

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2007年11月15日 (15.11.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/129473 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 205/04 (2006.01)	A61P 7/06 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)	A61P 11/02 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)	A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)	A61P 13/12 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)	A61P 17/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)	A61P 17/04 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01)	A61P 17/06 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 19/02 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01)	A61P 19/04 (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)	A61P 21/00 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/000490

(22) 国際出願日: 2007年5月9日 (09.05.2007)

(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2006-130425 2006年5月9日 (09.05.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 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; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 町永 信雄 (MACHINAGA, Nobuo) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江

戸川区北葛西1丁目16番13号第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 吉野 利治 (YOSHINO, Toshiharu) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号第一三共株式会社内 Tokyo (JP). 鈴木 貴 (SUZUKI, Takashi) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).

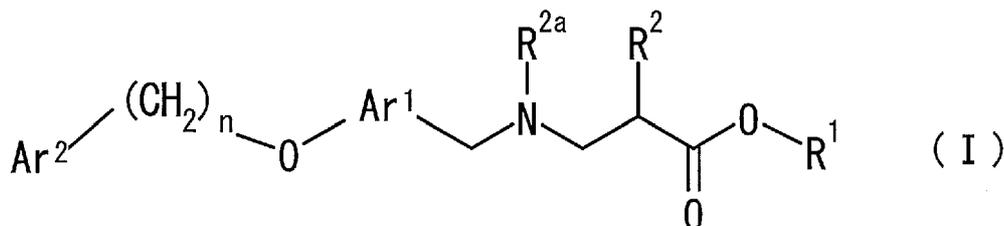
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: BICYCLIC ARYL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 二環性アリアル誘導体



(57) Abstract: The object is to provide a novel compound which has an S1P receptor agonist activity, can fully act as an immunosuppressant, has few adverse side-effects, and can be administered through the oral route. Disclosed is an S1P receptor agonist comprising a compound represented by the general formula (I), a salt thereof, or a solvate of the compound or the salt as an active ingredient. (I) wherein n represents 1, 2, 3 or 4; R¹ represents a hydrogen atom or a C1-C6 alkyl group; R² and R^{2a} independently represent a hydrogen atom or a C1-C6 alkyl group, or R² and R^{2a} may together form a methylene group or an ethylene group; Ar¹ represents a bivalent group derived from naphthalene, 1H-indole, 1H-pyrrolopyridine or benzofuran; and Ar² represents a phenyl group which may have a substituent, a thienyl group which may have a substituent, an 1H-pyrazolyl group which may have a substituent or the like.

[続葉有]

WO 2007/129473 A1



(51) 国際特許分類 [続葉有]:

A61P 21/04 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
 A61P 25/00 (2006.01) C07D 403/06 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01) C07D 403/12 (2006.01)
 A61P 27/14 (2006.01) C07D 409/12 (2006.01)
 A61P 29/00 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01)
 A61P 37/06 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
 A61P 37/08 (2006.01)

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

添付公開書類:

— 国際調査報告書

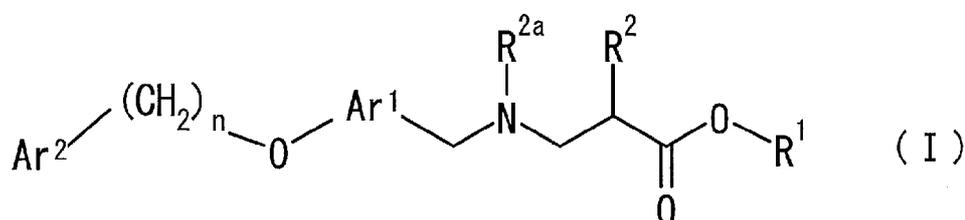
(57) 要約:

S 1 P 受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤としての優れた効果を発揮し、かつ副作用が少なく経口投与が可能な新規な化合物を提供する。

下記の一般式 (I)

[式中、nは1、2、3又は4を示し；R¹は水素原子又はC 1～C 6アルキル基を示し；R²及びR^{2a}は、それぞれ独立して水素原子又はC 1～C 6アルキル基であるか、或いはR²とR^{2a}が一体化してメチレン基又はエチレン基を形成してもよいことを示し；Ar¹は、ナフタレン、1H-インドール、1H-ピロロピリジン又はベンゾフランから誘導される2価の基を示し；Ar²は、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよい1H-ピラゾリル基等を示す。]

で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS 1 P受容体アゴニスト。



明 細 書

二環性アリール誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、スフィンゴシン-1-リン酸受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤として用いることができる二環性アリール誘導体化合物及びこれらを含む医薬に関する。

背景技術

[0002] スフィンゴシン-1-リン酸（以下、S1Pと略す。）の受容体は、G蛋白関連型受容体であるEndothelial Differentiation Gene (EDG) ファミリーに属し、S1P1、S1P2、S1P3、S1P4及びS1P5の5種類のサブタイプからなり、それぞれEDG-1、EDG-5、EDG-3、EDG-6及びEDG-8とも呼ばれている。

[0003] スフィンゴシン類似構造を持つFTY720 [2-アミノ-2-[2-(4-オクチルフェニル)エチル]-1,3-プロパンジオール 塩酸塩] は、免疫抑制作用を有することが知られていた（特許文献1）。FTY720は*in vitro*ではIL-2等のサイトカインの産生を抑制する作用を示さず、既存の免疫抑制剤であるFK506やサイクロスポリンとは異なる作用機作で免疫抑制作用を示すと考えられていた。最近になって、FTY720は生体内でリン酸化され、S1P受容体アゴニストとして作用し、血中のリンパ球減少作用を誘導することにより免疫抑制作用を示すことが明らかとなった（非特許文献1）。FTY720は、臓器移植の拒絶反応及び多発性硬化症を対象として臨床試験が行なわれているが、副作用として徐脈が起きることが報告されている。（非特許文献2）。そこでかかる問題点を克服し、かつ高い効果を示す新しい免疫抑制剤の開発が望まれている。

[0004] また、S1P1 (EDG-1) 受容体アゴニスト作用を有するN-(ベンジルメチル)アゼチジン-3-カルボン酸誘導体、N-(ベンゾフラニルメ

チル) アミノプロピオン酸誘導体及びS 1 P 4 (EDG-6) 受容体結合能を有するN-(インドリルメチル) アミノプロピオン酸誘導体が、免疫抑制作用を発現することが開示されているが(特許文献2~4)、優れた効果を発揮し、副作用が少なく、経口投与可能で、かつ作用の持続性に優れた新規な低分子S 1 P 受容体アゴニスト化合物が望まれている。

特許文献1: 国際公開第94/008943号パンフレット

特許文献2: 国際公開第2003/062252号パンフレット

特許文献3: 国際公開第2005/000833号パンフレット

特許文献4: 国際公開第2005/020882号パンフレット

非特許文献1: Science, 296, 346-349 (2002)

非特許文献2: Journal of the American Society of Nephrology, 13 (4), 1073-1083 (2002)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、S 1 P 受容体アゴニスト活性を有し、免疫抑制剤として優れた効果を発揮し、かつ副作用が少なく経口投与が可能な新規な化合物を提供することを目的とする。

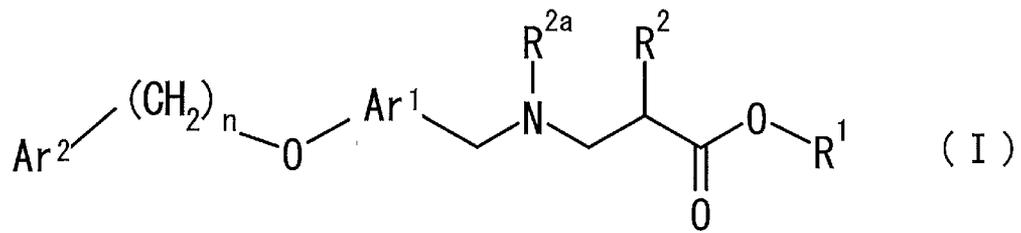
課題を解決するための手段

[0006] 本発明者らは上記の課題を解決するため、鋭意研究を行なった結果、従来の化合物とは異なる二環性アリアル構造を有する新規な化合物が、S 1 P 受容体アゴニスト活性を有し、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与で持続的にマウス末梢血中リンパ球数を減少させ、徐脈等の副作用の少ない免疫抑制剤として用いることができることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] すなわち本発明は、下記の一般式 (I)

[0008]

[化1]



[0009] [式中、

n は1、2、3又は4を示し、

R^1 は、水素原子又はC1～C6アルキル基を示し；

R^2 及び R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子又はC1～C6アルキル基であるか、或いは R^2 と R^{2a} が一体化してメチレン基又はエチレン基を形成してもよいことを示し；

Ar^1 は、ナフタレン、1H-インドール、1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン、1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン、1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン又はベンゾフランから誘導される2価の基（これらの基は、それぞれ独立してハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、C1～C6アルコキシ基及びハロゲノC1～C6アルコキシ基からなる群より選ばれる1～3個の基を置換基として有していてもよい。）を示し；

Ar^2 は、フェニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、1H-ピラゾリル基又は1H-[1, 2, 4]トリアゾリル基（これらの基は、それぞれ独立してハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲノC1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ

基及びフェニル基 [このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C 1～C 6アルキル基、C 3～C 6シクロアルキル基、ハロゲン C 3～C 6シクロアルキル基、(C 3～C 6シクロアルキル)メチル基、C 1～C 6アルコキシ基、C 3～C 6シクロアルキルオキシ基及び(C 3～C 6シクロアルキル)メチルオキシ基からなる群より選ばれる 1又は2個の基を置換基として有していてもよい。] からなる群より選ばれる 1～3個の基を置換基として有していてもよいことを示す。] を示す。]

で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を提供するものである。

また、本発明は、上記化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬；S 1 P受容体アゴニスト；免疫抑制剤；移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、及び／又はアレルギー性疾患の治療剤及び／又は予防剤を提供するものである。

更に、本発明は、上記化合物、その塩又はそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質及びステロイド薬から選ばれる 1種又は2種以上を組み合わせる医薬を提供するものである。

また、本発明は、上記化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供するものである。

更に、本発明は、上記化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とするS 1 P受容体が関与する疾患の予防及び／又は治療方法を提供するものである。

発明の効果

[0010] 本発明で提供される二環性アリール誘導体、その塩及びそれらの溶媒和物は、S 1 P受容体アゴニスト活性を有し、また、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を持続的に減少させるため、免疫抑制剤等の医薬の有効成分として有用であり、例えば、哺乳動物、特にヒトにおける移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患の治療剤及び／又は予防剤の有効成分として有用である。また、経口投与で

マウス末梢血中リンパ球数を減少させたことから、これらの医薬は、経口投与が可能と考えられる。更に、これらの医薬は、他のS1P受容体アゴニストで見られる徐脈等の副作用の少ないものである。

発明を実施するための最良の形態

[0011] 以下に、本明細書中の置換基について説明する。

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が挙げられる。

「C1～C6アルキル基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状の飽和炭化水素基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基及びn-ヘキシル基等が挙げられる。

「ハロゲノC1～C6アルキル基」としては、ハロゲン原子を置換基として有する前記C1～C6アルキル基を示し、ハロゲン原子の数は1個であっても2個以上であってもよく、2個以上である場合の各ハロゲン原子の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、クロロメチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、2-クロロエチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル基及びペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

[0012] 「C1～C6アルコキシ基」としては、炭素数1～6の直鎖状又は分岐鎖状のアルキルオキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブチルオキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基及びn-ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基」としては、C1～C6アルコキシ基を置換基として有する前記C1～C6アルキル基を示す。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等が挙げられる。

「ハロゲン C 1～C 6 アルコキシ基」としては、ハロゲン原子を置換基として有する前記 C 1～C 6 アルコキシ基を示し、ハロゲン原子の数は 1 個であっても 2 個以上であってもよく、2 個以上である場合の各ハロゲン原子の種類は同じであってもよいし、異なってもよい。例えば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基等を挙げることができる。

[0013] 「C 3～C 6 シクロアルキル基」としては、3～6 員の飽和炭化水素環からなる基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

「(C 3～C 6 シクロアルキル) メチル基」としては、前記の C 3～C 6 シクロアルキル基を置換基として有するメチル基を示し、(シクロプロピル) メチル基、(シクロブチル) メチル基、(シクロペンチル) メチル基及び(シクロヘキシル) メチル基が挙げられる。

「ハロゲン C 3～C 6 シクロアルキル基」としては、ハロゲン原子を置換基として有する前記 C 3～C 6 シクロアルキル基を示し、2-フルオロシクロプロピル基、2, 2-ジフルオロシクロプロピル基、3-フルオロシクロブチル基、3, 3-ジフルオロシクロブチル基、4-フルオロシクロヘキシル基及び 4, 4-ジフルオロシクロヘキシル基が挙げられる。

[0014] 「C 3～C 6 シクロアルキルオキシ基」としては、3～6 員のシクロアルキルオキシ基を示し、例えばシクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基及びシクロヘキシルオキシ基が挙げられる。

「(C 3～C 6 シクロアルキル) メチルオキシ基」としては、前記の C 3～C 6 シクロアルキル基を置換基として有するメトキシ基を示し、(シクロプロピル) メチルオキシ基、(シクロブチル) メチルオキシ基、(シクロペンチル) メチルオキシ基及び(シクロヘキシル) メチルオキシ基が挙げられる。

[0015] 一般式 (I) における n は、1、2、3 又は 4 を示し、1 が好ましい。

一般式 (I) における R^1 は、水素原子又は C 1 ~ C 6 アルキル基を示し、水素原子、メチル基、エチル基及び *tert*-ブチル基が好ましい。

[0016] R^2 及び R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子又は C 1 ~ C 6 アルキル基であるか、或いは R^2 と R^{2a} が一体化してメチレン基又はエチレン基を形成してもよいことを示す。

R^2 及び R^{2a} は、それぞれ独立して水素原子、メチル基又はエチル基であるか、一体化してメチレン基又はエチレン基を形成するのが好ましく、 R^2 及び R^{2a} が、ともに水素原子であるか、一体化してメチレン基を形成するのがより好ましい。

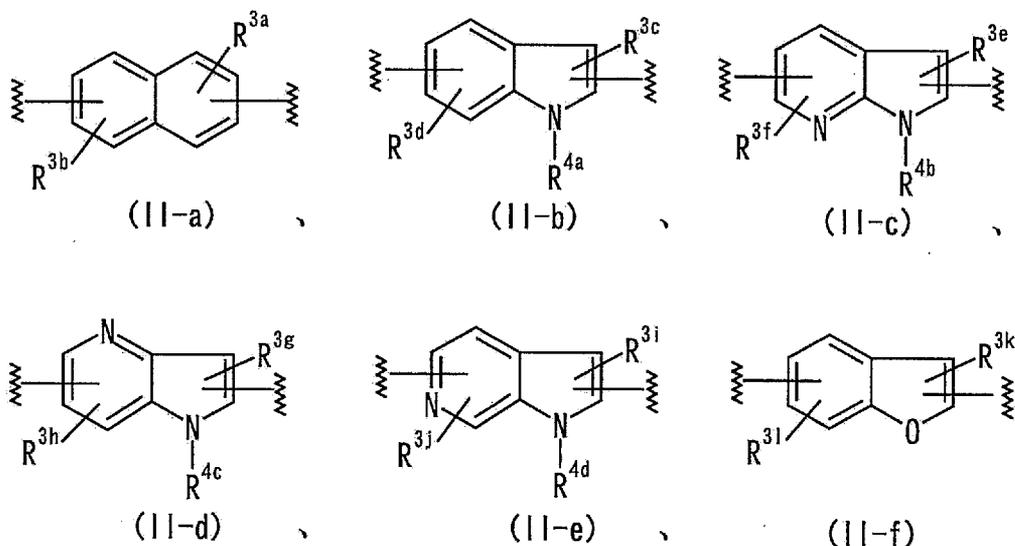
[0017] Ar^1 は、ナフタレン、1H-インドール、1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン、1H-ピロロ [3, 2-b] ピリジン、1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン又はベンゾフランから誘導される2価の基（これらの基は、それぞれ独立してハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C 1 ~ C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 ~ C 6 アルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、ハロゲノ C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基及びハロゲノ C 1 ~ C 6 アルコキシ基からなる群より選ばれる1~3個の基を置換基として有していてもよい。）を示す。

[0018] Ar^2 は、フェニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、1H-ピラゾリル基又は1H- [1, 2, 4] トリアゾリル基 [これらの基は、それぞれ独立してハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C 1 ~ C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 ~ C 6 アルキル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ C 1 ~ C 6 アルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、ハロゲノ C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) メチル基、C 1 ~ C 6 アルコキシ基、ハロゲノ C 1 ~ C 6 アルコキシ基、C 3 ~ C 6 シクロアルキルオキシ基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) メチルオキシ基及びフェニル基 [このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C 1 ~ C 6 アルキル基、C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、ハロゲノ C 3 ~ C 6 シクロアルキル基、(C 3 ~ C 6 シクロアルキル) メチル基、C 1 ~ C

6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基及び（C3～C6シクロアルキル）メチルオキシ基からなる群より選ばれる1又は2個の基を置換基として有していてもよい。] からなる群より選ばれる1～3個の基を置換基として有していてもよいことを示す。] を示す。

[0019] Ar¹の好ましい具体例として、下記の式（II-a）～（II-f）

[0020] [化2]



[0021] [式中、

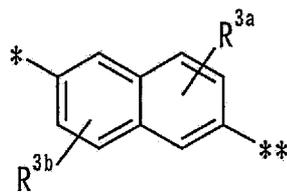
R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R³ⁱ、R^{3j}、R^{3k}及びR^{3l}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、ハロゲンC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲンC3～C6シクロアルキル基、C1～C6アルコキシ基又はハロゲンC1～C6アルコキシ基を示し；

R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}及びR^{4d}は、それぞれ独立して水素原子又はC1～C6アルキル基を示す。] で表される基を挙げることができる。

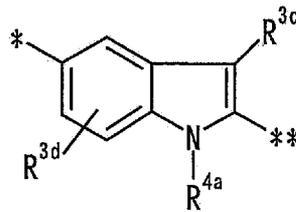
[0022] Ar¹は、これらの中で、式（II-a）、（II-b）、（II-c）及び（II-f）で表される基がより好ましい。

[0023] Ar¹は、下記の式（II-a-1）、（II-b-1）、（II-c-1）及び（II-f-1）

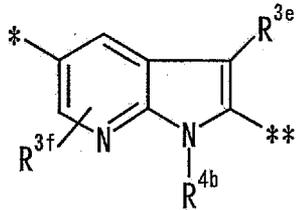
[0024] [化3]



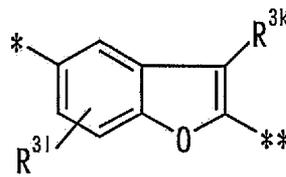
(II-a-1)



(II-b-1)



(II-c-1)



(II-f-1)

[0025] [式中、*は一般式(I)中の酸素原子との結合位置を示し、**は一般式(I)中のメチレンとの結合位置を示し；

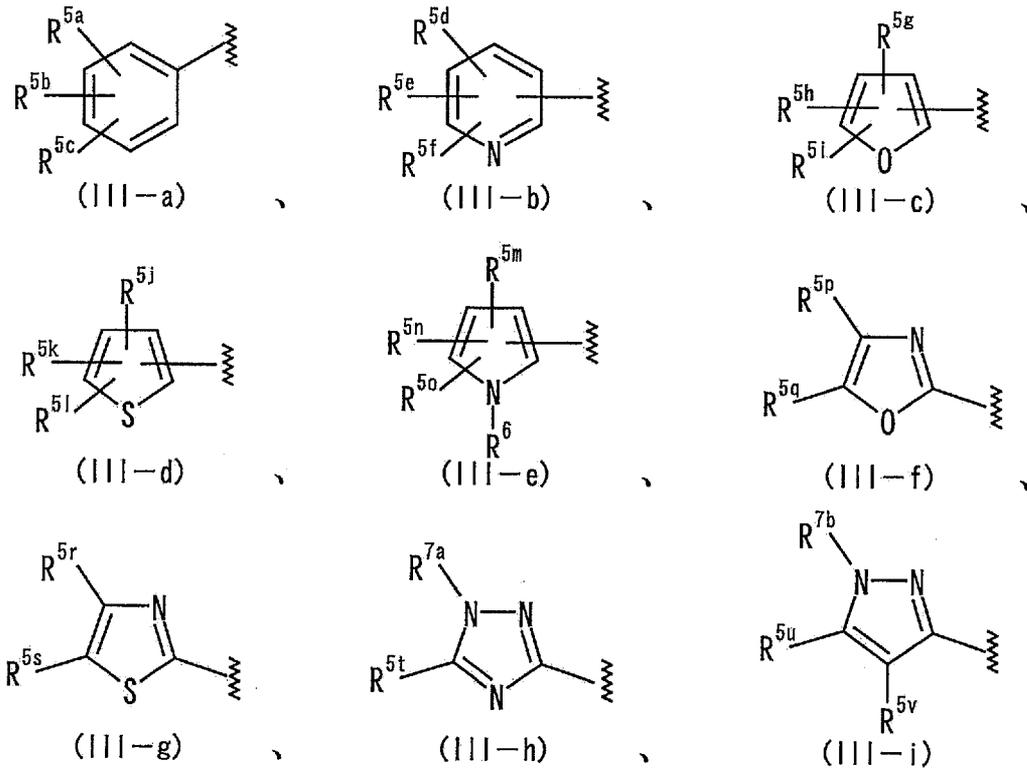
R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3k} 及び R^{3l} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C1~C6アルキル基、ハロゲノC1~C6アルキル基、C3~C6シクロアルキル基、ハロゲノC3~C6シクロアルキル基、C1~C6アルコキシ基又はハロゲノC1~C6アルコキシ基を示し；

