

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2007年8月16日 (16.08.2007)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2007/091570 A1

- (51) 国際特許分類:
- |                        |                       |
|------------------------|-----------------------|
| C07D 233/70 (2006.01)  | A61P 25/00 (2006.01)  |
| A61K 31/4164 (2006.01) | A61P 27/02 (2006.01)  |
| A61K 31/4178 (2006.01) | A61P 29/00 (2006.01)  |
| A61K 31/422 (2006.01)  | A61P 35/00 (2006.01)  |
| A61K 31/4245 (2006.01) | A61P 37/02 (2006.01)  |
| A61K 31/427 (2006.01)  | A61P 37/06 (2006.01)  |
| A61K 31/433 (2006.01)  | A61P 43/00 (2006.01)  |
| A61K 31/4439 (2006.01) | C07D 401/12 (2006.01) |
| A61K 31/4725 (2006.01) | C07D 403/12 (2006.01) |
| A61K 31/506 (2006.01)  | C07D 405/12 (2006.01) |
| A61K 31/5377 (2006.01) | C07D 409/12 (2006.01) |
| A61K 31/542 (2006.01)  | C07D 409/14 (2006.01) |
| A61P 1/04 (2006.01)    | C07D 413/12 (2006.01) |
| A61P 11/06 (2006.01)   | C07D 413/14 (2006.01) |
| A61P 17/00 (2006.01)   | C07D 417/12 (2006.01) |
| A61P 17/06 (2006.01)   | C07D 417/14 (2006.01) |
| A61P 19/02 (2006.01)   | C07D 513/06 (2006.01) |

Hironori [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 藪内 哲也 (YABUUCHI, Tetsuya) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 太田 知己 (OTA, Tomomi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 小網 武史 (KOAMI, Takeshi) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 西川 梨絵 (NISHIKAWA, Rie) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒1000004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 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, 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, LV, 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, 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).

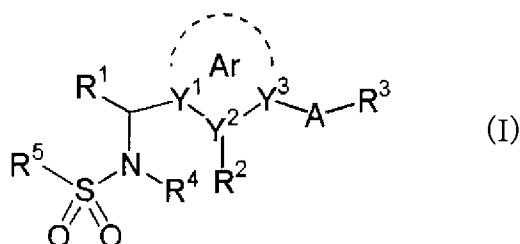
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

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

- (21) 国際出願番号: PCT/JP2007/052052
- (22) 国際出願日: 2007年2月6日 (06.02.2007)
- (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2006-028973 2006年2月6日 (06.02.2006) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24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): 小野直哉 (ONO, Naoya) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 高山哲男 (TAKAYAMA, Tetsuo) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 塩澤史康 (SHIOZAWA, Fumiyasu) [JP/JP]; 〒1708633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo (JP). 片貝博典 (KATAKAI,

(54) Title: BINDING INHIBITOR OF SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE

(54) 発明の名称: スフィンゴシン-1-リン酸結合阻害物質



(57) Abstract: It is intended to provide a compound useful as a drug which has an effect of inhibiting the binding of S1P to its receptor Edg-1(S1P<sub>1</sub>). A compound represented by the following formula (I): [Chemical formula 1] wherein Ar represents a monocyclic heterocycle having 1 or 2 nitrogen atoms; A represents oxygen, etc.; Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup> and Y<sup>3</sup> independently represent each carbon or nitrogen; R<sup>1</sup> represents hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; R<sup>2</sup> represents C<sub>1-6</sub> alkyl, C<sub>3-8</sub> cycloalkyl, etc.; R<sup>3</sup> represents C<sub>1-18</sub> alkyl, etc.; R<sup>4</sup> represents hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl; and R<sup>5</sup> represents C<sub>1-10</sub> alkyl, etc.; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[続葉有]



WO 2007/091570 A1

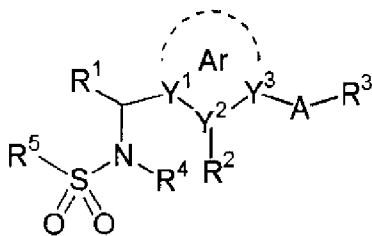


(57) 要約:

本発明の目的は、S1Pとその受容体であるEdg-1(S1P<sub>1</sub>)との結合阻害作用を有し、医薬品として有用な化合物を提供することにある。

式(I)

【化1】



[式中、Arは窒素原子1～2個を含む単環式ヘテロ環を表し、Aは酸素原子などを示し、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>はそれぞれ炭素原子、または窒素原子を示し、R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基などを示し、R<sup>2</sup>は炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～8個シクロアルキル基などを示し、R<sup>3</sup>は炭素原子数1～18個のアルキル基などを示し、R<sup>4</sup>は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、R<sup>5</sup>は炭素原子数1～10個のアルキル基などを示す。]で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

## 明 細 書

## スフィンゴシン-1-リン酸結合阻害物質

## 技術分野

[0001] 本発明は、さまざまな生理作用を有するスフィンゴシン-1-リン酸と、その受容体の一つであるEdg-1(Endothelial differentiation gene receptor type-1, S1P<sub>1</sub>)との結合阻害作用を有する新規な化合物、それを有効成分として含有する医薬およびその合成中間体に関する。

## 背景技術

[0002] スフィンゴシン-1-リン酸(以下、「S1P」という)は、スフィンゴミエリンを代表とするスフィンゴ脂質類が細胞内で代謝されることで生成する生理活性脂質であり、細胞分化誘導作用、細胞増殖促進作用、細胞運動性の制御、アポトーシス抑制作用などの多彩な作用を有し、血管新生、徐脈の誘発、炎症性細胞の活性化、血小板の活性化等の生理的作用を示すことが知られている(非特許文献1)。

[0003] S1Pの受容体としてはEdg-1(S1P<sub>1</sub>)、Edg-3(S1P<sub>3</sub>)、Edg-5(S1P<sub>2</sub>)、Edg-6(S1P<sub>4</sub>)、Edg-8(S1P<sub>5</sub>)の5つのサブタイプが報告されている(非特許文献2)。

[0004] これらの内の一つであるEdg-1(S1P<sub>1</sub>)はT細胞、樹状細胞等の免疫細胞や血管内皮に大量に発現しており、S1PによるT細胞の遊走(非特許文献3)、肥満細胞の遊走(非特許文献4)、T細胞およびB細胞のリンパ器官からの移出(非特許文献5)、血管新生(非特許文献6)等に深く寄与し、クローン病、過敏性大腸炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、関節リュウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、臓器移植後の拒絶反応、癌、網膜症、乾癬、変形性関節症、加齢性黄斑変性症などの疾患に関与することが示唆されている。

[0005] したがって、Edg-1(S1P<sub>1</sub>)リガンドは、これらの疾病の治療または予防に有効であることが考えられる。

[0006] 従来、Edg-1(S1P<sub>1</sub>)リガンドとして、ある種のチオフェン誘導体(非特許文献7)、リン酸誘導体(特許文献1、特許文献2、非特許文献8、非特許文献9)およびチアゾリジン誘導体(特許文献3)、カルボン酸誘導体(特許文献4、5、6、8、非特許文献1

0、11)、アミノ基を有する誘導体(特許文献7)、ピロール誘導体(特許文献9)が知られている。

特許文献1:WO2002-18395

特許文献2:特開2003-137894

特許文献3:特開2002-332278

特許文献4:WO2002-092068

特許文献5:WO2003-105771

特許文献6:WO2004-058149

特許文献7:WO2004-103279

特許文献8:WO2005-1058848

特許文献9:WO2005-123677

非特許文献1:J Biol Chem. 2004, 279: 20555, FASEB J 2002, 16: 625, 日本免疫学会総会・学術集会記録 2003, 33: 2-J-W30-20-P

非特許文献2:Pharmacol Res 2003, 47: 401

非特許文献3:FASEB J 2002, 16:1874

非特許文献4:J Exp Med 2004, 199: 959

非特許文献5:Nature 2004, 427: 355

非特許文献6:J Clin Invest 2000, 106: 951, Biocchim Biophys Acta 2002, 1582: 222

非特許文献7:J Biol Chem 2004, 279: 13839

非特許文献8:Bioorg Med Chem Lett 2003, 13: 3401

非特許文献9:J Biol Chem. 2005; 280: 9833

非特許文献10:J Med Chem. 2004, 47: 6662

非特許文献11:J Med Chem. 2005, 48: 6169

## 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、S1Pとその受容体であるEdg-1(S1P<sub>1</sub>)との結合阻害作用を有し、医薬品として有用である新規な骨格を有する化合物を提供することにある。

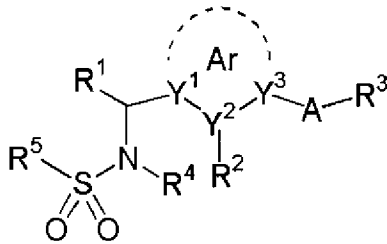
### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、 $\text{Edg-1 (S1P)}_1$  のリガンド化合物を見出すべく鋭意研究を進めた結果、下記式(I)化合物またはその医薬上許容される塩がこの目的を達成することを見出し、本発明を完結した。

[0009] 以下に、式(I)化合物及びその中間体である式(II)化合物(以下、すべて「本発明化合物」という)の態様をあげる。

1. 式(I)

[0010] [化1]



{式中、Arは窒素原子1~2個を含む単環式ヘテロ環を表し、

該Arは、炭素原子数1~6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよく、

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ はそれぞれ炭素原子、または窒素原子を示し、

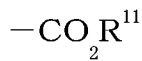
Aは酸素原子、硫黄原子、式 $-\text{SO}_2-$ で示される基、または式 $-\text{NR}^6-$ (式中 $R^6$ は水素原子または炭素原子数1~6個のアルキル基を示す)で示される基を示し、

$R^1$ は水素原子、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基[該群は、水酸基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基はフェニル基で置換されてもよい)及びフェニル基(該フェニル基はハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)からなる]、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、炭素原子数2~8個のアルケニル基、炭素原子数2~8個のアルキニル基、またはフェニル基を示し、

$R^2$ は水素原子、炭素原子数1~6個のアルキル基、または炭素原子数3~8個のシクロアルキル基を示し、

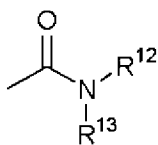
$R^3$ は、(i)水素原子、(ii)炭素原子数1~18個のアルキル基、(iii)フェニル基またはベンジルオキシ基で置換されてもよい炭素原子数2~8個のアルケニル基、(iv)フェニル

基で置換されてもよい炭素原子数2～8個のアルキニル基、(v)ベンゼン環が縮合してもよい炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、(vi)下記群から選択される置換基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基[該群は、ハロゲン原子、フェニル基(該フェニル基は、フェニル基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、メキシカルボニル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基およびアセトアミド基からなる群から選択される1～5個の基で置換されてもよい)、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、ヒドロキシル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ベンゼンスルホニル基、ナフチル基、炭素原子数7～10個のトリシクロアルキル基、カルボメキシ(フェニル)メチル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、イミダゾリル基、インドリル基、ピリジル基、オキセタニル基、オキソラニル基、メチルピペリジニル基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいピペラジノ基、ベンジルピペリジニル基、モルホリノ基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、式



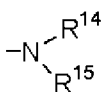
(式中、 $\text{R}^{11}$ は水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。)で示される基、式

[0011] [化2]



(式中、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。)で示される基、式

[0012] [化3]



(式中、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル

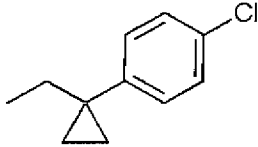
基または4-ピリジルカルボニル基を示す。)で示される基、及び式



(式中、 $\text{R}^{16}$ は炭素原子数1~6個のアルキル基またはフェニル基を示す)からなる]、(

vii)オキサニル基、メチルピペリジニル基、又は式

[0013] [化4]



で表される基、

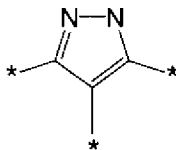
または(viii)置換されてもよいアリール基を示し、

$\text{R}^4$ は水素原子、またはカルボキシル基で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基を示し、

$\text{R}^5$ は(i)炭素原子数1~10個のアルキル基、(ii)炭素原子数1~10個のアルキル基であって、下記群から選ばれる1~2個の基で置換されている(該群は、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、ピリジル基、並びにハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルコキシ基からなる群より選ばれる1~2個の基で置換されてもよい、フェニル基、フェノキシ基若しくはナフチル基からなる)(iii)炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、(iv)炭素原子数2~8個のアルケニル基、(v)フェニル基で置換された炭素原子数2~8個のアルケニル基、(vi)炭素原子数2~8個のアルキニル基、(vii)フェニル基で置換された炭素原子数2~8個のアルキニル基、または(viii)置換されてもよいアリール基を示す、但し、Arが、

下記の式:

[0014] [化5]



で示される基であって、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい基であるときに、 $\text{R}^5$ は炭素原子数1~10個のアルキル基ではない}

で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

2.

式(I)において、

Arは窒素原子1～2個を含む単環式ヘテロ環を表し、

Aは酸素原子、硫黄原子、または式 $-NR^6-$  (式中 $R^6$ は水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示す)で示される基を示し、

$R^1$ は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、またはフェニル基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、

$R^2$ は炭素原子数1～6個のアルキル基、または炭素原子数3～8個のシクロアルキル基を示し、

$R^3$ は、炭素原子数1～6個のアルキル基、または置換されてもよいアリール基を示し、

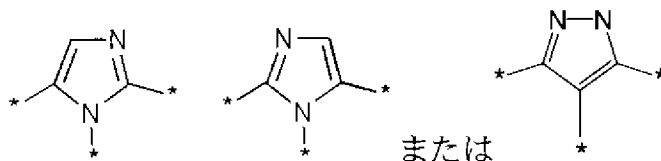
$R^4$ は水素原子、または炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、

$R^5$ は(i)炭素原子数1～10個のアルキル基、(ii)炭素原子数1～10個のアルキル基であって、下記群から選ばれる1～2個の基で置換されている(該群は、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、並びにハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されたフェニル基からなる)(iii)炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、(iv)炭素原子数2～8個のアルケニル基、(v)フェニル基で置換された炭素原子数2～8個のアルケニル基、(vi)炭素原子数2～8個のアルキニル基、(vii)フェニル基で置換された炭素原子数2～8個のアルキニル基、または(viii)置換されてもよいアリール基を示す、1の状態に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

3.

Arは、下記の式:

[0015] [化6]



で示される置換基であって、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基及びハロ

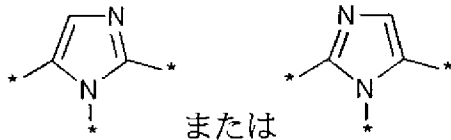


ゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、1の態様に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

4.

Arは、下記の式:

[0016] [化7]

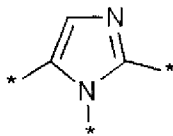


で示される置換基であつて、炭素原子数1~6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、1の態様の化合物またはその医薬上許容される塩。

5.

Arは、下記の式:

[0017] [化8]



で示される置換基であつて、炭素原子数1~6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、1の態様に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

6.

Aが酸素原子である1~5の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

7.

R<sup>1</sup>がハロゲン原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、またはハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいベンジル基である、1及び3~6の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

8.

$R^1$ がメチル基、エチル基またはハロゲン原子で置換されてもよいベンジル基である1及び3～6の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

9.

$R^1$ がメチル基またはエチル基である1～6の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

10.

$R^4$ が水素原子である1～9の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

11.

$R^2$ が炭素原子数1～6個のアルキル基または炭素原子数3～6個のシクロアルキル基である1～10の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

12.

$R^2$ がエチル基またはシクロプロピル基である1～10の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

13.

$R^5$ が (i)炭素原子数1～10個のアルキル基、(ii)炭素原子数1～10個のアルキル基であって、下記群から選ばれる1～2個の基で置換されている(該群は、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、ピリジル基、並びにハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい、フェニル基、フェノキシ基若しくはナフチル基からなる)、(iii)フェニル基で置換されてもよい炭素原子数2～8個のアルケニル基、あるいは、(iv)フェニル基、ナフチル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、フラニル基、ベンゾチエニル基、イソキノリニル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、環構成原子として酸素原子を1または2個含有してもよい5員～7員の飽和炭化水素環が縮合したフェニル基、ウラシル基、クマリル基、ジヒドロインドリル基、またはテトラヒドロイソキノリニル基であって、これらの基の各々は、下記群から選ばれる1～5個の基で置換されてもよい

[該群は、フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数2～8個のアルケニル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルコキシ基、Y群から選択される置換基で置換されてもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基若しくはピリミジニル基 (Y群は、メチル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子及びメチルスルファニル基からなる)、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、モルホリノスルホニル基、モルホリノカルボニルアミノ基、アミノスルホニル基、炭素原子数2～10個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリノ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基、フェノキシ基、ピリジニカルボニル基、ピリジニオキシ基、シアノ基、フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数2～7個のアルカノイル基および炭素原子数2～7個のアルカノイルアミノ基からなる]、1及び3～12の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

14.

R<sup>5</sup>が炭素原子数3～8個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～10個のアルキル基、ナフチル基で置換された炭素原子数1～10個のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2～8個のアルケニル基、次の群から選択される1～5個の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくはナフチル基(該群は、炭素原子数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1～6のアルケニル基、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、炭素原子数2～7個のアルコキシカルボニル基及びシアノ基からなる)、炭素原子数1～6個のアルキル基およびメトキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいピロリル基、次の群から選択される置換基で置換されてもよいフラニル基(該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる)、次の群から選択される置換基で置換されてもよいチエニル基(該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基およびハロゲン原子からなる)、または、炭素原子数1～6個

のアルキル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾジオキセピニル基、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、チアジアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基である、1~12の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

15.

$R^5$ がナフチル基で置換された炭素原子数1~6個のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2~6個のアルケニル基、無置換フェニル基、次の群から選択される1~5個の置換基で置換されたフェニル基(該群は、メチル基、メキシ基及びハロゲン原子からなる)、以下の群から選択される1~3個の置換基で置換され、3位及び4位の少なくとも1つが置換されたフェニル基(該群は、炭素原子数1~6のアルキル基、ハロゲン原子、メキシ基、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1~6のアルケニル基、メチルスルホニル基、アセチル基、メキシカルボニル基及びシアノ基からなる)、次の群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基(該群は、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基、シアノ基及び炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基からなる)、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよいフラニル基、または、炭素原子数1~6個のアルキル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾチエニル基、ベンズオキサジアゾリル基、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、インダニル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基である、1~12の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

16.

$R^5$ が、3位及び4位がハロゲン原子で置換されたフェニル基、またはハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基及びシアノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基である、1~12の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

17.

R<sup>3</sup>が、フェニル基、ナフチル基、ピラゾリル基、ピリジル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾチエニル基またはジヒドロキノリノニル基であつて、これらの基の各々は、下記群から選ばれる1~3個の基で置換されてもよい〔該群は、次の置換基からなる：フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルコキシ基（該アルコキシ基は、フッ素原子、フェニル基、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい）、フェノキシ基、フェニル基、カルボキシル基、炭素原子数2~10個のアルコキシカルボニル基、水酸基、環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2~7個の単環式飽和炭化水素基（該飽和炭化水素基は、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい）、窒素含有単環式不飽和炭化水素基、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいピペラジノ基（該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基（該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1~6個のアルコキシ基で置換されてもよい）、ホルミル基、炭素原子数2~7個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1~4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、及び炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基からなる）、及び、式



式中R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>はそれぞれ水素原子、炭素原子数1~6個のアルキル基（該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1~6個のアルコキシ基で置換されてもよい）、炭素原子数1~6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1~4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数

1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒にあって3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい]

1～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

18.

$R^3$ が、2-ナフチル基(該ナフチル基は、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、3-ピラゾリル基(該ピラゾリル基は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、または炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい、5-ベンゾチアゾリル基、5-ベンゾチアジアゾリル基、7-ジヒドロキノリニル基、7-イソキノリニル基、7-キノリニル基、3-ピリジル基、若しくはインドリル基、無置換フェニル基または以下の(A)～(C)に示す置換されたフェニル基である、1～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩、

(A) 4位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、ハロゲン原子、トリフルオロメトキシ基、フェノキシ基、フェニル基、1-ピロリル基、並びに $-NR^A R^B$ ( $R^A$ 及び $R^B$ は、炭素原子数1～6個のアルキル基であるか、又は、 $R^A$ 及び $R^B$ が結合する窒素原子と一緒にあって、3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、3位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群から選択された置換基で置換されてもよいフェニル基、

(B) 3位が、水酸基、炭素原子数1～6個のアルキル基及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、1～2個の炭

素原子数1～6個のアルキル基若しくは4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、

及び

(C) 3位が、以下の (i)～(v) に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基:

(i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2～7個の単環式飽和炭化水素基 (該飽和炭化水素基は、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい)、

(ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基、

(iii) 炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、

(iv) ピペラジノ基 [該ピペラジノ基は、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基 (該群は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる) または炭素原子数2～7個のアルカノイル基で置換されてもよい]、及び

(v) 式  $-NR^7R^8$

式中  $R^7$  及び  $R^8$  はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基 (該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$  と  $R^8$  が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

19.

$R^3$  が、3位が、以下の (i)～(v) に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基である、

1～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩、

(i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2～7個の単環式飽和炭化水素基

- (該飽和炭化水素基は、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい)、
- (ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基、
- (iii) 炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、
- (iv) ピペラジノ基[該ピペラジノ基は、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基(該群は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる)または炭素原子数2～7個のアルカノイル基で置換されてもよい]、及び
- (v) 式  $-NR^7R^8$

式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキソ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

20.

$R^3$ が4位がフッ素原子若しくは塩素原子で置換されたフェニル基である、1～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

21.

$R^3$ が、6-インドリル基である、1～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

22.

$R^3$ が、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～18個のアルキル基(該群は、ハロゲン原子、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいピペラジノ基、フェニル基及びモルホリノ基から



なる)、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数2～8個のアルキニル基、又は炭素原子数3～8個のシクロアルキル基である、1及び3～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

23.

