピリンアセトニトリル溶液を200 μL添加後、4,000 rpmで5 min遠心し、得られた上清50 μLに0.1%ギ酸水溶液50 μLを混合してLC-MS/MS測定用試料とした。また、ブランク血漿に1, 10, 100, 1000, 10000 nMあるいは1, 10, 100, 1000, 10000 ng/mLに調製した被験物質のDMSO溶液を等量添加し、上記と同様に処理した試料を検量線用試料とした。得られた試料を以下の条件にて、MassLynx（version 4.1, Waters Corp.）を用いて測定および定量解析を行った。

〇LC条件

Acquity Ultra performance LC (Waters Corp.)

Column: ACQUITY UPLC BEH C18 1.7 μm, 2.1 x 50 mm (Waters Corp.)

Mobile phase A: 0.1vol% Formic Acid-Distilled Water（関東化学株式会社）

Moblie phase B: Acetonitrile（関東化学株式会社）

Gradient:

[0276]

[表50]

Time (min)	%A	%B
0	90.0	10.0
0.50	1.0	99.0
0.99	1.0	99.0
1.00	90.0	10.0

[0277] Flow rate: 0.5 mL/min

Injection volume: 5 μL

○MS条件

Acquity TQ Detector (Waters Corp.)

Source temperature: 150℃

Desolvation temperature: 450℃

Capilary: 3.9 kV

Extractor: 2 V

RF Lens: 0.5 V

Collision gas flow: 0.20 mL/min

Monitored ions:

[0278] [表51]

実施例番号	Q1 (m/z*)	Q3 (m/z*)	Cone (V)	Collision (V)
41（活性本体）	471.0	130.2	20	30
42（活性本体）	471.1	130.2	20	40
アンチピリン (IS)	189.0	55.8	30	30

[0279] Q1: Precursor ion

Q3: Product ion

*: mass-to-charge ratio

得られた活性本体の化合物の血漿中濃度測定値からMoment (Microsoft Excel) を用いて、以下のPKパラメーターを算出した。

AUClast: 定量可能な最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積

Cmax: 最高血漿中濃度

BA: バイオアベイラビリティ

[0280] ［表５２］に、実施例44、103又は104の化合物（プロドラッグ体）をマウスに10 mg/kgでPO投与後の活性本体（実施例41の化合物）のPKパラメーターを示す。

[0281] [表52]

実施例番号	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
44	2232.3	1476.6	30.7
103	2590.9	986.6	35.6
104	2615.6	1411.3	35.9

[0282] なお、実施例41の化合物をマウスに1 mg/kgでIV投与後のAUClastは728.4 ng・h/mLであった。この値を用いて上記BAを算出した。

[0283] また、［表５３］に、実施例89、94又は97の化合物（プロドラッグ体）をマウスに10 mg/kgでPO投与後の活性本体（実施例42の化合物）のPKパラメーターを示す。

[0284] [表53]

実施例番号	AUClast (ng·h/mL)	Cmax (ng/mL)	BA (%)
89	3177.8	752.6	63.7
94	2543.4	937.5	51.0
97	2991.1	1025.7	59.9

[0285] なお、実施例42の化合物をマウスに1 mg/kgでIV投与後のAUClastは499.2 ng・h/mLであった。この値を用いて上記BAを算出した。

[0286] このように本発明のプロドラッグ体は、活性本体の十分な生物学的利用率を示し、良好なＰＫプロファイルを持つことが示された。

産業上の利用可能性

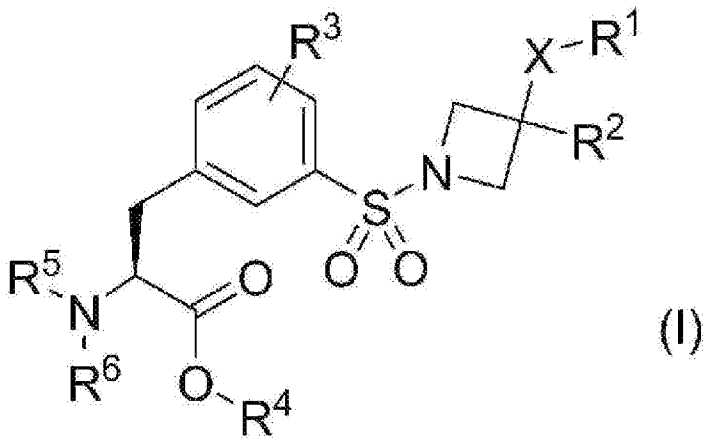
[0287] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防剤として有用である。このような疾患としては、免疫系が関わる疾患