R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して水素原子又はC1~C6アルキル基を示す。]で表される基がより好ましい。 Ar^1 は、更に式(II-a-1)、(II-b-1)、(II-c-1)又は(II-f-1)で表される基であって、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3k} 及び R^{3l} が水素原子であり、 R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して水素原子又はメチル基であるものが特に好ましい。

[0026] Ar^2 の好ましい具体例として、下記の式(III-a)~(III-i)

[0027]

[化4]



[0028] [式中、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 、 R^{5j} 、 R^{5k} 、 R^{5l} 、 R^{5m} 、 R^{5n} 、 R^{5o} 、 R^{5p} 、 R^{5q} 、 R^{5r} 、 R^{5s} 、 R^{5t} 、 R^{5u} 及び R^{5v} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲノC1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基又はフェニル基[このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基及び(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基からなる群より選ばれる1又は2個の基を置換基として有していても

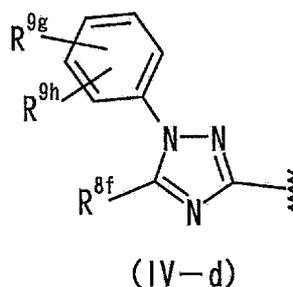
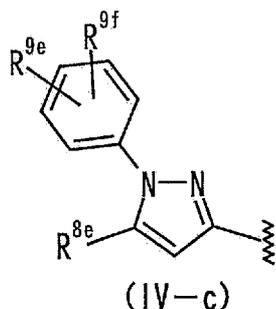
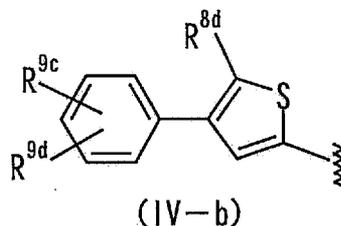
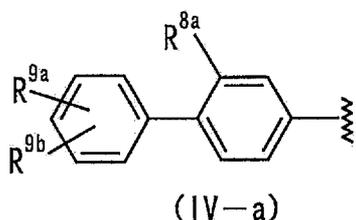
よい。]を示し；

R⁶は水素原子又はC 1～C 6アルキル基を示し；

R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立してC 1～C 6アルキル基、ハロゲンC 1～C 6アルキル基、C 1～C 6アルコキシC 1～C 6アルキル基、C 3～C 6シクロアルキル基、ハロゲンC 3～C 6シクロアルキル基、(C 3～C 6シクロアルキル)メチル基又はフェニル基[このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C 1～C 6アルキル基、C 3～C 6シクロアルキル基、ハロゲンC 3～C 6シクロアルキル基、(C 3～C 6シクロアルキル)メチル基、C 1～C 6アルコキシ基、C 3～C 6シクロアルキルオキシ基及び(C 3～C 6シクロアルキル)メチルオキシ基からなる群より選ばれる1又は2個の基を置換基として有していてもよい。]を示す。]で表される基を挙げることができる。

[0029] Ar²は、下記の式(IV-a)～(IV-d)

[0030] [化5]



[0031] [式中、

R^{8a}、R^{8d}、R^{8e}及びR^{8f}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C 1～C 6アルキル基、ハロゲンC 1～C 6アルキル基、C 1～C 6アルコキシC 1～C 6アルキル基、C 3～C 6シクロアルキ

ル基、ハロゲン C3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲン C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基又は(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基を示し；

R^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}、R^{9e}、R^{9f}、R^{9g}及びR^{9h}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲン C3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基又は(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基を示す。] で表される基がより好ましい。

[0032] Ar²は、式(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)又は(IV-d)で表される基であって、式(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)及び(IV-d)中のR^{8a}、R^{8d}、R^{8e}及びR^{8f}が、それぞれ独立してニトロ基、シアノ基、C1～C6アルキル基、ハロゲン C1～C6アルキル基及びC1～C6アルコキシC1～C6アルキル基からなる群より選ばれるいずれか1つの基であるものが好ましい。

[0033] R^{8a}、R^{8d}、R^{8e}及びR^{8f}は、それぞれ独立してシアノ基、ハロゲン C1～C6アルキル基及びC1～C6アルコキシC1～C6アルキル基からなる群より選ばれるいずれか1つの基であるのがより好ましく、ハロゲン C1～C6アルキル基がより好ましい。

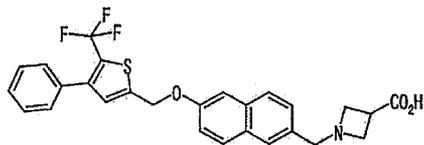
[0034] ハロゲン C1～C6アルキル基である場合のハロゲン原子はフッ素原子が好ましく、ハロゲン C1～C6アルキル基がトリフルオロメチル基であるものが特に好ましい。

[0035] 式(IV-a)～(IV-d)中のR^{9a}、R^{9b}、R^{9c}、R^{9d}、R^{9e}、R^{9f}、R^{9g}及びR^{9h}は水素原子が好ましい。

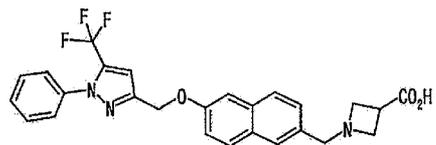
[0036] 一般式(I)中のR¹は水素原子が特に好ましい。

[0037] 本発明の好ましい化合物として具体的には、下記の式(V-1)～(V-73)

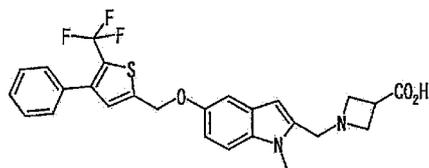
[0038] [化6]



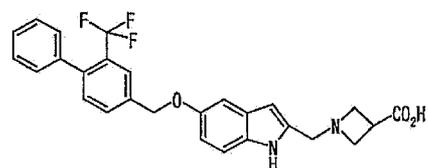
(V-1)



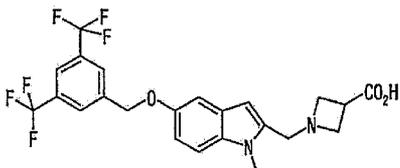
(V-2)



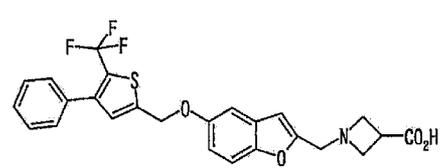
(V-3)



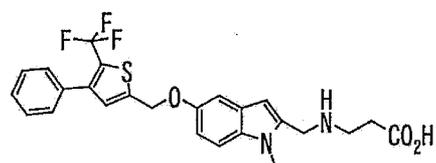
(V-4)



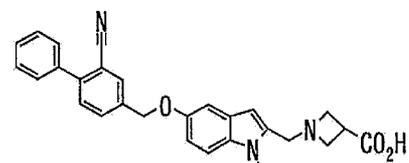
(V-5)



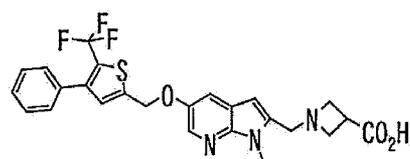
(V-6)



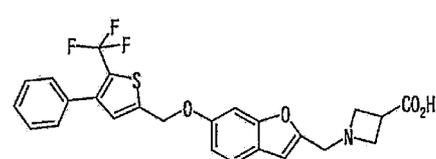
(V-7)



(V-8)



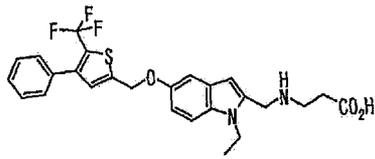
(V-9)



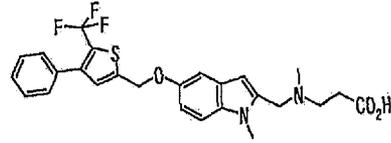
(V-10)

[0039]

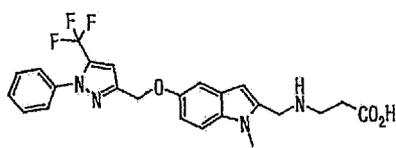
[化8]



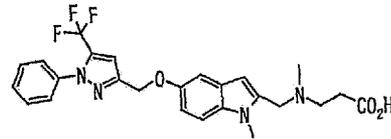
(V-21)



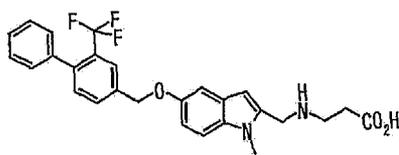
(V-22)



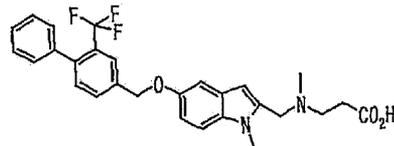
(V-23)



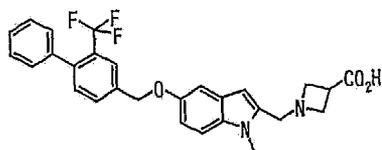
(V-24)



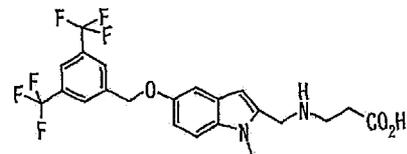
(V-25)



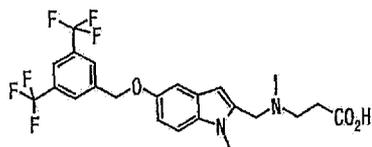
(V-26)



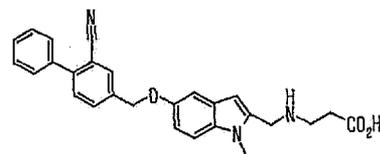
(V-27)



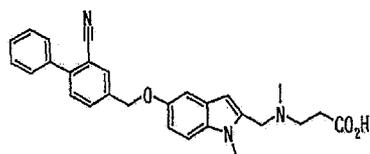
(V-28)



(V-29)



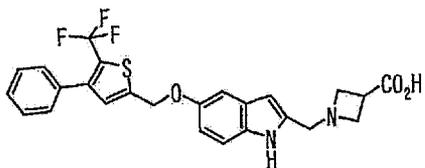
(V-30)



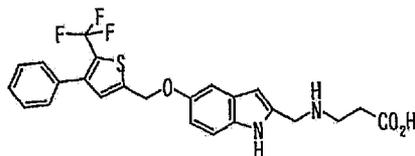
(V-31)

[0041]

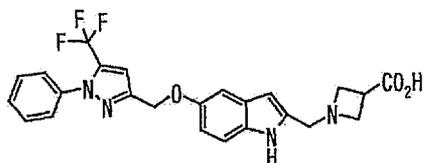
[化9]



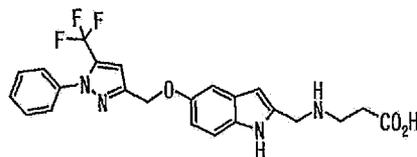
(V-32)



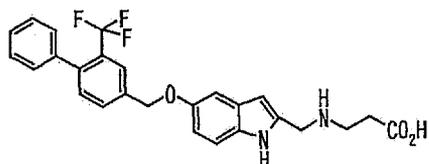
(V-33)



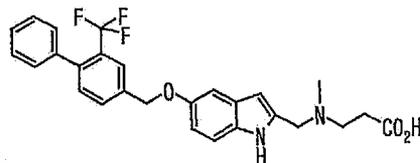
(V-34)



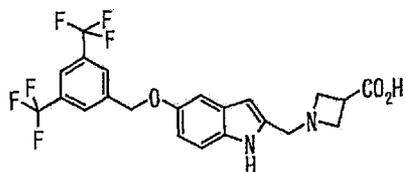
(V-35)



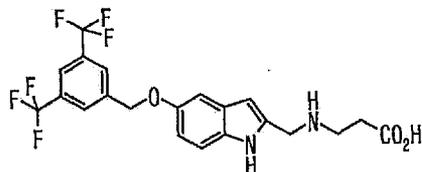
(V-36)



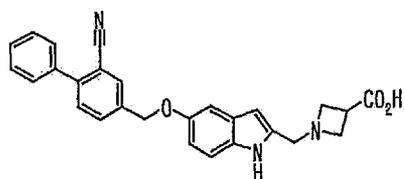
(V-37)



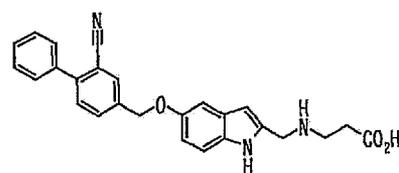
(V-38)



(V-39)



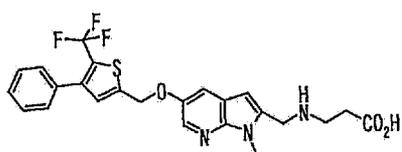
(V-40)



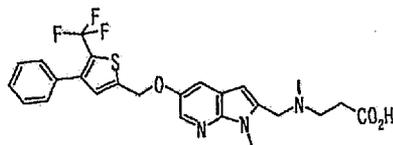
(V-41)

[0042]

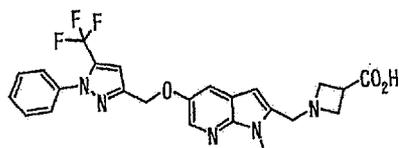
[化10]



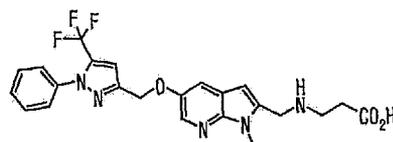
(V-42)



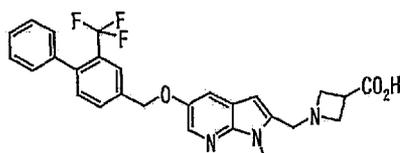
(V-43)



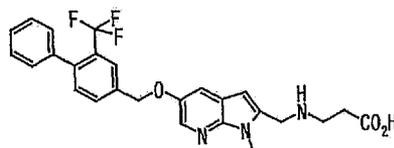
(V-44)



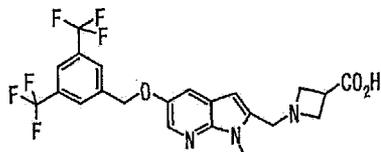
(V-45)



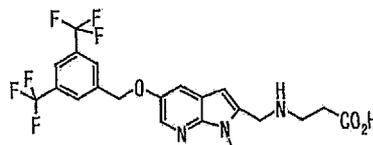
(V-46)



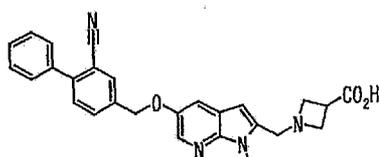
(V-47)



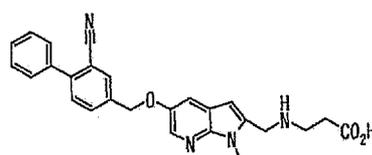
(V-48)



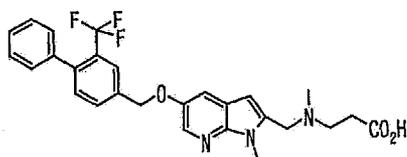
(V-49)



(V-50)

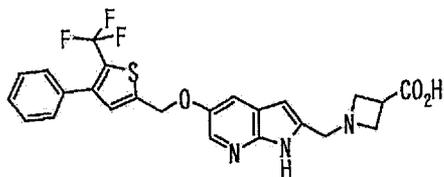


(V-51)

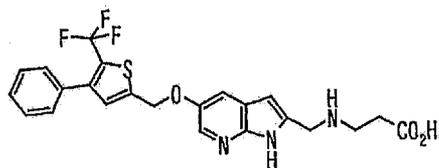


(V-52)

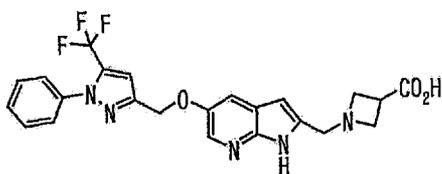
[化11]



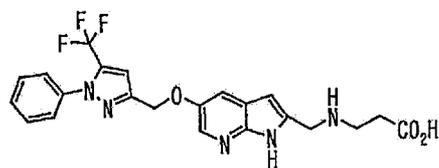
(V-53)



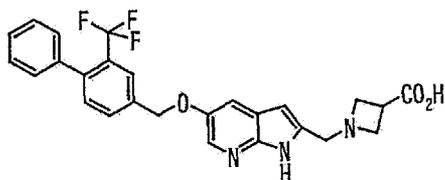
(V-54)



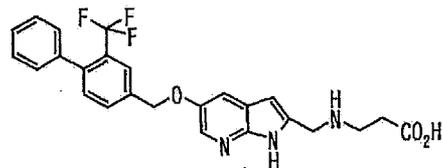
(V-55)



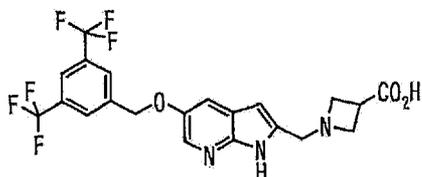
(V-56)



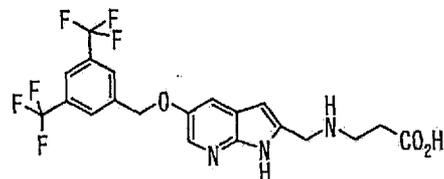
(V-57)



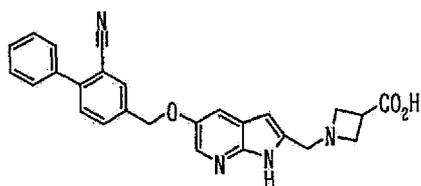
(V-58)



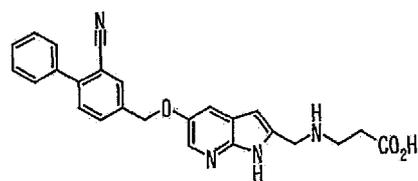
(V-59)



(V-60)



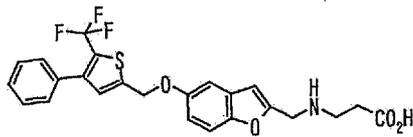
(V-61)



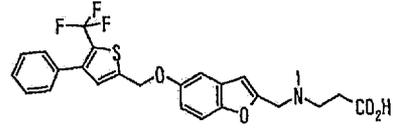
(V-62)

[0044]

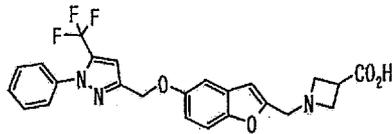
[化12]



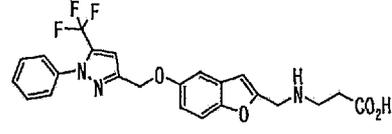
(V-63)



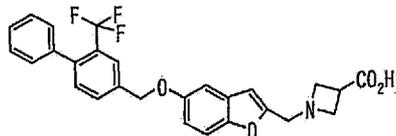
(V-64)



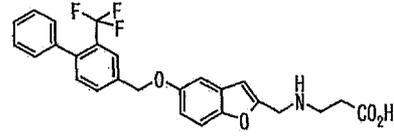
(V-65)



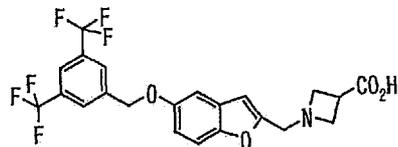
(V-66)



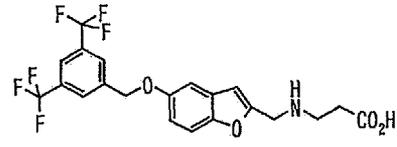
(V-67)



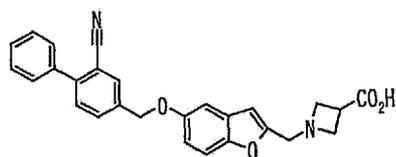
(V-68)



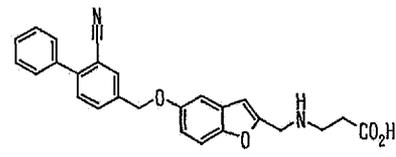
(V-69)



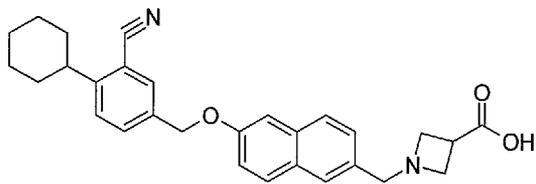
(V-70)



(V-71)



(V-72)



(V-73)

[0045] で表される化合物、そのC1~C6アルキル エステル、それらの塩又はそ

これらの溶媒和物を挙げるができる。

これらの中で、式 (V-1) ~ (V-10) 及び (V-73) の化合物、C1~C6アルキル エステル、それらの塩又はそれらの溶媒和物が特に好ましい。

[0046] 本発明の一般式 (I) で表される化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、所望により塩酸、硫酸、燐酸等の無機酸又はギ酸、酢酸、メタンカルボン酸等の有機酸を用い、生理学的に許容される塩とすることができる。また、一般式 (I) で表される本発明化合物が、カルボキシル基等の酸性基を有する場合、一般的に塩基付加塩を形成することが可能である。生理学的に許容される塩としては有機塩類又は無機塩類の何れでもよく、その好適な例として、例えばリチウム塩、ナトリウム塩若しくはカリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩若しくはカルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ピペラジン塩、ピペリジン塩、モルホリン塩、N, N' -ジメチルエチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩又はトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン塩等を挙げるができる。

[0047] 本発明の一般式 (I) で表される化合物、又はその塩は、遊離体若しくは溶媒和物として存在することもある。溶媒和物としては、医薬的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等を挙げることができる。一般式 (I) で表される本発明化合物中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよい。これら溶媒和物及びN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。