$R^3$ が、下記群から選択される置換基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基(該群は1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる)、又は炭素原子数3～5個のシクロアルキル基である、1及び3～16の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

24.

1～23の態様のいずれかに記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬。

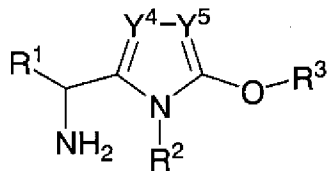
25.

クローン病、過敏性大腸炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリトマトデス等の自己免疫疾患、関節リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、臓器移植後の拒絶反応、癌、網膜症、乾癬、変形性関節症または加齢性黄斑変性症の治療薬である24の態様に記載の医薬。

26.

式(II)

[0018] [化9]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は1の態様と同義であり、 $Y^4$ 及び $Y^5$ は、各々、窒素原子または式C $R^{17}$ ( $R^{17}$ は、水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基、又はハロゲン原子を示す)を示す、但し、 $Y^4$ 及び $Y^5$ のいずれか一方は窒素原子である)で示される化合物またはその塩。

27.

式(II)において、 $Y^4$ がCHであり、 $Y^5$ が窒素原子である、26の態様に記載の化合物またはその塩。

28.

$R^1$ がハロゲン原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、またはハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいベンジル基である、

26または27の態様に記載の化合物またはその塩。

29.

$R^1$ がメチル基、エチル基またはハロゲン原子で置換されてもよいベンジル基である  
26または27の態様に記載の化合物またはその塩。

30.

$R^1$ がメチル基またはエチル基である、26または27の態様に記載の化合物またはその塩。

31.

$R^2$ が炭素原子数1~6個のアルキル基または炭素原子数3~8個のシクロアルキル基である26~30の態様のいずれかに記載の化合物またはその塩。

32.

$R^2$ がエチル基またはシクロプロピル基である26~30の態様のいずれかに記載の化合物またはその塩。

33.

$R^3$ が、フェニル基、ナフチル基、ピラゾリル基、ピリジル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾチエニル基またはジヒドロキノリニル基であって、これらの基の各々は、下記群から選ばれる1~3個の基で置換されてもよい[該群は、次の置換基からなる：フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、フッ素原子、フェニル基、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)

、フェノキシ基、フェニル基、カルボキシ基、炭素原子数2～10個のアルコキシカルボニル基、水酸基、環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2～7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい)、窒素含有単環式不飽和炭化水素基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいピペラジノ基[該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、ホルミル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、及び炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基からなる]、並びに式



式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキソ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい]

、26～32の態様のいずれかに記載の化合物またはその塩。

34.

$R^3$ が、2-ナフチル基(該ナフチル基は、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、3-ピラゾリル基(該ピラゾリル基は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、または炭素原子

数1～6個のアルキル基で置換されてもよい、5-ベンゾチアゾリル基、5-ベンゾチアジアゾリル基、7-ジヒドロキノリニル基、7-イソキノリニル基、7-キノリニル基、3-ピリジル基、若しくはインドリル基、無置換フェニル基または以下の(A)～(C)に示す置換されたフェニル基である、26～32の態様のいずれかに記載の化合物またはその塩、

(A) 4位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、ハロゲン原子、トリフルオロメトキシ基、フェノキシ基、フェニル基、1-ピロリル基、並びに $-NR^A R^B$  ( $R^A$ 及び $R^B$ は、炭素原子数1～6個のアルキル基であるか、又は、 $R^A$ 及び $R^B$ が結合する窒素原子と一緒にあって、3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、3位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群から選択された置換基で置換されてもよいフェニル基、

(B) 3位が、水酸基、炭素原子数1～6個のアルキル基及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、1～2個の炭素原子数1～6個のアルキル基若しくは4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、

及び

(C) 3位が、以下の(i)～(v)に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基である:

- (i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2～7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい)、
- (ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基、
- (iii) 炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、

(iv)ピペラジノ基[該ピペラジノ基は、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基(該群は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる)または炭素原子数2～7個のアルカノイル基で置換されてもよい]、

(v)式  $-NR^7R^8$

式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されても良いアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

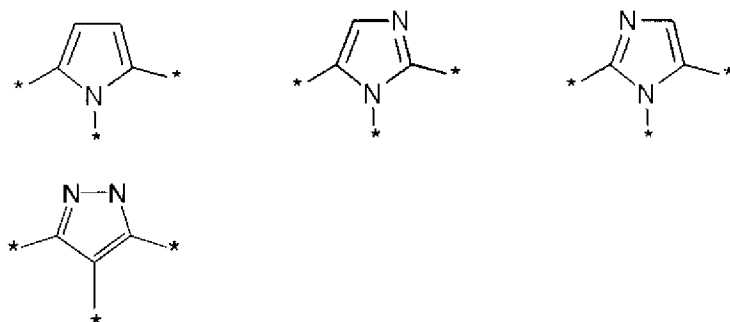
35.

$R^9$ が、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～18個のアルキル基(該群は、ハロゲン原子、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいピペラジノ基、フェニル基及びモルホリノ基からなる)、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数2～8個のアルキニル基、又は炭素原子数3～8個のシクロアルキル基である、26～32の態様のいずれかに記載の化合物またはその塩。

[0019] 以下に、本発明を詳細に説明する。

[0020] 本発明において、Arで示される窒素原子1～2個を含む単環式ヘテロ環とは下記に示すピロール、イミダゾール、ピラゾールなどが挙げられる。

[0021] [化10]



「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

[0022] 「炭素原子数1～6個のアルキル基」とは炭素原子1～6個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、*n*-ヘキシル基などをあげることができる。

[0023] 「炭素原子数3～8個のシクロアルキル基」とは炭素原子3～8個を有するシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などをあげることができる。

[0024] 「炭素原子数2～8個のアルケニル基」とは炭素原子2～8個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1,3-ブタジエニル基、2-メチルアリル基、2-メチル-プロペニル基、2-ペンテニル基、3-メチル-ブト-2-エニル基などをあげることができる。

[0025] 「炭素原子数2～8個のアルキニル基」とは炭素原子2～8個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、エチニル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、1-メチル-プロプ-2-イニル基、2-ペンチニル基、4-ペンチニル基などをあげることができる。

[0026] 「炭素原子数1～6個のアルコキシ基」とは炭素原子1～6個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルコキシ基を意味し、例えばメキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などをあげることができる。

- [0027] 「炭素原子数1～10個のアルキル基」とは炭素原子1～10個を有する直鎖状、分岐鎖状のアルキル基を意味し、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基、sec-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基、n-ヘキサデシル基などをあげることができる。
- [0028] 「炭素原子数1～6個のアルキルチオ基」とは炭素原子1～6個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルチオ基を意味し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基などをあげることができる。
- [0029] 「炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基」とは炭素原子1～6個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルキルスルホニル基を意味し、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパン-2-スルホニル基、ヘキサンスルホニル基などをあげることができる。
- [0030] 「炭素原子数2～10個のアルコキシカルボニル基」とは炭素原子2～10個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルコキシカルボニル基を意味し、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基などの炭素原子2～7個のアルコキシカルボニル基の他、オクチルオキシカルボニル基などをあげることができる。
- [0031] 「炭素原子数2～7個のアルカノイル基」とは炭素原子2～7個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルカノイル基を意味し、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ヘキサノイル基などをあげることができる。
- [0032] 「炭素原子数1～6個のアルカノイル基」とは炭素原子1～6個を有する直鎖状または分岐鎖状のアルカノイル基を意味し、ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基などをあげることができる。
- [0033] 「1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されても良いアミノ基」とは、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ヘキシルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジヘキシルアミノ基などをあげることができる。
- [0034] 「1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されても良いアミノスルホ

ニル基」とは、例えば、スルファモイル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基などがあげられる。

[0035] 「炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基などをあげることができる。

[0036] 「置換されてもよいピペラジノ基」とは、下記群から選択される置換基で(好ましくは、窒素原子において)置換されてもよいピペラジノ基であり、該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、ホルミル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、及び炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基からなる。具体例としては、ピペラジノ基、メチルピペラジノ基、イソプロピルピペラジノ基、ジメチルアミノエチルピペラジノ基、アセチルピペラジノ基があげられる。

[0037] 「環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2～7個の単環式飽和炭化水素基」とは、1若しくは2個の窒素原子を環構成原子として含有し、環炭素原子において置換する、3員～9員の単環式飽和炭化水素基を意味し、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基(例えば、4-ピペリジニル基)があげられる。

[0038] 「窒素含有単環式不飽和炭化水素基」とは、1～3個の窒素原子を環構成原子として含有する5員若しくは6員の不飽和環を意味し、例えば、ピロリル基(例えば、ピロール-1-イル基)、イミダゾール-1-イル基(例えば、イミダゾリル基)、ピラゾリル基、トリアゾール-4-イル基(例えば、[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル基)、ピリジル基があげられる。

[0039] 「 $R^A$ 及び $R^B$ が結合する窒素原子と一緒に形成する3～5員の飽和炭化水素環」とは、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基があげられる。

[0040] 「 $R^7$ と $R^8$ (または $R^C$ と $R^D$ )が結合している窒素原子と一緒に形成する3～8員の飽和炭化水素環」とは、アジリジニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジ



ニル基などがあげられる。

[0041] 「環構成原子として酸素原子を1または2個含有してもよい5員～7員の飽和炭化水素環が縮合したフェニル基」とは、ベンゾジオキセピニル基、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基があげられる。

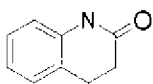
[0042] 本発明における「アリアル基」とは、芳香族炭化水素基、部分的に飽和された芳香族炭化水素基、芳香族複素環基、または部分的に飽和された芳香族複素環を意味する。芳香族炭化水素基とは、例えば炭素原子数6～14個の芳香族炭化水素基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基、アントリル基などがあげられる。

[0043] 部分的に飽和された芳香族炭化水素基とは炭素原子数6～14個の多環式の芳香族炭化水素基が部分的に飽和された基を意味し、例えばテトラヒドロナフチル基、インダニル基などがあげられる。

[0044] 芳香族複素環基とは、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子1～6個を含有する炭素原子数2～13個の単環式または多環式芳香族複素環基を意味し、一例としては、チエニル基、フラニル基、ピロリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンズオキサジアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピラゾロピリミジニル基(例えば、5,7-ジメチルーピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-2-イル基)などがあげられる。

[0045] 部分的に飽和された芳香族複素環とは多環式芳香族複素環基が部分的に飽和された複素環を意味し、オキソ基で置換されても良く、一例としては、ジヒドロキノリノニル基:

[0046] [化11]



ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾジオキセピ

ニル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、ジヒドロベンゾオキサジニル基などをあげることができる。

[0047] アリール基が置換される場合、一例としては、下記の置換基などがあげられ、それらの置換基で1～5個置換することができる：

ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、スルファモイル基、水酸基(ヒドロキシル基)、カルボキシル基、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基、メキシカルボニルエチル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、フェニル基、炭素原子数1～6個のアルキルアミノ基、炭素原子数2～12個のジアルキルアミノ基、またはモルホリノ基で置換されてもよい)、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、シアノエトキシ基、

炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数2～8個のアルキニル基、

炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、トリフルオロアセチル基、炭素原子数2～10個のアルコキシカルボニル基、

フェニル基(該フェニル基は、炭素原子数2～7個のアルカノイル基または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、

炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよいフェノキシ基、

ピラゾリル基、1-メチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-3-イル基、メチルピリミジニル基、2-メチルスルファニル-ピリミジン-4-イル基、オキサゾリル基(例えば、オキサゾール-5-イル基)、

イソオキサゾール-5-イル基、5-トリフルオロメチル-イソオキサゾール-3-イル基、ピリジルオキシ基(例えば、4-ピリジルオキシ基)、

ピリジンカルボニル基、ベンゾイル基、ピロリル基(例えば、ピロール-1-イル基)、イミダゾリル基(例えば、イミダゾール-1-イル基)、チアゾリル基、

[1, 2, 3]チアジアゾール-4-イル基、トリアゾリル基(例えば、[1, 2, 4]トリアゾール-4-イル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基(例えば、メチルチオ基)、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基(例えば、メタンスルホニル基)、ベンゼンスルホニル基、ピロリジンスルホニル基、モルホリニルスルホニル基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい4-ピペリジニル基、炭素原子数1～6個のア

ルキル基で置換されても良いモルホリノ基、炭素原子数1~6個のアルキル基若しくはジメチルアミノ基で置換された炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されたピペラジノ基または

式-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>

[式中R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ水素原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(該アルキル基は、炭素原子数1~6個のアルコキシ基またはジメチルアミノ基で置換されてもよい)、炭素原子数1~6個のアルカノイル基、カルバモイル基、炭素原子数1~4個のアルキル基で置換されたカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、ジメチルアミノスルホニル基、炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基を示すか、またはR<sup>7</sup>とR<sup>8</sup>が結合している窒素原子と一緒にあって、3~8員飽和炭化水素環を形成してもよく、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基若しくは水酸基で置換されてもよい]で示される基

(例えば、アセトアミド基、ジメチルアミノ基、メチルウレイド基、ブチルウレイド基、トリメチルウレイド基、モルホリニルカルボニルアミノ基)、メキシエチルウレイド基、ピリジルエトキシカルボニルアミノ基。

[0048] また、医薬上許容される塩とは、アルカリ金属類、アルカリ土類金属類、アンモニウム、アルキルアンモニウムなどとの塩、鉱酸または有機酸との塩である。それらは、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、アルミニウム塩、トリエチルアンモニウム塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酪酸塩、ぎ酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸塩、ラクトビオン酸塩、グルコン酸塩、グルコヘプトン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、アジピン酸塩、システインとの塩、N-アセチルシステインとの塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、よう化水素酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ピクリン酸塩、チオシアン酸塩、ウンデカン酸塩、アクリル酸ポリマーとの塩、カルボキシビニルポリマーとの塩などをあげることができる。

[0049] 本発明の化合物は光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性

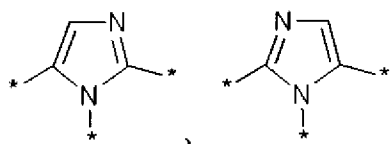
体が存在することがあるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体およびそれらの混合物をも含有する。また、本発明の化合物及び中間体の一部は、例えば、ケト-エノール互変異性体としても存在することがある。

[0050] 本発明の化合物は、以下の試験例に示すように、S1Pとその受容体であるEdg-1(S1P<sub>1</sub>)との結合阻害作用において強い活性を示すため、クローン病、過敏性大腸炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、関節リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、臓器移植後の拒絶反応、癌、網膜症、乾癬、変形性関節症、加齢性黄斑変性症などの疾患の予防又は治療効果が期待される。

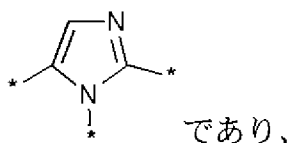
[0051] 本発明化合物の好ましい態様を以下にあげる。

Arの好ましい例は、窒素原子1~2個を含む5員不飽和環であり、より好ましくは、下式のイミダゾール基であり、

[0052] [化12]



さらに好ましくは、



これらの環は、炭素原子数1~6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されることができる。より好ましくは、Arは、無置換である。

[0053] Aの好ましい例は、酸素原子である。

[0054] R<sup>1</sup>の好ましい例は、ハロゲン原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、またはハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいベンジル基であり、より好ましくは、メチル基、エチル基、またはハロゲン原子(より好ましくはフッ素原子)で置換されてもよいベンジル基であり、さらに好ましくは、メチル基である。

- [0055]  $R^2$ の好ましい例は、エチル基またはシクロプロピル基である。
- [0056]  $R^4$ の好ましい例は、水素原子である。
- [0057]  $R^3$ の好ましい態様は、下記群から選択される置換基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基(該群は1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる)、炭素原子数3～5個のシクロアルキル基、または、置換されてもよいフェニル基、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい2-ナフチル基、次の群から選択される置換基で置換されてもよい3-ピラゾリル基[該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる]、または炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)で置換されてもよい、5-ベンゾチアゾリル基、5-ベンゾチアジアゾリル基、7-ジヒドロキノリニル基、7-イソキノリニル基、7-キノリニル基、3-ピリジリル基、若しくはインドリル基(好ましくは6-インドリル基)である。
- [0058]  $R^3$ における好ましい態様の「置換されてもよいフェニル基」は、無置換フェニル基及び以下の(A)～(C)に示す置換されたフェニル基があげられる。
- (A) 4位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、ハロゲン原子、トリフルオロメトキシ基、フェノキシ基、フェニル基、1-ピロリル基、並びに $-NR^A R^B$ ( $R^A$ 及び $R^B$ は、炭素原子数1～6個のアルキル基であるか、又は、 $R^A$ 及び $R^B$ が結合する窒素原子と一緒にあって、3～5員の飽和炭化水素環を形成してもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、3位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群から選択された置換基で置換されてもよいフェニル基、
- (B) 3位が、水酸基、炭素原子数1～6個のアルキル基及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されて

もよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、1~2個の炭素原子数1~6個のアルキル基若しくは4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、

(C) 3位が、以下の(i)~(v)に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、場合により、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基:また、該窒素含有基の窒素は、第3級であることが好ましく、フェニル基に窒素原子で結合していることが好ましい。

(i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2~7個の単環式飽和炭化水素基であって、フェニル基に炭素原子で置換する基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい)(例えば、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいピペリジニル基、例えば、4-ピペリジニル基)、

(ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基(例えば、ピロリル基、イミダゾリル基)、

(iii) 炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、例えば、モルホリノ基、

(iv) 置換されてもよいピペラジノ基 [例えば、次の群から選択される置換基(好ましくは、環構成窒素原子において)で置換されてもよいピペラジノ基 [該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(該アルキル基は、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)並びに炭素原子数2~7個のアルカノイル基からなる]があげられる]及び

(v) 式  $-NR^7R^8$

式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1~6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1~6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1~4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3~8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレ

ンジオキシ基、オキソ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい]。

(v)式  $-NR^7R^8$ はより好ましくは、下記で定義される $-NR^C R^D$ である。

$R^C$ 及び $R^D$ は、それぞれ水素原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1~4個のアルキル基で置換されても良いアミノ基、水酸基、または炭素原子数1~4個のアルコキシ基で置換されてもよい)、ホルミル基、アセチル基、アミノカルボニル基、ジメチルアミノスルホニル基またはメチルスルホニル基を示すか、または、 $R^C$ と $R^D$ が結合している窒素原子と一緒に3~8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキソ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

[0059]  $R^3$ の特に好ましい態様は、4位がフッ素原子若しくは塩素原子で置換されたフェニル基、6-インドリル基、並びに上記(C)の態様の(i)、(iv)及び(v)に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基である。

[0060]  $R^5$ の好ましい態様は、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1~10個(好ましくは、炭素原子数1~6個)のアルキル基、ナフチル基で置換された炭素原子数1~10個(好ましくは、炭素原子数1~6個)のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2~8個(好ましくは、炭素原子数2~6個)のアルケニル基、次の群から選択される1~5個の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくはナフチル基(好ましくは2-ナフチル基)(該群は、炭素原子数1~6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6のアルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1~6のアルケニル基、炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基、炭素原子数2~7個のアルカノイル基、炭素原子数2~7個のアルコキシカルボニル基及びシアノ基からなる)、下記群から選択される置換基で置換されてもよいピロリル基[該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)およびメトキシカルボニル基からなる]、下記群から選択される置換基で置換されてもよいフラニル基[該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる]、下記群から選択さ

れる置換基で置換されてもよいチエニル基[該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、トリフルオロメチル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基およびハロゲン原子からなる]、または、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾチエニル基(好ましくは、2-ベンゾチエニル基)、環構成原子として酸素原子を1または2個含有してもよい5員~7員の飽和炭化水素環が縮合したフェニル基(例えば、ベンゾジオキセピニル基、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基)、チアジアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基(好ましくは、5-ベンゾチアジアゾリル基)である。

[0061]  $R^5$ における好ましい態様の「置換されてもよいフェニル基」は、無置換フェニル基、炭素原子数1~6のアルキル基(好ましくはメチル基)、炭素原子数1~6のアルコキシ基(好ましくはメトキシ基)及びハロゲン原子からなる群から選択された1~5個の置換基で置換されたフェニル基、以下の群から選択される1~3個の置換基で置換され、3位及び4位の少なくとも1つが置換されたフェニル基があげられ:該群は、炭素原子数1~6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6のアルコキシ基(好ましくはメトキシ基)、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1~6のアルケニル基、炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基(好ましくはメチルスルホニル基)、メキシカルボニル基、アセチル基及びシアノ基からなり、より好ましくは、ハロゲン原子、メチル基及びメトキシ基であり、さらに好ましくは、ハロゲン原子である。

[0062]  $R^5$ における好ましい態様の「置換されてもよいナフチル基」は、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、シアノ基及び炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基(好ましくはメチルスルホニル基)からなる群から選択される置換基(好ましくは1~3個)で置換されてもよいナフチル基があげられ、より好ましくは、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)及びシアノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基があげられる。2-ナフチル基の場合は、無置換2-ナフチル基並びに、炭素原子数1~6個のア



ルキル基(いずれの置換位置でも、より好ましくは5位、7位及び／又は8位で置換される)及びその他の置換基(5位、7位及び／又は8位で置換される)からなる群から選択される置換基で置換された2-ナフチル基があげられる。また、1-ナフチル基の場合は、無置換1-ナフチル基並びに、炭素原子数1~6個のアルキル基(いずれの置換位置でも置換される)及びその他の置換基、好ましくは、ハロゲン原子(4位が好ましく置換される)からなる群から選択される置換基で置換された1-ナフチル基があげられる。

[0063]  $R^5$ の特に好ましい態様は、3位及び4位がハロゲン原子で置換されたフェニル基、または無置換2-ナフチル基、及び5位、7位及び／又は8位がハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)及びシアノ基からなる群から選択される置換基で置換された2-ナフチル基である。