、特に自己免疫疾患が挙げられる。また、このような免疫系が関わる疾患の具体例としては、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）；ＳＬＥによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；臓器移植に伴う拒絶反応；移植片対宿主病（GVHD）；ドライアイ；関節リウマチ；クローン病；乾癬；皮膚筋炎；アトピー性皮膚炎；全身性強皮症；Ｉ型糖尿病；等が挙げられる。好ましい疾患としては、ＳＬＥ；ＳＬＥによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬である。特に好ましくは、ＳＬＥ及びＳＬＥによる腎病変（ループス腎炎ともいう）などである。本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣによるＩＦＮ－αの産生を抑制することにより免疫細胞の機能を抑制し、上記の免疫系が関わる疾患の治療及び予防に効果を発揮する。

請求の範囲

[請求項1] 一般式（Ｉ）：

[化1]



(I)

［式中、

Ｘは、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキレン基、酸素原子、硫黄原子、式－ＮＨ－で表される基、式－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）－で表される基、または単結合を示し；

Ｒ^{1}は、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基、または、芳香族複素環基を示し

（ここで、該芳香族複素環は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から独立に選ばれる１～４個のヘテロ原子を環内に有する５～６員の芳香族複素環であり、

該フェニル基または芳香族複素環基は、下記置換基群ａから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよく）；

Ｒ^{2}は、水素原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基、または、芳香族複素環基を示し

（ここで、該芳香族複素環は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から独立に選ばれる１～４個のヘテロ原子を環内に有する５～６員の芳香族複素環であり、

該フェニル基または芳香族複素環基は、下記置換基群ｂから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよく）；

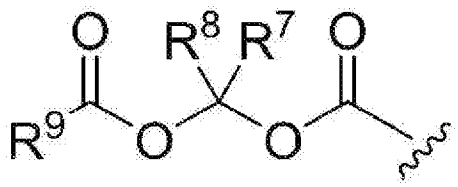
Ｒ[3]は、水素原子、またはハロゲン原子を示し；

Ｒ[4]は、水素原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基を示すか、または、Ｒ[5]もしくはＲ[6]と一緒になってＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基を示し

（ここで、該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン基は、下記置換基群ｃから独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよく）；

Ｒ[5]及びＲ[6]はそれぞれ独立に、水素原子、または、式Ａ：

[化2]



Ａ

で表される基を示し、ここで、

Ｒ[7]及びＲ[8]はそれぞれ独立に、水素原子、または、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基を示し；

Ｒ[9]は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基または複素環基を示し

（ここで、該複素環は、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれる1～４個のヘテロ原子を環内に有する飽和もしくは不飽和の５～６員の複素環を示し、

該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル基、フェニル基または複素環基は、下記置換基群ｃから独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよい）；

置換基群ａ：ハロゲン原子、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、シアノ基、カルバモイ

ル基、重水素原子、フェニル基（該フェニル基は、C_1－C_6アルキル基およびハロゲン原子からなる群から独立に選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい）；

置換基群ｂ：ハロゲン原子、および重水素原子；

置換基群ｃ：ハロゲン原子、C_1－C_6アルキルオキシ基、C_3－C_6シクロアルキルオキシ基、１～３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_6アルキルオキシ基、水酸基、C_1－C_7アシル基、アミノ基、モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ－（C_1－C_6アルキル）アミノ基、モルホリノ基、シアノ基、カルバモイル基、モノ－C_1－C_6アルキルカルバモイル基、ジ－（C_1－C_6アルキル）カルバモイル基、フェニル基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）］で表される化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項2] 前記一般式（Ｉ）において、Ｘが、C_1－C_3アルキレン基、酸素原子または単結合を示す、請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項3] 前記一般式（Ｉ）において、R^1が、C_3－C_6シクロアルキル基、フェニル基またはピリジル基を示す（ここで、該フェニル基及びピリジル基は、置換基群ａから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよい）請求項１または２に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項4] 前記一般式（Ｉ）において、R^2が、水素原子、C_1－C_6アルキル基、１～３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_6アルキル基、C_3－C_6シクロアルキル基、置換基群ｂから独立に選ばれる１～５個の置換基を有していてもよいフェニル基、非置換のピリジル基、または非置換のチアゾリル基を示す、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項5] 前記一般式（Ｉ）において、R^3が、水素原子を示す、請求項１～４

のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項6] 前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{4}が、水素原子または下記置換基群ｃ１から独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよいＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基を示すか、または、Ｒ^{5}もしくはＲ^{6}と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンもしくはイソプロピルメチレン基を示す、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

置換基群ｃ１：水酸基、モノ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルアミノ基、ジ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ基、モルホリノ基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）

[請求項7] 前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはＲ^{5}及びＲ^{6}の両方が水素原子である請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項8] 前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはＲ^{5}及びＲ^{6}の両方が水素原子であって、該式Ａ中のＲ^{7}及びＲ^{8}のいずれか一方が水素原子であり、他方がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基である請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項9] 前記一般式（Ｉ）において、Ｒ^{5}及びＲ^{6}のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはＲ^{5}及びＲ^{6}の両方が水素原子であって、該式Ａ中のＲ^{9}がＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基、４－オキサニル基、または３－オキサニル基を示す請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項10] 前記一般式（Ｉ）において、

Ｘが、酸素原子を示し；

R^1が、置換基群ａ１から独立に選ばれる１～２個の置換基を有していてもよいフェニル基を示し

置換基群ａ１：ハロゲン原子、C_1－C_6アルキル基および１～３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_6アルキル基；

R^2が、１～２個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を示し；

R^3が、水素原子を示し；

R^4が、水素原子を示し；

R^5及びR^6のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか、またはR^5及びR^6の両方が水素原子である

（ここで、該式Ａ中のR^7及びR^8のいずれか一方が水素原子を示し、他方がC_1－C_3アルキル基を示し、R^9がC_1－C_6アルキル基を示す）

請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項11] 前記一般式（Ｉ）において、

Ｘが、酸素原子を示し；

R^1が、３－フルオロフェニル基を示し；

R^2が、非置換のフェニル基を示し；

R^3が、水素原子を示し；

R^4が、水素原子または下記置換基群ｃ１から独立に選ばれる置換基を１～３個有していてもよいC_1－C_6アルキル基を示すか、または、R^5もしくはR^6と一緒になってメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレンもしくはイソプロピルメチレン基を示し

置換基群ｃ１：水酸基、モノ－C_1－C_6アルキルアミノ基、ジ－（C_1－C_6アルキル）アミノ基、モルホリノ基、および、メドキソミル基（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル基）；

R^5及びR^6のいずれか一方が水素原子であって他方が式Ａであるか

、またはR^5及びR^6の両方が水素原子である

（ここで、該式Ａ中のR^7及びR^8のいずれか一方が水素原子を示し、他方がC_1－C_6アルキル基を示し、R^9がC_1－C_6アルキル基、C_3－C_6シクロアルキル基、４－オキサニル基、または３－オキサニル基を示す）

請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項12] 化合物が下記群から選ばれるいずれかである請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）

アミノ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；
（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－（４－フルオロフェニル）アゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－２－（（（（Ｓ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸；

（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（

Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸；および
（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸。

[請求項13] 化合物が（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項14] 化合物が（Ｓ）－２－アミノ－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項15] 化合物が（２Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項16] 化合物が（Ｓ）－２－（（（（Ｒ）－１－アセトキシエトキシ）カルボニル）アミノ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項17] 化合物が（Ｓ）－３－（３－（（３－（３－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（ピバロイルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許

容される塩。

[請求項18] 化合物が（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｓ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項19] 化合物が（Ｓ）－３－（３－（（３－（４－フルオロフェノキシ）－３－フェニルアゼチジン－１－イル）スルホニル）フェニル）－２－（（（（Ｒ）－１－（イソブチリルオキシ）エトキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸である請求項１に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項20] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む医薬。

[請求項21] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む活性化Ｔ細胞の増殖抑制剤。

[請求項22] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含むインターフェロンα産生抑制剤。

[請求項23] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む、活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣ（ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ）によるインターフェロンαの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防剤。