[0048] また、一般式 (I) で表される本発明化合物、又はその塩には、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体やd体、l体等の光学異性体等、各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての立体異性体及びいずれの比率のこれら立体異性体混合物をも包含するものである。

[0049] 本発明の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物は、プロドラッグとして存

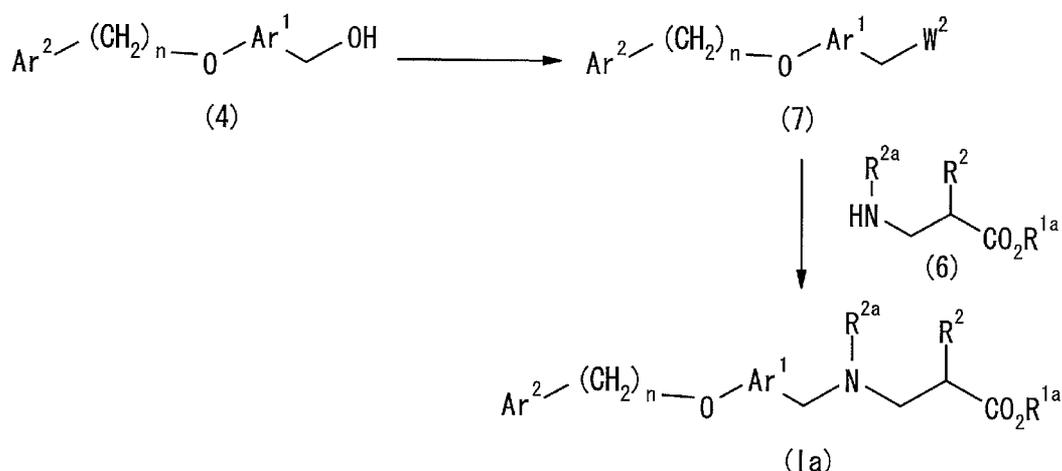
[0054] [式中、 R^{1a} は低級アルキル基を示し、 W^1 は水酸基又は脱離基を示し、 n 、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^2 及び R^{2a} は一般式(1)と同じものを示す。]

本発明の化合物(1)中のエステル誘導体(Ia)は、化合物(1)とフェノール誘導体(2)とのエーテル化反応で化合物(3)とし、次いで化合物(3)を還元してアルコール誘導体(4)とした後、酸化反応によりアルデヒド誘導体(5)に導き、引き続いてアミン体(6)又はその塩との還元的アミノ化反応を行なうことによって製造することができる。また、カルボン酸誘導体(Ib)は、エステル誘導体(Ia)をアルカリ又は酸加水分解することにより製造することができる。

[0055] 上記のエステル誘導体(Ia)は、下記の[製造法2]によっても製造することができる。

[0056] [化14]

[製造法2]



[0057] (式中、 W^2 は脱離基を示し、 n 、 Ar^1 、 Ar^2 、 R^{1a} 、 R^2 及び R^{2a} は前記と同じものを示す。)

[0058] エステル誘導体(Ia)は、上記アルコール誘導体(4)の水酸基を脱離基 W^2 に変換して化合物(7)とした後、アミン体(6)との求核置換反応により製造することができる。

[0059] 次に、[製造法1]及び[製造法2]の各工程の詳細を説明する。

[製造法1-1]において、[製造法1]で示した化合物(1)とフェノ

化合物(1)中で、W¹が脱離基である化合物(1-2)は、アルコール体(1-1)から、常法に基づき水酸基をアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はハロゲン原子等の脱離基W^{1a}に変換することにより製造できる。脱離基への変換反応の参考文献としては、実験化学講座(第四版、Vol. 19、日本化学会編、丸善株式会社)「有機合成I:炭化水素・ハロゲン化合物、P438~P446及びP465~470」を挙げることができる。

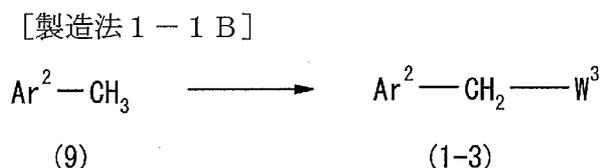
[0068] 上記の化合物(8)は市販であるか又は下記の(a)~(j)に挙げる方法に従って製造することができる。

- (a) Pierre, M. らの方法 (Tetrahedron Letters, 1985, 26 (33), 3947-3950.) ;
- (b) Illig, C. R. らの方法 (WO 99/40088号公報) ;
- (c) Gattuso, M. らの方法 (Atti della Societa Peloritana di Science Fisiche, Matematiche Naturali, 1968, 14 (4), 371-380.) ;
- (d) Matsuo, M. らの方法 (WO 91/19708号公報) ;
- (e) Vicentini, C. B. らの方法 (Heterocycles, 2000, 53 (6), 1285-1292.) ;
- (f) Tensmeyer, L. G. らの方法 (J. Org. Chem., 1966, 31, 1878-1883.) ;
- (g) Padwa, A. らの方法 (J. Org. Chem., 1982, 47, 786-791.) ;
- (h) Capuano, L. らの方法 (Liebigs Annalen der Chemie, 1985, 12, 2305-2312.) ;
- (i) Rafferty, M. F. らの方法 (J. Med. Chem. 1982, 25, 1204-1208.) ;及び
- (j) Wright, S. W. らの方法 (J. Org. Chem. 1994

, 59, 6095-6097.)。

[0069] 化合物(1)中のW¹が、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である化合物(1-3)は、下記の方法でも製造できる。

[0070] [化17]



[0071] (式中、W³は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、Ar²は前記と同じものを示す。)

[0072] 化合物(1-3)は、化合物(9)に塩素、臭素、塩化スルフリル、N-ブロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミド又はジ亜塩素酸 tert-ブチル等のハロゲン化試薬を用いるハロゲン化反応を行って製造することができる。本ハロゲン化反応は光照射下又は過安息香酸等の触媒の存在下で実施することもできる。ハロゲン化反応の参考文献としては、実験化学講座(第四版、Vol. 19、日本化学会編、丸善株式会社)「有機合成I：炭化水素・ハロゲン化合物、P427~P429」を挙げるができる。

[0073] 上記の化合物(9)は、市販であるか又は下記の(k)~(p)の文献を参考にして製造することができる。

(k) Gupta, A. K. らの方法(Synlett., 2004, 12, 2227-2229.) ;

(l) Casalnuovo, A. L. らの方法(J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 4324-4330.) ;

(m) Schlosser, M. らの方法(Eur. J. Org. Chem. 2002, 2913-2920.) ;

(n) Kotone, A. らの方法(特開昭51-093999号公報) ;

(o) Lyga, J. W. らの方法(Journal of Heterocyclic Chemistry 1990, 27(4), 9191-92

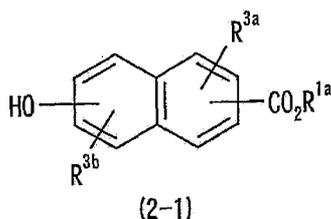
1.) ; 及び

(p) Shridhar, D. R. らの方法 (Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry 1983, 22B (12), 1187-1190.)。

[0074] [製造法 1-1] で使用した化合物 (2) は、市販であるか、下記に示す方法で製造できる。

[0075] (1) Ar¹がナフタレン環である化合物 (2-1)

[0076] [化18]

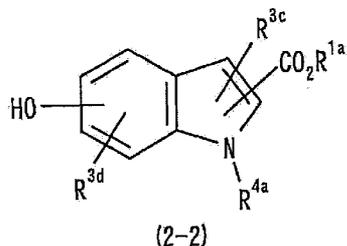


[0077] [式中、R^{3a}及びR^{3b}は、一般式 (I) と同じものを示し、R^{1a}は前記と同じものを示す。]

化合物 (2-1) は、市販であるか、例えばGao, Y. らの方法 (J. Med. Chem. 2001, 44, 2869-2878.) 又はDawson, M. I. らの方法 (J. Med. Chem. 2004, 47, 3518-3536.) により製造することができる。

[0078] (2) Ar¹が1H-インドール環である化合物 (2-2)

[0079] [化19]

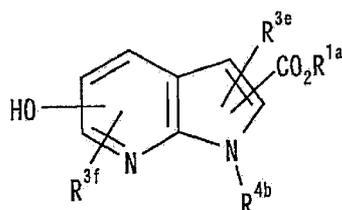


[0080] [式中、R^{3c}、R^{3d}及びR^{4a}は、一般式 (I) と同じものを示し、R^{1a}は前記と同じものを示す。]

化合物(2-2)は、市販であるか、例えばCoowar, D. らの方法(J. Med. Chem. 2004, 47, 6270-6282.)、Bashford, K. E. らの方法(J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 1672-1687.)、Hiroya, K. らの方法(J. Org. Chem., 2004, 69, 1126-1136.)又はEzquerria, J. らの方法(J. Org. Chem. 1996, 61, 5804-5812.)により製造することができる。

[0081] (3) Ar¹が1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン環である化合物(2-3)

[0082] [化20]



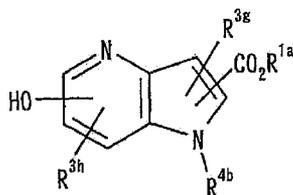
(2-3)

[0083] [式中、R^{3e}、R^{3f}及びR^{4b}は、一般式(I)と同じものを示し、R^{1a}は前記と同じものを示す。]

化合物(2-3)は、例えばMolina, P. らの方法(J. Org. Chem. 2003, 68, 489-499.)又はBlench, T. らの方法(WO 05/000849号公報)により製造することができる。

[0084] (4) Ar¹が1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン環である化合物(2-4)

[0085] [化21]



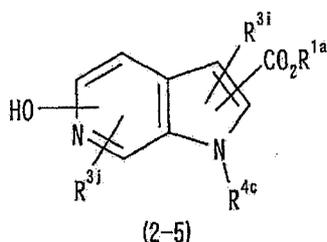
(2-4)

[0086] [式中、 R^{3g} 、 R^{3h} 及び R^{4b} は、一般式 (I) と同じものを示し、 R^{1a} は前記と同じものを示す。]

化合物 (2-4) は、例えば Frydman, B. らの方法 (J. Org. Chem. 1968, 33 (10), 3762-3766.) を準用することにより製造することができる。

[0087] (5) Ar^1 が1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン環である化合物 (2-5)

[0088] [化22]

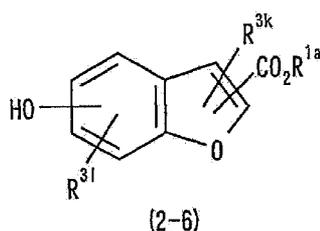


[0089] [式中、 R^{3i} 、 R^{3j} 及び R^{4c} は、一般式 (I) と同じものを示し、 R^{1a} は前記と同じものを示す。]

[0090] 化合物 (2-5) は、例えば Frydman, B. らの方法 (J. Org. Chem. 1968, 33 (10), 3762-3766.) 又は Jochen, G. らの方法 (WO 04/075891号公報) により製造することができる。

[0091] (6) Ar^1 がベンゾフラン環である化合物 (2-6)

[0092] [化23]



[0093] [式中、 R^{3k} 及び R^{3l} は、一般式 (I) と同じものを示し、 R^{1a} は前記と同じものを示す。]

化合物 (2-6) は、市販であるか、又は例えば Kolasa, T. らの

方法 (J. Med. Chem. 2000, 43, 690-705.)、Lanitte, G. らの方法 (Eur. J. Med. Chem. - Chem. Ther., 1986, 21 (5), 379-383.)、Pie, P. A. らの方法 (J. Med. Chem. 2004, 47, 871-887.) 又は Arcadi, A. らの方法 (Synthesis, 1986, 9, 749-751.) によって製造することができる。

[0094] [製造法 1] で示したアルコール誘導体 (4) は、下記の方法で製造可能である。

[0095] [化24]

[製造法 1-2]



[0096] (式中、n、Ar¹、Ar²及びR^{1a}は前記と同じものを示す。)

アルコール誘導体 (4) は、公知の方法に従って、上記化合物 (3) を還元することにより、製造することができる。

[0097] 参考文献としては、実験化学講座 (第四版、Vol. 26. 日本化学会編、丸善株式会社) 「有機合成VIII: 不斉合成・還元・糖・標識化合物、P185~P248」を挙げることができる。

[0098] [製造法 1] で示したアルデヒド誘導体 (5) は、下記の方法で製造可能である。

[0099] [化25]

[製造法 1-3]



[0100] (式中、n、Ar¹及びAr²は前記と同じものを示す。)

アルデヒド誘導体 (5) は、例えば上記アルコール誘導体 (4) を、二酸

化マンガンをを用いて酸化することにより製造することができる。二酸化マンガンの使用量は、アルコール誘導体（４）に対して等モル～２０倍モルの範囲、好ましくは等モル～１．５倍モルの範囲を挙げることができる。反応溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒が好ましい。反応温度は、０℃～溶媒の沸点の範囲で実施でき、室温～溶媒の沸点の範囲が好ましい。反応時間は、通常４時間から４８時間程度である。

[0101] また、アルデヒド誘導体（５）は、下記の（r）～（u）に示す酸化方法でも製造することができる。

（r）Swern酸化

Giordano, C. らの方法、J. Org. Chem. 1991, 56 (21), 6114-6118; Konradi, A. W. らの方法、J. Org. Chem. 1992, 57 (1), 28-32;

（s）次亜塩素酸-tempo（2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ, フリーラジカル）を用いる酸化

Jurczak, J. らの方法、Tetrahedron Letters, 1993, 34 (44), 7107-7110;

（t）DMSO-塩化シアヌルを用いる酸化

De Luca, L. らの方法、J. Org. Chem. 2001, 66 (23), 7907-7909; De Luca, L. らの方法、Org. Letters, 2001, 3 (19), 3041-3043; 及び

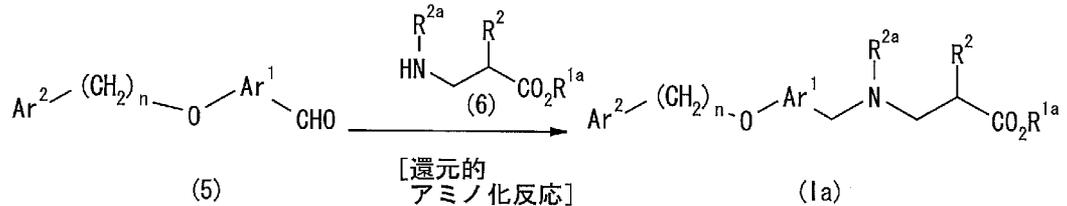
（u）サルファー トリオキシド ピリジン コンプレックスを用いる酸化
Konradi, A. W. らの方法、J. Org. Chem. 1990, 55 (15), 4506-4508; Takemoto, Y. らの方法、Chem. Pharm. Bull. 1991, 39 (9), 2425-2428

[0102] [製造法 1] で示したエステル誘導体（I a）は、下記の方法で製造可能で

ある。

[0103] [化26]

[製造法 1 - 4]



[0104] (式中、W¹は水酸基又は脱離基を示し、n、Ar¹、Ar²及びR^{1a}、R²及びR^{2a}は前記と同じものを示す。)

エステル誘導体 (I a) は、アルデヒド誘導体 (5) を、市販又は公知の方法で製造可能なアミン体 (6) 又はその塩類 (例えば塩酸塩) とを、還元剤の共存下に処理する還元的アミノ化反応を行なうことによって製造することができる。本反応に用いる還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、あるいはシアノ水素化ホウ素ナトリウムが好ましく、参考文献としては、Gordon, D. らの方法、(Bioorg. Med. Chem. Letters, 1995, 5 (1), 47-50.) 又はKelly, J. L. らの方法 (J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1910-1914.) を挙げるができる。

[0105] [製造法 2] で使用した化合物 (7) は、下記の方法で製造可能である。

[0106] [化27]

[製造法 2 - 1]



[0107] (式中、n、Ar¹、Ar²及びW²は前記と同じものを示す。)

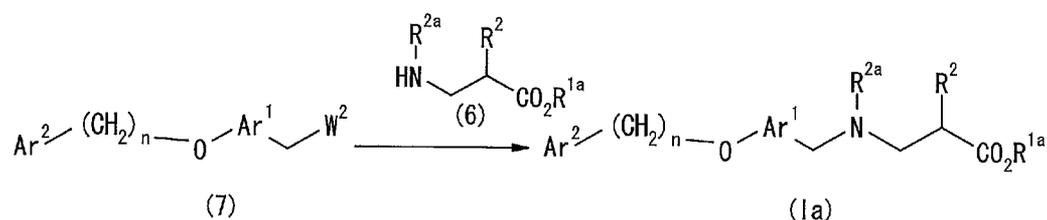
化合物 (7) は、アルコール誘導体 (4) の水酸基をアルキルスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はハロゲン等の脱離基に変換することにより製造できる。脱離基への変換反応の参考文献としては、実験化学

講座（第四版、V o l . 1 9 . 日本化学会編、丸善株式会社）「有機合成 I : 炭化水素・ハロゲン化合物、P 4 3 8 ~ P 4 4 6 及び P 4 6 5 ~ 4 7 0」を挙げる事ができる。

[0108] [製造法 2] で示した化合物 (I a) は、下記の方法で製造可能である。

[0109] [化28]

[製造法 2 - 2]



[0110] (式中、n、Ar¹、Ar²、R^{1a}、R²、R^{2a}及びW²は前記と同じものを示す。)

[0111] 化合物 (I a) は、化合物 (7) を、塩基の存在下、市販又は公知の方法で製造可能なアミン体 (6) 又はその塩類 (例えば塩酸塩) との求核置換反応で製造することができる。使用する塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の有機アミン系塩基又は炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基を挙げる事ができる。塩基の使用量としては、化合物 (I a) に対して、1~30当量の範囲、好ましくは1~10当量の範囲を挙げる事ができる。アミン体 (6) の塩を使用する場合には、その塩を中和するために、化学量論的に等量以上の上記塩基を使用することが必要である。反応溶媒としては、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒及びアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒が好ましい。反応温度としては、-20℃~溶媒の沸点の範囲であり、室温~80℃の範囲が好ましい。反応時間は、通常1~48時間程度である。本反応の参考文献としては、例えばZhao, H. らの方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 3105-3109.)

、Jiang, X. -H. らの方法 (Tetrahedron, 2005, 61, 1281-1288.)、Nam, J. らの方法 (Tetrahedron Lett. 2003, 44, 7727-7730.) 又は Hayashi, K. らの方法 (J. Med. Chem. 1989, 32, 289-297.) を挙げるができる。

[0112] 以上、[製造法1]～[製造法2-2]に示すように製造された本発明化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、分画、クロマトグラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

[0113] また、本発明化合物が不斉炭素を有する場合には光学異性体が存在する。これらの光学異性体は、適切な塩と再結晶する分別再結晶（塩分割）やカラムクロマトグラフィー等の常法によって、それぞれの異性体を単離、精製することができる。

[0114] 前述のとおり、S1P受容体アゴニストは免疫抑制剤として有用である。一般式(I)で表される本発明の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物は、S1P受容体（特にS1P1受容体）に対して強いアゴニスト作用を有することから、免疫抑制剤の有効成分として有用であり、哺乳動物、特にヒトにおける移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患などの治療剤及び／又は予防剤の有効成分として有用である。また、本発明の化合物、その塩、及びそれらの溶媒和物は、マウス *in vivo* モデルにおいて経口投与でマウス末梢血中リンパ球数を持続的に減少させたことから、経口投与可能な免疫抑制剤等の医薬の有効成分として用いることができる。また、これらの医薬は、他のS1P受容体アゴニストで見られる徐脈などの副作用の少ないものである。

[0115] ここで移植に対する拒絶反応とは、肝臓、腎臓、心臓、肺、小腸、皮膚、角膜、骨、胎児組織、骨髄細胞、造血幹細胞、末梢血幹細胞、臍帯血幹細胞、膵島細胞、肝細胞、神経細胞、腸管上皮細胞などの移植片を移植後、3ヶ月以内に起こる急性拒絶反応及びそれ以降に起こる慢性拒絶反応、ならびに移植片対宿主病を表す。

- [0116] また、自己免疫性疾患としては例えば膠原病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性硬化症、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、シューグレン症候群、強皮症、多発性筋炎、乾癬、炎症性腸疾患、クローン病、混合型結合組織病、原発性粘液水腫、アジソン病、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性血小板減少症、自己免疫性糖尿病、ブドウ膜炎、抗受容体病、重症筋無力症、甲状腺中毒症、甲状腺炎、橋本病などが挙げられる。
- [0117] また、アレルギー性疾患としては例えばアトピー性皮膚炎、喘息、鼻炎、結膜炎、花粉症などが挙げられる。
- [0118] 一般式（I）で表される本発明の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物を哺乳動物（特にヒト）に投与する場合には、全身的又は局所的に、経口又は非経口で投与することができる。
- [0119] 本発明の医薬は、投与方法に応じて適当な形態を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法によって調製できる。
- [0120] 経口用の医薬の形態としては、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤などが挙げられる。かかる形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、膨潤剤、膨潤補助剤、コーティング剤、可塑剤、安定剤、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、保存剤、緩衝剤、希釈剤、湿潤剤などから必要に応じて適宜選択したものを用いて、常法に従って行うことができる。
- [0121] 非経口用の医薬の形態としては、注射剤、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、点鼻剤、座剤、吸入剤などが挙げられる。かかる形態の医薬の調製は、添加剤として通常用いられている安定化剤、防腐剤、溶解補助剤、保湿剤、保存剤、抗酸化剤、着色剤、ゲル化剤、中和剤、溶解補助剤、緩衝剤、等張剤、界面活性剤、着色剤、緩衝化剤、増粘剤、湿潤剤、充填剤、吸収促進剤、懸濁化剤、結合剤などから必要に応じて適宜選択したものを用いて、常法に従って行うことがで