[0064]  $R^3$ 及び $R^5$ の特に好ましい組み合わせは以下の通りである:

$R^3$ が4位がフッ素原子若しくは塩素原子で置換されたフェニル基である場合は、 $R^5$ は、ナフチル基で置換された炭素原子数1~10個(好ましくは、炭素原子数1~6個)のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2~8個(好ましくは、炭素原子数2~6個)のアルケニル基、置換されたフェニル基 [例えば、1~5個のメチル基で置換されたフェニル基、以下の群から選択される1~3個の置換基で置換され、3位及び4位の少なくとも1つが置換されたフェニル基:該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基)、ハロゲン原子、メキシ基、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1~6個のアルケニル基(好ましくは、ビニル基)、メキシカルボニル基、アセチル基及びシアノ基からなる]、ベンゾチエニル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基 [該群は、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、シアノ基及び炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル基)からなる]、メチル基およびメキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいピロリル基、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)で置換されたチエニル基、または、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキソニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニ

ル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基(好ましくは、5-ベンゾチアジアゾリル基)である。

[0065]  $R^3$ が6-インドリル基である場合:

$R^5$ は、ナフチル基で置換された炭素原子数1~10個(好ましくは、炭素原子数1~6個)のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2~8個(好ましくは、炭素原子数2~6個)のアルケニル基、置換されてもよいフェニル基[例えば、無置換フェニル基、1~5個のメチル基で置換されたフェニル基、以下の群から選択される1~3個の置換基で置換され、3位及び4位の少なくとも1つが置換されたフェニル基:該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基)、ハロゲン原子、メキシ基、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1~6のアルケニル基(好ましくは、ビニル基)、メキシカルボニル基、アセチル基及びシアノ基からなる]、ベンゾチエニル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基[該群は、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、シアノ基及び炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル基)からなる]、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)およびメキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいピロリル基、または炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基(好ましくは、5-ベンゾチアジアゾリル基)である。

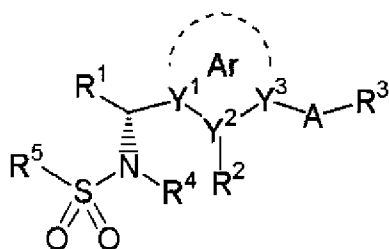
[0066]  $R^3$ が上記(C)の態様である場合:

$R^5$ は、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1~6個のアルキル基、ナフチル基で置換された炭素原子数1~10個(好ましくは、炭素原子数1~6個)のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2~8個(好ましくは、炭素原子数2~6個)のアルケニル基、置換されてもよいフェニル基[例えば、無置換フェニル基、炭素原子数1~6個のアルキル基(好ましくはメチル基)及びハロゲン原子から選択される1~5個の置換基で置換されたフェニル基、以下の群から選択される

1～3個の置換基で置換され、3位及び4位の少なくとも1つが置換されたフェニル基：該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基、ハロゲン原子、メキシ基、トリフルオロメキシ基、ジフルオロメキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1～6個のアルケニル基、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル基)、メキシカルボニル基、アセチル基及びシアノ基からなる]、下記群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基 [該群は、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、シアノ基及び炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基(好ましくは、メチルスルホニル基)からなる]、炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)およびメキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいピロリル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいチエニル基[該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、トリフルオロメチル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基およびハロゲン原子からなる]、下記群から選択される置換基で置換されてもよいフラニル基[該群は炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる]、または炭素原子数1～6個のアルキル基(好ましくはメチル基)およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾチエニル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、チアジアゾリル基(好ましくは、5-チアジアゾリル基)、ベンズオキサジアゾリル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基(好ましくは、5-ベンゾチアジアゾリル基)である。

[0067] 本願化合物の好ましい光学活性化合物は、下記構造を有するものである。

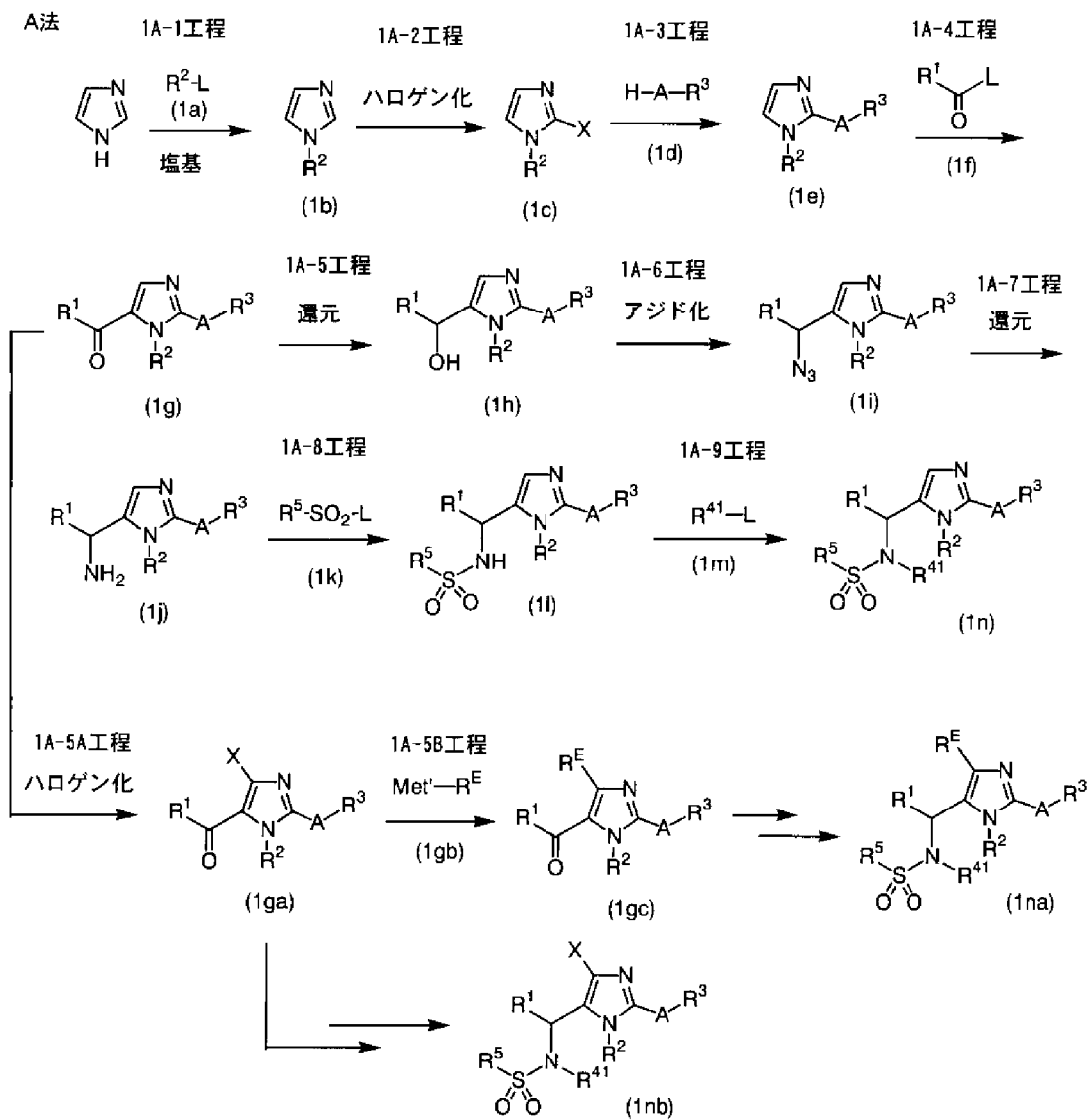
[0068] [化13]



本発明の化合物は、例えば以下に示す方法によって合成することができる。

[0069] [化14]

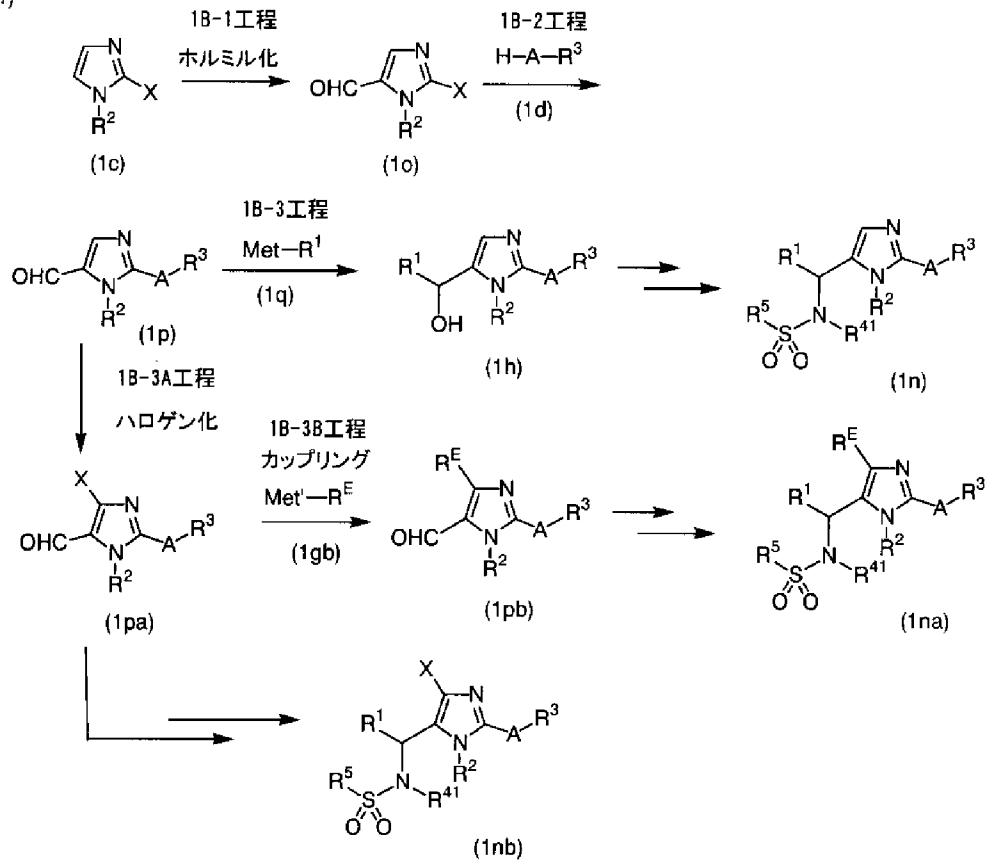
(Scheme 1)



[0070] [化15]

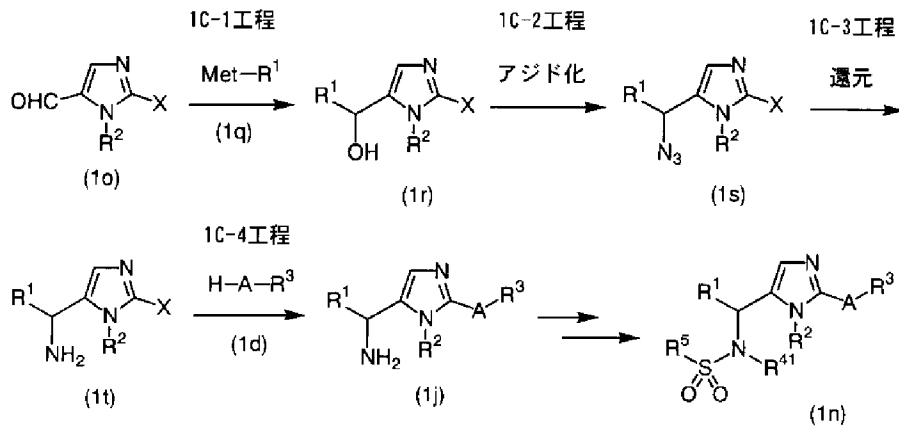
(Scheme 1)

B法



(Scheme 1)

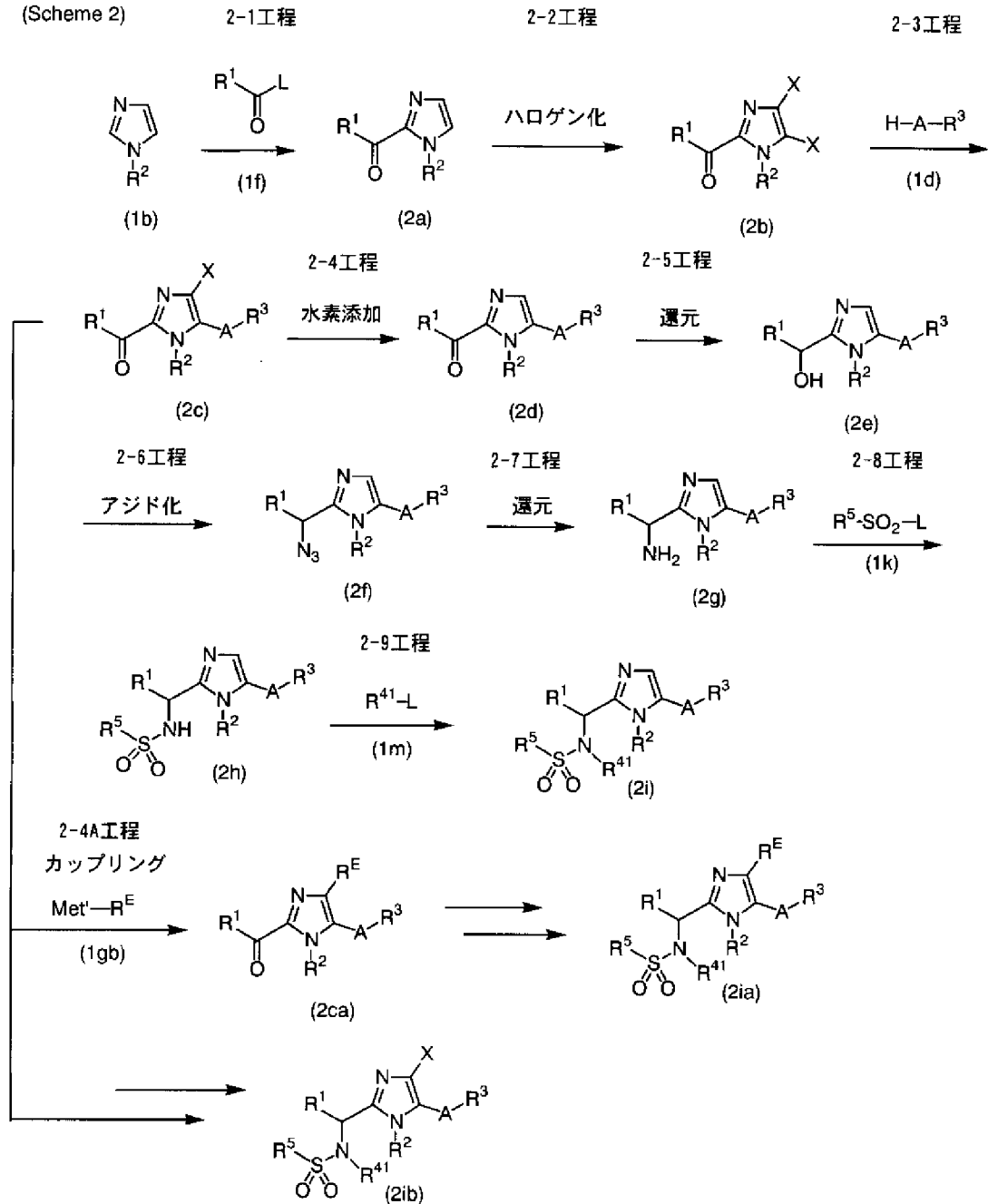
C法



上記工程中、R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup>, Aは前述と同意義であり、R<sup>41</sup>は水素原子を除くR<sup>4</sup>と同意義であり、R<sup>E</sup>は炭素原子数1~6個のアルキル基またはフェニル基を示し、MetはLi, Na, MgCl, MgBr等で表される典型金属類を示し、Met'はLi, Na, B, Mg, Al, Zn, Sn等の典型金属類もしくはそれら典型金属類と配位子との複合体で表される基を示し、(配位子としては水酸基、ハロゲン原子、メキシ基、2座配位子の場合は式-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O-で表される基などが挙げられる)、Lは脱離基を示し(ここで脱離基とは例え

ば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、アセチルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等があげられる)、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示す。

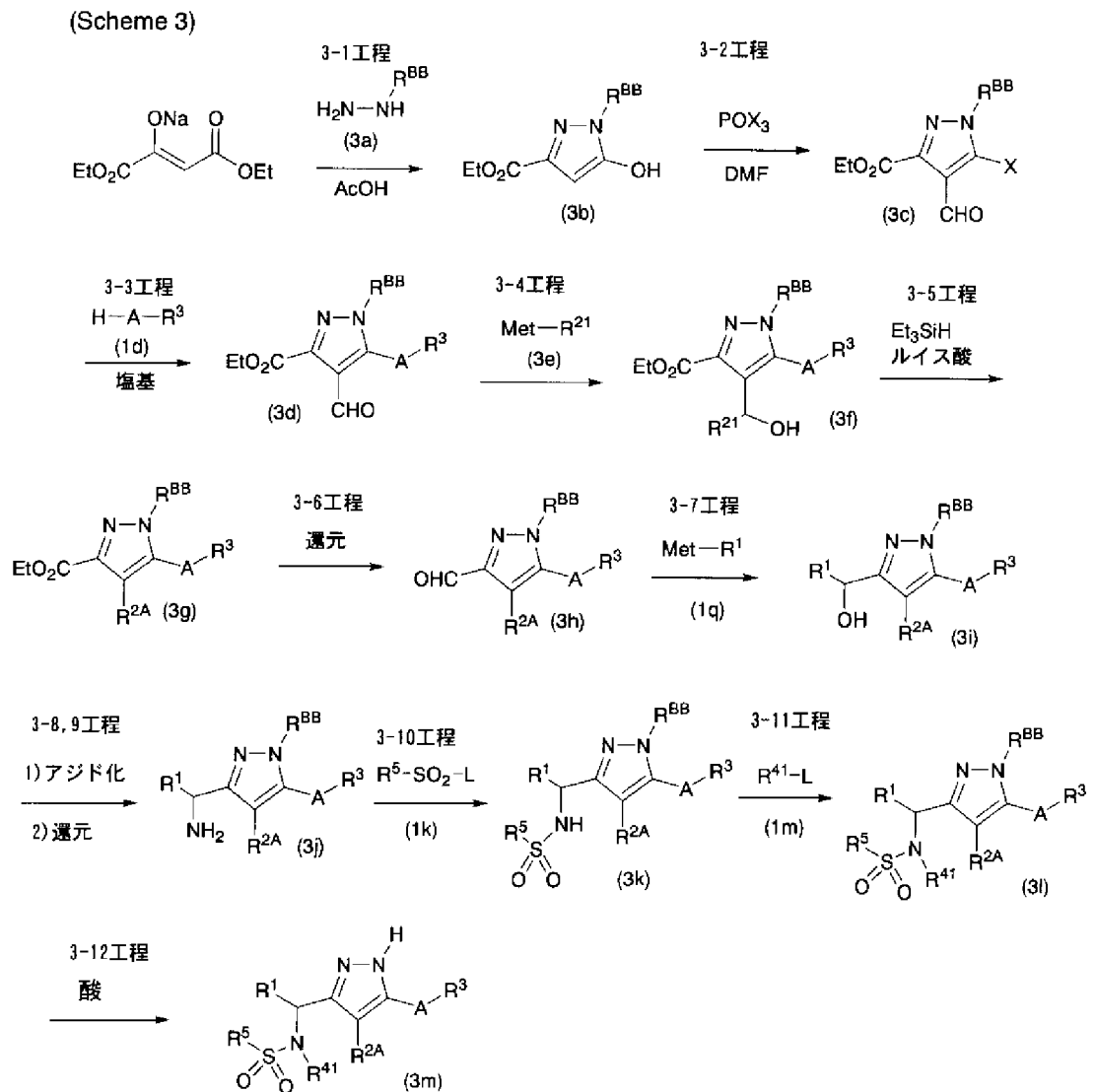
[0071] [化16]



上記工程中、 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^5$ , Aは前述と同意義であり、 $\text{R}^{41}$ は水素原子を除く $\text{R}^4$ と同意義であり、 $\text{R}^E$ は炭素原子数1~6個のアルキル基またはフェニル基を示し、MetはL

i、Na、MgCl、MgBr等で表される典型金属類を示し、Met'はLi、Na、B、Mg、Al、Zn、Sn等の典型金属類もしくはそれら典型金属類と配位子との複合体で表される基を示し、(配位子としては水酸基、ハロゲン原子、メキシ基、2座配位子の場合は式 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ で表される基などが挙げられる)、Lは脱離基を示し(ここで脱離基とは例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、アセチルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等があげられる)、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示す。

[0072] [化17]



上記工程中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^5$ 、Aは前述と同意義であり、 $\text{R}^{41}$ は水素原子を除く $\text{R}^4$ と同意義であり、 $\text{R}^{2A}$ は、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{21}$  ( $\text{R}^{21}$ は炭素原子数1~5個のアルキル基である)を示し、

R<sup>BB</sup>は炭素原子数1～6個のアルキル基またはフェニル基を示し、炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、MetはLi、Na、MgCl、MgBr等で表される典型金属類を示し、Lは脱離基を示し(ここで脱離基とは例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、アセチルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等があげられる)、Xは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を示す。