[請求項24] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を患者に投与することからなる活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣ（ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ　ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ　ｃｅｌｌ）によるインターフェロンαの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防方法。

[請求項25] 活性化Ｔ細胞の増殖を抑制する、または活性化したｐＤＣ（ｐｌａｓｍａｃｙｔｏｉｄ ｄｅｎｄｒｉｔｉｃ ｃｅｌｌ）によるインターフェロンαの産生を抑制することで症状が予防、改善または軽減される疾患の治療または予防に用いるための請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項26] 前記疾患が自己免疫疾患である請求項２３に記載の治療または予防剤。

[請求項27] 前記疾患が自己免疫疾患である請求項２４に記載の治療または予防方法。

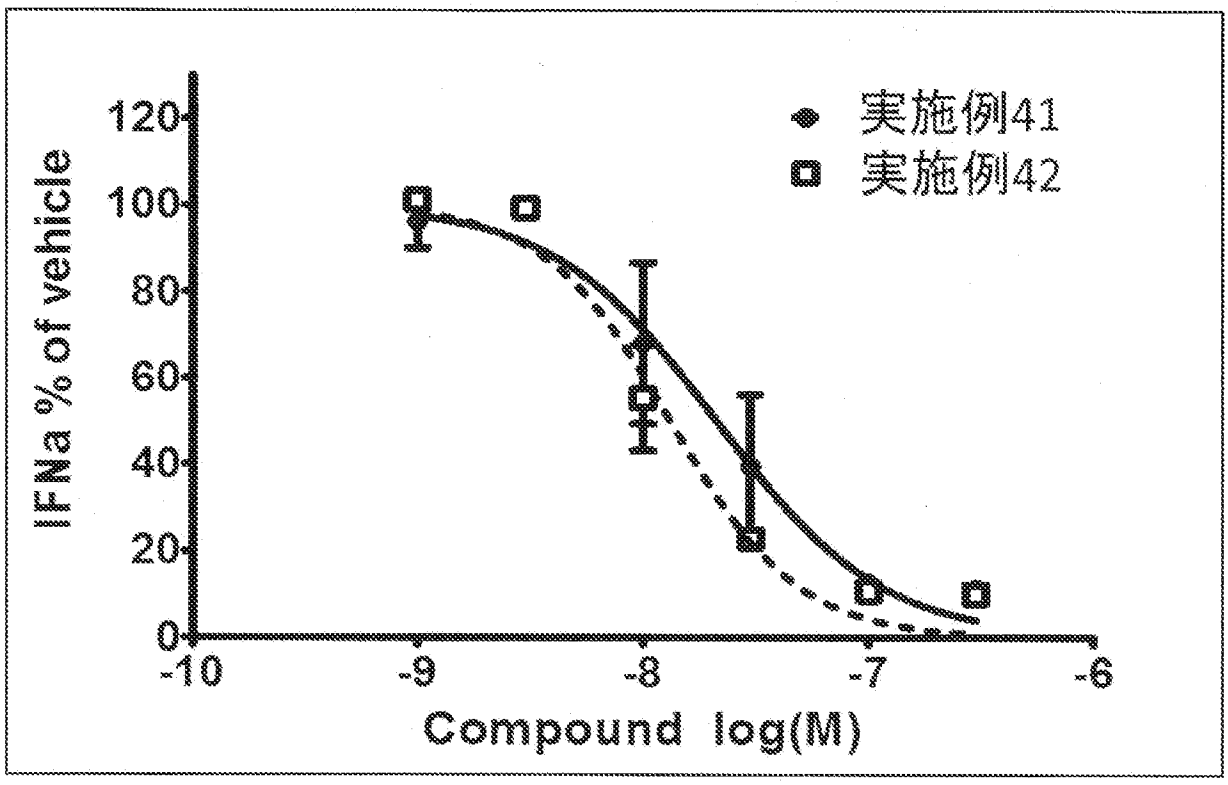
[請求項28] 前記疾患が自己免疫疾患である請求項２５に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[請求項29] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を含む全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデスによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬の治療または予防剤。