きる。

[0122] 本発明の医薬は、一般式（I）で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質及びステロイド薬から選択される1種又は2種以上とを組み合わせる医薬としてもよい。この医薬は、一般式（I）で表される本発明の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物と、他の薬剤の1種又は2種以上とを組み合わせ併用剤として投与されるものであり、一般式（I）で表される本発明の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物と他の薬剤との併用剤は、1つの製剤中に両成分が配合された合剤としてもよく、別々の製剤として投与されるものでもよい。別々に投与される場合、それぞれの製剤は同時に投与してもよく、時間差をおいて投与してもよい。また、それぞれの製剤の投与方法は同じであってもよいし、異なってもよい。これらの医薬は、一般式（I）で表される化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質及びステロイド薬から選択される1種又は2種以上等の他の薬剤とを組み合わせたキットとしてもよい。

[0123] より具体的には、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬としては例えばシクロスポリンA、タクロリムス（FK506）、アザチオプリン、ミゾリピン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シロリムス、エベロリムス、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、オルソクローンOKT3、抗ヒトリンパ球グロブリン、デオキシスパーガリンなどが挙げられる。

[0124] 抗生物質としては例えばセフロキシムナトリウム、メロペネム三水和物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルビシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシルなどが挙げられる。

[0125] ステロイド薬としては例えばプロピオン酸クロベタゾール、酢酸ジフロラゾン、フルオシノニド、フランカルボン酸モメタゾン、ジプロピオン酸ベタ

メタゾン、酪酸プロピオン酸ベタメタゾン、吉草酸ベタメタゾン、ジフルプレドナート、ブデソニド、吉草酸ジフルコルトロン、アムシノニド、ハルシノニド、デキサメタゾン、プロピオン酸デキサメタゾン、吉草酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、プロピオン酸デプロドン、吉草酸酢酸プレドニゾロン、フルオシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、トリアムシノロンアセトニド、ピバル酸フルメタゾン、プロピオン酸アルクロメタゾン、酪酸クロベタゾン、プレドニゾロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロキシコルチド、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸プレドニゾロン、コハク酸プレドニゾロンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾロン、酢酸メチルプレドニゾロン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム、トリアムシノロン、酢酸トリアムシノロン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フルニソリド、ST-126P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾロンナトリウムスクシネートなどが挙げられる。

[0126] 一般式 (I) で表される本発明の化合物、その塩、又はそれらの溶媒和物の投与量は、症状、年齢、体重、組み合わせて投与する薬剤の種類や投与量などによって異なるが、通常、化合物 (I) 換算量で成人一人一回につき 0.001mg から 1000mg の範囲で、全身的又は局所的に、一日一回から数回経口又は非経口投与されるか、又は一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与されるのが好ましい。

実施例

[0127] 以下に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定

されるものではない。

赤外スペクトル (IR) は、Hitachi 270-30 spectrometer 又は Horiba FT-720 (S. T. Japan Durascope (Diamond/KRS-5)) を用い、KBr 打錠法又は ATR 法で測定した。元素分析は Perkin-Elmer CHNS/O 2400 II にて測定を行った。質量分析器は JEOL JMS-AX 505W (EI, CI)、JEOL JMS-HX110 (FD, FAB) spectrometer、Thermoquest Finning AQA (ESI)、Agilent Technologies Agilent 1100 series LC/MSD 及び PE SCIEX API 150EX (ESI)、又は JMS-T100LP AccuTOF LC-plus を用いた。核磁気共鳴スペクトル (NMR) は JEOL JNM-EX400 を用いて測定し、特に表示のない場合はプロトン (^1H) -NMR を意味し、内部標準としてテトラメチルシランを使用した。NMR における多重度は、s=singlet、d=doublet、t=triplet、q=quintet 及び m=multiplet を示す。カラムクロマトグラフィーに用いたシリカゲルは、E-Merck 社の Kieselgel 60 (particle size: 0.060~0.200mm 又は 0.040~0.063mm) を用いた。また、薄層クロマトグラフィー (TLC) のプレートは E-Merck 社製 Kieselgel 60 F₂₅₄ を使用した。

[0128] また、明細書中以下の略語を使用した。

Boc: tert-ブトキシカルボニル

Bn: ベンジル

Cbz: ベンジルオキシカルボニル

Z: ベンジルオキシカルボニル

CDCl₃: 重クロロホルム

DEAD: ジエチル アゾジカボキシレート

DIAD : ジイソプロピル アゾジカボキシレート

DIEA : ジイソプロピルエチルアミン

DMAP : 4 - (N , N - ジメチルアミノ) ピリジン

DMF : N , N - ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

EDC : 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

HOBt : 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

Ms : メタンスルホニル

tBu : tert - ブチル

TEA : トリエチルアミン

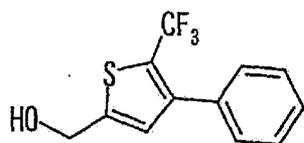
THF : テトラヒドロフラン

TLC : 薄層クロマトグラフィー

[0129] [実施例 1] 1 - [[6 - [(4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチル -
2 - チエニル) メトキシ] ナフタレン - 2 - イル] メチル] アゼチジン - 3
- カルボン酸

[0130] (1) 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチルチオフェン - 2 - メタノール

[0131] [化29]

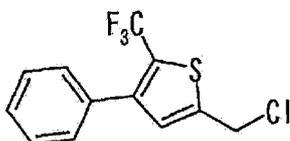


[0132] 4 - フェニル - 5 - トリフルオロメチルチオフェン - 2 - カルボン酸 (3
. 52 g) を THF (60 ml) に溶解し、室温下に $BH_3 \cdot THF$ コンプレ
ックス (1 M - THF 溶液) (26 ml) を滴下した。反応混合液を 3 時間
加熱還流した後、 $0^\circ C$ に冷却し、水を滴下して反応を終結させた。反応混合
液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリ
ウムで乾燥後、減圧濃縮して標記化合物 (3. 42 g) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.99 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.87 (2H, d, J=5.6 Hz), 6.98–7.00 (1H, m), 7.37–7.42 (5H, m).

[0133] (2) 5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン

[0134] [化30]

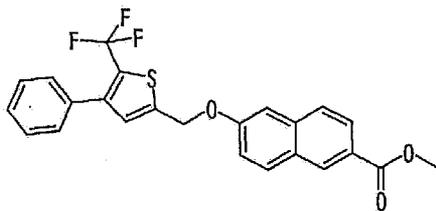


[0135] 4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-メタノール (482 mg) のジクロロメタン (7.0 ml) 溶液に、室温にて塩化チオニル (708 μl) を加えた。反応混合液を 50°C で 16 時間攪拌後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Bio tage 40M) に付し、標記化合物 (434 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 4.77 (2H, d, J=0.7 Hz), 7.07 (1H, br s), 7.35–7.44 (5H, m).

[0136] (3) 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ナフタレン-2-カルボン酸 メチル エステル

[0137] [化31]



[0138] 5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン (615 mg) の DMF (4.0 ml) 溶液に、6-ヒドロキシナフタレン-2-カルボン酸 メチル エステル (450 mg) 及び炭酸カリウム (615 mg) を室温にて加えた。反応混合液を 70°C にて 18 時間攪拌後、冷却

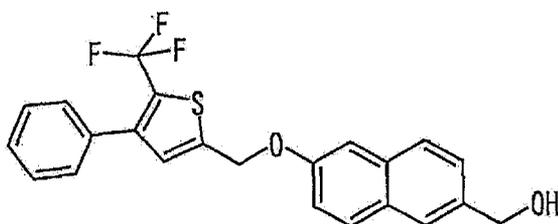
して室温まで冷却した。反応混合液をろ過にて不溶物を除いた。ろ液に酢酸エチル（100ml）、飽和塩化アンモニウム水溶液（20ml）及び水（200ml）を加え有機層を分液した後、水層を更に酢酸エチル（30ml）で抽出した。合わせた抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液（100ml）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Biotage 40M）を用いて精製し、標記化合物（980mg）を得た。

MS (ESI) m/z : 443 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.97 (3H, s), 5.37 (2H, s), 7.16 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.25–7.31 (2H, m), 7.37–7.46 (5H, m), 7.78 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.05 (1H, dd, J=8.5, 1.7 Hz), 8.55 (1H, d, J=1.5 Hz).

[0139] (4) 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ナフタレン-2-メタノール

[0140] [化32]



[0141] 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル)-2-チエニル]メトキシ]ナフタレン-2-カルボン酸メチルエステル（840mg）のTHF（15ml）溶液に、室温にて水素化ホウ素リチウム（124mg）を加えた。反応混合液を16時間加熱還流後、反応液を室温まで冷却し、水（30ml）及び1N塩酸水溶液（30ml）を加え、酢酸エチル（2×30ml）で抽出した。抽出液を合わせて飽和食塩水（30ml）で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Biotage 40M）を用いて精製

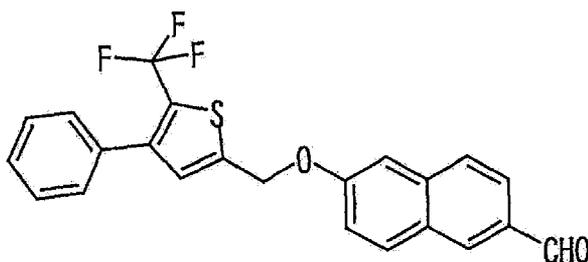
し、標記化合物 (761 mg) を得た。

MS (EI) m/z : 414 (M)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.71 (1H, t, J=6.0 Hz), 4.84 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.35 (2H, s), 7.14 (1H, dd, J=1.2 Hz), 7.21–7.27 (2H, m), 7.36–7.46 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.74–7.80 (3H, m).

[0142] (5) 6- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] ナフタレン-2-カルバルデヒド

[0143] [化33]



[0144] 6- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] ナフタレン-2-メタノール (558 mg) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、二酸化マンガン (665 mg) を加え、24時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いてろ過した後、ろ液を減圧濃縮して標記化合物 (569 mg) を得た。

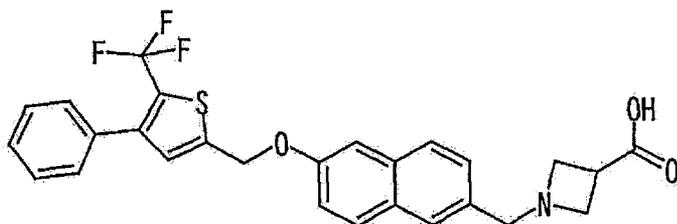
MS (ESI) m/z : 413 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 5.39 (2H, s), 7.19–7.14 (1H, m), 7.34–7.28 (2H, m), 7.49–7.36 (5H, m), 7.83 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.97–7.93 (2H, m), 8.28 (1H, s), 10.10 (1H, d, J=12.2 Hz)

[0145] (6) 1- [[6- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] ナフタレン-2-イル] メチル] アゼチジン-3-カルボ

ン酸

[0146] [化34]



[0147] 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ナフタレン-2-カルバルデヒド(569mg)、アゼチジン-3-カルボン酸(427mg)、メタノール(10ml)及び酢酸(1ml)を混合し、攪拌下にシアン化水素化ホウ素ナトリウム(183mg)を加え、24時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、20%メタノール/クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(山善ハイフラッシュカラム 2L)を用いて精製し、標記化合物(108mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 498 (M^{++1})⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.32-3.42 (1H, m), 3.91-4.02 (2H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.27 (2H, s), 7.07-7.12 (1H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.35-7.50 (6H, m), 7.75-7.67 (2H, m), 7.78 (1H, s).

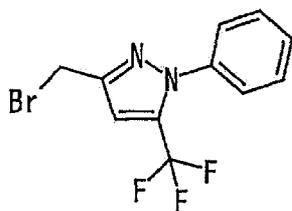
Anal. Calcd for C₂₇H₂₂F₃NO₃S · 0.25H₂O: C, 60.22; H, 4.40; N, 2.60.

Found: C, 60.11; H, 4.26; N, 2.69.

[0148] [実施例2] 1-[[6-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ナフタレン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

[0149] (1) 3-ブロモメチル-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール

[0150] [化35]



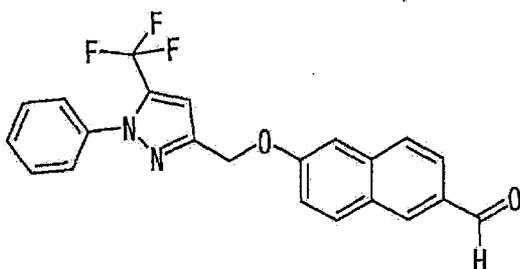
[0151] 3-メチル-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (Eur. J. Org. Chem. 2002, 2913-2920.) (679mg) の四塩化炭素 (25ml) 溶液に、N-ブロモコハク酸イミド (641mg) 及び過酸化ベンゾイル (19mg) を加え、攪拌下に21時間加熱還流した。反応混合液を室温まで冷却後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して標記化合物 (315mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 305 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 4.52 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.47-7.50 (5H, m).

[0152] (2) 6-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ナフタレン-2-カルバルデヒド

[0153] [化36]



[0154] 3-ブロモメチル-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール (305mg) 及び6-ヒドロキシナフタレン-2-カルバルデヒド

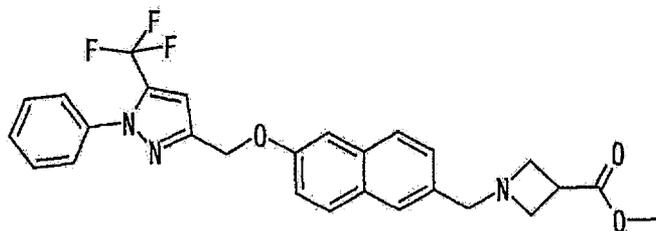
(和光純薬) (172 mg) のDMF (2 ml) 溶液に炭酸カリウム (415 mg) を加え、60°Cで22時間攪拌した。反応混合液を室温に戻した後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25S) を用いて精製し、標記化合物 (300 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 397 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 5.31 (2H, s), 6.98 (1H, s), 7.30–7.38 (2H, m), 7.51 (5H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.94 (2H, dd, $J=8.5, 1.6$ Hz), 8.28 (1H, s), 10.11 (1H, s).

[0155] (3) 1-[[6-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ナフタレン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル

[0156] [化37]



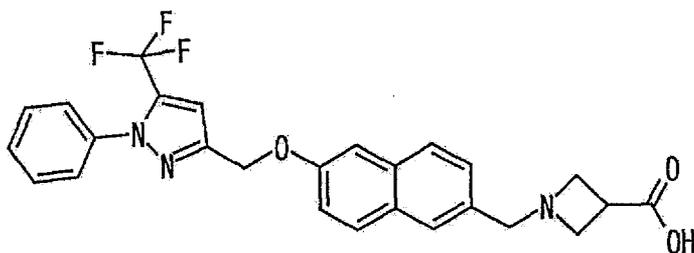
[0157] 6-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ナフタレン-2-カルバルデヒド (200 mg) 及びアゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (91.2 mg) のジクロロエタン (5 ml) 溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (320 mg) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、ジクロロメタンにて抽出した。抽出液を、飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25S) に付し、標記化合物 (81 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 496 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.31–3.40 (3H, m), 3.51–3.59 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.35 (2H, t, J=35.9 Hz), 6.96 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=9.1, 2.5 Hz), 7.27 (1H, d, J=3.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.45–7.53 (5H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.73 (1H, d, J=8.3 Hz).

[0158] (4) 1-[[6-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ナフタレン-1-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 塩酸塩

[0159] [化38]



[0160] 1-[[6-[(1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メトキシ]ナフタレン-1-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル (81 mg) のメタノール/THF混合溶液 (1:2, 3 ml) に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、3日間攪拌した。反応混合液を減圧下濃縮し、得られた残渣に、1N塩酸水溶液を加えた。析出した固体をろ取、減圧下で乾燥して標記化合物 (89 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 482 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) Calcd for C₂₆H₂₃F₃N₃O₃ (M+H)⁺ : 482.1692. Found : 482.1680.

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.56–3.66 (1H, m), 4.08–4.23 (3H, m), 4.45 (2H, s), 5.30 (2H, s), 7

. 30 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.33 (2H, s), 7.52–7.63 (7H, m), 7.86–7.93 (2H, m), 8.07 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 2796, 2765, 2617, 2563, 2521, 1709, 1635.

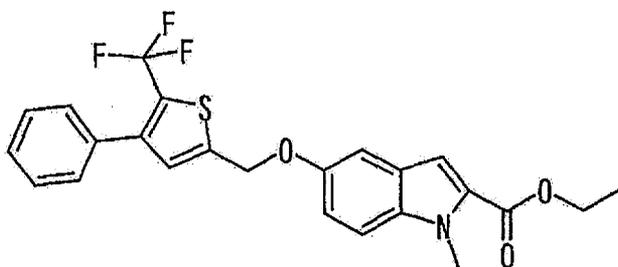
Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 60.29; H, 4.48; Cl, 6.85; F, 11.00; N, 8.11.

Found: C, 60.08; H, 4.39; Cl, 6.67; F, 11.10; N, 7.85.

[0161] [実施例3] 1-[[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0162] (1) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

[0163] [化39]



[0164] 5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン (568 mg) のDMF (4.0 ml) 溶液に、5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (450 mg) 及び炭酸カリウム (567 mg) を室温にて加えた。反応混合液を70℃にて18時間攪拌後、ろ過して不溶物を除いた。ろ液に酢酸エチル (100 ml)、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 ml) 及び水 (200 ml) を加え、有機層を分液した。更に水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出した。合わ

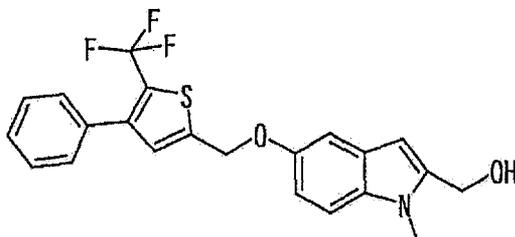
せた抽出液を飽和塩化アンモニウム水溶液（100ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Biotage 40M）を用いて精製し、標記化合物（673mg）を得た。

MS (ESI) m/z : 460 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.06 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.27 (2H, s), 7.09 (1H, br s), 7.11 (1H, dd, J=9.0, 2.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.22 (1H, d, J=0.7 Hz), 7.32 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.37-7.45 (5H, m).

[0165] (2) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-メタノール

[0166] [化40]



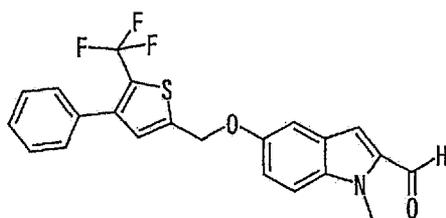
[0167] 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (670mg) のTHF (15ml) 溶液に、室温にて水素化ホウ素リチウム (100mg) を加えた。反応混合液を16時間加熱還流後、室温まで冷却し、水 (30ml) 及び1N塩酸水溶液 (30ml) を加え、酢酸エチル (40ml) で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40ml) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25M) を用いて精製し、標記化合物 (590mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.54 (1H, t, J=6.1 Hz), 3.80 (3H, s), 4.79 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.26 (2H, s), 6.40 (1H, s), 6.98 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.08 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.24 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.35–7.45 (5H, m).

MS (ESI) m/z : 418 (M+H)⁺.

[0168] (3) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド

[0169] [化41]



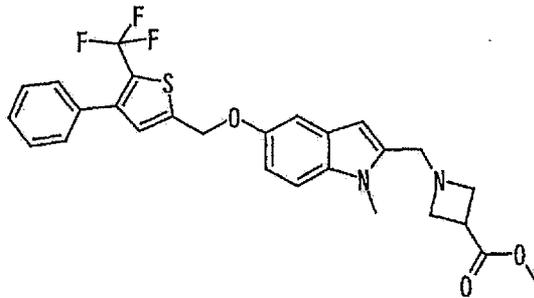
[0170] 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-メタノール (500mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、室温にて二酸化マンガン (312mg) を加えた。反応混合液を室温にて15時間攪拌した。反応混合液をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25M) を用いて精製し、標記化合物を得た。

MS (ESI) m/z : 414 (M-H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 4.07 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.09 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.15–7.21 (3H, m), 7.32–7.45 (6H, m), 9.86 (1H, s).

[0171] (4) 1-[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル

[0172] [化42]



[0173] 5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド (800mg)、アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (876mg)、1,2-ジクロロエタン (10ml) 及び酢酸 (220 μ l) を混合し、攪拌下にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.29g) を加えて1.5時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2L) を用いて精製し、標記化合物 (991mg) を得た。

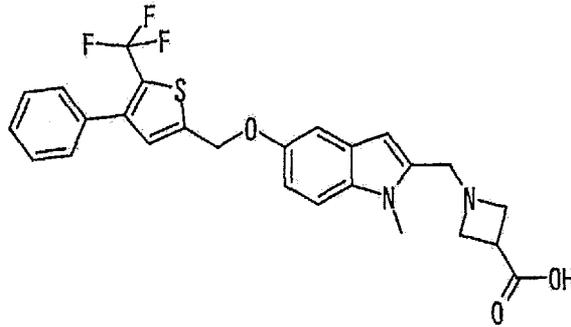
MS (ESI) m/z : 515 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.28-3.37 (3H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.70-3.73 (8H, m), 5.25 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.93 (1H, dd, J=8.9, 2.6 Hz), 7.09-7.06 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.35 (5H, m).