以下に各Schemeの詳細を説明する。

#### Scheme1-A法

1A-1工程:式(1a)で表される化合物とイミダゾールを塩基の存在下、溶媒中または無溶媒下で反応させ、式(1b)で表される化合物を得ることができる。式(1a)で表される化合物の使用量は通常イミダゾールの1～10当量であるが、好ましくは1.0～3.0当量である。塩基としては、NaOH、KOH等のアルカリ金属水酸化物、NaHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>などのアルカリ金属塩類、LiNH<sub>2</sub>、NaNH<sub>2</sub>等のアルカリ金属アミド類、水素化ナトリウム等が用いられる。塩基の使用量は通常イミダゾールの1～10当量であるが、好ましくは1.0～3.0当量である。反応温度は-78℃から溶媒還流温度である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、水、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)等のエーテル類、ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N'-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリジノン(NMP)、N,N'-ジメチルプロピレンウレア(DMPU)、ヘキサメチルホスホラミド(HMPA)、ジメチルスルホキシド(DMSO)等の極性非プロトン性溶媒、アンモニアもしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分～24時間である。

[0073] 1A-2工程:式(1b)で表される化合物をハロゲン化剤と反応させることにより式(1c)で表される化合物を得ることができる。ハロゲン化剤としてはCl<sub>2</sub>、Br<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>、N-クロロスクシンイミド(NCS)、N-ブロモスクシンイミド(NBS)、N-ヨードスクシンイミド(NIS)、2,4,4,6-テトラブロモシクロヘキサジエノン、ヘキサクロロエタン、PCl<sub>5</sub>、SOCl<sub>2</sub>などが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、通常、式(1b)で表される化合物の1～10当量であるが、好ましくは1.0～1.5当量である。溶媒が必要な場合は反



応に参与しないものであれば特に限定はなく、水、ジオキサン、THF、Et<sub>2</sub>O等のエーテル類、DMF、DMA、NMP、DMPU、HMPA等の極性非プロトン性溶媒、MeOH、EtOH等のアルコール類、CCl<sub>4</sub>、CHCl<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>等のハロゲン系溶媒、CH<sub>3</sub>CN、酢酸もしくはそれらの混合溶媒が用いられ、必要に応じて塩基を添加する。塩基としては、NaOH、KOH等のアルカリ金属水酸化物、NaHCO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、AcONaなどのアルカリ金属塩類、Et<sub>3</sub>N、iPr<sub>2</sub>NEt、iPr<sub>2</sub>NH等のアミン類、n-BuLi、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、NaHなどが挙げられる。塩基の当量は通常、式(1b)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.0~1.2当量である。反応温度は-78°Cから溶媒還流温度であるが、好ましくは-78°C~室温である。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。

[0074] 1A-3工程:式(1c)で表される化合物を溶媒中あるいは無溶媒下で式(1d)で示される化合物と塩基の存在下で反応させ、式(1e)で表される化合物を得ることができる。化合物(1d)の使用量は通常、式(1c)で表される化合物の1~5当量であるが、好ましくは1~3当量である。塩基としては、例えばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、NaHCO<sub>3</sub>、KHCO<sub>3</sub>、NaOH、ジメチルナトリウム、NaH、NaNH<sub>2</sub>、t-BuOK、t-BuONa等のアルカリ金属塩類、Et<sub>3</sub>N、iPr<sub>2</sub>NEt、iPr<sub>2</sub>NH、ピロリジン、ピペリジン等のアミン類、AcONa、AcOKなどがあげられる。塩基の使用量は通常、式(1c)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1~3当量である。反応温度は0°C~300°Cであり、常圧下、加圧下、マイクロウェーブ照射下等で実施することができる。反応溶媒としては、ジオキサン、THF、Et<sub>2</sub>O等のエーテル類、DMF、DMA、NMP、DMPU、HMPA、DMSO等、もしくはそれらの混合溶媒が用いられ、必要に応じて添加物を加える。添加物としてはCuI、CuCl、などの金属塩、または銅粉末などが挙げられる。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常1時間~12時間である。

[0075] 1A-4工程:式(1e)で表される化合物を溶媒中、塩基と反応させた後に式(1f)で表される化合物と反応させ、式(1g)で表される化合物を得ることができる。化合物(1f)の使用量は通常、式(1e)で表される化合物の1~5当量であるが、好ましくは1~2当量である。塩基としては、例えばn-BuLi、LDAなどが挙げられる。塩基の使用量は通常、式(1e)で表される化合物の1~5当量であるが、好ましくは1~1.2

当量である。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～溶媒還流温度であるが、好ましくは $-78^{\circ}\text{C}$ ～室温である。反応溶媒としては、ジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類、DMF、DMA、DMPU、HMPA、DMSO等、もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分～12時間である。

[0076] 1A-5工程:式(1g)で表される化合物を溶媒中、還元剤と反応させ、式(1h)で表される化合物を得ることができる。還元剤としては、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{KBH}_4$ 、 $\text{LiB}(\text{sec-Bu})_3\text{H}$ 、 $(\text{i-Bu})_2\text{AlH}$ 、 $\text{LiAlH}_4$ などが挙げられる。還元剤の当量は式(1g)で表される化合物の0.5～5当量であるが、好ましくは0.5～1.2当量である。溶媒としてはジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類、MeOH、EtOH等のアルコール類などが挙げられる。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～溶媒還流温度であるが、好ましくは $0^{\circ}\text{C}$ ～室温である。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分～2時間である。

1A-6工程:式(1h)で表される化合物を溶媒中、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、無水トリフラート等と必要に応じピリジン、トリエチルアミン等の塩基の存在下で反応後、 $\text{NaN}_3$ 、 $\text{LiN}_3$ 、 $\text{Zn}(\text{N}_3)_2$ 等のアジド化剤と反応させるか、またはジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)/ $\text{PPh}_3/\text{HN}_3$ 、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)/1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、 $\text{Zn}(\text{N}_3)_2$ /2ピリジン等で直接、式(1i)で表される化合物を得ることができる。溶媒としてはジオキサン、THF等のエーテル類、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、 $\text{CCl}_4$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエンなどが挙げられる。

1A-7工程:式(1i)で表される化合物を溶媒中、必要に応じてPd/C、 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 、 $\text{PtO}_2$ 等の触媒の存在下、還元剤と反応させ、式(1j)で表される化合物を得ることができる。還元剤としては、水素、ギ酸アンモニウム、ヒドラジン、 $\text{PPh}_3$ 、Mgなどが挙げられる。溶媒としてはジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類、MeOH、EtOH等のアルコール類、水、AcOEt等もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。

[0077] 1A-8工程:式(1j)で表される化合物を、式(1k)で表される化合物と塩基の存在下溶媒中または無溶媒下で反応させ、適宜塩の形成を行い式(1l)で表される化合物またはその医薬上許容される塩を得ることができる。式(1k)で表される化合物の使用量は通常、式(1j)で表される化合物の1～5当量であるが、好ましくは1～1.2当量

である。塩基としてはNaOH, KOH等のアルカリ金属水酸化物、 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ などのアルカリ金属塩類、 $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NH}$ 等のアミン類が用いられる。塩基の当量は通常、式(1j)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.0~3.0当量である。反応温度は0°Cから溶媒還流温度であるが、好ましくは0°C~室温である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、 $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等のハロゲン化炭化水素、ジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類、もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。

[0078] 1A-9工程:式(1l)で表される化合物を式(1m)で表される化合物と塩基の存在下溶媒中または無溶媒下で反応させ、適宜塩の形成を行い式(1n)で表される化合物またはその医薬上許容される塩を得ることができる。式(1m)で表される化合物の使用量は式(1l)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.1~1.5当量である。塩基としてはNaOH, KOH等のアルカリ金属水酸化物、 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ などのアルカリ金属塩類、 $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NH}$ 等のアミン類が用いられる。塩基の当量は通常、式(1l)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.0~3.0当量である。反応温度は0°Cから溶媒還流温度であるが、好ましくは0°C~室温である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、水、ジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類、DMF、DMA、NMP、DMPU、HMPA、DMSO等、もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。

また、式(1g)で表される化合物をハロゲン化することにより得られる式(1ga)で表される化合物を用いてScheme1の1A-5~9工程に示した方法によりハロゲンにより置換された式(1nb)で表される化合物を得ることができる。

また、式(1ga)で表される化合物と式(1gb)で表される化合物と反応させることにより式(1gc)で表される化合物を得ることができる。得られた式(1gc)で表される化合物よりScheme1の1A-5~9工程に示した方法により置換基 $\text{R}^{\text{E}}$ を有する式(1na)で表される化合物を得ることができる。

[0079] 1A-5A工程:式(1g)で表される化合物をハロゲン化剤と反応させることにより式(1g

a)で表される化合物を得ることができる。ハロゲン化剤としては $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ , NCS, NBS, NIS, 2, 4, 4, 6-テトラブロモシクロヘキサジエノン、 $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ などが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は通常、式(1g)で表される化合物の2~10当量であるが、好ましくは1.0~2.5当量である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、水、ジオキサン、THF等のエーテル類、DMF、DMA、NMP、DMPU、HMPA、DMSO等の極性非プロトン性溶媒、MeOH, EtOH等のアルコール類、 $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等のハロゲン系溶媒、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、酢酸もしくはそれらの混合溶媒が用いられ、また、必要に応じて塩基を添加する。塩基としては、NaOH, KOH等のアルカリ金属水酸化物、 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , AcONaなどのアルカリ金属塩類、 $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ 等のアミン類などが挙げられる。塩基の使用量は通常、式(1g)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.0~1.2当量である。反応温度は $-78^\circ\text{C}$ から溶媒還流温度であるが、好ましくは $-78^\circ\text{C}$ ~室温である。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。

[0080] 1A-5B工程:式(1ga)で表される化合物を遷移金属と必要に応じて塩基の存在下、式(1gb)で表される化合物と反応させることにより式(1gc)で表される化合物を得ることができる。式(1gb)で表される化合物のMet'はLi, Na, B, Mg, Al, Zn, Sn等の典型金属類もしくはそれら典型金属類と配位子との複合体で表される基を示し、(配位子としては水酸基、ハロゲン原子、メキシ基、2座配位子の場合は式 $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{O}-$ で表される基などが挙げられる。式(1gb)で表される化合物の使用量は式(1ga)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.0~1.5当量である。遷移金属としてはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム(II)、塩化パラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ニパラジウム(0)クロロホルム、ビス(アセチルアセトナート)ニッケル(0)などが挙げられる。これら遷移金属の使用量は通常、式(1ga)で表される化合物の0.01~0.5当量である。

[0081] また、すでにホスフィン類が配位している場合を除き、ホスフィン類を加えることが望ましい。ホスフィン類としてはトリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン、

ビス(ジフェニルホスフィノ)ブタン、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンなどを挙げる  
ことができる。ホスフィン類の使用量は遷移金属類の1~2当量である。塩基として  
はNaOH, KOH等のアルカリ金属水酸化物、 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  
 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ など、のアルカリ金属塩類などが挙げられる。塩基の使用量は通常、式(1ga)  
で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.5~3.0当量である。反応温  
度は0°Cから溶媒還流温度であるが、好ましくは室温から溶媒還流温度である。溶  
媒としては、水、ジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類、DMF、DMA、NMP、D  
MPU、HMPA、DMSO等、もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応時間は  
反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。

また、式(1n)で表される化合物はScheme1-B、C法で表されるようにScheme1-A  
法の各工程の反応の順序を変更することによっても合成することができる。

#### Scheme1-B法

1B-1工程:Scheme1の1A-2工程で得られた式(1c)で表される化合物を塩基と  
反応させた後にDMFと反応させてホルミル化することにより式(1o)で表される化合物  
を得ることができる。DMFの使用量は通常、式(1c)で表される化合物の1~5当量  
であるが、好ましくは1~2当量である。塩基としては、例えばn-BuLi, LDAなど  
が挙げられる。塩基の使用量は通常、式(1c)で表される化合物の1~5当量である  
が、好ましくは1~1.2当量である。反応温度は-78°C~溶媒還流温度であるが、  
好ましくは-78°C~室温である。反応溶媒としては、ジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等の  
エーテル類、DMF、DMA、DMPU、HMPA、DMSO等、もしくはそれらの混合溶  
媒が用いられる。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~1  
2時間である。

1B-2工程:式(1o)で表される化合物と式(1d)で表される化合物をScheme1の1A-  
3工程と同様の方法で反応させることにより式(1p)で表される化合物を得ることが  
できる。

1B-3工程:式(1p)で表される化合物を式(1q)で表される化合物と反応させること  
により式(1h)で表される化合物を得ることができる。式(1q)で表される化合物の使  
用量は式(1p)で表される化合物の1~10当量であり、好ましくは1.1~1.5当量であ

る。溶媒としてはジオキサン、THF、Et<sub>2</sub>O等のエーテル類もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は-78°Cから室温であるが、好ましくは-30°C~0°Cである。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。得られた式(1h)で表される化合物よりScheme1の1A-6~9工程に示した方法により式(1n)で表される化合物を得ることができる。

また、式(1p)で表される化合物をハロゲン化することにより得られる式(1pa)で表される化合物を用いてScheme1の1B-3工程、Scheme1の1A-6~9工程に示した方法によりハロゲンにより置換された式(1nb)で表される化合物を得ることができる。

また、式(1pa)で表される化合物を式(1gb)で表される化合物と反応させることにより式(1pb)で表される化合物を得ることができる。得られた式(1pb)で表される化合物よりScheme1の1B-3工程、Scheme1の1A-6~9工程に示した方法により置換基<sup>B</sup>を有する式(1na)で表される化合物を得ることができる。

[0082] 1B-3A工程: Scheme1の1A-5Aと同様の方法で(1p)で表される化合物より式(1pa)で表される化合物を得ることができる。

[0083] 1B-3B工程: Scheme1の1A-5Bと同様の方法で式(1pa)で表される化合物と式(1gb)で表される化合物より式(1pb)で表される化合物を得ることができる。

#### Scheme1-C法

1C-1工程: Scheme1の1B-3工程と同様の方法でScheme1の1B-1工程により得られる式(1o)で表される化合物と式(1q)で表される化合物より式(1r)で表される化合物を得ることができる。

[0084] 1C-2工程: Scheme1の1A-6工程と同様の方法で式(1r)で表される化合物より式(1s)で表される化合物を得ることができる。

[0085] 1C-3工程: Scheme1の1A-7工程と同様の方法で式(1s)で表される化合物より式(1t)で表される化合物を得ることができる。

[0086] 1C-4工程: Scheme1の1A-3工程と同様の方法で式(1t)で表される化合物と式(1d)で表される化合物より式(1j)で表される化合物を得ることができる。

得られた式(1j)で表される化合物よりScheme1の1A-8~9工程に示した方法により式(1n)で表される化合物を得ることができる。

[0087]

## Scheme2

2-1工程:Scheme1の1A-4工程と同様の方法で式(1b)で表される化合物と式(1f)で表される化合物より式(2a)で表される化合物を得ることができる。

[0088] 2-2工程:式(2a)で表される化合物をハロゲン化剤と反応させることにより式(2b)で表される化合物を得ることができる。ハロゲン化剤としては $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$ , NCS, NBS, NIS, 2, 4, 4, 6-テトラブロモシクロヘキサジエノン、 $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ などが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は通常、式(2a)で表される化合物の2~10当量であるが、好ましくは1.0~2.5当量である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、水、ジオキサン、THF等のエーテル類、DMF、DMA、NMP、DMPU、HMPA、DMSO等の極性非プロトン性溶媒、MeOH, EtOH等のアルコール類、 $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等のハロゲン系溶媒、 $\text{CH}_3\text{CN}$ 、酢酸もしくはそれらの混合溶媒が用いられ、また、必要に応じて塩基を添加する。塩基としては、NaOH, KOH等のアルカリ金属水酸化物、 $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , AcONaなどのアルカリ金属塩類、 $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{iPr}_2\text{NEt}$ 等のアミン類などが挙げられる。塩基の使用量は通常、式(2a)で表される化合物の1~10当量であるが、好ましくは1.0~1.2当量である。反応温度は $-78^\circ\text{C}$ から溶媒還流温度であるが、好ましくは $-78^\circ\text{C}$ ~室温である。

反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。

2-3工程:Scheme1の1A-3工程と同様の方法で、式(2b)で表される化合物と式(1d)で表される化合物より式(2c)で表される化合物を得ることができる。

2-4工程:式(2c)で表される化合物を溶媒中、Pd/C,  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ ,  $\text{PtO}_2$ 等の触媒の存在下、水素雰囲気下で反応させることにより式(2d)で表される化合物を得ることができる。溶媒としてはジオキサン、THF等のエーテル類、MeOH, EtOH等のアルコール類、AcOEtなどが挙げられる。触媒の使用量は通常、式(2c)で表される化合物の0.01~1.0重量部である。

2-5工程:Scheme1の1A-5工程と同様の方法で、式(2d)で表される化合物より式(2e)で表される化合物を得ることができる。

2-6工程:Scheme1の1A-6工程と同様の方法で、式(2e)で表される化合物より式(

2f)で表される化合物を得ることができる。

2-7工程:Scheme1の1A-7工程と同様の方法で、式(2f)で表される化合物より式(2g)で表される化合物を得ることができる。

2-8工程:Scheme1の1A-8工程と同様の方法で、式(2g)で表される化合物と式(1k)で表される化合物より式(2h)で表される化合物を得ることができる。

2-9工程:Scheme1の1A-9工程と同様の方法で、式(2h)で表される化合物と式(1m)で表される化合物より式(2i)で表される化合物を得ることができる。

また、式(2c)で表される化合物を用いてScheme2の2-5~9工程に示した方法によりハロゲンにより置換された式(2ib)で表される化合物を得ることができる。

また、式(2c)で表される化合物を、式(1gb)で表される化合物と反応させることにより式(2ca)で表される化合物を得ることができる。得られた式(2ca)で表される化合物よりScheme2の2-5~9工程に示した方法により置換基 $R^B$ を有する式(2ia)で表される化合物を得ることができる。

[0089] 2-4A工程:Scheme1の1A-5Bと同様の方法で(2c)で表される化合物より式(2ca)で表される化合物を得ることができる。

### Scheme3

3-1工程:Diethy oxalacetate, sodium saltと式(3a)で表される化合物を酢酸存在下反応させることにより式(3b)で表される化合物を得ることが出来る。

[0090] 3-2工程:式(3b)で表される化合物をDMF中、 $POCl_3$ 等のハロゲン化剤と反応させることにより式(3c)で表される化合物を得ることが出来る。

[0091] 3-3工程:Scheme1の1A-3工程と同様の方法で、式(3c)で表される化合物と式(1d)で表される化合物より式(3d)で表される化合物を得ることができる。

[0092] 3-4工程:式(3d)で表される化合物と式(3e)で表される化合物を反応させることにより式(3f)で表される化合物を得ることができる。式(3e)で表される化合物の使用量は式(3d)で表される化合物の1~10当量であり、好ましくは1.1~1.5当量である。溶媒としてはジオキサン、THF、 $Et_2O$ 等のエーテル類もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は $-78^{\circ}C$ から室温であるが、好ましくは $-30^{\circ}C$ ~ $0^{\circ}C$ である。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。



- [0093] 3-5工程:式(3f)で表される化合物をルイス酸存在下、還元剤と反応させることにより式(3g)で表される化合物を得ることができる。ルイス酸としてはトリフルオロ酢酸(TFA)、 $\text{TiCl}_4$ 、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{AlCl}_3$ 、などが挙げられる。ルイス酸の当量は式(3f)で表される化合物の1~20当量であるが、好ましくは5~10当量である。還元剤としては $\text{Et}_3\text{SiH}$ 、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ 、 $\text{NaBH}_4$ などが挙げられる。還元剤の当量は式(3f)で表される化合物の1~5当量であるが、好ましくは1~3当量である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、 $\text{CCl}_4$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等のハロゲン系溶媒もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は $-78^\circ\text{C}$ ~溶媒還流温度であるが、好ましくは $0^\circ\text{C}$ ~室温である。
- [0094] 3-6工程:式(3g)で表される化合物を還元剤と反応させることにより式(3h)で表される化合物を得ることができる。還元剤としては、 $\text{NaBH}_4$ 、 $\text{KBH}_4$ 、 $\text{LiB(H)Et}_3$ 、 $\text{LiB(sec-Bu)}_3\text{H}$ 、 $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ 、 $\text{AlH(O-t-Bu)}_3$ 、 $\text{LiAlH}_4$ 、 $\text{LiAl(O-t-Bu)}_3$ 、 $\text{NaH}$ 、 $\text{Al(OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3$ などが挙げられる。還元剤の当量は式(3g)で表される化合物の0.5~5当量であるが、好ましくは0.5~1.2当量である。溶媒としてはジオキサン、THF、ジエチルエーテル等のエーテル類、ヘキサン、ベンゼン、トルエンもしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は $-78^\circ\text{C}$ ~室温であるが、好ましくは $-78^\circ\text{C}$ ~ $0^\circ\text{C}$ である。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~4時間である。
- [0095] 3-7工程:Scheme1の1B-3工程と同様の方法で、式(3h)で表される化合物と式(1q)で表される化合物を反応させることにより式(3i)で表される化合物を得ることができる。式(1q)で表される化合物の使用量は式(3h)で表される化合物の1~10当量であり、好ましくは1.1~1.5当量である。溶媒としてはジオキサン、THF、 $\text{Et}_2\text{O}$ 等のエーテル類もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は $-78^\circ\text{C}$ から室温であるが、好ましくは $-30^\circ\text{C}$ ~ $0^\circ\text{C}$ である。反応時間は反応温度、原料化合物により異なるが、通常30分~24時間である。
- [0096] 3-8、9工程:Scheme1の1A-6、7工程と同様の方法で式(3i)で表される化合物より式(3j)で表される化合物を得ることができる。
- [0097] 3-10工程:Scheme1の1A-8工程と同様の方法で式(3j)で表される化合物と式(1k)で表される化合物より式(3k)で表される化合物を得ることができる。

[0098] 3-11工程:Scheme1の1A-9工程と同様の方法で式(3k)で表される化合物と式(1m)で表される化合物より式(3l)で表される化合物を得ることができる。