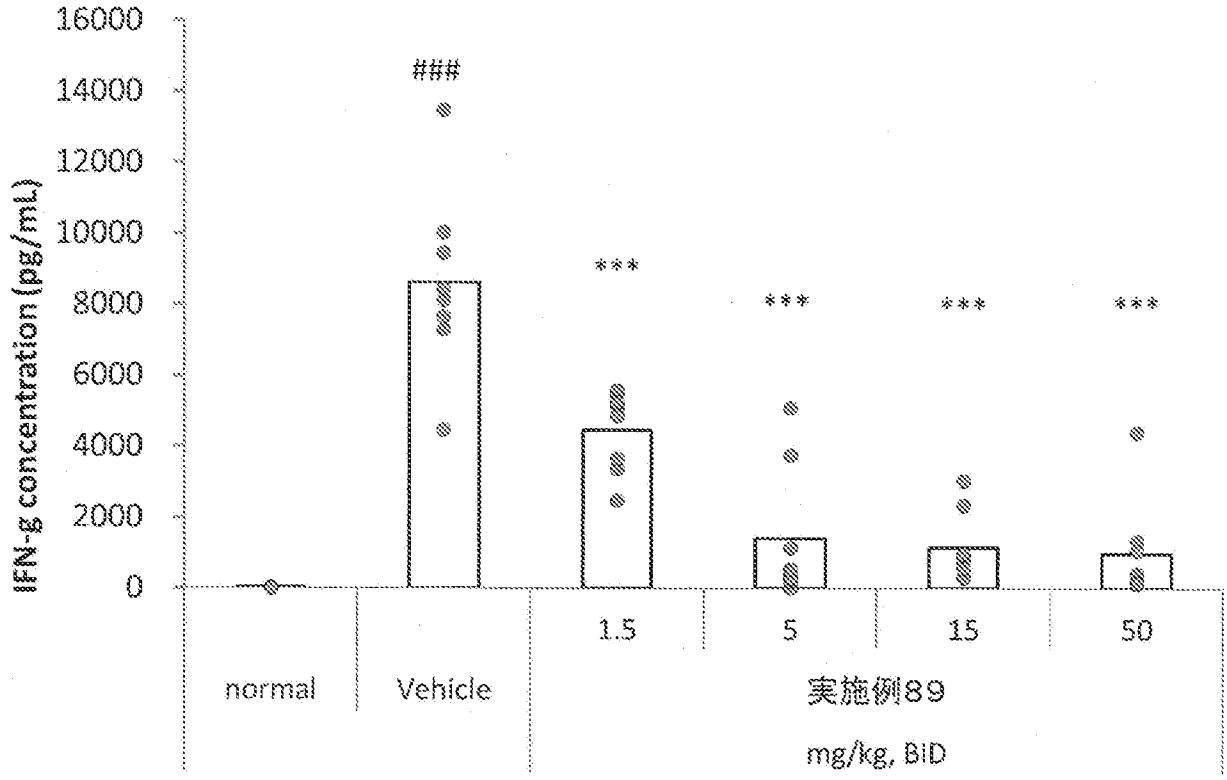
[請求項30] 請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩を患者に投与することからなる全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデスによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬の治療または予防方法。

[請求項31] 全身性エリテマトーデス；全身性エリテマトーデスによる腎病変、中枢神経の障害、肺の障害もしくは血管炎；多発性筋炎；潰瘍性大腸炎；シェーグレン症候群；移植片対宿主病（GVHD）または乾癬の治療または予防に用いるための請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