[0174] (5) 1-[[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0175]

[化43]



[0176] 1-[[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル(991mg)、THF(15ml)及び0.25N水酸化ナトリウム水溶液(15.4ml)を混合し、24時間攪拌した。反応混合液を1N塩酸水溶液を用いて中和した後、20%メタノール/クロロホルム混合液で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して標記化合物(894mg)を得た。

MS(ESI) m/z : 501 (M+H)⁺.

NMR(DMSO- d_6) δ : 3.17-3.27(3H, m), 3.38-3.45(2H, m), 3.66(3H, s), 3.69(2H, s), 5.37(2H, s), 6.28(1H, s), 6.87(1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.15(1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.36-7.30(2H, m), 7.52-7.41(5H, m).

Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}F_3N_2O_3S \cdot H_2O$: C, 60.22; H, 4.86; F, 10.99; N, 5.40; S, 6.18.

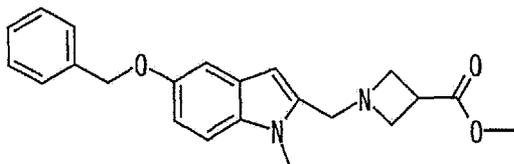
Found: C, 60.09; H, 4.82; F, 11.23; N, 5.33; S, 6.30.

[0177] [実施例4] 1-[[5-[3,5-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0178] (1) 1-[[5-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-2-

イル] メチル] アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル

[0179] [化44]



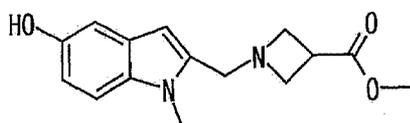
[0180] 5-ベンジルオキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルバルデヒド (1.21 g)、アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (1.04 g)、クロロホルム (10 ml) 及び酢酸 (0.27 ml) を混合し、攪拌下、0°Cにてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.03 g) を加えて同温で2時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L) で精製し、標記化合物 (1.62 g) を得た。

MS (ESI) m/z : 365 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.25–3.36 (3H, m), 3.46–3.55 (2H, m), 3.68–3.72 (8H, m), 5.09 (2H, s), 6.27 (1H, s), 6.90–6.95 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.28–7.33 (1H, m), 7.35–7.40 (2H, m), 7.48–7.44 (2H, m).

[0181] (2) 1-[[5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル

[0182] [化45]



[0183] 1-[[5-ベンジルオキシ-1-メチルインドール-2-イル]アゼチジ

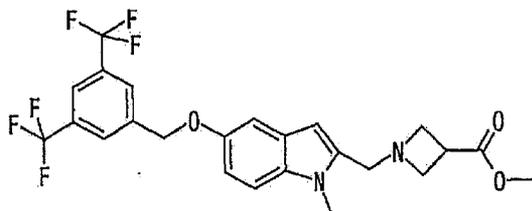
ン-3-カルボン酸 メチル エステル (623 mg) をメタノール (30 ml) で溶解し、4 N 塩酸 / 1, 4-ジオキサン溶液 (855 μ l) 及び 10% Pd(OH)₂/C (600 mg) を加え、攪拌下に 18 時間接触水素化を行った。触媒をろ別し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ウルトラパック U40) で精製し、標記化合物 (326 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 275 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.30-3.38 (3H, m), 3.48-3.56 (2H, m), 3.72-3.68 (8H, m), 6.21 (1H, s), 6.74 (1H, dd, J=8.54, 2.4 Hz), 6.92 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.5 Hz).

[0184] (3) 1-[[5-[3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル

[0185] [化46]



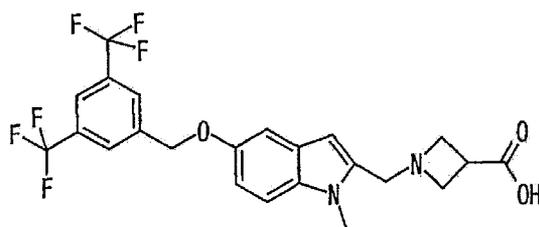
[0186] 3, 5-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジルクロリド (341 mg) 及び 1-[[5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル (169 mg) の DMF (2 ml) 溶液に、炭酸カリウム (128 mg) を加え、70°C で 16 時間攪拌した。反応混合液を室温に戻した後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 (91 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 501 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.28–3.38 (3H, m), 3.48–3.57 (2H, m), 3.66–3.78 (8H, m), 5.19 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.94 (1H, dd, $J=9.0, 3.4$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.83 (1H, s), 7.94 (2H, s).

[0187] (4) 1-[[5-[3,5-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0188] [化47]



[0189] 1-[[5-[3,5-ビス-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル (91.0mg) 及びメタノール/THF (1:2, 3ml) 溶液に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液 (1ml) を加え、23時間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮し、得られた残渣に、1N塩酸を加え、pHを7とし10%メタノール/クロロホルム混合液にて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣を薄層クロマトグラフィーにて精製して標記化合物 (56mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 487 (M+H)⁺.

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.16–3.24 (2H, m), 3.33–3.46 (5H, m), 3.66 (4H, s), 5.30 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz),

7. 11 (1H, d, J=2. 2 Hz), 7. 31 (1H, d, J=8. 8 Hz), 8. 07 (1H, s), 8. 16 (2H, s).

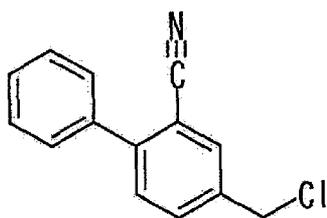
HRMS (FAB) Calcd for $C_{23}H_{20}F_6N_2O_3$ M^+ : 486. 1378.

Found: 486. 1382.

[0190] [実施例5] 1-[[5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

(1) 4-クロロメチルビフェニル-2-カルボニトリル

[0191] [化48]



[0192] 4-ヒドロキシメチルビフェニル-2-カルボニトリル (120mg) のジクロロエタン溶液 (10ml) に、塩化チオニル (208 μ l) 及びDMFをパスツールピペットで1滴加え、50 $^{\circ}$ Cで一晩攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム L) で精製し、標記化合物 (136mg) を得た。

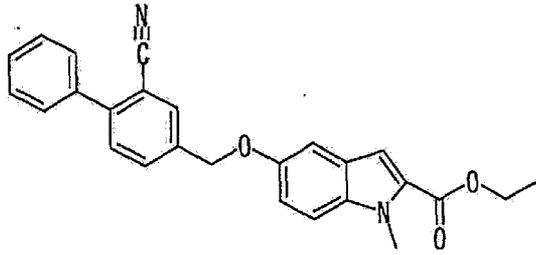
MS (ESI) m/z : 228 ($M+H$)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 4. 63 (2H, s), 7. 46-7. 57 (6H, m), 7. 67 (1H, dd, J=8. 1, 2. 0 Hz), 7. 79 (1H, d, J=2. 0 Hz).

[0193] (2) 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

[0194]

[化49]



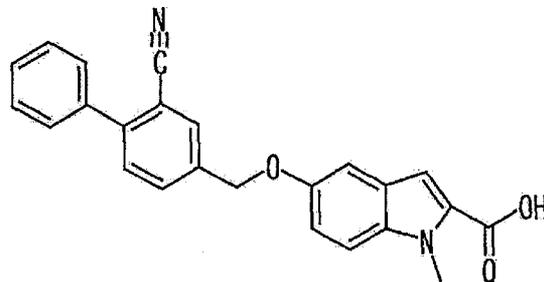
[0195] 5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (219 mg) のDMF溶液 (5 ml) に、4-クロロメチル ビフェニル-2-カルボニトリル (273 mg) 及び炭酸カリウム (207 mg) を加え、50°Cで3日間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム L) で精製し、標記化合物 (344 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 411 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.22 (1H, s), 7.32-7.34 (1H, m), 7.45-7.58 (6H, m), 7.72-7.74 (1H, m), 7.88 (1H, m).

[0196] (3) 5-(2-シアノ-4-ビフェニルメトキシ)-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸

[0197] [化50]



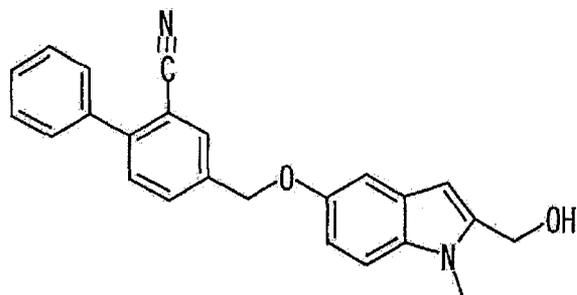
[0198] 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (335 mg) の THF 溶液 (10 ml) に、メタノール (2.45 ml) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.45 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸水溶液を加えて減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出した固体をろ取、乾燥して標記化合物 (318 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 383 (M+H)⁺.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.00 (3H, s), 5.24 (2H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.48-7.67 (7H, m), 7.87 (1H, dd, $J=1.5, 8.1$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

[0199] (4) 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-メタノール

[0200] [化51]



[0201] 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸 (310 mg) の THF 溶液 (10 ml) に、トリエチルアミン (170 μ l) を加え、氷冷攪拌下にクロロ炭酸エチル (93 μ l) を加え、室温で1時間半攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム (184 mg) のエタノール懸濁液 (3 ml) に、氷冷下、上記反応混合液を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に 1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲ

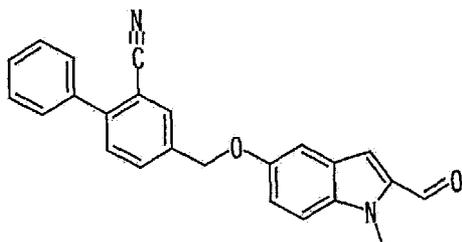
ルフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラム L）で精製し、標記化合物（247mg）を得た。

MS (ESI) m/z : 369 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.52 (1H, t, J=6.1 Hz), 3.79 (3H, s), 4.79 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.99 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.24–7.26 (1H, m), 7.43–7.57 (6H, m), 7.73 (1H, dd, J=1.1, 8.0 Hz), 7.87 (1H, s).

[0202] (5) 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-カルバルデヒド

[0203] [化52]

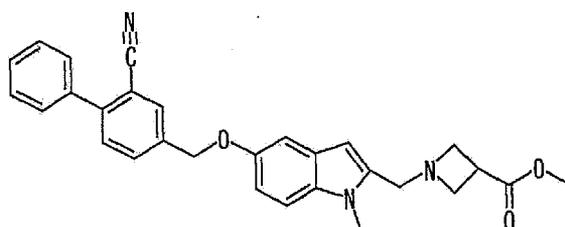


[0204] 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-メタノール (349mg) のTHF (10ml) 溶液に、塩化ナトリウム (120mg) と二酸化マンガン (372mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（山善ハイフラッシュカラム L）で精製し、標記化合物 (225mg) を得た。

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.02 (3H, s), 5.26 (2H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.5, 9.1 Hz), 7.36 (2H, s), 7.50–7.68 (7H, m), 7.88 (1H, dd, J=8.1, 1.5 Hz), 8.05 (1H, d, J=1.5 Hz), 9.88 (1H, s).

[0205] (6) 1-[[5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル

[0206] [化53]



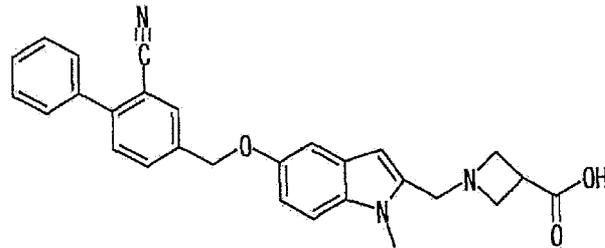
[0207] 5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-カルバルデヒド (214 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に、アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル塩酸塩 (133 mg) 及び酢酸 (33 μ l) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合液を氷冷し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (261 mg) を加えて室温で4時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム L) で精製し、標記化合物 (245 mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.29-3.36 (3H, m), 3.47-3.53 (2H, m), 3.71-3.73 (8H, m), 5.16 (2H, s), 6.30 (1H, s), 6.94 (1H, dd, J=2.5, 8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.21 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.43-7.58 (6H, m), 7.73 (1H, dd, J=2.0, 8.1 Hz), 7.88 (1H, d, J=1.2 Hz).

[0208] (7) 1-[[5-[(2-シアノ-4-ビフェニル)メトキシ]-1-メチル-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0209]

[化54]



[0210] 1- [5- (2-シアノビフェニル-4-イルメトキシ) -1-メチル-1H-インドール-2-イルメチル] アゼチジン-3-カルボン酸 メチルエステル (240mg) のTHF (5ml) 溶液に、メタノール (1.55ml) 及び1N水酸化ナトリウム水溶液 (1.55ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加えて中和した後、減圧濃縮した。得られた残渣に水を加え、析出した固体をろ取り、減圧下で乾燥して標記化合物 (226mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 452 (M+H)⁺.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.20-3.24 (3H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 3.66 (5H, s), 5.21 (2H, s), 6.25 (1H, s), 6.88 (1H, dd, $J=2, 5, 8.8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49-7.66 (6H, m), 7.86 (1H, dd, $J=2.7, 8.1$), 8.01 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

IR (ATR) cm^{-1} : 2981, 2231, 1592, 1481, 1353, 1191. Anal. Calcd for $C_{28}H_{25}N_3O_3$: C, 74.48; H, 5.58; N, 9.31.

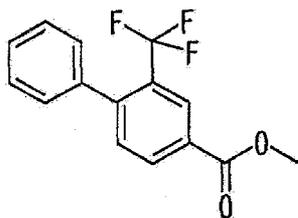
Found : C, 74.10; H, 5.57; N, 9.06.

[0211] [実施例6] 1- [[5- [(2-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)メトキシ] -1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

(1) 2-トリフルオロメチルビフェニル-4-カルボン酸 メチル エス

テル

[0212] [化55]

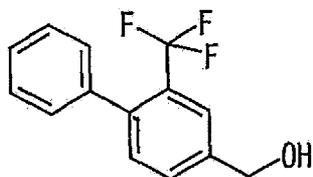


[0213] 3-トリフルオロメチル-4-(トリフルオロメタンシルホニルオキシ)安息香酸 メチル エステル (361mg) のトルエン (10ml) 溶液に、室温にてフェニルホウ酸 (250mg)、炭酸セシウム (1.00g) 及び水 (2.0ml) を加えた。混合溶液中に3分間窒素をバブリングした後、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (236mg) を加えた。反応混合液を90℃にて90分間攪拌後、室温まで冷却し、酢酸エチル (20ml) 及び飽和食塩水 (20ml) を加え分液した。有機層を集め、これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25M) で精製し、標記化合物 (278mg) を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 3.98 (3H, s), 7.29-7.45 (6H, m), 8.21 (1H, dd, J=8.0, 1.4 Hz), 8.43 (1H, d, J=1.4 Hz).

[0214] (2) 2-トリフルオロメチルビフェニル-4-メタノール

[0215] [化56]



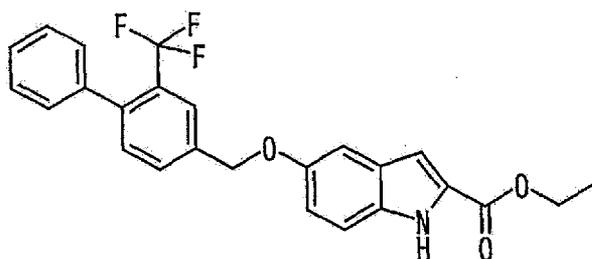
[0216] 2-トリフルオロメチルビフェニル-4-カルボン酸 メチル エステル (215mg) のTHF (10ml) 溶液に、室温にて水素化ホウ素リチウム (50.0mg) を加えた。反応混合液を攪拌下に15時間加熱還流後、

室温まで冷却し、水（30ml）及び1N塩酸水溶液（30ml）を加え、酢酸エチル（2 x 30ml）で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30ml）で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Bio tag e 25M）を用いて精製し、標記化合物（182mg）を得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.85 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.81 (2H, d, J=5.9 Hz), 7.27–7.48 (6H, m), 7.56 (1H, br d, J=8.3 Hz), 7.76 (1H, br s).

[0217] (3) 5-[(2-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル

[0218] [化57]



[0219] 2-トリフルオロメチルビフェニル-4-メタノール（200mg）のTHF（2.0ml）溶液に、5-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル（209mg）、トリフェニルホスフィン（265mg）及びDEAD（0.160ml）を室温にて加えた。反応混合液を室温にて12時間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（Bio tag e 25M）を用いて精製し、標記化合物（215mg）を得た。

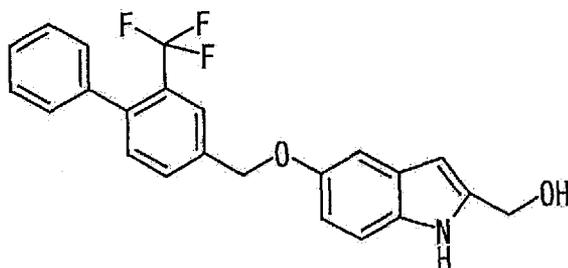
MS (ESI) m/z : 440 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.41 (3H, t, J=7.1 Hz), 4.40 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.18 (2H, s), 7.11 (1H, dd, J=9.0, 2.2 Hz), 7.13–7.20 (2H, m), 7.20–7.43 (7H, m), 7.66 (1H, d, J=7.2 Hz), 7

. 8.5 (1H, s), 8.77 (1H, br s).

[0220] (4) 5-[(2-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-メタノール

[0221] [化58]



[0222] 水素化リチウムアルミニウム (60.0mg) の THF (2.0ml) 懸濁液に、0°Cにて 5-[(2-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルボン酸 エチル エステル (210mg) の THF (2.0ml) 溶液を滴下した。反応混合液を4時間加熱還流後、0°Cに冷却し、水 (0.150ml) を注意深く加えた。生じた沈殿物をろ過で除き、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25M) を用いて精製して標記化合物 (151mg) を得た。

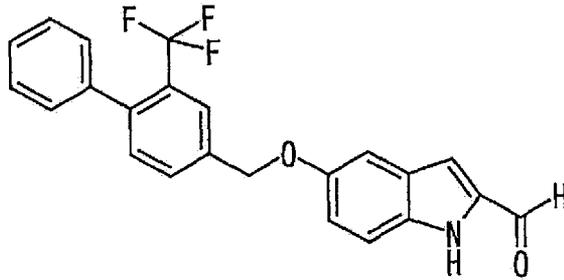
MS (ESI) m/z : 398 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.71 (1H, t, J=5.9 Hz), 4.82 (2H, d, J=5.9 Hz), 5.17 (2H, s), 6.35 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.95 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.14 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.27 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.29-7.43 (6H, m), 7.65 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.84 (1H, s), 8.24 (1H, br s).

[0223] (5) 5-[(2-トリフルオロメチル-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド

[0224]

[化59]



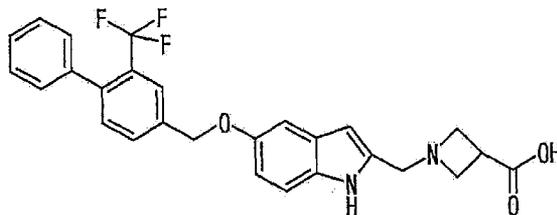
[0225] 5-[(2-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-メタノール (150mg) のTHF (5.0ml) 溶液に、食塩 (200mg) 及び二酸化マンガン (200mg) を室温にて加えた。反応混合液を室温にて3日間攪拌後、不溶物をろ過にて除き、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 25M) を用いて精製し、標記化合物 (93.8mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 396 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 5.19 (2H, s), 7.18-7.25 (3H, m), 7.30-7.45 (7H, m), 7.67 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.86 (1H, s), 8.90 (1H, br s), 9.82 (1H, s).

[0226] (6) 1-[[5-[(2-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0227] [化60]



[0228] 5-[(2-(トリフルオロメチル)-4-ビフェニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド (93.0mg) 及びアゼチジン-3-カ

ルボン酸 (115 mg) のメタノール (10 ml) 懸濁液に、酢酸 (1.0 ml) を加え室温にて30分間攪拌した。混合液にシアン化水素化ホウ素ナトリウム (50.0 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpHを約8に調整後、クロロホルム (50 ml) を加え不溶物をろ過により除いた。ろ液を分液後、水層をクロロホルム (50 ml) で抽出した。抽出液を減圧濃縮後、不溶物と合わせてDMSO (3.0 ml) に溶解した。不溶物をセライトろ過で除いた後、ろ液を減圧濃縮して得られた残渣を逆相高速液体クロマトグラフィー (野村化学 Develosil Combi-RP-5) を用いて精製し、標記化合物 (56.5 mg) を得た。

MS (FAB) m/z : 481 (M+H)⁺.

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.10–3.42 (5H, m), 3.61 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.16 (1H, s), 6.78 (1H, dd, $J=8.6, 2.3$ Hz), 7.07 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.26–7.34 (2H, m), 7.38–7.47 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.89 (1H, s), 10.83 (1H, br s). カルボン酸のプロトンは観測されず。

IR (ATR) cm^{-1} : 3170, 1572, 1389, 1317, 1184, 1126, 1070, 845, 700.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 65.05; H, 5.05; F, 11.43; N, 5.62.

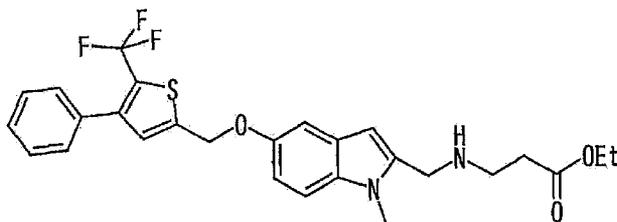
Found : C, 64.81; H, 4.97; F, 11.09; N, 5.65.