[0099] 3-12工程:式(3l)で表される化合物を酸と反応させることにより式(3m)で表される化合物を得ることができる。酸としては塩酸・ピリジン、 $\text{BBr}_3$ などが挙げられる。酸の使用量は式(3l)で表される化合物の1~20当量であるが、好ましくは10~20当量である。溶媒が必要な場合は反応に関与しないものであれば特に限定はなく、 $\text{CCl}_4$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 等のハロゲン系溶媒もしくはそれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は室温~200°Cであるが、好ましくは室温~180°Cある。

[0100] 本発明の化合物を医薬として用いるには、本発明の化合物を常用の賦形剤、増量剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、粉剤、液剤、懸濁剤、注射剤などに調整し、経口剤あるいは非経口剤として投与することができる。

[0101] 本発明の化合物は、成人の患者に対して1日あたり1~1000mgを1回~数回に分けて投与することができる。この投与量は疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することができる。

### 発明の効果

[0102] 本発明の化合物は、後述の試験例から明らかなように、強いEdg-1( $\text{S1P}_1$ )リガンドであることがわかった。

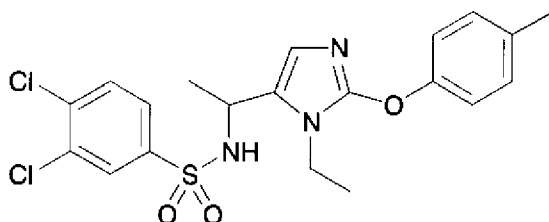
### 発明を実施するための最良の形態

[0103] 以下、実施例および試験例により本発明をさらに詳細に説明する。

#### 実施例 1

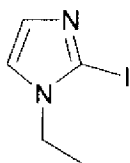
[0104] 3,4-ジクロロ-N-[1-(3-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物74)

[0105] [化18]



1-エチル-2-ヨード-1H-イミダゾール

[0106] [化19]

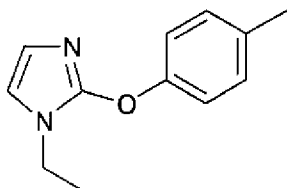


(1)アルゴン雰囲気下、1-エチル-1H-イミダゾール(2.844g)のTHF(60ml)溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ でn-BuLi(11.6ml, 2.59Nヘキサン溶液)を滴下し、同温で30分攪拌後、 $\text{I}_2$ (7.614g)のTHF(25ml)溶液を滴下した。反応溶液を室温まで昇温し、飽和重曹水を加え、AcOEtで抽出し、有機層を飽和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液で洗浄後、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過後溶媒を留去して標記化合物(6.492g)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.40(t,  $J=7.4\text{Hz}$ , 3H), 3.95(q,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 7.02–7.06(m, 1H), 7.07–7.11(m, 1H)

1-エチル-2-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール

[0107] [化20]

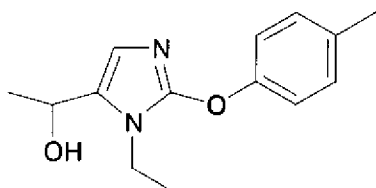


(2)実施例1-(1)で得た化合物(30.27g)、4-クレゾール(17.69g)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (53.43g)とN,N'-ジメチルプロピレンウレア(DMPU)(136ml)の混合物を $200^{\circ}\text{C}$ で3時間攪拌した。室温に戻し、水を加え、AcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄した。有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(中性OH型 $\text{SiO}_2$ , ヘキサン/AcOEt = 10~40%)で精製し、標記化合物(8.54g、黄色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.39(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.32(s, 3H), 3.89(q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 6.65(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.70(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.03–7.320(m, 4H)

1-(3-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル)-エタノール

[0108] [化21]

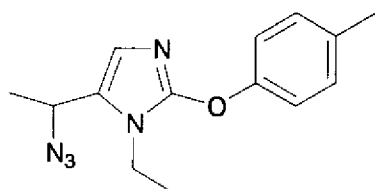


(3)アルゴン雰囲気下、実施例1-(2)で得た化合物(2.493g)のTHF(123ml)溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ でn-BuLi(4.8ml, 2.59Nヘキサン溶液)を滴下し、同温で3.5時間攪拌した。反応溶液を $-100^{\circ}\text{C}$ に冷却し、 $\text{Ac}_2\text{O}$ (2.3ml)を加え、 $-65^{\circ}\text{C}$ まで50分かけて昇温し、反応溶液を飽和重曹水に加え、AcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄後、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過後溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型シリカゲル、AcOEt/ヘキサン=10~30%)で精製して1-(3-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル)-エタノールと1-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾールの混合物(1.509g、無色油状物)を得た。得られた化合物(1.508g)のMeOH(13ml)溶液に、 $0^{\circ}\text{C}$ でNaBH<sub>4</sub>(243mg)を加え、同温で15分間攪拌後、室温で15分攪拌した。反応混合物を濃縮後、水を加え、AcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄後、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過後溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型シリカゲル、AcOEt/ヘキサン=20~99%)で精製して標記化合物(1.131g、無色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(200Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.38(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.62(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 2.33(s, 3H), 3.86-4.20(m, 2H), 4.70-4.88(m, 1H), 6.60(d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.04-7.21(m, 4H)

5-(1-アジドエチル)-1-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール

[0109] [化22]

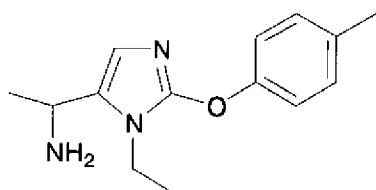


(4) 実施例1-(3)で得た化合物(1.130g)のトルエン(46ml)溶液に、0°Cでジフェニルホスホリルアジド(DPPA)(1.48ml)、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)を加え、室温で11.5時間攪拌した。反応溶液に水を加えAcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過後溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型シリカゲル、AcOEt/ヘキサン=0~10%)で精製して標記化合物(983mg、無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(200Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38(t, J=7.1Hz, 3H), 1.67(d, J=6.8Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.90-4.07(m, 2H), 4.25-4.40(m, 1H), 6.68(d, J=0.9Hz, 1H), 7.02-7.30(m, 4H)

1-(3-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン

[0110] [化23]



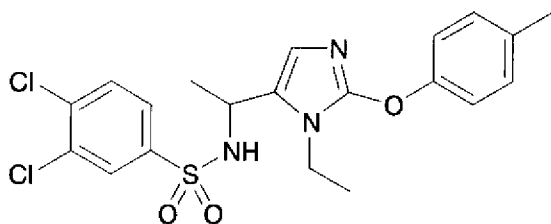
(5) 実施例1-(4)で得た化合物(983mg)、パラジウム-活性炭素(197mg, Pd 10wt.%)のトルエン(46ml)混合物を、水素雰囲気下(約1気圧)室温で4時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型シリカゲル、AcOEt/ヘキサン=10~99%)で精製して標記化合物(754mg、無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(200Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.6Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 3.82-4.12(m, 3H), 6.53(d, J=0.9Hz, 1H), 7.04-7.20(m, 4H)

3,4-ジクロロ-N-[1-(3-エチル-2(4-メチルフェノキシ)-3H-イミダゾール

ル-4-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物74)

[0111] [化24]



(6)実施例1-(5)で得られた化合物(24mg)のTHF(2.0mL)溶液に、室温でEt<sub>3</sub>N(0.041mL)、3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(48mg)を加え、室温で12時間攪拌した。AcOEtを加え、有機層を1N塩酸水、brineで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:AcOEt)で精製後、再結晶(AcOEt-ヘキサン)して表記化合物(化合物74)(25mg、無色粉末)を得た。

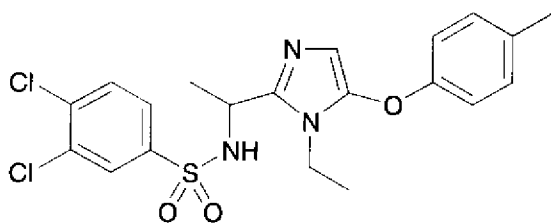
<sup>1</sup>H NMR (200MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.18(t, J=7.1Hz, 3 H), 1.26(d, J=6.8Hz, 3 H), 2.29(s, 3H), 3.65-3.91(m, 2 H), 4.41-4.62(m, 1H), 6.42(s, 1H), 6.97-7.07(m, 2H), 7.13-7.24(m, 2H), 7.71(dd, J=8.4, 2.1Hz, 1H), 7.87(d, J=8.4Hz, 1H), 7.93(d, J=2.1 Hz, 1H), 8.28-8.43(m, 1H)

融点:142.5-143.5°C

## 実施例 2

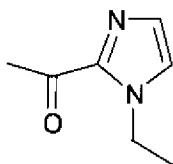
[0112] 3,4-ジクロロ-N-[1-(1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物179)

[0113] [化25]



1-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン

[0114] [化26]

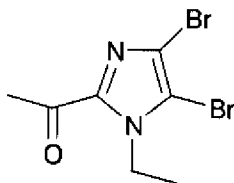


(1) アルゴン雰囲気下、1-エチル-1H-イミダゾール(1.923g)のTHF(40ml)溶液に、 $-78^{\circ}\text{C}$ でn-BuLi(7.7ml, 2.59Nヘキサン溶液)を滴下し、同温で30分攪拌後、反応溶液をAcCl(1.56ml)のTHF(40ml)溶液に $-78^{\circ}\text{C}$ でカニューレを用いて滴下した。反応溶液を室温まで2時間かけて昇温し、飽和重曹水を加え、AcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄後、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過後溶媒を留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH型シリカゲル、AcOEt/ヘキサン=0~10%)で精製して標記化合物(335mg, 無色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(200Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.42(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 2.67(s, 3H), 4.43(q,  $J=7.3\text{Hz}$ , 2H), 7.09(s, 1H), 7.15(d,  $J=0.7\text{Hz}$ , 1H)

1-(4,5-ジブromo-1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン

[0115] [化27]

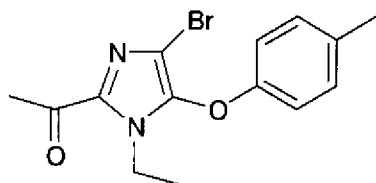


(2) 実施例2-(1)で得られた化合物(1.08g)の $\text{CH}_3\text{CN}$ (78ml)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(NBS)(2.782g)を $0^{\circ}\text{C}$ で加え3時間加熱還流後、室温で終夜攪拌した。溶媒を留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(OH型中性シリカゲル、AcOEt/ヘキサン=5~20%)で精製して標記化合物(1.865g, 無色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR(200Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.63(s, 3H), 4.51(q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H)

1-(4-ブromo-1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン

[0116] [化28]

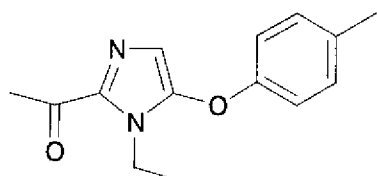


(3) 実施例2-(2)で得た化合物(833mg), 4-クレゾール(883  $\mu$ l),  $Cs_2CO_3$  (2.979g)とDMPU(2.8ml)の混合物を100  $^{\circ}C$ で30分攪拌後、150 $^{\circ}C$ で1時間攪拌した。室温に冷却し、NaOH水溶液(2.0N)加え、AcOEt/ヘキサン(1/4)で抽出し、有機層をbrineで洗浄した。有機層を乾燥( $MgSO_4$ ), 濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(NH型  $SiO_2$ , AcOEt/ヘキサン=2~5%)で精製し、表記化合物(235mg、無色固体)を得た。

$^1H$  NMR(200Hz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.27(t,  $J=7.2$ Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 2.63(s, 3H), 4.31(q,  $J=7.2$ Hz, 2H), 6.76-6.88(m, 2H), 7.08-7.20(m, 2H)

1-(1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール-2-イル)-エタン  
オン

[0117] [化29]



(4) 実施例2-(3)で得た化合物(154mg)、パラジウム-活性炭素(31mg, Pd 10wt. %), AcONa(47mg)のMeOH(4.0ml)混合物を、水素雰囲気下(約1気圧)室温で2時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を濃縮後に水を加えてAcOEtで抽出した。

有機層をbrineで洗浄し、乾燥( $MgSO_4$ ), 濾過し、溶媒を減圧留去して表記化合物(113mg、無色油状)を得た。

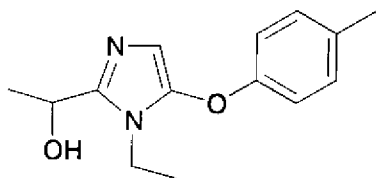
$^1H$  NMR(200Hz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 2.61(s, 3H), 4.40(q,  $J=7.1$ Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 6.94-



7.06 (m, 2H), 7.12–7.22 (m, 2H)

1-(1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノール

[0118] [化30]

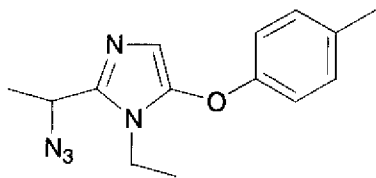


(5) 実施例2-(4)得られた化合物(171mg)のMeOH(7.0ml)溶液に、0°CでNaBH<sub>4</sub>(26mg)を加え、同温で15分間攪拌した。反応混合物に水を加え、AcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過後溶媒を留去して標記化合物(158mg, 無色固体)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(200Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33(t, J=7.3Hz, 3H), 1.67(d, J=5.9Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 3.92–4.07(m, 2H), 4.76–4.98(m, 1H), 6.35–6.53(m, 1H), 6.90–7.02(m, 2H), 7.07–7.18(m, 2H)

2-(1-アジド-エチル)-1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール

[0119] [化31]



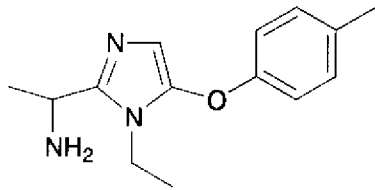
(6) 実施例2-(5)で得られた化合物を用い、実施例1-(4)と同様の操作を行い標記化合物(無色油状物、収率40%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(200Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.34(t, J=7.3Hz, 3H), 1.79(d, J=6.8Hz, 3H), 2.33(s, 3H), 3.81–4.05(m, 2H), 4.38–4.53(m, 1H), 6.47(s, 1H), 6.91–7.01(m, 2H), 7.08–7.18(m, 2H)

1-(1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール-2-イル)-エ

チルアミン

[0120] [化32]

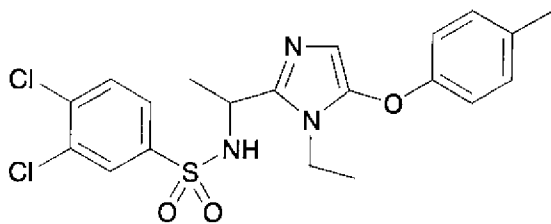


(7) 実施例2-(6)で得られた化合物を用い、実施例1-(5)と同様の操作を行い標記化合物(無色油状物)を定量的に得た。

$^1\text{H}$  NMR(200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.30(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.53(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 2.32(s, 3H), 3.77-4.16(m, 3H), 6.44(s, 1H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.06-7.16(m, 2H)

3,4-ジクロロ-N-[1-(1-エチル-5-(4-メチルフェノキシ)-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物179)

[0121] [化33]



(8) 実施例2-(7)で得られた化合物を用い、実施例1-(6)と同様の操作を行うことにより表記化合物(化合物179)(無色粉末、収率73%)を得た。

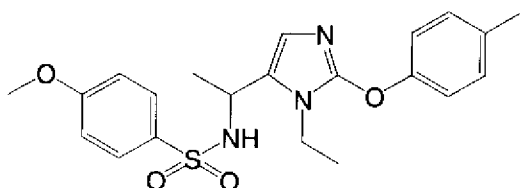
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm: 1.12(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3 H), 1.30(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3 H), 2.28(s, 3H), 3.67-3.88(m, 2 H), 4.53-4.70(m, 1H), 6.25(s, 1H), 6.84-6.95(m, 2H), 7.12-7.25(m, 2H), 7.69(dd,  $J=8.5, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.84(d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.90(d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.47-8.64(m, 1 H)

融点:133.0-134.5°C

実施例 3

[0122] N-[1-(3-エチル-2-p-トルイルオキシ-3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-4-メキシベンゼンスルホンアミド (化合物23)

[0123] [化34]



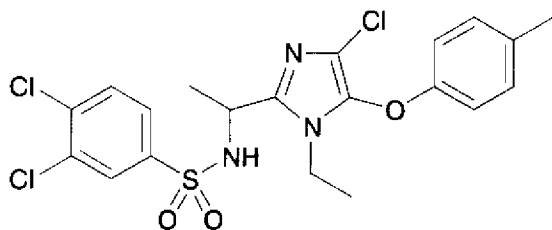
実施例1-(5)で得られた化合物(12.3mg)のTHF(0.3ml)溶液に、Et<sub>3</sub>N(25μl)と4-メキシベンゼンスルホニルクロリド(15.5mg)のTHF(0.3ml)溶液を順次加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物にPSA(VARIAN社 polymer supported amine、1.4meq/g)(75μl)を加え、室温で12時間攪拌した。不溶物をろ過し、溶媒を留去して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酸性OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン = 50~100%、MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 10%)で精製して標記化合物(化合物23)14.3mgを無色粉末として得た。

APCI MS(M-H)<sup>-</sup> :414, APCI MS(M+H)<sup>+</sup> :416

#### 実施例 4

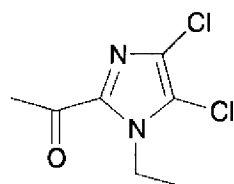
[0124] 3,4-ジクロロ-N-[1-(4-クロロ-1-エチル-5-p-トルイルオキシ-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物183)

[0125] [化35]



1-(4,5-ジクロロ-1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン

[0126] [化36]

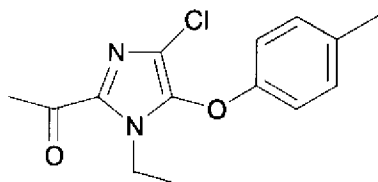


(1) N-ブロモスクシンイミド (NBS) の代わりに N-クロロスクシンイミド (NCS) を用い、実施例 2-(2) と同様の操作を行い 標記化合物 (無色油状物、収率 47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.36 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 2.61 (s, 3 H), 4.48 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H)

1-(4-クロロ-1-エチル-5-p-トルイルオキシ-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノン

[0127] [化37]

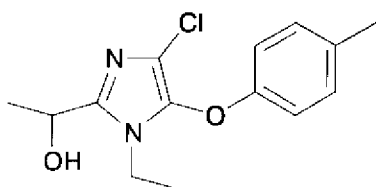


(2) 実施例 4-(1) で得た化合物を用いて、実施例 2-(3) と同様の操作を行い 表記化合物 (無色固体、収率 47%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 2.33 (s, 3 H), 2.62 (s, 3 H), 4.32 (q,  $J=7.2$  Hz, 2 H), 6.81 – 6.86 (m, 2 H), 7.12 – 7.16 (m, 2 H)

1-(4-クロロ-1-エチル-5-p-トルイルオキシ-1H-イミダゾール-2-イル)-エタノール

[0128] [化38]

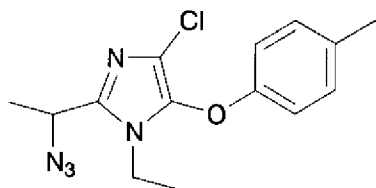


(3) 実施例 4-(2) で得た化合物を用いて、実施例 2-(5) と同様の操作を行い 表記化合物 (淡黄油状物、収率 87%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (t,  $J=7.3$  Hz, 3 H), 1.66 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.83 – 3.98 (m, 2 H), 4.81 – 4.88 (m, 1 H), 6.81 – 6.87 (m, 2 H), 7.09 – 7.14 (m, 2 H)

2-(1-アジドエチル)-4-クロロ-1-エチル-5-p-トルイルオキシ-1H-イミダゾール

[0129] [化39]

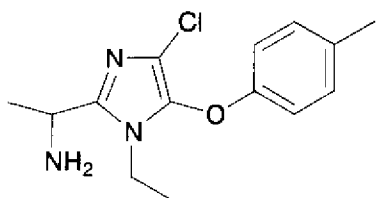


(4) 実施例4-(3)で得た化合物を用いて、実施例1-(4)と同様の操作を行い表記化合物(淡黄油状物、収率87%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.28 (t,  $J=7.1$  Hz, 3 H), 1.78 (d,  $J=6.4$  Hz, 3 H), 2.32 (s, 3 H), 3.82 – 3.94 (m, 2 H), 4.40–4.45 (m, 1 H), 6.81 – 6.86 (m, 2 H), 7.10 – 7.15 (m, 2 H)

1-(4-クロロ-1-エチル-5-p-トルイルオキシ-1H-イミダゾール-2-イル)-エチルアミン

[0130] [化40]

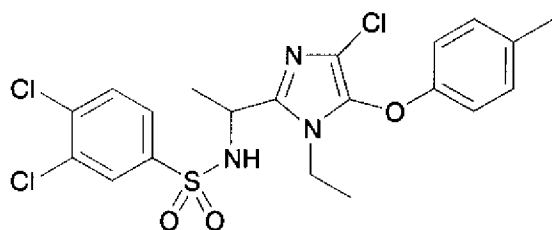


(5) 実施例4-(4)で得られた化合物(460mg)と $\text{PPh}_3$  (790mg)のTHF (50ml)溶液に $\text{H}_2\text{O}$  (0.6ml)を加えて15時間加熱還流し、 $\text{H}_2\text{O}$  (0.6ml)を加えて4時間加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を留去して得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(OH型、中性 $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3=0\sim 10\%$ )で精製し、表記化合物(372mg、無色油状物)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.26(t,  $J=7.3$ Hz, 3H), 1.52(d,  $J=6.9$ Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 3.79–3.96(m, 2H), 4.03–4.10(m, 1H), 6.82–6.88(m, 2H), 7.08–7.15(m, 2H)

3,4-ジクロロ-N-[1-(4-クロロ-1-エチル-5-p-トルイルオキシ-1H-イミダゾール-2-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物183)

[0131] [化41]