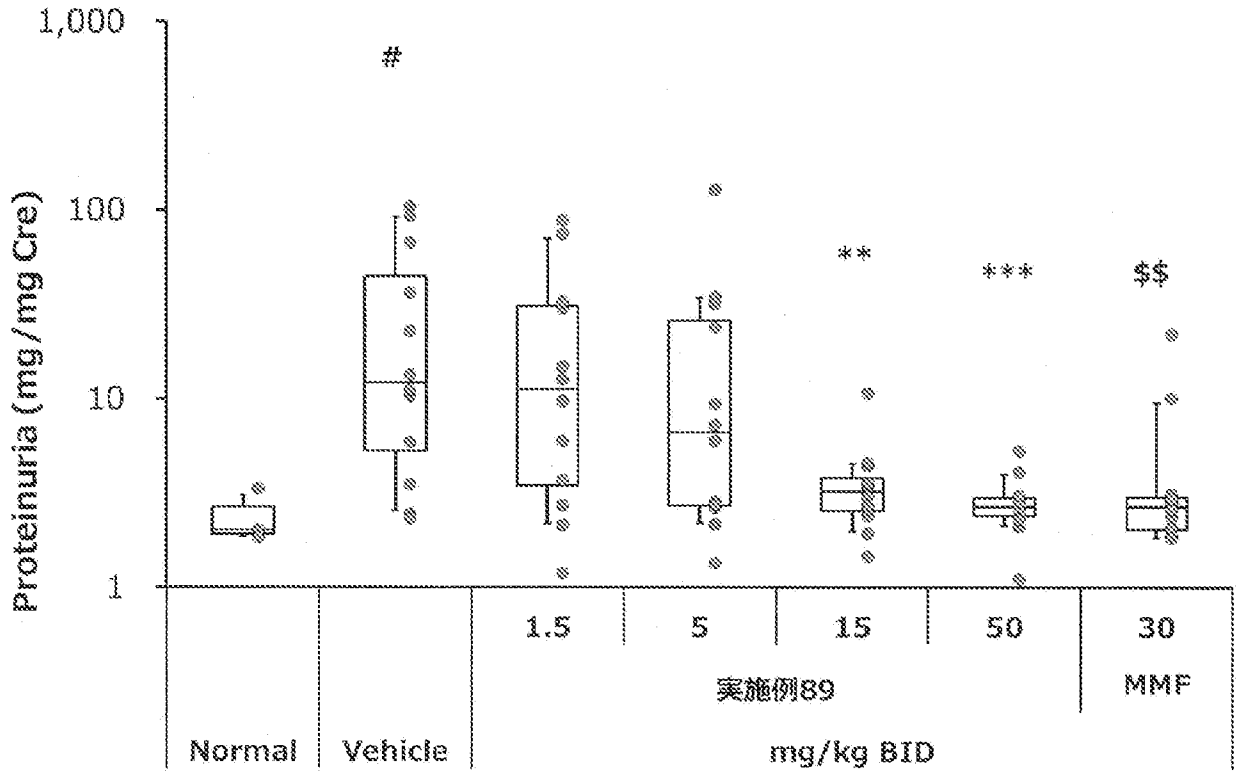
[図1]


実施例41
実施例42
IFNa % of vehicle
120
100
80
60
40
20
0
-10
-9
-8
-7
-6
Compound log(M)

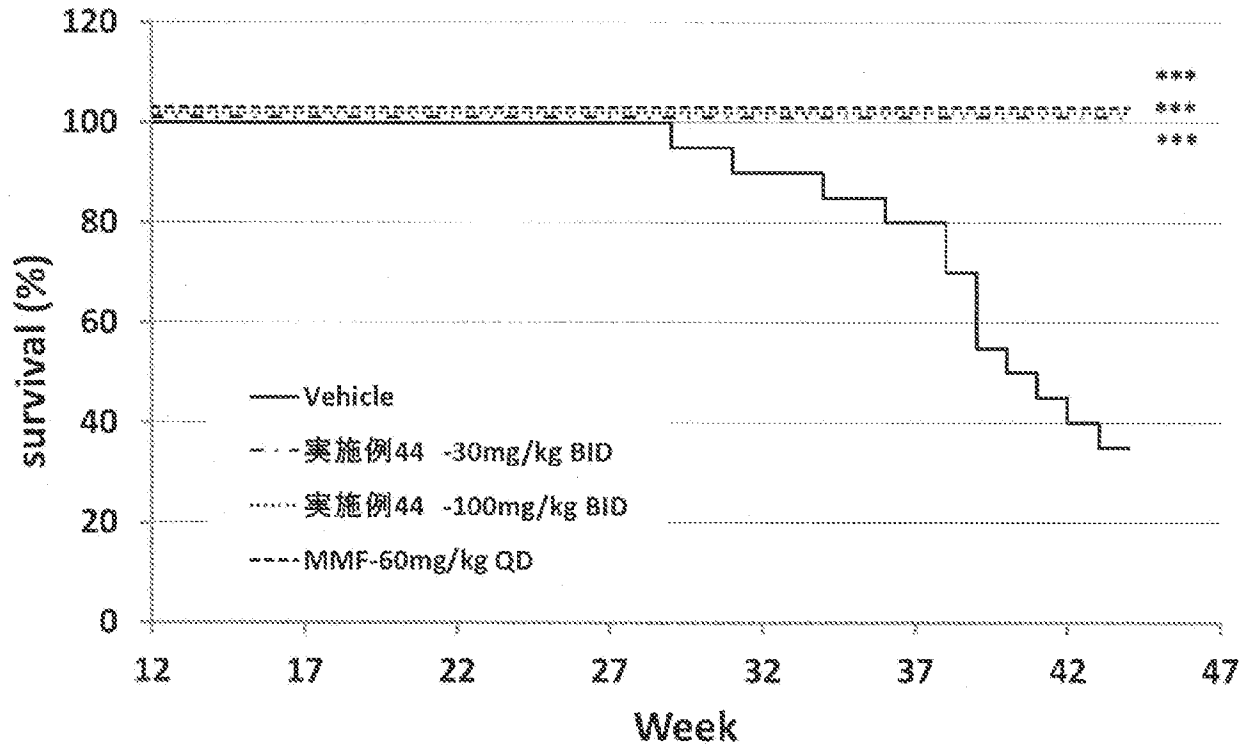
[図2]