[0229] [実施例7] 3-[N-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチルアミノ]プロピオン酸

[0230] (1) 3-[N-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロ

メチル-2-チエニル) メトキシ] -1H-インドール-2-イル] メチル
アミノ] プロピオン酸 エチル エステル

[0231] [化61]



[0232] 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-カルバルデヒド (1.13 g)、3-アミノプロピオン酸 エチル エステル 塩酸塩 (46.1 mg) 及び TEA (92.0 μ l) のジクロロメタン (5.0 ml) 溶液に、室温にて硫酸マグネシウム (40 mg) を加えた。反応混合液を 1.5 時間攪拌後、室温にてシアン化水素化ホウ素ナトリウム (31.8 mg) を加えて更に 14 時間攪拌した。反応液にクロロホルム (10 ml) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え分液し、水層をクロロホルム (5 ml \times 2) で抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Bio ta ge 25M) を用いて精製し、標記化合物 (91.4 mg) を得た。

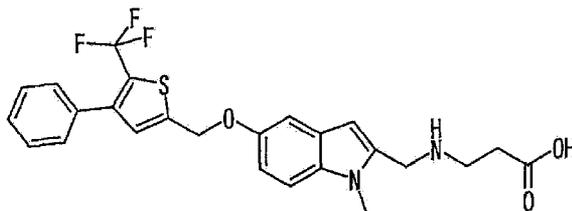
MS (ESI) m/z : 517 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.50 (2H, t, J=6.3 Hz), 2.94 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 5.23 (2H, s), 6.32 (1H, s), 6.92 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.06 (1H, br s), 7.12 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.36 (5H, m).

[0233] (2) 3-[N-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチル

アミノ] プロピオン酸

[0234] [化62]



[0235] 3-[N-[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-インドール-2-イル]メチルアミノ]プロピオン酸 エチル エステル (91.4 mg) の33%メタノール/THF (3 ml) 混合溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合液に水 (5 ml) を加えたのち、弱酸性 (pH 4) になるまで1N塩酸水溶液を加えた。この混合液を10%メタノール/クロロホルム混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にクロロホルム (2 ml) を加え、析出した固体をろ取り、少量のクロロホルムで洗浄した後、減圧下で乾燥して標記化合物 (39.3 mg) を得た。

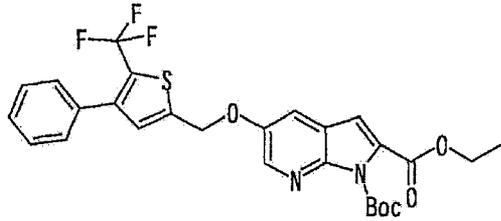
NMR (DMSO- d_6) δ : 2.50-2.42 (2H, br m), 2.93-2.87 (2H, br m), 3.71 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.39 (1H, s), 6.88 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.37-7.33 (2H, m), 7.50-7.40 (5H, m).

[0236] [実施例8] 1-[[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル

[0237] (1) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル

[0238]

[化63]



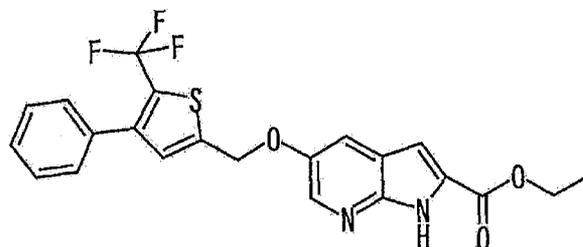
[0239] 5-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル (WO 05/000849号公報) (500mg) の DMF (10ml) 溶液に、5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン (678mg) 及び炭酸カリウム (271mg) を加え、70°Cで一晩攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム L) で精製し、標記化合物 (677mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 547 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 1.63 (9H, s), 4.40 (2H, q, J=7.1Hz), 5.30 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.10 (1H, d, J=0.7Hz), 7.40-7.42 (5H, m), 7.49 (1H, d, J=2.9Hz), 8.40 (1H, d, J=2.9Hz).

[0240] (2) 5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル

[0241] [化64]



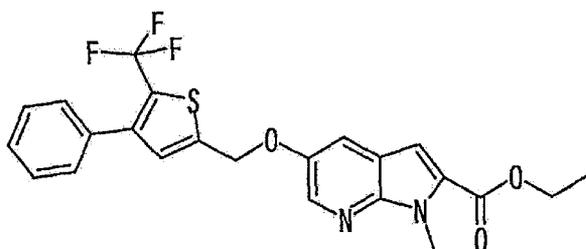
[0242] 1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル (677mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (5ml) を加えて室温で45分間攪拌した。反応混合液を減圧濃縮後、残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加えて弱塩基性とした後、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮して標記化合物 (521mg, 94%) を得た。

MS (ESI) m/z : 447 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (3H, t, J=7.1Hz), 4.44 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (2H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.38-7.44 (5H, m), 7.59 (1H, d, J=2.7Hz), 8.45 (1H, d, J=2.7Hz), 10.97 (1H, s).

[0243] (3) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル

[0244] [化65]



[0245] 5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸 エチル エステル (521mg) のDMF (10ml) 溶液に、氷冷下、55%水素化ナトリウム (56mg) を加えて室温で30分攪拌後、ヨウ化メチル (145 μ l) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウ

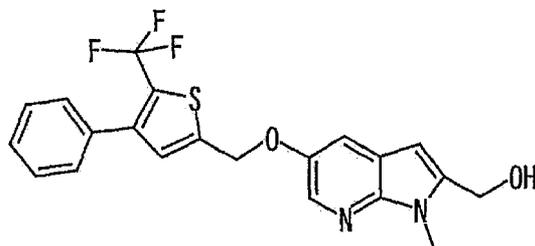
ム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルとn-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取、乾燥して標記化合物(405mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 461 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.42 (3H, t, J=7.2 Hz), 4.15 (3H, s), 4.40 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.29 (2H, s), 7.10 (1H, d, J=1.0 Hz), 7.17 (1H, s), 7.38-7.43 (5H, m), 7.52 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.34 (1H, d, J=2.7 Hz).

[0246] (4) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-メタノール

[0247] [化66]



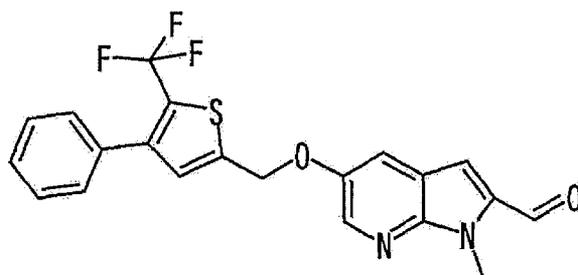
[0248] 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸エチルエステル(400mg)のTHF(20ml)溶液に、水素化アルミニウムリチウム(38mg)を加え、加熱還流下で30分間攪拌した。反応混合液を氷冷し、反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(山善ハイフラッシュカラム 2L)で精製し、標記化合物(349mg)を得た。

MS (ESI) m/z : 419 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.89 (3H, s), 4.82 (2H, d, J=4.9 Hz), 5.27 (2H, s), 6.35 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.37–7.48 (7H, m), 8.16 (1H, d, J=2.7 Hz).

[0249] (5) 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド

[0250] [化67]



[0251] 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-メタノール (349 mg) の THF (15 ml) 溶液に、塩化ナトリウム (125 mg) と二酸化マンガン (412 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム L) で精製し、標記化合物 (291 mg) を得た。

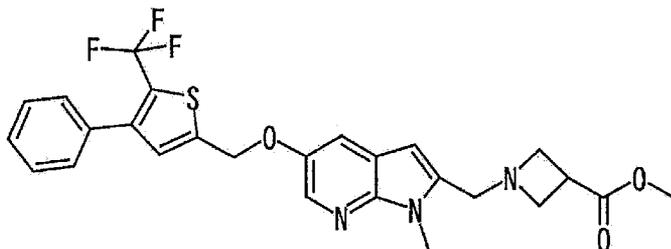
MS (ESI) m/z : 417 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 4.17 (3H, s), 5.30 (2H, s), 7.11–7.14 (2H, m), 7.38–7.43 (5H, m), 7.57 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.41 (1H, d, J=2.7 Hz), 9.92 (1H, s).

[0252] (6) 1-[[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-

ーイル] メチル] アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル

[0253] [化68]



[0254] 1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルバルデヒド (185 mg) のクロロホルム (10 ml) 溶液に、アゼチジン-3-カルボン酸 メチル エステル 塩酸塩 (101 mg)、酢酸 (25 μ l) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合液を氷冷し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (198 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム L) で精製し、標記化合物 (211 mg) を得た。

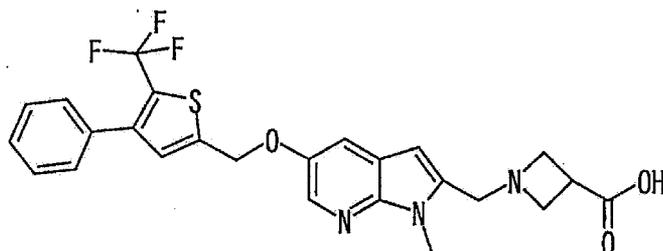
MS (ESI) m/z : 516 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 3.32-3.38 (3H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.27 (2H, s), 6.26 (1H, s), 7.08 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.38-7.45 (6H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

[0255] (7) 1-[[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0256]

[化69]



[0257] 1-[[1-メチル-5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル(205mg)のTHF(5ml)溶液に、メタノール(1.2ml)と1N水酸化ナトリウム水溶液(1.18ml)を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合液に1N塩酸水溶液を加え、中和した後、減圧濃縮した。残渣に水を加え、クロロホルムで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルとヘキサンを加え、析出した固形物をろ取して粗生成体(101mg)を得た。得られた粗生成体(71mg)をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(山善ハイフラッシュカラムL)で精製し、標記化合物(52mg)を得た。

MS(ESI) m/z : 502 (M+H)⁺.

HRMS(FAB) calcd for $C_{25}H_{23}F_3N_3O_3S$ (M+H)⁺: 502.1412; found 502.1440.

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.95(1H, s), 3.17-3.36(4H, m), 3.66-3.71(5H, m), 5.40(2H, s), 6.25(1H, s), 7.36-7.62(7H, m), 8.03(1H, d, $J=2.7$ Hz).

[0258] [実施例9] 1-[[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0259] (1) 5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メ

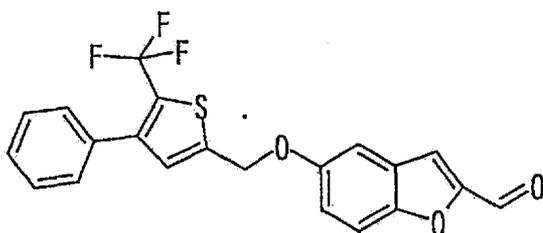
シ] ベンゾフラン-2-カルボン酸 メチル エステル (775 mg) の THF (35 ml) 溶液に、水素化ホウ素リチウム (117 mg) を加え、加熱還流下で2時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、1 N 塩酸水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L) で精製し、標記化合物 (693 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 405 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 1.91-1.96 (1H, m), 4.76 (2H, d, J=6.1 Hz), 5.25 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.97 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 7.08-7.11 (2H, m), 7.43-7.37 (6H, m).

[0265] (3) 5- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

[0266] [化72]



[0267] 5- [(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル) メトキシ] ベンゾフラン-2-メタノール (680 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、二酸化マンガン (932 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応混液をセライトろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュカラム 2 L) で精製し、標記化合物 (614 mg) を得た。

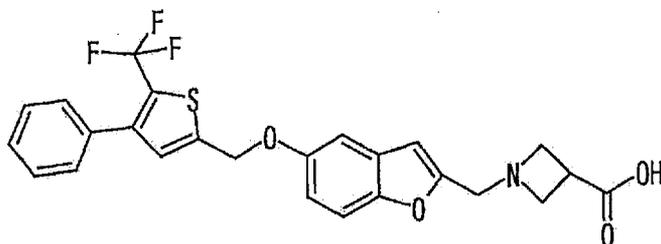
MS (ESI) m/z : 403 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 5.28 (2H, s), 7.11 (1H, d, J=

1. 0 Hz), 7. 22–7. 25 (2H, m), 7. 39–7. 44 (5 H, m), 7. 56–7. 52 (2H, m), 9. 85 (1H, s).

[0268] (4) 1-[[5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0269] [化73]



[0270] 5-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルバルデヒド (201 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、アゼチジン-3-カルボン酸 (152 mg)、酢酸 (1 ml) 及びシアン化水素化ホウ素ナトリウム (66 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、20%メタノール/クロロホルム混合液で3回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、得られた油状物にジエチルエーテルとn-ヘキサンを加え、析出した固体をろ取して標記化合物 (65 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 488 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) calcd for $C_{25}H_{21}F_3NO_4S$ (M+H)⁺: 488. 1143; found 488. 1108.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3. 15–3. 47 (5H, m), 3. 65 (2H, s), 5. 40 (2H, s), 6. 66 (1H, s), 6. 96 (1H, dd, $J=2. 5, 9. 1$ Hz), 7. 25 (1H, d, $J=2. 5$ Hz), 7. 38 (1H, s), 7. 43–7. 50 (6H, m).

IR (ATR) cm^{-1} : 3031, 1623, 1473, 1384, 128

4, 1199, 1120.

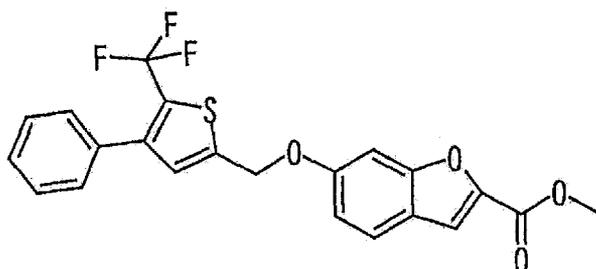
Anal. Calcd for $C_{25}H_{20}F_3NO_4S \cdot 0.5H_2O$: C, 60.48; H, 4.26; F, 11.48; N, 2.82; S, 6.46

Found: C, 60.43; H, 4.07; F, 11.44; N, 2.71; S, 6.51.

[0271] [実施例10] 1-[[6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-イル]メチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0272] (1) 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルボン酸 メチル エステル

[0273] [化74]

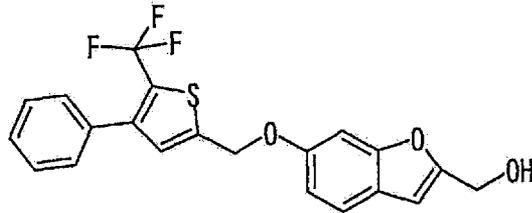


[0274] 6-ヒドロキシベンゾフラン-2-カルボン酸 メチル エステル (500mg) のDMF (30ml) 溶液に、5-クロロメチル-3-フェニル-2-トリフルオロメチルチオフェン (860mg) 及び炭酸カリウム (400mg) を加え、50°Cで3時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出物をろ取して標記化合物 (980mg) を得た。
MS (ESI) m/z : 433 (M+H)⁺.

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.86 (3H, s), 5.48 (2H, s), 7.10 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 7.43-7.50 (7H, m), 7.70-7.72 (2H, m).

[0275] (2) 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-メタノール

[0276] [化75]

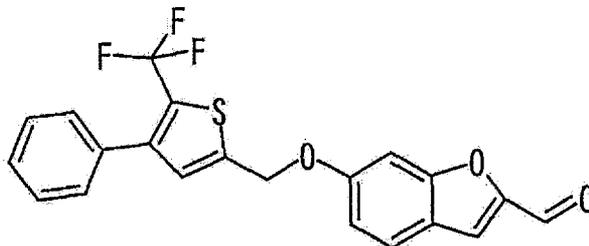


[0277] 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルボン酸メチルエステル(216mg)のTHF(10ml)溶液に水素化ホウ素リチウム(33mg)を加え、加熱還流下で2時間半攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(山善ハイフラッシュL)で精製し、標記化合物(200mg)を得た。

NMR(CDCI₃) δ: 1.89(1H, t, J=6.1Hz), 4.74(2H, d, J=6.1Hz), 5.26(2H, d, J=0.5Hz), 6.61(1H, s), 6.93-6.96(1H, m), 7.09-7.10(2H, m), 7.38-7.46(6H, m).

[0278] (3) 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]ベンゾフラン-2-カルバルデヒド

[0279] [化76]



[0280] 6-[(4-フェニル-5-トリフルオロメチル-2-チエニル)メトキシ]

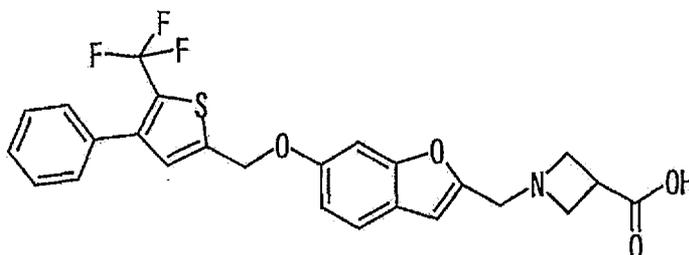
シ] ベンゾフラン-2-メタノール (707 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に二酸化マンガン (520 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液に、更に二酸化マンガン (520 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (山善ハイフラッシュ L) で精製し、標記化合物 (612 mg) を得た。

MS (ESI) m/z : 403 (M+H)⁺.

NMR (CDCl₃) δ : 5.31 (2H, s), 7.07 (1H, dd, J = 2.2, 8.8 Hz), 7.13-7.16 (2H, m), 7.40-7.44 (5H, m), 7.52 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 9.78 (1H, s).

[0281] (4) 1-[6-(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イルメトキシ)ベンゾフラン-2-イルメチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0282] [化77]



[0283] 6-(4-フェニル-5-トリフルオロメチルチオフェン-2-イルメトキシ)ベンゾフラン-2-カルバルデヒド (155 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に、アゼチジン-3-カルボン酸 (117 mg)、酢酸 (1 ml) 及びシアン化水素化ホウ素ナトリウム (51 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した後、クロロホルム/メタノール (4:1) 混合液で3回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製した。得られた油状物にジエチルエーテルとヘキサンを加

え、析出した固形物をろ取して標記化合物（41mg）を得た。

MS (ESI) m/z : 488 (M+H)⁺.

HRMS (FAB) calcd for C₂₅H₂₁F₃NO₄S (M+H)⁺ : 488.1143; found 488.1124.

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.16–3.28 (3H, m), 3.44 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.63 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.64 (1H, s), 6.95 (1H, dd, J=2.2, 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.40–7.51 (7H, m).

IR (ATR) cm⁻¹ : 3060, 1619, 1589, 1369, 1288, 1155, 1108.

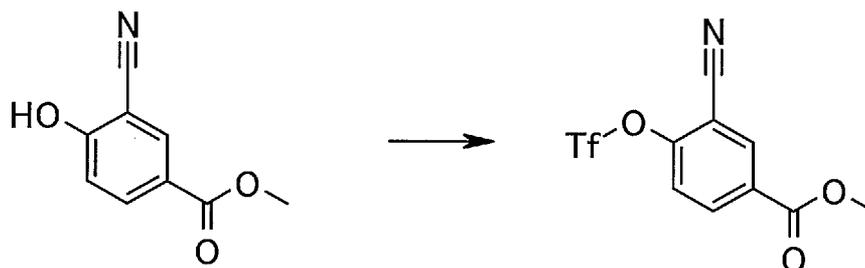
Anal. Calcd for C₂₅H₂₀F₃NO₄S · 0.75H₂O : C, 59.93; H, 4.33; F, 11.38; N, 2.80; S, 6.40.

Found : C, 59.67; H, 4.16; F, 11.34; N, 2.92; S, 6.46.

[0284] [実施例11] 1-[6-(3-シアノ-4-シクロヘキシルベンジルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル]アゼチジン-3-カルボン酸

(1) 3-シアノ-4-トリフルオロメタンシルホニルオキシ安息香酸メチルエステル

[0285] [化78]



[0286] 3-シアノ-4-ヒドロキシ安息香酸メチルエステル（870mg）のジクロロメタン（10ml）溶液に、ピリジン（860 μ l）及びトリフ

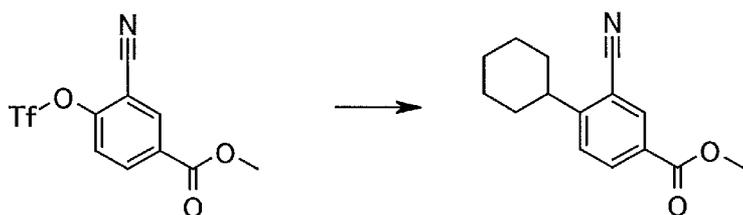
ルオロメタンスルホン酸無水物（1.13 ml）を0℃にて徐々に加えた。室温にて16時間攪拌したのち、析出した固体をろ過にて取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水（15 ml）及び酢酸エチル（20 ml）を加え分液した。水層を酢酸エチル（3 x 10 ml）で抽出後、合わせた抽出液を3%硫酸銅水溶液及び飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を濃縮して標記化合物（1.34 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.37 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 8.44 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

MS (ESI) m/z : 310 (M+H)⁺.