(6) 実施例4-(5)で得られた化合物を用い、実施例1-(6)と同様の操作を行うことにより表記化合物(化合物183)(無色粉末、収率66%)を得た。

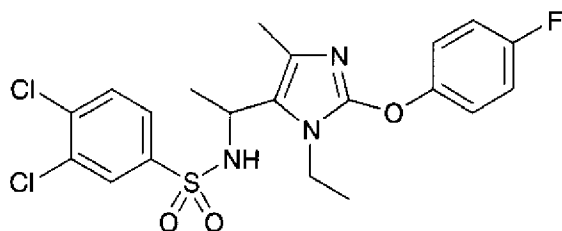
$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.17(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1.49(d,  $J=6.9$  Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 3.68–3.89(m, 2H), 4.52–4.65(m, 1H), 5.55–5.72(m, 1H), 6.72–6.77(m, 2H), 7.10–7.16(m, 2H), 7.52–7.61(m, 2H) 7.84(d,  $J=2.3$  Hz, 1H)

融点: 122.5–123.5°C

### 実施例 5

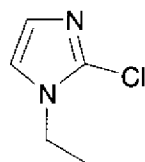
[0132] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-5-メチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物188)

[0133] [化42]



2-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾール

[0134] [化43]



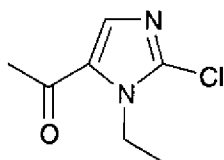
(1) アルゴン雰囲気下、1-エチル-1H-イミダゾール(2.2g)のTHF(12ml)溶液に、 $-78^\circ\text{C}$ でn-BuLi(9.1ml, 2.64Nヘキサン溶液)を滴下し、同温で30分攪拌後、ヘキサクロロエタン(5.7g)のTHF(12ml)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニア水溶液を加えて室温まで昇温し、AcOEtで抽出し、有機層を水、

飽和食塩水で洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過後溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~20%)で精製し、表記化合物(2.74g、無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.40 (t, J=7.3 Hz, 3H), 3.96 (q, J=7.3 Hz, 2H), 6.88 – 6.98 (m, 2H)

1-(2-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル)-エタノン

[0135] [化44]

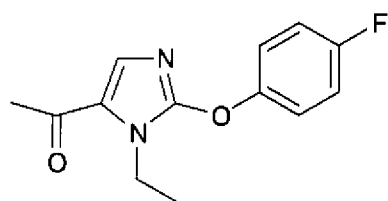


(2)アルゴン雰囲気下、実施例5-(1)で得た化合物(2.74g)のTHF(40ml)溶液に、-78°Cでn-BuLi(8.35ml, 2.64N ヘキサン溶液)を滴下し、同温で30分間攪拌した。得られた反応溶液を-78°Cで、Ac<sub>2</sub>O(2.1ml)のTHF(40ml)溶液に加え、0°Cまで2.5時間かけて昇温した。反応溶液に飽和重曹水に加え、AcOEtで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過後溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=10%)で精製して、表記化合物(2.57g、淡黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.46 (s, 3 H) 4.42 (q, J=7.2 Hz, 2 H) 7.69 (s, 1 H)

1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エタノン

[0136] [化45]



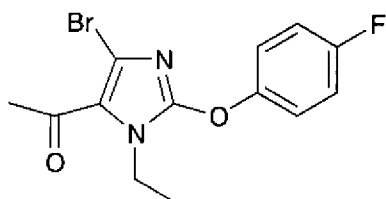
(3)実施例5-(2)で得た化合物(13.20g), 4-フルオロフェノール(12.86g), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(49.9g)とDMPU(15ml)の混合物を200°Cで2時間攪拌した。室温に冷却し、Me

OH/CHCl<sub>3</sub> (MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 20%)を加え不溶物をろ過後、ろ液を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー (OH型 中性SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~30%)で精製して、表記化合物 (22.37g、淡黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 4.38 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 7.04 – 7.12 (m, 2 H), 7.19 – 7.23 (m, 2 H), 7.47 (s, 1 H)

1-[5-ブロモ-3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エタノン

[0137] [化46]

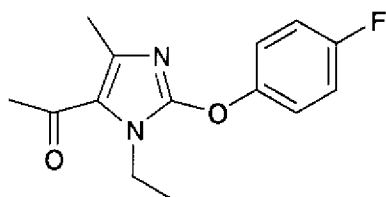


(4) 実施例5-(3)で得られた化合物 (5.0g) のDMF (50ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (NBS) (7.15g) を加え、室温で6時間攪拌した。NBS (1.83g) を加え4時間攪拌後、反応混合物を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (OH型 中性SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~10%) で精製して標記化合物 (4.916g, 黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.64 (s, 3 H), 4.37 (q, J=7.1 Hz, 2 H), 7.06 – 7.11 (m, 2 H), 7.20 – 7.24 (m, 2 H)

1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-5-メチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エタノン

[0138] [化47]



(5) アルゴン雰囲気下、実施例5-(4)で得た化合物 (3.66g)、トリメチルボロキシ (1.57ml)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1.29g)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.64g) のジオキサン (25ml) 混合物を115°Cで6時間

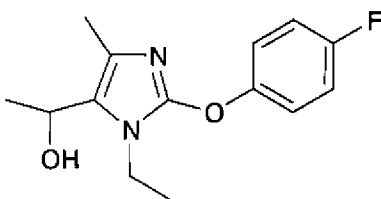


攪拌後、トリメチルボロキシシラン (0.52ml) を加え同温で4時間攪拌した。室温に冷却後、不溶物をろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (OH型中性SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~50%) で精製して、表記化合物 (627mg、黄色油状物) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 2.46 (2s, 6 H), 4.32 (q, J=7.0 Hz, 2 H) 7.05 – 7.10 (m, 2 H) 7.19 – 7.22 (m, 2 H)

1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-5-メチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エタノール

[0139] [化48]

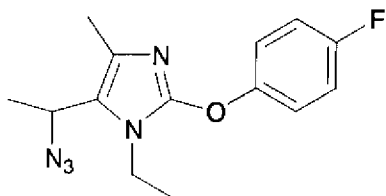


(6) 実施例5-(5) で得た化合物を用い実施例2-(5) と同様の操作を行い表記化合物 (淡黄色油状物、収率42%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.58 (dd, J=6.9, 1.8 Hz, 3 H), 2.13 (s, 3 H), 3.93 – 4.09 (m, 2 H), 4.94 – 5.01 (m, 1 H), 6.99 – 7.06 (m, 2 H), 7.15 – 7.20 (m, 2 H)

1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-5-メチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチルアジド

[0140] [化49]



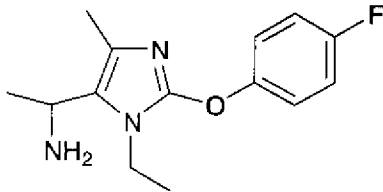
(7) 実施例5-(6) で得た化合物を用いて、実施例1-(4) と同様の操作を行い表記化合物 (黄色油状物、収率44%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.36 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.60 (d, J=7.3 Hz, 3 H)

, 2.19 (s, 3 H), 3.88 – 4.00 (m, 2 H), 4.70–4.76 (m, 1 H), 7.00–7.08 (m, 2 H), 7.17 – 7.22 (m, 2 H)

5-(1-アミノエチル)-1-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-4-メチル-1H-イミダゾール

[0141] [化50]



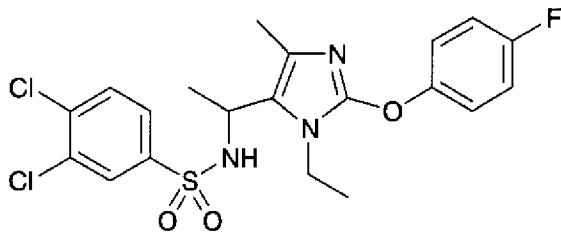
(8) 実施例5-(7)で得た化合物(120mg)、パラジウム-活性炭素(24mg, Pd 10wt. %)のMeOH(3.0ml)混合物を、水素雰囲気下(約1気圧)室温で4時間攪拌した。

反応溶液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して標記化合物(120mg, 無色油状物)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.33 (t,  $J=7.1$  Hz, 3 H), 1.48 (d,  $J=6.9$  Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 3.92 – 4.14 (m, 2 H), 4.27 (q,  $J=6.9$  Hz, 1 H), 6.99 – 7.05 (m, 2 H), 7.14 – 7.21 (m, 2 H)

3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-5-メチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物188)

[0142] [化51]



(9) 実施例5-(8)で得られた化合物を用い、実施例1-(6)と同様の操作を行うことにより表記化合物(化合物188)(無色粉末、収率73%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.25(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.55(d,  $J=6.9$ Hz, 3H), 2.00(s, 3H), 3.60–3.73(m, 1H), 3.77–3.89(m, 1H), 4.63–4.74(m, 1H), 4.95–5.03(m, 1H), 7.00–7.08(m, 2H), 7.11–7.18(m, 2H), 7.43–7.52(m, 2H), 7.75(d,  $J=1.8$ Hz,

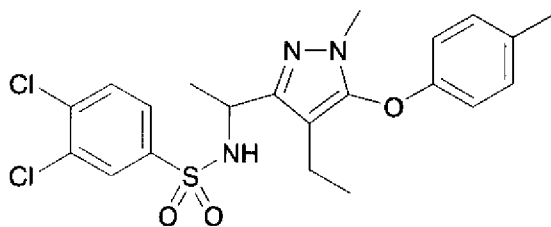
1H)

融点:119.5–120.0°C

## 実施例 6

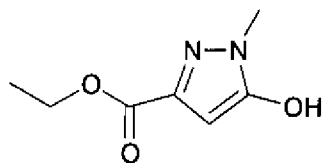
[0143] 3,4-ジクロロ-N-[1-(4-エチル-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物180)

[0144] [化52]



5-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチル エステル

[0145] [化53]

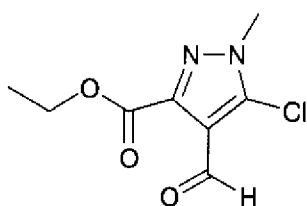


(1) Diethyl oxalacetate, sodium salt (30.0g)のトルエン(200ml)溶液に酢酸(200ml)、メチルヒドラジン(15ml)を加え、100°Cで8.5時間攪拌後、反応液を濃縮して得られた残渣に飽和食塩水を加え、AcOEtで抽出した。得られた有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた固体をEt<sub>2</sub>O/ヘキサンの混合溶液(Et<sub>2</sub>O/ヘキサン=2/1)で洗浄、乾燥して表記化合物(18.8g、茶色粉体)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 4.16 – 4.25 (m, 2 H), 5.77 (s, 1 H)

5-クロロ-4-ホルミル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 エチル エステル

[0146] [化54]

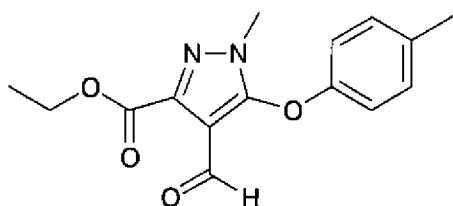


(2) 窒素雰囲気下、0°Cで1,2-ジクロロエタン(75ml)にDMF(13.7ml)、POCl<sub>3</sub>(82.5ml)を順次滴下し、実施例(6)-1で得られた化合物(10.0g)の1,2-ジクロロエタン(75ml)溶液を滴下し、室温までに昇温した。反応混合物を110°Cで4.5時間攪拌後、室温まで冷却し、溶媒を留去して得られた残渣を飽和重曹水に加え2時間攪拌した。AcOEtで抽出し、得られた有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物を再結晶(AcOEt/ヘキサン)して表記化合物(14.7g、黄色固体)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 1.32 (t, J=7.0Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2 H), 10.24 (s, 1 H)

4-ホルミル-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸  
エチル エステル

[0147] [化55]

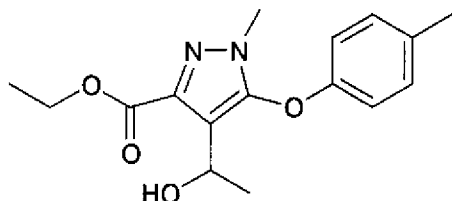


(3) 4-クレゾール(3.62ml)のDMF(80ml)溶液に室温でNaH(1.38g, 60% in mineral oil)を加え、室温で15分間攪拌後、実施例(6)-2で得られた化合物(5.00g)を加え、110°Cで1.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~50%)で精製し、表記化合物(3.54g、無色固体)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 1.27-1.38 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.32-4.42 (m, 2 H), 6.84-6.94 (m, 2 H), 7.10-7.20 (m, 2 H), 10.08 (s, 1 H)

4-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール-3-  
-カルボン酸 エチル エステル

[0148] [化56]

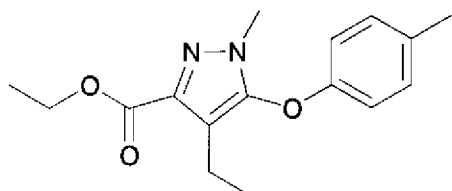


(4) 実施例(6) - 3で得られた化合物(3.50g)のTHF(20ml)/Et<sub>2</sub>O(120ml)の混合溶液に、窒素雰囲気下-30°CでMeMgBr(5.26ml, 3.0mmol Et<sub>2</sub>O溶液)を加え、0°Cに昇温し2.5時間攪拌後した。飽和塩化アンモニア水溶液と飽和食塩水を加えAcOEtで抽出し、有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~50%)で精製し、表記化合物(2.17g、淡黄色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 1.22 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.28 - 1.32 (m, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 3.56 (s, 3 H), 4.28 (q, J=6.9 Hz, 2 H), 4.75 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 5.03 - 5.11 (m, 1 H), 6.79 - 6.84 (m, 2 H), 7.13 - 7.19 (m, 2 H)

4-エチル-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸  
エチル エステル

[0149] [化57]



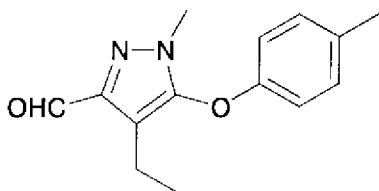
(5) 実施例(6) - 4で得られた化合物(2.14g)のCHCl<sub>3</sub>(40ml)溶液に-20°CでCF<sub>3</sub>COOH(5.4ml)とEt<sub>3</sub>SiH(2.3ml)を加え、室温で3.5時間攪拌後得られた反応溶液をカラムクロマトグラフィー(OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~50%)で精製し、表記化合物(1.36g、無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 0.93 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.29 (t, J=7.0 Hz,

3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.42 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.63 (s, 3 H), 4.27 (q, J=7.0 Hz, 2 H),  
6.78 – 6.87 (m, 2 H), 7.16 – 7.22 (m, 2 H)

4-エチル-1-メチル-5-p-トリルオキシ-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

[0150] [化58]



(6) 実施例(6) - 5で得られた化合物(1.36g)のTHF(30ml)溶液に $-20^{\circ}\text{C}$ で $\text{LiB}(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{H}$ (9.9ml, 1.0M THF溶液)を加えて2時間攪拌後、 $0^{\circ}\text{C}$ に昇温し2時間攪拌した。反応混合物にAcOH(10% EtOH溶液)を加え室温0.5時間攪拌後、溶媒を留去し、HCl水溶液(1.0M)を加え、AcOEtで抽出した。有機層を乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(OH型  $\text{SiO}_2$ , AcOEt/ヘキサン=0~99%)で精製し、標記化合物(72mg、無色油状物)と4-エチル-1-メチル-5-p-トリルオキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-メタノール(554mg、無色油状物)を得た。

4-エチル-1-メチル-5-p-トリルオキシ-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド

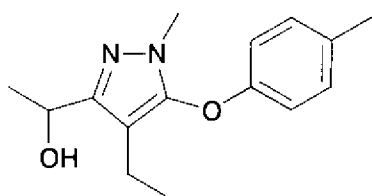
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-D6) d ppm : 0.94 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 2.42 (q, J=7.5 Hz, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 6.84 – 6.89 (m, 2 H), 7.18 – 7.22 (m, 2 H), 9.81 (s, 1 H)

(4-エチル-1-メチル-5-p-トリルオキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-メタノール

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-D6) d ppm : 0.94 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 2.23 (q, J=7.8 Hz, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 3.48 (s, 3 H), 4.34 (d, J=5.5 Hz, 2 H), 4.90 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 6.76 – 6.83 (m, 2 H), 7.12 – 7.22 (m, 2 H)

1-(4-エチル-1-メチル-5-p-トリルオキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-エタノール

[0151] [化59]

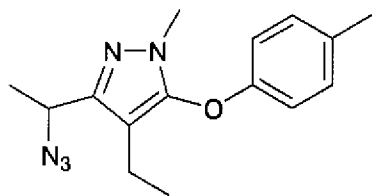


(7) 実施例(6)－6で得られた4-エチル-1-メチル-5-p-トリルオキシ-1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド(470mg)のEt<sub>2</sub>O(10ml)溶液に窒素雰囲気下、-30℃でMeMgBr(0.71ml, 3.0mmol Et<sub>2</sub>O溶液)を加え、0℃で4時間攪拌後、飽和塩化アンモニア水溶液を加え、AcOEtで抽出した。有機層を乾燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~50%)で精製し、表記化合物(406mg、無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 0.93 (m, 3 H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.22 - 2.32 (m, 5 H), 3.47 (s, 3 H), 4.64 - 4.72 (m, 1 H), 4.92 (d, J=5.0 Hz, 1 H), 6.75 - 6.81 (m, 2 H), 7.14 - 7.20 (m, 2 H)

3-(1-アジドエチル)-4-エチル-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール

[0152] [化60]

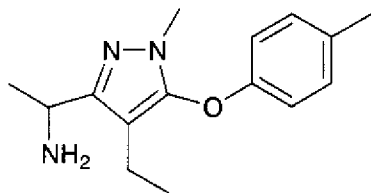


(8) 実施例(6)－7で得られた化合物を用い、実施例1-(4)と同様の操作を行い標記化合物(無色油状物、収率70%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm : 0.92 (t, J=7.8 Hz, 3 H), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 2.23 (q, J=7.8 Hz, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 4.69 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 6.75 - 6.83 (m, 2 H), 7.14 - 7.22 (m, 2 H)

1-(4-エチル-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-エチルアミン

[0153] [化61]

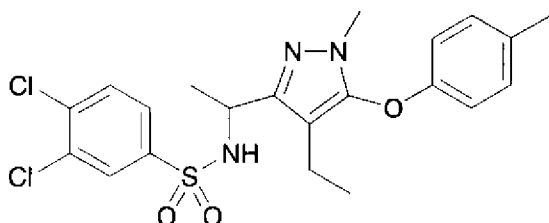


(9) 実施例(6)－8で得られた化合物を用い、実施例1－(5)と同様の操作を行い標記化合物(無色油状物、収率89%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm :0.92 (m, 3 H), 1.29 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 2.18 – 2.29 (m, 5 H), 3.46 (s, 3 H), 3.94 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 6.75 – 6.82 (m, 2 H), 7.14 – 7.20 (m, 2 H)

3,4-ジクロロ-N-[1-(4-エチル-1-メチル-5-p-トルイルオキシ-1H-ピラゾール-3-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物180)

[0154] [化62]



(10) 実施例(6)－9で得られた化合物を用い、実施例1－(6)と同様の操作を行い標記化合物(化合物180)(無色粉状、収率48%)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm: 0.78(t, J=7.6Hz, 3H), 1.33(d, J=6.9Hz, 3H), 1.95–2.12(m, 2H), 2.26(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.37–4.51(m, 1H), 6.60–6.70(m, 2H), 7.12–7.22(m, 2H), 7.64(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.77–7.89(m, 2H), 8.41(brs, 1H)

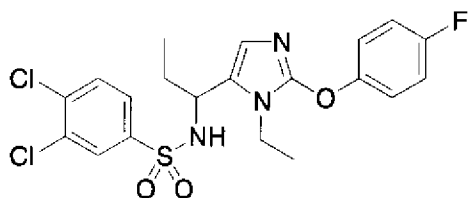
融点:114.0–115.0°C

実施例 7

[0155] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物191)

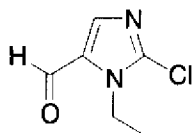
[0156] [化63]





2-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド

[0157] [化64]

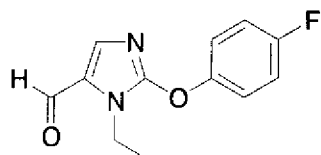


(1) 実施例5-(1)で得られた2-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾール(15.0g)のTHF(570ml)溶液にn-BuLi(2.64Mヘキサン溶液、45.5ml)を $-78^{\circ}\text{C}$ で1時間かけて滴下し、同温で30分攪拌した。ジメチルホルムアミド(8.9ml)を同温で15分かけて滴下し、 $0^{\circ}\text{C}$ まで5時間かけて昇温した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(OH型  $\text{SiO}_2$ 、AcOEt/ヘキサン 0~60%)で精製し、標記化合物(14.1g)を無色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 4.27-4.50(m, 2H), 7.69(s, 1H), 9.64(s, 1H)

3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド

[0158] [化65]

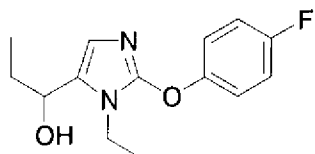


(2) 実施例7-(1)で得られた化合物(5.0g)、4-フルオロフェノール(2.87g)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (10.4g)のDMPU(10ml)懸濁液を $200^{\circ}\text{C}$ で1時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、メタノール/クロロホルム(1/4)混合溶媒で希釈し、ろ過した。ろ液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(OH型  $\text{SiO}_2$ 、AcOEt/ヘキサン=0~30%)で精製し、標記化合物(4.16g)を薄桃色液体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.44(t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 4.37(q,  $J=7.3$ Hz, 2H), 7.10–7.17(m, 2H), 7.36–7.40(m, 2H)

1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロパン-1-オール

[0159] [化66]