IFN-g concentration (pg/mL)
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
###
***
***
***
***
normal
Vehicle
1.5
5
15
50
実施例89
mg/kg, BID

[図3]


1,000
100
10
1
Proteinuria (mg/mg Cre)
#
**
***
$$
Normal
Vehicle
1.5
5
15
50
30
実施例89
MMF
mg/kg BID

[図4]


120
100
80
60
40
20
0
survival (%)
***
***
***
Vehicle
実施例44 -30mg/kg BID
実施例44 -100mg/kg BID
MMF-60mg/kg QD
12
17
22
27
32
37
42
47
Week

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/022435

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. C07D205/04(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. C07D205/04, A61K31/397, A61P37/02, C07D401/04, C07D405/12, C07D413/12, C07D417/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2019
Registered utility model specifications of Japan 1996-2019
Published registered utility model applications of Japan 1994-2019

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-535003 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 10 November 2016 & WO 2015/057659 A1 & US 2015/0105370 A1 & TW 201602100 A & RU 2016118619 A & PE 6082016 A & MX 2016004632 A & MD 20160052 A & MA 39034 A & KR 10-2016-0068949 A & IL 245131 A & HK 1223092 A & EP 3057964 A1 & CN 106414432 A & CA 2927510 A & AU 2014334554 A	1-31
A	JP 2015-523981 A (EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD.) 20 August 2015 & US 2013/0324547 A1 & WO 2013/181579 A2 & EP 2855476 A2 & TW 201402575 A & CA 2874445 A & AU 2013267204 A & IL 235986 A & KR 10-2015-0016366 A & AR 91236 A & CN 104507939 A & PE 2202015 A & MX 2014014497 A & HK 1203498 A & RU 2014154397 A & NZ 703459 A	1-31
A	JP 2009-114108 A (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 28 May 2009 (Family: none)	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 August 2019 (19.08.2019)	27 August 2019 (27.08.2019)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０２２４３５

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D205/04(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, C07D401/04(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i, C07D417/04(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D205/04, A61K31/397, A61P37/02, C07D401/04, C07D405/12, C07D413/12, C07D417/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2016-535003 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2016.11.10, & WO 2015/057659 A1 & US 2015/0105370 A1 & TW 201602100 A & RU 2016118619 A & PE 6082016 A & MX 2016004632 A & MD 20160052 A & MA 39034 A & KR 10-2016-0068949 A & IL 245131 A & HK 1223092 A & EP 3057964 A1 & CN 106414432 A & CA 2927510 A & AU 2014334554 A	1-31

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１９．０８．２０１９	２７．０８．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　５８０９
伊佐地　公美
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	JP 2015-523981 A (エーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社) 2015.08.20, & US 2013/0324547 A1 & WO 2013/181579 A2 & EP 2855476 A2 & TW 201402575 A & CA 2874445 A & AU 2013267204 A & IL 235986 A & KR 10-2015-0016366 A & AR 91236 A & CN 104507939 A & PE 2202015 A & MX 2014014497 A & HK 1203498 A & RU 2014154397 A & NZ 703459 A	1-31
A	JP 2009-114108 A (第一三共株式会社) 2009.05.28, (ファミリーなし)	1-31