(2) 3-シアノー-4-シクロヘキシル安息香酸 メチル エステル

[0287] [化79]



[0288] 窒素雰囲気下、3-シアノー-4-トリフルオロメタンスルホニルオキシ安息香酸 メチル エステル（928 mg）のTHF（5.0 ml）溶液に、室温にてビス（トリ tert-ブチルホスフィン）パラジウム（153 mg）及び0.5Mシクロヘキシルメチル臭化亜鉛/THF溶液（6.60 ml）を加えた。2時間加熱還流したのち室温まで放冷し、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 ml）を加えた。室温にて30分間攪拌したのち、析出した固体をろ過にて取り除いた。ろ液をクロロホルム（3 x 10 ml）で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Biotage 40S）を用いて精製し、標記化合物（566 mg）を得た。

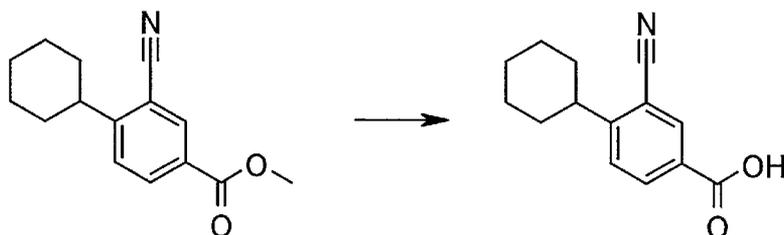
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22–1.34 (1H, m), 1.40

−1.55 (4H, m), 1.58 (1H, d, J=8.8 Hz), 1.81 (1H, d, J=12.9 Hz), 1.90 (3H, t, J=9.8 Hz), 3.00–3.06 (1H, m), 3.93 (3H, s), 7.46 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.17 (1H, dd, J=8.3, 1.5 Hz), 8.27 (1H, d, J=1.5 Hz).

MS (ESI) m/z : 244 (M+H)⁺.

(3) 3-シアノ-4-シクロヘキシル安息香酸

[0289] [化80]



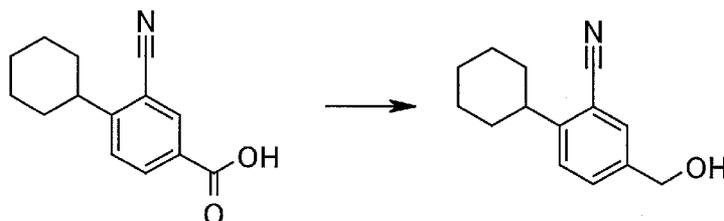
[0290] 3-シアノ-4-シクロヘキシル安息香酸 メチル エステル (566 mg) の THF (6.0 ml) 溶液に、メタノール (3.0 ml) 及び 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.00 ml) を室温にて加えた。室温にて 3 日間攪拌したのち、反応液に水 (5.0 ml) を加え、1 N 塩酸にて pH を 3 とし、クロロホルム (10 ml) を加えて分液した。水層をクロロホルム (3 x 7.5 ml) で抽出後、抽出液を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を濃縮して標記化合物 (483 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.23–1.31 (1H, m), 1.33–1.56 (4H, m), 1.73 (1H, d, J=12.5 Hz), 1.82 (4H, t, J=11.7 Hz), 2.86–2.94 (1H, m), 7.65 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.15 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 8.20 (1H, d, J=1.7 Hz), 13.36 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 459 (2M+H)⁺.

(4) 3-シアノ-4-シクロヘキシルベンジルアルコール

[0291] [化81]



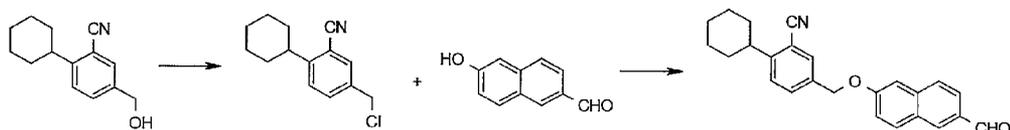
[0292] 3-シアノ-4-シクロヘキシル安息香酸 (483mg) のTHF (5.0ml) 溶液に、TEA (440 μ l) 及びクロロ酢酸 エチル エステル (242 μ l) を0 $^{\circ}$ Cにて徐々に加えた。室温にて1時間攪拌後、析出した沈殿物をろ過にて取り除いた。

別のコルベン中、水素化ホウ素ナトリウム (520mg) のエタノール (5.0ml) 懸濁液に、0 $^{\circ}$ Cにて安息香酸誘導体のろ液を徐々に加えた。0 $^{\circ}$ Cにて1時間攪拌したのち、1N塩酸を徐々に加え、pHを4とした。反応液に酢酸エチル (10ml) を加えて分液し、水層を酢酸エチル (3 \times 5.0ml) で抽出した。合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、不溶物をろ過後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Biotage 40S) を用いて精製し、標記化合物 (249mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21-1.32 (1H, m), 1.38-1.51 (4H, m), 1.74-1.92 (6H, m), 2.94-3.00 (1H, m), 4.70 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$), 7.61 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$).

(5) 2-シクロヘキシル-5-(6-ホルミルナフレン-2-イルオキシメチル) ベンゾニトリル

[0293] [化82]



[0294] 3-シアノ-4-シクロヘキシルベンジルアルコール (0.80 g) に、室温にて塩化チオニル (10 ml) を加え 70°C に加温し 4 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後に、濃縮し 5-クロロメチル-2-シクロヘキシルベンゾニトリルの組成生物 (0.88 g) を得、引き続き未精製のまま次の反応に供した。

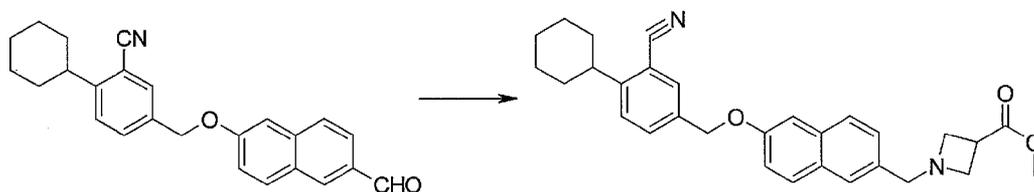
6-ヒドロキシ-2-ナフトアルデヒド (和光純薬) (0.16 g) 及び 5-クロロメチル-2-シクロヘキシルベンゾニトリル (0.22 g) の DMF 溶液 (5 ml) に、室温にて、炭酸カリウム (0.39 g) を加え、70°C に加温して 14 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、不溶物をろ別し、得られたろ液を減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Biotage 40M) に付し、標記化合物 (0.16 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.58 (6H, m), 1.78-2.04 (4H, m), 2.92-3.08 (1H, m), 5.17 (2H, s), 7.24 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.64 (1H, dd, $J=8.3, 2.0\text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 10.10 (1H, s)

MS (ESI) m/z : 観測されず。

(6) 1-[6-(3-シアノ-4-シクロヘキシルベンジルオキシ)ナフトレン-2-イルメチル]アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル

[0295] [化83]



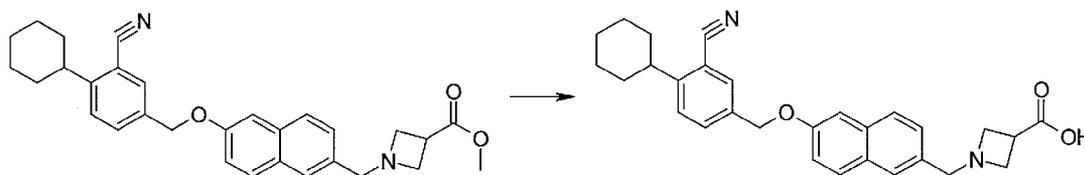
[0296] 2-シクロヘキシル-5-(6-ホルミルナフレン-2-イルオキシメチル)ベンゾニトリル(156mg)、3-アゼチジンカルボン酸メチルエステル塩酸塩(192mg)及び酢酸(0.5ml)のジクロロエタン溶液(5ml)に、室温にてアセトキシホウ素酸ナトリウム(268mg)を加え4日間攪拌した。この反応液に飽和重曹水を加えしばらく攪拌した後、ジクロロメタンにて抽出した。合わせた抽出液を飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Biotage 25S)に付し、標記化合物(87mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.15-1.57 (5H, m), 1.67-1.96 (6H, m), 2.91-3.07 (1H, m), 3.26-3.43 (3H, m), 3.52-3.59 (2H, m), 3.64-3.91 (5H, m), 5.13 (2H, s), 7.05-7.22 (2H, m), 7.33-7.44 (2H, m), 7.79-7.53 (4H, m).

MS (ESI) m/z : 469.

(7) 1-[6-(3-シアノ-4-シクロヘキシルベンジルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル]アゼチジン-3-カルボン酸

[0297] [化84]



[0298] 1-[6-(3-シアノ-4-シクロヘキシルベンジルオキシ)ナフタレン-2-イルメチル]アゼチジン-3-カルボン酸メチルエステル(87mg)のメタノール/テトラヒドロフラン混合溶液(1/0.5ml)に、室温にて1N水酸化ナトリウム水溶液(0.36ml)を加え、3時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得られた残渣に1N塩酸(0.36ml)を加え、メタノール/クロロホルム混合(10%)溶液にて抽出した。

合わせた抽出液を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。不溶物をろ別後、減圧下にて濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた残渣をエーテル/n-ヘキサンにて固化させて分取し、乾燥して標記化合物 (45 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.79–0.90 (2H, m), 1.16–1.57 (4H, m), 1.63–1.89 (4H, m), 2.74–2.92 (1H, m), 3.14–3.26 (3H, m), 3.38 (2H, s), 3.64 (2H, s), 5.22 (2H, s), 7.21 (1H, dd, $J=8.8, 2.4$ Hz), 7.29–7.43 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62–7.83 (5H, m), 7.89 (1H, s).

IR (ATR) cm^{-1} : 2956, 2911, 2873, 2767, 2671, 2598, 2457, 1732, 1670, 1603.

MS (ESI) m/z : 455 (M+H).

[0299] [評価例1] 被験物質の *in vitro* 評価

(1) HA-Gqi5 DNAのクローニング

HA-Gqi5発現CHO細胞 (Molecular Devices社より購入) より、DNeasy Tissue Kit (QIAGEN) を用いて genomic DNAを抽出した。抽出液を鋳型として、KOD plus DNA polymerase (TOYOBO) を用いてPCRを行った。目的とするPCR産物を精製及び blunting kination処理 (BKL Kit: タカラバイオ) し、pUC118/HincII-BAP (タカラバイオ) と ligationを行った。Ligation mix. を大腸菌DH5 α (TOYOBO) に導入し、PCR法によって陽性クローンを選択した後、HA-Gqi5 DNAを組込んだプラスミドを得た。

[0300] (2) HA-Gqi5発現プラスミドの構築

pUC118に組込まれたHA-Gqi5遺伝子を制限酵素で切り出し精

製した後に、発現プラスミド p cDNA3. 1Hygro (+) (Invitrogen) と ligation を行った。次に、大腸菌 DH5 α に導入して陽性クローンを選択した後に、HA-Gqi5 発現プラスミドを得た。

[0301] (3) HA-Gqi5 発現 CHO 細胞の作成

CHO-K1 細胞に Fugene6 (ロッシュ・ダイアグノスティックス株式会社) 試薬を用いて (2) で得た HA-Gqi5 発現プラスミドを導入して、hygromycin を用いて細胞の選抜を行った。細胞は 2 回のクローニングを行い、抗 HA 抗体を用いたウエスタンブロッティング法によって HA-Gqi5 発現 CHO 細胞を選択した。

[0302] (4) ヒト S1P1 (EDG-1) のクローニング

ヒト S1P1 (EDG-1) の cDNA クローン (open biosystems, cDNA collection #4071217) を鋳型にして、ヒト S1P1 (EDG-1) DNA を PCR で得た。この PCR 産物を pUC118 に組込んだ後、site-directed mutagenesis kit (STRATAGENE) により目的配列 (The Journal of Biological Chemistry Vol. 265, No. 16, 9308-9313, 1990) の DNA を組込んだプラスミドを得た。

[0303] (5) ヒト S1P1 (EDG-1) 発現プラスミドの構築

pUC118 に組込まれたヒト S1P1 (EDG-1) 遺伝子 (The Journal of Biological Chemistry Vol. 265, No. 16, 9308-9313, 1990) を制限酵素で切り出し精製した後に、発現プラスミド p cDNA3. 1/mycHisA (Invitrogen) と ligation を行った。次に、大腸菌 DH5 α に導入して陽性クローンを選択した後に、ヒト S1P1 (EDG-1) 発現プラスミドを得た。

[0304] (6) ヒト S1P1 (EDG-1) 発現 CHO 細胞の作成

(3) で得た HA-Gqi5 発現 CHO 細胞に Fugene6 (ロッシュ

・ダイアグノスティックス株式会社) 試薬を用いてS1P1 (EDG-1) 発現プラスミドを導入して、G418を用いて細胞の選抜を行った。細胞は2回のクローニングを行い、S1P刺激によって細胞内カルシウムが上昇する細胞を選択した。

[0305] (7) 細胞内カルシウムフラックスアッセイ

上記の(6)で得た、ヒトS1P1 (EDG-1)を導入したGq i 5蛋白発現CHO細胞を黒色底面透明96穴プレートに 2.5×10^4 cell/wellで播種して一晩培養し、血清不含培地で1回洗浄した後に、2.5 mM probenid、0.25%脂肪酸不含BSAを含むアッセイ用緩衝液(カルシウムアッセイキット、Molecular Devices) 100 μ Lを加えて37°C及び5%CO₂で1時間反応させた。最終試験濃度の5倍の濃度を生じるように、試験化合物を希釈した液25 μ Lを添加して細胞内カルシウム濃度変化をFLEXstation II (Molecular Devices)で測定して、細胞内カルシウム濃度の最小値と最大ピーク値の差として求めた。測定値より作成したシグモイド曲線から、S1P1 (EDG-1)受容体に対するアゴニスト活性として、EC50値を算出した。

[0306] [評価例2] 被験物質のin vivo評価(被験化合物投与の4時間後におけるマウス末梢血中リンパ球数減少試験)

S1P受容体アゴニスト投与後のマウスにおいて、末梢血中のリンパ球が減少することが報告されている[SCIENCE, 296, 346-349 (2002)]。本評価法を用いて、被検化合物の評価を実施した。被験物質は、MC(メチルセルロース)溶液を用いて懸濁液又は溶液の投与液を調製した(マウス体重20gあたり0.2mlを経口投与する濃度)。

被験物質を経口投与4時間後に、エーテル麻酔下で抗凝固剤としてEDTAを用いて後大静脈より採血(0.5ml)した。末梢血中のリンパ球数は総合血液学検査装置ADVIA 120(バイエルメディカル)で決定した。被検薬の薬理作用はコントロール(溶媒投与)群を基準値とし、基準値に対

する被検薬投与群の平均末梢血リンパ球数の比T/C (%)で効果を判定した。

T/C (%)の計算式：

$$T/C (\%) = (\text{被検薬投与群の平均末梢血リンパ球数}) / (\text{溶媒投与群の平均末梢血リンパ球数}) \times 100$$

[0307] [評価例3] 被験物質のin vivo持続性評価（被験化合物投与の24時間後におけるマウス末梢血中リンパ球数減少試験）

前記の[評価例2]と同様に、被験物質を経口投与後、24時間後の末梢血中のリンパ球数を同様に測定した。

[0308] [試験結果]

前記試験方法に従って、実施例化合物について試験した結果を下記の表1～表3に示す。

[0309] [表1]

化合物	S1P1 EC50 (nM)
化合物1*	2.0
実施例1	1.8
実施例3	5.7
実施例5	2.1
実施例6	4.3

* 化合物1（国際公開第2003/062252号パンフレットに記載の化合物）：
1- {4- { (4-Phenyl-5-trifluoromethyl-2-thienyl)methyl}benzyl}-3-azetidinecarboxylic acid

[0310] 本発明化合物は、S1P1受容体に対するアゴニスト活性を有し、その強さは化合物1（国際公開第2003/062252号パンフレットに記載の化合物）と同等であった。

[0311]

[表2]

表2：被験物質の *in vivo* 評価結果（経口投与4時間後）

化合物	T/C (%) (0.3mg/kg)	T/C (%) (1mg/kg)	T/C (%) (3mg/kg)
化合物1*	52.0	23.2	13.2
実施例1	21.2	13.3	12.2
実施例3	23.1	10.9	9.0
実施例5	12.6	7.2	8.2
実施例6	20.2	21.5	14.9

* 化合物1（国際公開第2003/062252号パンフレットに記載の化合物）：
 1- {4- { (4-Phenyl-5-trifluoromethyl-2-thienyl)methyl}benzyl}-3-azetidincarboxylic acid

[0312] 本発明化合物は、経口投与で末梢血中リンパ球数減少効果を示した。

化合物1（国際公開第2003/062252号パンフレットに記載の化合物）は0.3mg/kgの経口投与において、末梢血中リンパ球数減少効果が基準値（溶媒投与群の平均末梢血リンパ球数）の52.0%を示した。一方、本発明化合物は、0.3mg/kgの経口投与で基準値の12.6～23.1%の低値を示し、末梢血中リンパ球数減少効果は化合物1を上回った。

[0313]

[表3]

化合物	T/C (%) (1mg/kg)	T/C (%) (3mg/kg)
化合物1*	105.0	115.0
実施例1	27.3	17.5
実施例3		10.1~25.1
実施例6	24.2	16.6

* 化合物1（国際公開第2003/062252号パンフレットに記載の化合物）：
 1- {4- { (4-Phenyl-5-trifluoromethyl-2-thienyl)methyl}benzyl}-3-azetidincarboxylic acid

[0314] 本発明化合物は、経口投与で末梢血中リンパ球数を減少させ、その有効性は24時間後でも持続した。

化合物1（国際公開第2003/062252号パンフレットに記載の化合物）は、表2で示したように、1mg/kg及び3mg/kgの経口投与では4時間後で有効性を示したが、24時間後には末梢血中リンパ球数減少効果は消失し、基準値（溶媒投与群の平均末梢血リンパ球数）まで回復した。一方、本発明化合物は、24時間後においても、1mg/kg、及び又は3mg/kgの経口投与で基準値の10.1~27.3%の低値を示し、有効性を維持した。

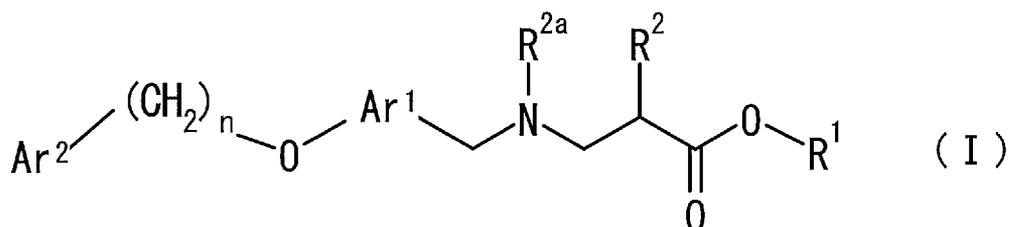
産業上の利用可能性

[0315] 本発明の二環性アリアル誘導体は、高いS1P受容体アゴニスト活性と、経口吸収性と持続性に優れることから、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、アレルギー性疾患の治療剤及び又は予防剤として使用可能な、経口投与可能な薬剤を提供するものであり、臨床上的有用性が極めて高い。

請求の範囲

[1] 下記の一般式 (I)

[化1]



[式中、

nは1、2、3又は4を示し、

R¹は、水素原子又はC1～C6アルキル基を示し；

R²及びR^{2a}は、それぞれ独立して水素原子又はC1～C6アルキル基であるか、或いはR²とR^{2a}が一体化してメチレン基又はエチレン基を形成してもよいことを示し；

Ar¹は、ナフタレン、1H-インドール、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン又はベンゾフランから誘導される2価の基（これらの基は、それぞれ独立してハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、C1～C6アルコキシ基及びハロゲノC1～C6アルコキシ基からなる群より選ばれる1～3個の基を置換基として有していてもよい。）を示し；

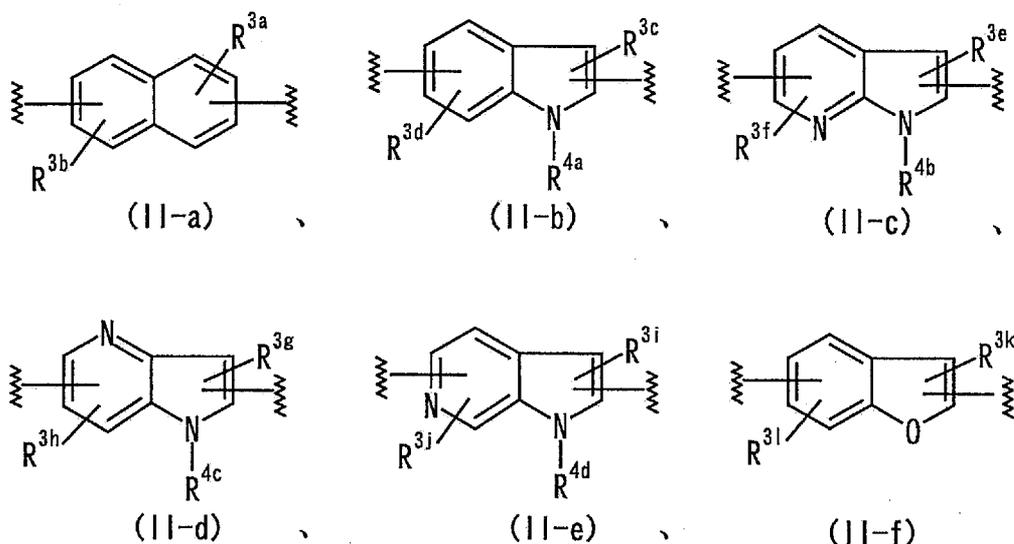
Ar²は、フェニル基、ピリジル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、1H-ピラゾリル基又は1H-[1,2,4]トリアゾリル基（これらの基は、それぞれ独立してハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチ

ル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲンC1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基及びフェニル基[このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲンC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基及び(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基からなる群より選ばれる1又は2個の基を置換基として有していてもよい。]からなる群より選ばれる1～3個の基を置換基として有していてもよいことを示す。]

で表される化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[2] 一般式(I)中のAr¹が、下記の式(II-a)～(II-f)

[化2]