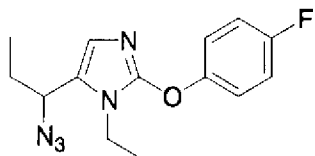


(3) 実施例7-(2)で得られた化合物(468mg)の $\text{Et}_2\text{O}$ (4.0ml)溶液に $\text{EtMgBr}$ (1.0M THF溶液、4.0ml)を $0^\circ\text{C}$ で加え、同温から室温で2時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム溶液を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥、ろ過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ- (OH型  $\text{SiO}_2$ 、AcOEt/ヘキサン=0~50%)で精製し、標記化合物(1.1g)を無色固体として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.06(t,  $J=7.3$ Hz, 3H), 1.39(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.83–2.02(m, 2H), 3.95–4.10(m, 2H), 4.43–4.51(m, 1H), 6.53–6.60(m, 1H), 7.02–7.10(m, 2H), 7.17–7.25(m, 2H)

5-(1-アジドプロピル)-1-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-1H-イミダゾール

[0160] [化67]

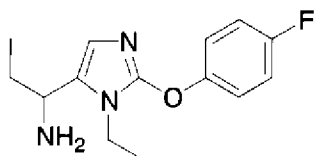


(4) 実施例7-(3)で得られた化合物(550mg)を用いて、実施例1-(4)と同様の操作を行い標記化合物(606mg)を無色油状物として得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.02–1.11(m, 3H), 1.39(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.96–2.06(m, 2H), 3.89–4.02(m, 2H), 4.02–4.08(m, 1H), 6.64–6.71(m, 1H), 7.02–7.41(m, 4H)

1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロ  
ピルアミン

[0161] [化68]

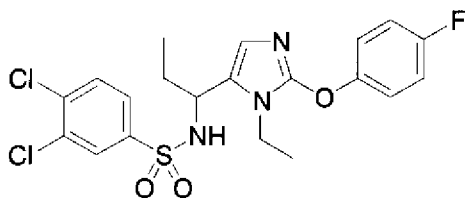


(5) 実施例7-(4)で得られた化合物(606mg)を用いて、実施例1-(5)と同様の操作を行い標記化合物(214mg)を無色粉末として得た。

$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.00(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.37(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.63-1.73(m, 1H), 1.84-1.94(m, 1H), 3.70 (t,  $J=6.9\text{Hz}$ , 1H), 3.93-4.10(m, 2H), 6.50(s, 1H), 7.01-7.07(m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H)

3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物191)

[0162] [化69]



(6) 実施例7-(5)で得られた化合物(107mg)を用いて、実施例1-(6)と同様の操作を行い標記化合物(化合物191)(144mg)を無色粉末として得た。

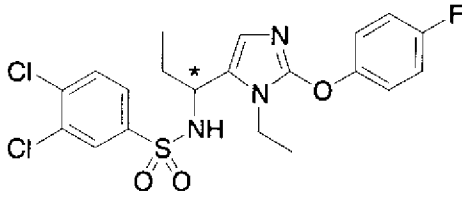
$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.92(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 3H), 1.30(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.68-1.87 (m, 2H), 3.77-3.93(m, 2H), 4.30-4.40(m, 1H), 4.80-4.92(m, 1H), 6.43(s, 1H), 7.02-7.11(m, 2H), 7.14-7.22(m, 2H), 7.52-7.56(m, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.86(d,  $J=1.8\text{Hz}$ , 1H)

融点137.5-138.5°C

実施例 8

[0163] \*3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物253、254)

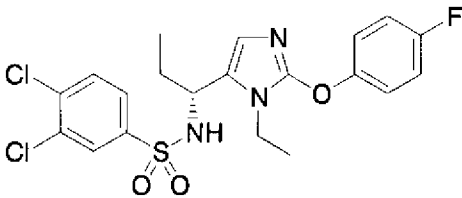
[0164] [化70]



実施例7で得られた化合物(80mg)を光学分割用カラム(column : CHIRALPAK AD[ダイセル化学工業]、2cm φ × 25cmL; eluent : i-PrOH/ヘキサン=50%、flow rate: 6.0ml/min)で光学分割することにより標記化合物(化合物253)[(R)-(+)体、31mg、無色粉末、X線構造解析により立体を決定]と標記化合物(化合物254)[(S)-(-)体、28mg、無色粉末、X線構造解析により立体を決定]を得た。

(R)-(+) - 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物253)

[0165] [化71]

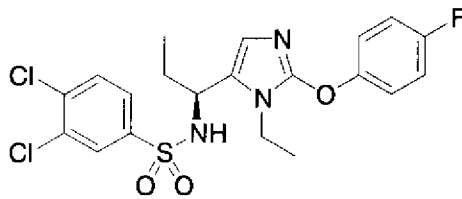


$[\alpha]_{D}^{26} +19.7^{\circ}$  (c 0.436, CHCl<sub>3</sub>)

retention time : 7.6min (column: CHIRALPAK AD[ダイセル化学工業]、4.6mm φ × 250mmL; eluent : i-PrOH/ヘキサン=60%; flow rate: 0.5ml/min)

(S)-(-) - 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-フルオロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-プロピル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物254)

[0166] [化72]



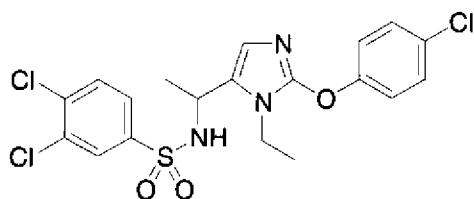
$[\alpha]_{D}^{25} - 17.3^{\circ}$  (c 0.557, CHCl<sub>3</sub>)

retention time : 14.7min (column: CHIRALPAK AD[ダイセル化学工業]、4.6mm φ  
×250mmL; eluent : i-PrOH/ヘキサン=60%; flow rate: 0.5ml/min)

### 実施例 9

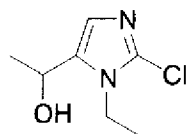
[0167] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-クロロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物189)

[0168] [化73]



1-(2-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル)-エタノール

[0169] [化74]

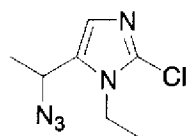


(1)アルゴン雰囲気下、実施例7-(1)で得られた2-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド(13.60g)のEt<sub>2</sub>O(429ml)溶液に、-30°CでMeMgBr(37.2ml、3.0M Et<sub>2</sub>O溶液)を加え、0°Cまで昇温して飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えAcOEtで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物(褐色固体)をヘキサンで洗浄後、乾燥して標記化合物(13.01g)を薄褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.37(t, J=7.3Hz, 3H), 1.62(d, J=6.6Hz, 3H), 3.89-4.30(m, 2H), 4.80(q, J=6.6Hz, 1H), 6.80(s, 1H)

5-(1-アジドエチル)-2-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾール

[0170] [化75]

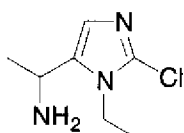


(2) 実施例9-(1) で得られた化合物 (11.95g) を用い、実施例1-(4) と同様の操作を行い標記化合物 (薄黄色油状物、13.67g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37(t, J=7.3Hz, 3H), 1.69(d, J=6.6Hz, 3H), 3.90-4.15(m, 2H), 4.26-4.40(m, 1H), 6.95(d, J=0.9Hz, 1H)

1-(2-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン

[0171] [化76]

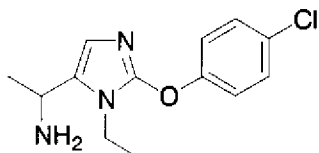


(3) 実施例9-(2) で得られた化合物 (5.99g) と  $\text{PPh}_3$  (7.869g) の THF (300ml) 溶液に  $\text{H}_2\text{O}$  (10ml) を加え、15.5時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を留去して得られた粗精製物を  $\text{CHCl}_3$  (200ml) に溶解し、塩酸 (1.0N, 100ml) を加えて有機層を分離し、水層に  $\text{CHCl}_3$  (200ml) を加えて有機層を分離した。水層に NaOH (5.0g) を加えて塩基性にし、NaCl を加えて塩析して  $\text{CHCl}_3$  (200ml  $\times$  2) で抽出した。有機層を乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過、濃縮して標記化合物 (無色油状物、4.588g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36(t, J=7.3Hz, 3H), 1.49(d, J=6.6Hz, 3H), 3.90-4.29(m, 3H), 6.80(s, 1H)

1-[2-(4-クロロフェノキシ)-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチルアミン

[0172] [化77]



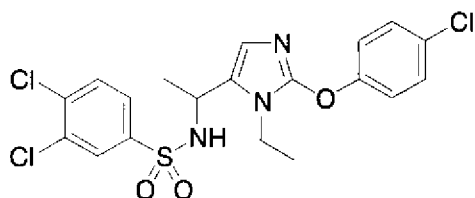
(4) 耐圧式ネジ口試験管に実施例9-(3) で得られた化合物 (120mg)、4-クロロフェノール (133mg)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (563mg) と DMPU (0.69ml) を加え、200°C で3時間攪拌後、250°C で1.5時間攪拌した。室温に冷却後、MeOH/ $\text{CHCl}_3$  (MeOH/ $\text{CHCl}_3$  = 20%, 5ml) を加えて ( $\text{NH}$ 型  $\text{SiO}_2$ 、MeOH/ $\text{CHCl}_3$  = 1/4, 5ml) で精製して得られた褐色油状物をカラムクロマトグラフィー (中性  $\text{OH}$ 型  $\text{SiO}_2$ 、AcOEt、MeOH/ $\text{CHCl}_3$  = 0~20

%)で精製し、表記化合物(58mg、褐色油状物)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36(t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.50(d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 3H), 3.79–4.12(m, 3H), 6.55(d,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.12–7.36(m, 4H)

3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(4-クロロフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物189)

[0173] [化78]



(5) 実施例9-(4)で得られた化合物(55mg)を用いて、実施例1-(6)と同様の操作を行い標記化合物(化合物189)(53mg)を無色粉末として得た。

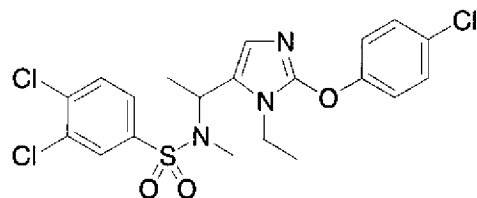
$^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.35(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.37(d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 3H), 3.87–4.05(m, 2H), 4.58–4.70(m, 1H), 4.81(brs, 1H), 6.55(s, 1H), 7.14–7.22(m, 2H), 7.34(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.61(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 7.67–7.75(m, 1H), 7.94–8.01(m, 1H)

融点153.0–157.0°C

### 実施例 10

[0174] 3,4-ジクロロ-N-[1-[2-(4-クロロフェノキシ)-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-N-メチル-ベンゼンスルホンアミド(化合物248)

[0175] [化79]



実施例9-(5)で得られた化合物(36mg)のDMF(2.0ml)溶液に $\text{K}_2\text{CO}_3$ (21mg)とMeI(5 $\mu\text{l}$ )を加え、室温で7時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型  $\text{SiO}_2$ 、 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3=0\sim 2\%$ )で精製後、再結晶(AcOEt-ヘキサン)して表記化合物(化合物248)(30mg、無色粉末)を得た。

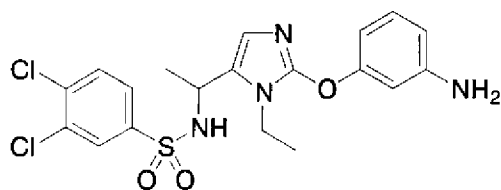
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.15(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.39(t, J=7.3 Hz, 3H), 2.63(s, 3H), 4.04–4.16(m, 2H), 5.29(q, J=7.0 Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 7.16–7.24 (m, 2 H), 7.30–7.36(m, 2H), 7.64(d, J=8.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=1.8 Hz, 1H)

融点: 142.0–144.0°C

### 実施例 11

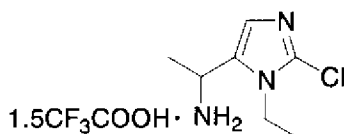
[0176] N-[1-[2-(3-アミノフェノキシ)-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド(化合物233)

[0177] [化80]



1-(2-クロロ-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル)-エチルアミン・1.5トリフルオロ酢酸塩

[0178] [化81]



(1) 実施例9-(3)で得られた化合物(4.20g)を $\text{CHCl}_3$  (48ml)に溶解し、0°Cでトリフルオロ酢酸(2.8ml)を加え、室温に昇温して1時間攪拌した後、反応液を濃縮して標記化合物(8.262g、無色粉末)を得た。

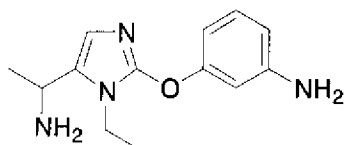
$^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.23(t, J=7.3Hz, 3H), 1.53(d, J=6.6Hz, 3H), 3.77–4.23(m, 2H), 4.45–4.59(m, 1H), 7.08(s, 1H), 8.25(brs, 3H)

元素分析 理論値(C:34.85%, H:3.95%, N:12.19%)、測定値(C:34.58%, H:3.85%, N:12.11%)

3-[5-(1-アミノエチル)-1-エチル-1H-イミダゾール-2-イルオキシ]-フェニルアミン

[0179] [化82]



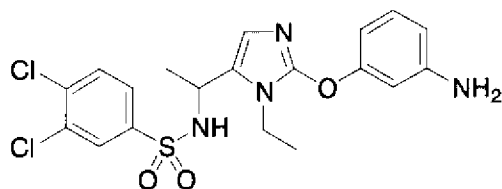


(2) 耐圧式ネジ口試験管に実施例11-(1)で得られた化合物(1.00g)、3-アミノフェノール(633mg)、 $Cs_2CO_3$ (2.83g)とDMPU(4.0ml)を加え、250°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、 $CHCl_3$ と水を加えた混合物を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(中性OH型 $SiO_2$ 、 $MeOH/CHCl_3 = 10\sim 20\%$ )で精製し、表記化合物(103mg、褐色油状物)を得た。

$^1H$  NMR (600 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.19–1.24(m, 3H), 1.35(d,  $J=6.4$ Hz, 3H), 3.80–4.00(m, 3H), 5.19–5.24(m, 2H), 6.19–6.22(m, 1H), 6.29–6.33(m, 2H), 6.43(d,  $J=0.9$ Hz, 1H), 6.93–6.98(m, 1H)

N-[1-[2-(3-アミノフェノキシ)-3-エチル-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-3,4-ジクロロベンゼンスルホンアミド(化合物233)

[0180] [化83]



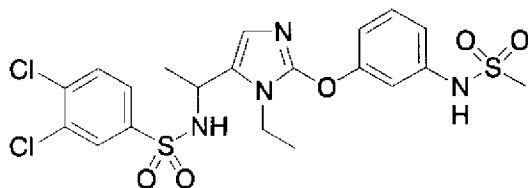
(3) 実施例11-(2)で得られた化合物(97mg)と $Et_3N$ (0.11mL)のTHF(1.0mL)溶液に、-78°Cで3,4-ジクロロベンゼンスルホンクロリド(96.7mg)のTHF(1.0mL)溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH型 $SiO_2$ 、 $MeOH/CHCl_3 = 2\%$ )で精製して表記化合物(化合物233)(150mg、薄褐色アモルファス)を得た。

$^1H$  NMR (600MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.31(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.36(d,  $J=6.9$ Hz, 3H), 3.73(brs, 2H), 3.84–3.95(m, 2H), 4.59–4.65(m, 1H), 5.03(d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 6.45–6.49(m, 1H), 6.49(s, 1H), 6.51–6.56(m, 2H), 7.09–7.14(m, 1H), 7.57(d,  $J=8.3$ Hz, 1H), 7.63–7.66(m, 1H), 7.96(d,  $J=2.3$ Hz, 1H)

実施例 12

[0181] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(3-メタンスルホニルアミノフェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物234)

[0182] [化84]



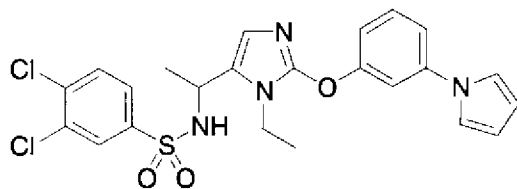
実施例11-(3)で得られた化合物(37mg)のピリジン(0.37ml)溶液に室温でメタンスルホニルクロリド(0.01ml)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に水を加え、濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型SiO<sub>2</sub>、MeOH/CHCl<sub>3</sub>=5~10%)で精製し、表記化合物(33mg、無色アモルファス)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.31-1.39(m, 6H), 2.97(s, 3H), 3.90-3.97(m, 2H), 4.59-4.67(m, 1H), 5.06(d, J=8.3Hz, 1H), 6.56(s, 1H), 6.91-6.97(m, 2H), 7.04(s, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.62(d, J=8.3Hz, 1H), 7.70(d, J=8.7Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.97(d, J=1.4Hz, 1H)

### 実施例 13

[0183] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(3-ピロロール-1-イル-フェノキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物249)

[0184] [化85]



実施例11-(3)で得られた化合物(40mg)のAcOH(300μl)溶液に、2,5-ジメトキシ-テトラヒドロフラン(20.3μl)を加え、130°Cで1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧濃縮後得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(中性OH型SiO<sub>2</sub>、MeOH/CHCl<sub>3</sub>=0~2%)で精製後、カラムクロマトグラフィー(NH型SiO<sub>2</sub>、AcOEt)で精製し、標記化合物(化合物249)(19mg、無色粉状化合物)を得た。

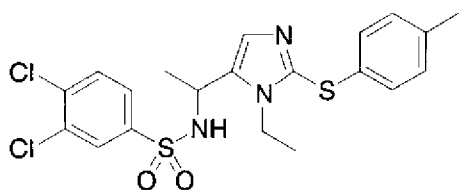
<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36(t, J=7.3Hz, 3H), 1.40(d, J=6.9Hz, 3H), 3.9

1-4.00(m, 2H), 4.52-4.57(m, 1H), 4.63-4.69(m, 1H), 6.32-6.34(m, 1H), 6.57(s, 1H), 7.04-7.73(m, 9H), 7.95-7.99(m, 1H)

### 実施例 14

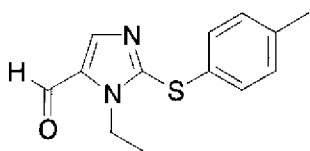
[0185] 3,4-ジクロロ-N-[1-(3-エチル-2-p-トルイルスルファニル-3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物241)

[0186] [化86]



3-エチル-2-p-トルイルスルファニル-3H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド

[0187] [化87]

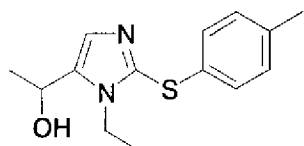


(1) 耐圧式ネジ口試験管に実施例7-(1)で得られた化合物(500mg)、DMF(2.0ml)、4-メチルベンゼンチオール(803mg)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.08g)を加え、150°Cで2時間攪拌後、170°Cで2時間攪拌した。室温に冷却後、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液を加えてAcOEtで抽出した有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥( $\text{MgSO}_4$ )、ろ過、濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(OH型 酸性 $\text{SiO}_2$ , AcOEt/ヘキサン = 0~20%)で精製して標記化合物(571mg、黄色固体)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.31(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 2.35(s, 3H), 4.39-4.48(m, 2H), 7.06-7.29(m, 2H), 7.36-7.43(m, 2H), 7.75(s, 1H), 9.62 (s, 1H)

1-(3-エチル-2-p-トルイルスルファニル-3H-イミダゾール-4-イル)-エタノール

[0188] [化88]

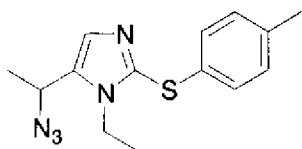


(2) アルゴン雰囲気下、実施例14-(1)で得られた化合物(571mg)のTHF(5.0ml)溶液に、室温でMeMgBr(1.55ml、3.0M Et<sub>2</sub>O溶液)を加え、5時間攪拌した。反応混合物に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加えAcOEtで抽出、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過、濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(OH型 中性SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン = 20~99%)で精製して標記化合物(490mg、無色油状物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25(t, J=7.8Hz, 3H), 1.65(d, J=6.9Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 4.07-4.28(m, 2H), 4.79-4.89(m, 1H), 7.05-7.12(m, 3H), 7.14-7.21(m, 2H)

5-(1-アジドエチル)-1-エチル-2-p-トルイルスルファニル-1H-イミダゾール

[0189] [化89]

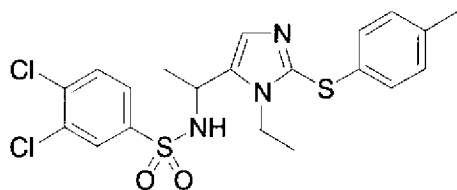


(3) 実施例14-(2)で得られた化合物(490mg)を用い、実施例1-(4)と同様の操作を行い標記化合物(無色油状物、360mg)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.25(t, J=7.3Hz, 3H), 1.70(d, J=6.9Hz, 3H), 2.29(s, 3H), 4.02-4.18(m, 2H), 4.32-4.40(m, 1H), 7.08(d, J=8.7Hz, 2H), 7.13-7.20(m, 3H)

3,4-ジクロロ-N-[1-(3-エチル-2-p-トリルスルファニル-3H-イミダゾール-4-イル)-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物241)

[0190] [化90]



(4) 実施例14-(3)で得られた化合物(360mg)とPPh<sub>3</sub>(657mg)のTHF(4.0ml)溶液にH<sub>2</sub>O(0.44ml)を加え、4.5時間加熱還流した。室温に冷却後、溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(OH型 中性SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン = 0~