[式中、

R^{3a}、R^{3b}、R^{3c}、R^{3d}、R^{3e}、R^{3f}、R^{3g}、R^{3h}、R³ⁱ、R^{3j}、R^{3k}及びR^{3l}は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、ハロゲンC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲンC3～C6シクロアルキル基、C1～C6アルコキシ基又はハロゲンC1～C6アルコキシ基を示し；

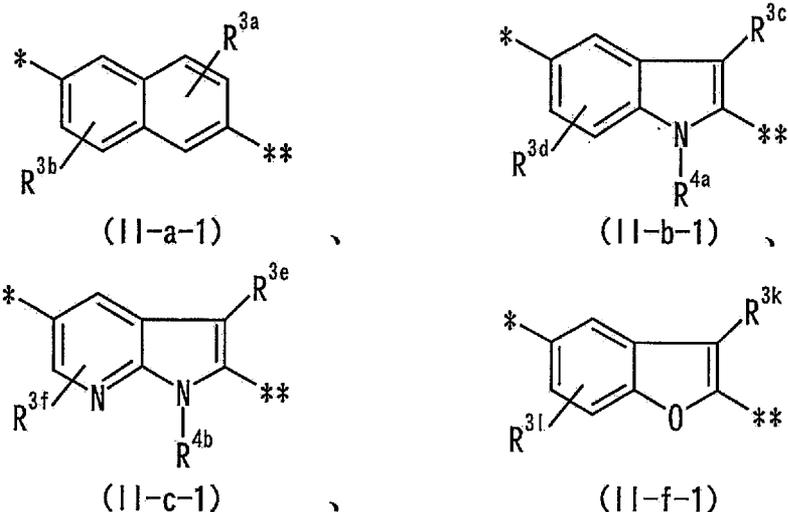
R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 及び R^{4d} は、それぞれ独立して水素原子又はC1～C6アルキル基を示す。]

で表されるいずれか1つの基である請求項1に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[3] 一般式(I)中の Ar^1 が、式(II-a)、(II-b)、(II-c)又は(II-f)で表される基である請求項1又は2に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[4] 一般式(I)中の Ar^1 が、下記の式(II-a-1)、(II-b-1)、(II-c-1)又は(II-f-1)

[化3]



[式中、*は一般式(I)中の酸素原子との結合位置を示し、**は一般式(I)中のメチレンとの結合位置を示し；

R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3k} 及び R^{3l} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、C1～C6アルコキシ基又はハロゲノC1～C6アルコキシ基を示し；

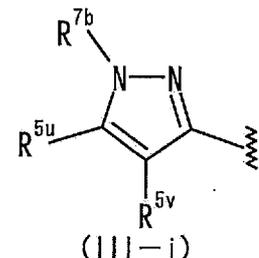
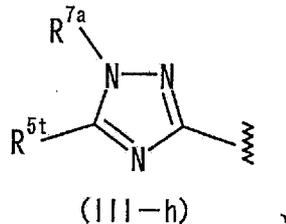
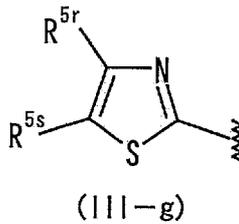
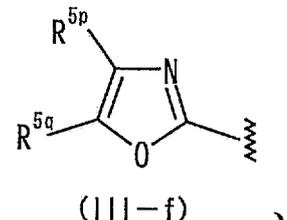
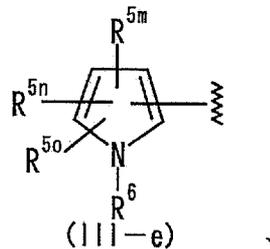
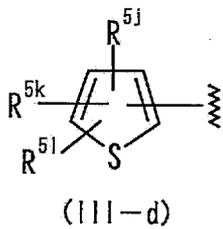
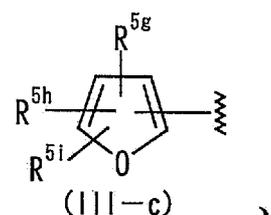
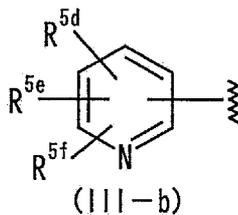
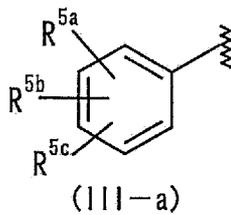
R^{4a} 及び R^{4b} は、それぞれ独立して水素原子又はC1～C6アルキル基を示す。]

で表されるいずれか1つの基である請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

- [5] 一般式(I)中の Ar^1 が、式(II-a-1)、(II-b-1)、(II-c-1)又は(II-f-1)で表される基であって、式(II-a-1)、(II-b-1)、(II-c-1)及び(II-f-1)中の R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{3f} 、 R^{3k} 及び R^{3l} が水素原子であり、 R^{4a} 及び R^{4b} が、それぞれ独立して水素原子又はメチル基である請求項4に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

- [6] 一般式(I)中の Ar^2 が、下記の式(III-a)～(III-i)

[化4]



[式中、

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{5e} 、 R^{5f} 、 R^{5g} 、 R^{5h} 、 R^{5i} 、 R^{5j} 、 R^{5k} 、 R^{5l} 、 R^{5m} 、 R^{5n} 、 R^{5o} 、 R^{5p} 、 R^{5q} 、 R^{5r} 、 R^{5s} 、 R^{5t} 、 R^{5u} 及び R^{5v} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1～C6アルキル基、ハロゲンC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシ

C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲノC1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基、(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基又はフェニル基[このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基及び(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基からなる群より選ばれる1又は2個の基を置換基として有していてもよい。]を示し；

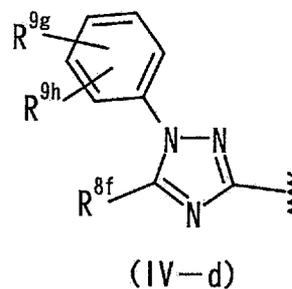
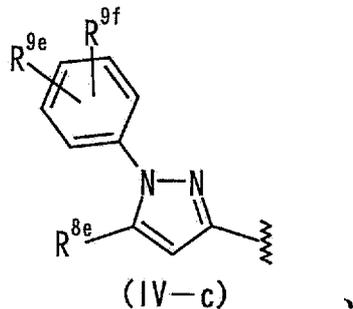
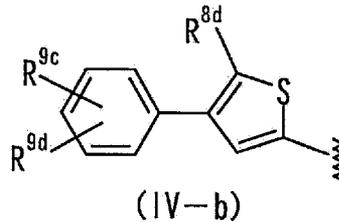
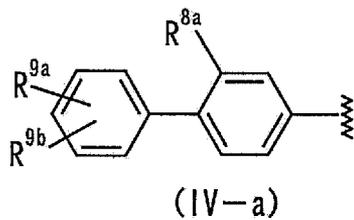
R⁶は水素原子又はC1～C6アルキル基を示し；

R^{7a}及びR^{7b}は、それぞれ独立してC1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基又はフェニル基(このフェニル基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基及び(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基からなる群より選ばれる1又は2個の基を置換基として有していてもよい。)を示す。]

で表されるいずれか1つの基である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

[7] 一般式(I)中のAr²が、下記の式(IV-a)～(IV-d)

[化5]



[式中、

R^{8a} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8f} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、C1～C6アルキル基、ハロゲノC1～C6アルキル基、C1～C6アルコキシC1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、ハロゲノC1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基又は(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基を示し；

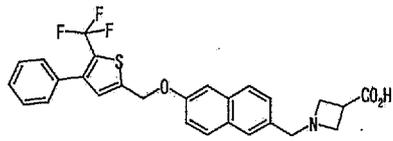
R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及び R^{9h} は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C1～C6アルキル基、C3～C6シクロアルキル基、ハロゲノC3～C6シクロアルキル基、(C3～C6シクロアルキル)メチル基、C1～C6アルコキシ基、C3～C6シクロアルキルオキシ基又は(C3～C6シクロアルキル)メチルオキシ基を示す。]

で表されるいずれか1つの基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。

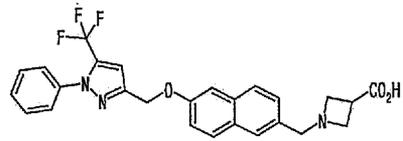
[8] 式(IV-a)、(IV-b)、(IV-c)及び(IV-d)中の R^{8a}

- 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8f} が、それぞれ独立してニトロ基、シアノ基、 $C1\sim C6$ アルキル基、ハロゲン $C1\sim C6$ アルキル基及び $C1\sim C6$ アルコキシ $C1\sim C6$ アルキル基からなる群より選ばれるいずれか1つの基である請求項7に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [9] R^{8a} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8f} が、それぞれ独立してシアノ基、ハロゲン $C1\sim C6$ アルキル基及び $C1\sim C6$ アルコキシ $C1\sim C6$ アルキル基からなる群より選ばれるいずれか1つの基である請求項8に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [10] R^{8a} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 及び R^{8f} が、ハロゲン $C1\sim C6$ アルキル基である請求項9に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [11] ハロゲン $C1\sim C6$ アルキル基のハロゲン原子がフッ素原子である請求項10に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [12] ハロゲン $C1\sim C6$ アルキル基がトリフルオロメチル基である請求項10に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [13] 式(IV-a)～(IV-d)中の R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 、 R^{9g} 及び R^{9h} が水素原子である請求項7に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [14] 一般式(I)中の R^1 が水素原子である請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [15] 一般式(I)中の n が1である請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物。
- [16] 下記の式(V-1)～(V-10)及び(V-73)

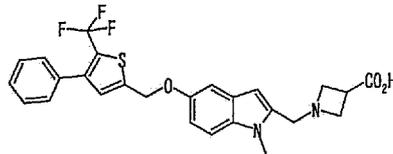
[化6]



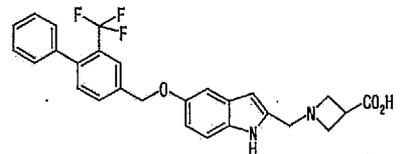
(V-1)



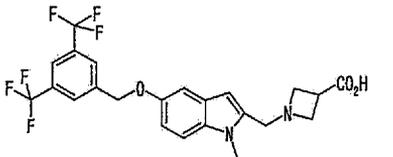
(V-2)



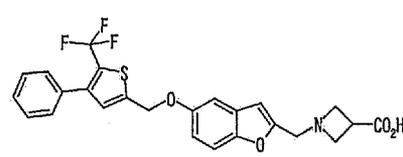
(V-3)



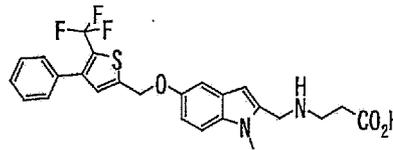
(V-4)



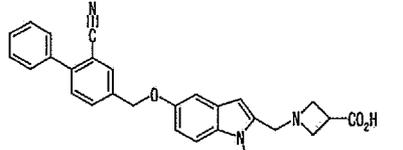
(V-5)



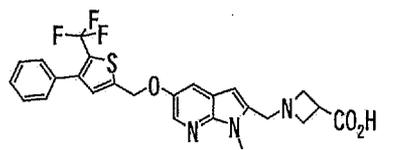
(V-6)



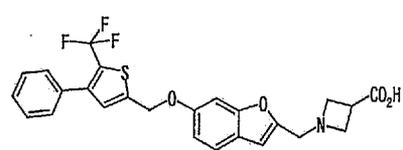
(V-7)



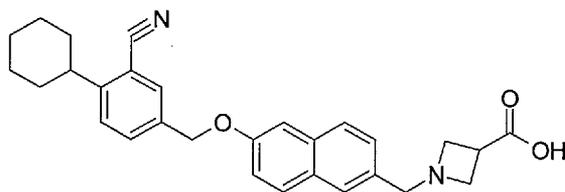
(V-8)



(V-9)



(V-10)



(V-73)

で表される化合物、そのC1～C6アルキル エステル、それらの塩又はそれらの溶媒和物。

- [17] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。
- [18] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS1P受容体アゴニスト。
- [19] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有するS1P1受容体アゴニスト。
- [20] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する免疫抑制剤。
- [21] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、及び／又はアレルギー性疾患の治療剤及び／又は予防剤。
- [22] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質及びステロイド薬から選択される1種又は2種以上とを組み合わせる医薬。
- [23] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の医薬製造のための使用。
- [24] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物のS1P受容体アゴニスト製造のための使用。
- [25] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物のS1P1受容体アゴニスト製造のための使用。
- [26] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の免疫抑制剤製造のための使用。
- [27] 請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、及び／又はアレルギー性疾患の治療剤及び／又は予防剤製造のための使用。

- [28] 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質及びステロイド薬から選択される 1 種又は 2 種以上とを組み合わせる医薬製造のための使用。
- [29] 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする S 1 P 受容体が関与する疾患の予防及び／又は治療方法。
- [30] 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする S 1 P 1 受容体が関与する疾患の予防及び／又は治療方法。
- [31] 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする免疫抑制方法。
- [32] 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物の有効量を投与することを特徴とする移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、及び／又はアレルギー性疾患の治療及び／又は予防方法。
- [33] 請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩又はそれらの溶媒和物と、免疫抑制剤、免疫抑制に用いる抗体、拒絶反応治療薬、抗生物質及びステロイド薬から選択される 1 種又は 2 種以上とを組み合わせることを特徴とする移植に対する拒絶反応、自己免疫性疾患、及び／又はアレルギー性疾患の治療及び／又は予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000490

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D205/04(2006.01) i, A61K31/397(2006.01) i, A61K31/404(2006.01) i, A61K31/4155(2006.01) i, A61K31/437(2006.01) i, A61K45/00(2006.01) i, A61P1/04(2006.01) i, A61P3/10(2006.01) i, A61P5/14(2006.01) i, According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>				
<p>B. FIELDS SEARCHED</p>				
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D205/04, A61K31/397, A61K31/404, A61K31/4155, A61K31/437, A61K45/00, A61P1/04, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/04, A61P7/06, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P19/02, A61P19/04,</p>				
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>				
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)</p>				
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p>				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	WO 2005/020882 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 10 March, 2005 (10.03.05), Full text; particularly, biological examples 3, 4; examples '3(21)' to '3(23)', '3(33)', '3(34)', '3(36)', '3(37)', '31-18', '31-26' to '31-28', '31-79', '29(4)'; Claim 1; pages 23, 24, 32, 41, 46, 47, 67 & WO 2005/020882 A3 & AU 2004268455 A1 & CA 2537093 A1 & EP 1661881 A2 & BR 2004013923 A & CN 1874991 A & NO 2006001372 A	1-28		
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p>				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table style="width:100%; border:none;"> <tr> <td style="width:50%; border:none;"> "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 </td> <td style="width:50%; border:none;"> "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 </td> </tr> </table>			"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
"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 29 May, 2007 (29.05.07)		Date of mailing of the international search report 12 June, 2007 (12.06.07)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000490

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2005-515259 A (Merck & Co., Inc.), 26 May, 2005 (26.05.05), Full text; particularly, Claims 1, 24; example 24; Par. Nos. [0091], [0092] & WO 2003/062252 A1 & AU 2003207567 A1 & EP 1470137 A1 & US 2005/033055 A1	1-28
X	WO 2005/000833 A1 (IRM, LLC), 06 January, 2005 (06.01.05), Full text; particularly, Claims 1 to 3; example 8; table 1, compounds 95, 101, 125; example 11, items A, C & US 2005/014725 A1 & EP 1628967 A1 & AU 2004251146 A1 & BR 200410439 A & MX 2005012461 A1 & CN 1791592 A & JP 2006-528698 A	1-28
P,X	WO 2006/064757 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 22 June, 2006 (22.06.06), Full text; particularly, Claim 1; Par. No. [0016]; examples '56(4)', '56(5)' (Family: none)	1-28
A	BRASHEAR, Karen M. et al., Nonpeptide glycoprotein IIB/IIIa inhibitors: 18. Indole alpha-sulfonamide acids are potent inhibitors of platelet aggregation, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, vol.7, no.21, p.2793-2798	1-28
A	WO 94/08943 A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 28 April, 1994 (28.04.94), & EP 627406 A1 & EP 627406 A4 & JP 2579602 B2 & US 5604229 A & US 5719176 A & EP 627406 B1 & DE 69321823 E & ES 2126658 T3 & US 5952316 A & KR 155015 B1 & CA 2126337 C	1-28
A	MANDALA, S. et al., Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists, Science, 2002, vol.296, no.5566, p.346-9	1-28
A	BUDDE, K., et al., First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients, J. Am. Soc. Nephrol., 2002, Vol.13, No.4, p.1073-83	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000490

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

A61P7/04(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,
A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/04(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i,
A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i,
C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/14, A61P29/00,
A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D403/06, C07D403/12, C07D409/12,
C07D409/14, C07D471/04

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000490

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 29-33
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 29 to 33 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

It appears that the common technical feature of the invention of claim 1 resides in the chemical structure represented by the general formula (I) (also referred to as the "common structure", hereinafter).

However, a compound having the common structure is already known at the time of the priority date of the present international application (see, for example, WO 2005/020882 A2 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) 10 March, 2005 (10.03.05)).

Therefore, the common structure cannot be regarded as a technical feature that defines a contribution which each of the inventions makes over the prior art (i.e., a special technical feature), (continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/000490

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet (2)

and it cannot be considered that the present international application includes a group of inventions so linked as to form a single general inventive concept.

Similar comments apply to the inventions of claims 2-28 which depend on claim 1

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. 特別ページ参照

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2005/020882 A2 (小野薬品工業株式会社) 2005. 03. 10, 文献全体、特に、生物学的実施例 3 及び 4、実施例「3 (2 1)」-「3 (2 3)」、「3 (3 3)」、「3 (3 4)」、「3 (3 6)」、「3 (3 7)」、「3 1-1 8」、「3 1-2 6」-「3 1-2 8」、「3 1-7 9」及び実施例「2 9 (4)」、請求項 1、並びに、第 2 3、2 4、3 2、4 1、4 6、4 7 及び 6 7 頁参照 & WO 2005/020882 A3 & AU 2004268455 A1 & CA 2537093 A1 & EP 1661881 A2 & BR 2004013923 A & CN 1874991 A & NO 2006001372 A	1-2 8

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 2 9 . 0 5 . 2 0 0 7	国際調査報告の発送日 1 2 . 0 6 . 2 0 0 7
-----------------------------------	-----------------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号	特許庁審査官 (権限のある職員) 谷尾 忍 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P	9 5 5 0
---	---	-----	---------

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 請求の範囲の番号
X	JP 2005-515259 A(メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド)2005.05.26, 文献全体、特に、請求項1、24、実施例24、段落【0091】及び【0092】参照 & WO 2003/062252 A1 & AU 2003207567 A1 & EP 1470137 A1 & US 2005/033055 A1	1-28
X	WO 2005/000833 A1(IRM, LLC)2005.01.06, 文献全体、特に、請求項1-3、実施例8、TABLE 1のCompound 95、101及び125、並びに、実施例11の項目A及びC参照 & US 2005/014725 A1 & EP 1628967 A1 & AU 2004251146 A1 & BR 200410439 A & MX 2005012461 A1 & CN 1791592 A & JP 2006-528698 A	1-28
P X	WO 2006/064757 A1(小野薬品工業株式会社)2006.06.22, 文献全体、特に、請求項1、段落[0016]等、並びに、実施例「56(4)」及び「56(5)」等参照(ファミリーなし)	1-28
A	BRASHEAR, Karen M. et al., Nonpeptide glycoprotein IIB/IIIa inhibitors: 18. Indole alpha-sulfonamide acids are potent inhibitors of platelet aggregation, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1997, vol.7, no.21, p.2793-2798	1-28
A	WO 94/08943 A1(吉富製薬株式会社)1994.04.28 & EP 627406 A1 & EP 627406 A4 & JP 2579602 B2 & US 5604229 A & US 5719176 A & EP 627406 B1 & DE 69321823 E & ES 2126658 T3 & US 5952316 A & KR 155015 B1 & CA 2126337 C	1-28
A	MANDALA, S. et al., Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists, Science, 2002, vol.296, no.5566, p.346-9	1-28
A	BUDDE, K., et al., First human trial of FTY720, a novel immunomodulator, in stable renal transplant patients, J. Am. Soc. Nephrol., 2002, Vol.13, No.4, p.1073-83	1-28

発明の属する分野の分類

C07D205/04(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/437(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P5/14(2006.01)i, A61P7/04(2006.01)i,
A61P7/06(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P13/12(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P17/04(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,
A61P19/04(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P27/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i,
A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D403/06(2006.01)i,
C07D403/12(2006.01)i, C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i,
C07D471/04(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D205/04, A61K31/397, A61K31/404, A61K31/4155, A61K31/437, A61K45/00, A61P1/04, A61P3/10, A61P5/14, A61P7/04, A61P7/06, A61P11/02, A61P11/06, A61P13/12, A61P17/00, A61P17/04, A61P17/06, A61P19/02, A61P19/04, A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00, A61P27/02, A61P27/14, A61P29/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D403/06, C07D403/12, C07D409/12, C07D409/14, C07D471/04

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 29-33 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 29-33 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1に記載された発明に共通する技術的特徴は、一般式(I)で表される化学構造(以下、「共通構造」という。)にあると認められる。

しかしながら、このような共通構造を有する化合物は、この国際出願の優先日前に公知となっている(例えば、WO 2005/020882 A2(小野薬品工業株式会社)2005.03.10等参照)。

そうすると、上記共通構造は、先行技術に対して行う貢献を明示する技術的特徴、すなわち特別な技術的特徴に該当するとはいえないから、この国際出願は、単一の一般的発明概念を形成するように連関している一群の発明について行うものとはいえない。

また、請求の範囲1を引用する請求の範囲2-28に記載された発明も同様である。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。