60%)で精製して得られた無色油状物(284mg)をTHF(2.0ml)に溶解し、室温でEt<sub>3</sub>N(0.30ml)と3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(316mg)を加え、室温で12時間攪拌した。AcOEtを加え、有機層を1N塩酸水、brineで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去後得られた粗生成物をNH型のシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:AcOEt)で精製後、再結晶(AcOEt-ヘキサン)して表記化合物(化合物241)(267mg、無色粉末)を得た。

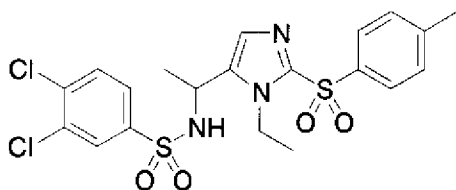
<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.20(t, J=7.3Hz, 2H), 1.37(d, J=6.9Hz, 3H), 2.30(s, 3H), 4.00-4.20(m, 2H), 4.59-4.71(m, 1H), 5.27(d, J=8.3Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 7.07-7.12(m, 2H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.53(d, J=8.3Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.95(d, J=2.3Hz, 1H)

融点173.0-174.0°C

### 実施例 15

[0191] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(トルエン-4-スルホニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド(化合物252)

[0192] [化91]



実施例14-(4)で得られた化合物(100mg)のクロロホルム(2.0ml)溶液に、m-クロロ過安息香酸(611mg)を加え、室温下で終夜攪拌した。m-クロロ過安息香酸(410mg)を追加して室温で3時間攪拌した。AcOEtを加え、有機層を5% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液、飽和重曹水で順次洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(中性 OH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~30%)で精製後、カラムクロマトグラフィー(NH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=0~99%)で精製し、再結晶(AcOEt/ヘキサン)し、表記化合物(化合物252)(13mg、無色粉状化合物)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.38-1.43(m, 6H), 2.45(s, 3H), 4.32-4.53(m,

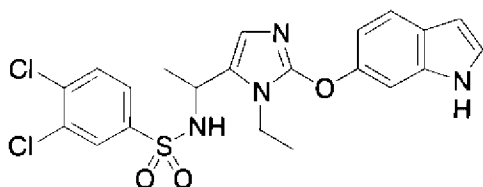
2H), 4.62–4.70(m, 1H), 6.84(s, 1H), 7.35–7.39(m, 2H), 7.52–7.56(m, 1H), 7.59–7.63(m, 1H), 7.89–7.94(m, 3H)

融点180.0–183.0 °C

### 実施例 16

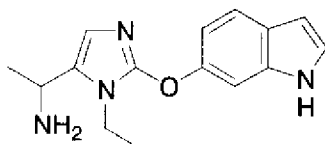
[0193] 3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(1H-インドール-6-イルオキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物250)

[0194] [化92]



1-[3-エチル-2-(1H-インドール-6-イルオキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチルアミン

[0195] [化93]

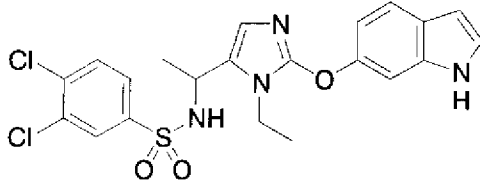


(1) 耐圧式ネジ口試験管に実施例11-(1)で得られた化合物(500mg)、1H-インドール-6-オール(405mg)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (1.42g)とDMPU(2.0ml)を加え、250°Cで2.5時間攪拌した。室温に冷却後、 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ ( $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 1/4$ )を加えて不溶物をろ過し、ろ液を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型 $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0 \sim 2\%$ )で精製した後、カラムクロマトグラフィー(中性OH型 $\text{SiO}_2$ ,  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 20 \sim 50\%$ )で精製し、表記化合物(146mg、褐色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.40(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H), 1.49(d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H), 3.97–4.12(m, 3H), 6.46–6.49(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.96(dd,  $J=8.5, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.11–7.14(m, 1H), 7.30–7.34(m, 1H), 7.56(d,  $J=8.7\text{Hz}$ , 1H), 8.42(brs, 1H)

3,4-ジクロロ-N-[1-[3-エチル-2-(1H-インドール-6-イルオキシ)-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル]-ベンゼンスルホンアミド (化合物250)

[0196] [化94]



(2) 実施例16-(1)で得られた化合物(36mg)とEt<sub>3</sub>N(37.1 μl)のTHF(0.5ml)溶液に、-78℃で3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(20.8 μl)のTHF(0.5ml)溶液を加え、室温に昇温して終夜攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(NH型 SiO<sub>2</sub>, MeOH/CHCl<sub>3</sub> = 2~5%)で精製した後、再結晶(AcOEt-ヘキサン)して表記化合物(化合物250)(19mg、無色粉末)を得た。

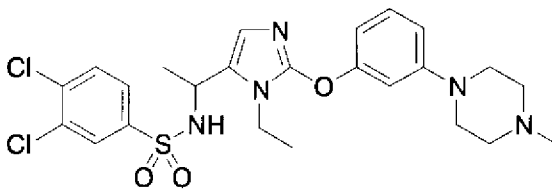
<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33-1.40(m, 6H), 3.90-4.01(m, 2H), 4.61-4.72(m, 2H), 6.49(s, 1H), 6.51-6.53(m, 1H), 6.95(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.16-7.19(m, 1H), 7.32(d, J=2.3Hz, 1H), 7.57-7.61(m, 2H), 7.65-7.69(m, 1H), 7.97(d, J=2.3Hz, 1H), 8.28(bris, 1H)

融点150.5-153.5 °C

### 実施例 17

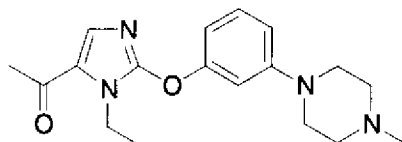
[0197] 3,4-ジクロロ-N-(1-[3-エチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノキシ]-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(化合物184)

[0198] [化95]



1-[3-エチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノキシ]-3H-イミダゾール-4-イル]-エタノン

[0199] [化96]

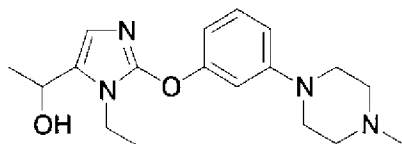


(1) 実施例5-(2)で得られた2-クロロ-1-エチル-1H-イミダゾール(1.0g)、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノール(1.67g)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (3.78g)とDMPU(3.0ml)の混合物を200°Cで1時間攪拌した。室温に冷却し、AcOEtを加え不溶物をろ過後、ろ液を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(OH型 中性 $\text{SiO}_2$ , AcOEt/ヘキサン=0~99%)で精製して、表記化合物(1.88g、黄色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.53-2.58 (m, 4 H), 3.19-3.28 (m, 4 H), 4.31-4.40 (m, 2 H), 6.63-6.71 (m, 1 H), 6.74-6.81 (m, 2 H), 7.21-7.31 (m, 1 H), 7.49 (s, 1H)

1-[3-エチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノキシ]-3H-イミダゾール-4-イル]-エタノール

[0200] [化97]



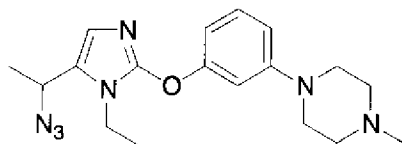
(2) 実施例17-(1)得られた化合物(1.87g)のMeOH(10.0ml)溶液に、0°CでNaBH<sub>4</sub>(325mg)を加え、同温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を加え、AcOEtで抽出し、有機層をbrineで洗浄後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、ろ過後溶媒を留去して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(OH型 中性 $\text{SiO}_2$ , AcOEt/ヘキサン=0~99%、MeOH/ $\text{CHCl}_3$ =0~3%)で精製して、表記化合物(1.40g、黄色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.62 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 2.34 (s, 3 H), 2.52-2.59 (m, 4 H), 3.18-3.24 (m, 4 H), 3.92-4.11 (m, 2 H), 4.77-4.85 (m, 1 H), 6.61-6.67 (m, 2 H), 6.69-6.73 (m, 1 H), 6.76-6.79 (m, 1 H), 7.18-7.23 (m, 1 H)

1-[3-[5-(1-アジドエチル)-1-エチル-1H-イミダゾール-2-イルオキシ]-フェニル]-4-メチルピペラジン

[0201] [化98]



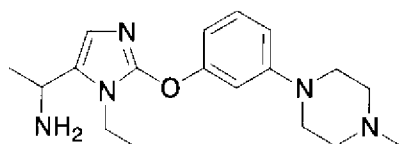


(3) 実施例17-(2)で得た化合物(408mg)のトルエン(6.0ml)溶液に、0°CでDPP A(1.48ml), DBU(368  $\mu$ l)を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に $\text{CHCl}_3$ を加え、カラムクロマトグラフィー(OH型 中性 $\text{SiO}_2$ 、 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 5\sim 10\%$ )で精製して標記化合物(332mg, 淡褐色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.37 (t,  $J=7.1$  Hz, 3 H), 1.68 (d,  $J=6.9$  Hz, 3 H), 2.34 (s, 3H), 2.52-2.61 (m, 4 H), 3.18-3.25 (m, 4 H), 3.86-4.04 (m, 2 H), 4.30-4.37 (m, 1 H), 6.64-6.67 (m, 1 H), 6.70-6.73 (m, 2 H), 6.74-6.76 (m, 1 H), 7.19-7.24 (m, 1 H)

1-[3-エチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノキシ]-3H-イミダゾール-4-イル]-エチルアミン

[0202] [化99]

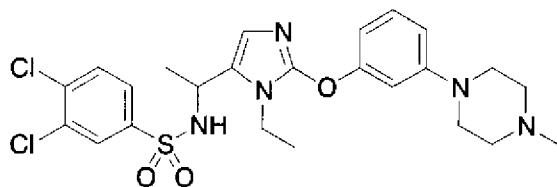


(4) 実施例17-(3)で得られた化合物(322mg)、パラジウム-活性炭素(32mg, Pd 10wt. %)の $\text{MeOH}$ (6.5ml)混合物を、水素雰囲気下(約1気圧)室温で14時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、ろ液を濃縮して得られた粗精製物をカラムクロマトグラフィー(NH型シリカゲル、 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 0\sim 2\%$ )で精製して標記化合物(190mg, 無色油状物)を得た。

$^1\text{H}$  NMR (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.36(t,  $J=7.1$ Hz, 3H), 1.49(d,  $J=6.4$ Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 2.53-2.60(m, 4H), 3.19-3.25(m, 4H), 3.90-4.11(m, 3H), 6.55-6.56(m, 1H), 6.63-6.71(m, 2H), 6.76-6.79(m, 1H), 7.15-7.25(m, 1H)

3,4-ジクロロ-N-(1-[3-エチル-2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェノキシ]-3H-イミダゾール-4-イル]-エチル)-ベンゼンスルホンアミド(化合物184)

[0203] [化100]



(5) 実施例17-(4)で得られた化合物(60mg)のTHF(3.0ml)溶液に、室温でEt<sub>3</sub>N(50 μl)と3,4-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド(30mg)を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(中性 OH型SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=50~99%、MeOH/CHCl<sub>3</sub>=0~5%)で精製した後、カラムクロマトグラフィー(NH型 SiO<sub>2</sub>, AcOEt/ヘキサン=50~99%、MeOH/CHCl<sub>3</sub>=0~2%)で精製し、再結晶(AcOEt-ヘキサン)して表記化合物(化合物184)(65mg、無色粉末)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.37 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.50-2.65 (m, 4 H), 3.18-3.30 (m, 4 H), 3.83-4.00 (m, 2 H), 4.58-4.69 (m, 1 H), 4.75-5.01 (m, 1 H), 6.48-6.55 (m, 1 H), 6.60-6.66 (m, 1 H), 6.69-6.77 (m, 2 H), 7.18-7.25 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 1 H), 7.63-7.72 (m, 1 H), 7.97 (s, 1 H)

融点164.5-165.5 °C

対応する原料を用い、実施例1~17に示した方法と同様の方法を用い、適宜塩の形成を行い表1に示す化合物を得た。

[0204] なお、上記実施例で得られた化合物も他の化合物と併せて表1に示した。

表1中、APCI MS (M-H)-及びAPCI MS (M+H)+のデータにおいて、2つのデータが記載されている化合物が存在するが、それらは塩素原子又は臭素原子の同位体によって2つのピークが検出されたことによる。

#### 試験例1 (S1P<sub>1</sub> 結合阻害試験)

ヒトEdg-1 (S1P<sub>1</sub>) 遺伝子導入HEK-293細胞株膜画分を用い、文献記載(Science. 2002, 296: 346)の方法に準拠して本発明の化合物のEdg-1 (S1P<sub>1</sub>) 結合阻害作用の検討を行った([<sup>33</sup>P]-S1Pに対してKd=0.15nM、Bmax=2.5fmol/μgの結合を示した)。膜画分は可溶化バッファー(1mM Tris/HCl, pH7.2)で10分間氷上にて処理し、1000×g, 5分間遠心で不溶化画分を除去した後、40000×

g, 30分間4°Cで膜画分を得た。得られた膜画分は結合バッファー(20mM Tris-HCl, pH7. 4, 100mM NaCl, 15mM NaF, 2mMデオキシピリドキシン, 4mg/mL 脂肪酸フリーBSA)へ溶解後、 $[^{33}\text{P}]$ -S1P(ARC製、終濃度0. 1nM)と被検化合物のDMSO溶液(化合物終濃度 $10^{-5}$ M、DMSO終濃度0. 1%)を添加し、攪拌後30°Cで1時間処理した。ハーベスターを用いてunifilter-96 GF/Cフィルター(パーキンエルマー社製)へ膜画分を回収し、結合バッファーで4回洗浄後、フィルター乾燥させた。25  $\mu$  LのMicroscint 0(パーキンエルマー社製)を加え、Top Count NXT(パッカード社製)を用いて放射活性を測定することによって、化合物添加時の膜画分への $[^{33}\text{P}]$ -S1Pの結合量(A)を算出した。

[0205] 同様の操作を被検化合物の非存在下に実施して $[^{33}\text{P}]$ -S1P結合量(B)を算出した。また、Edg-1(S1P<sub>1</sub>)遺伝子を導入していないHEK-293細胞を用いて被検化合物の非存在下に同様の操作を実施して $[^{33}\text{P}]$ -S1Pバックグラウンド結合量(C)を算出した。

[0206] 下記式によって算出した、化合物のEdg-1(S1P<sub>1</sub>)結合抑制率も表1に示した。  
抑制率(%) =  $[1 - (A - C) / (B - C)] \times 100$

また、被検化合物非存在化の結合を50%抑制する際の濃度(IC<sub>50</sub>)を算出した。種々の濃度の被検化合物存在化で上記膜系結合試験を行い、上記式によりEdg-1(S1P1)結合抑制率を算出したのち、データ分析ソフトウェアであるOrigin(株式会社ライトストーン)を用いて、IC<sub>50</sub>値を算出した。

[0207] その結果、以下の化合物は、70nM以下のIC<sub>50</sub>値であり、特に強い活性を示した。

[0208] 化合物186、189、194、214、229、236

また、以下の化合物は、35nM以下のIC<sub>50</sub>値であり、さらに強い活性を示した。

[0209] 化合物187、234

以下の化合物は、15nM以下のIC<sub>50</sub>値であり、よりさらに強い活性を示した。

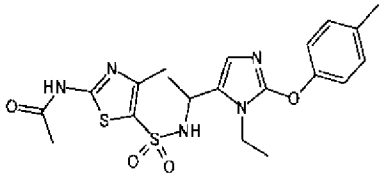
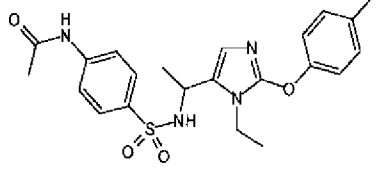
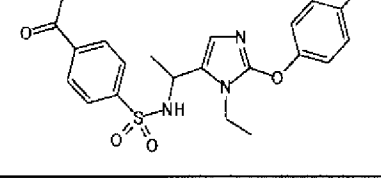
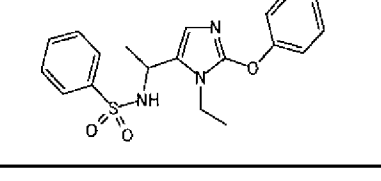
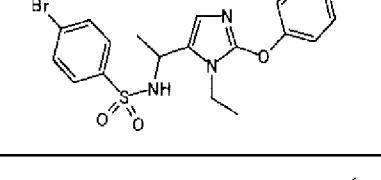
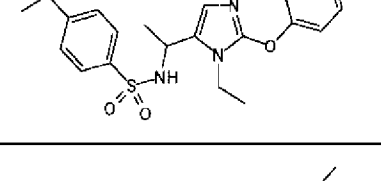
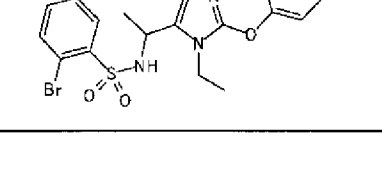
[0210] 化合物208、246、247

以下に具体的なIC<sub>50</sub>値を個別に示す(単位:nM)。

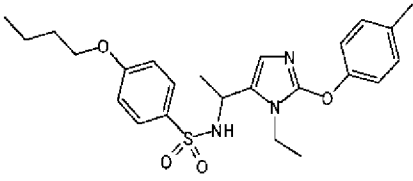
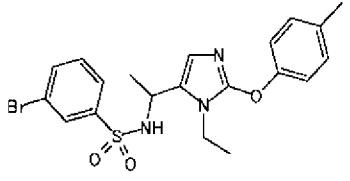
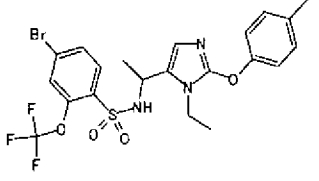
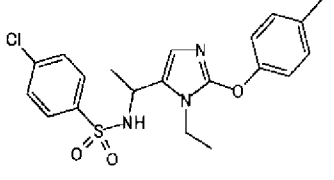
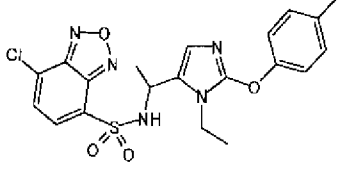
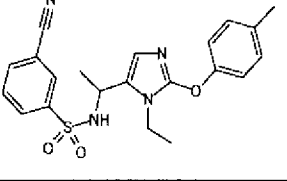
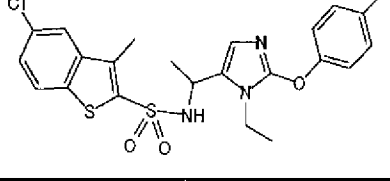
化合物184:14. 3。化合物185:3. 7。化合物190:10. 9。化合物192:23. 0。化

合物195:20. 0。化合物198:10. 3。化合物200:17. 0。化合物203:23. 5。化合物207:18. 2。化合物209:42. 0。化合物213:49. 0。化合物235:58. 5。化合物244:32. 5。化合物250:20. 5。化合物253:27. 5。

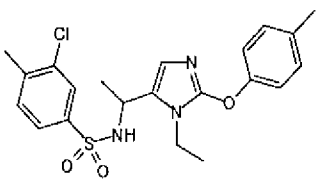
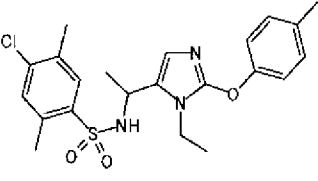
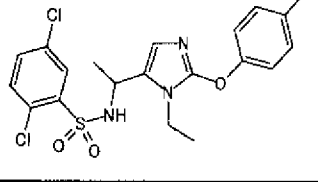
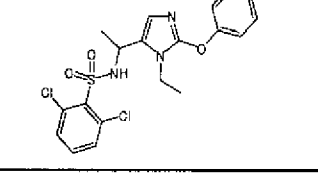
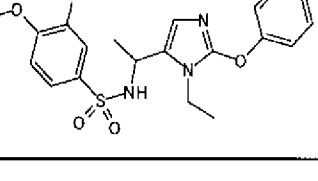
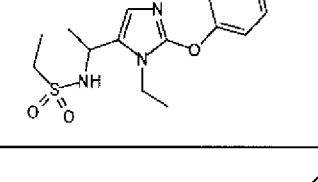
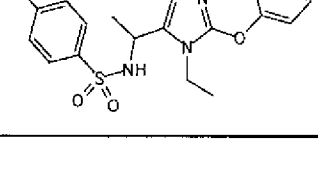
[0211] [表1-1]

| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物1  |    | 462                           | 464                           |                                  |
| 化合物2  |    | 441                           | 443                           |                                  |
| 化合物3  |    | 426                           | 428                           | 96.7                             |
| 化合物4  |  | 384                           | 386                           | 72.8                             |
| 化合物5  |  | 462, 464                      | 464, 466                      | 105.8                            |
| 化合物6  |  | 440                           | 442                           | 54.7                             |
| 化合物7  |  | 462, 464                      | 464, 466                      | 63.3                             |

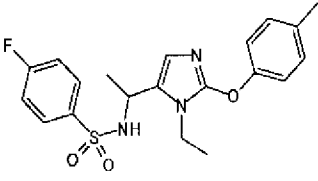
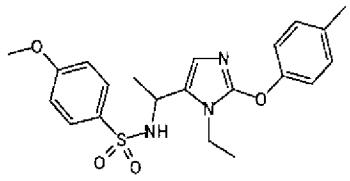
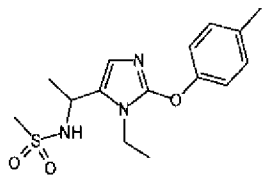
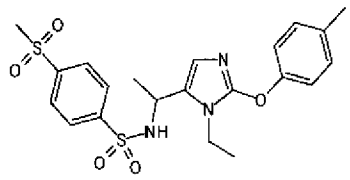
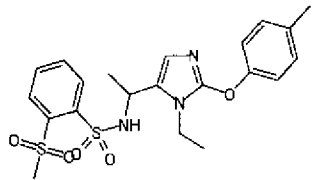
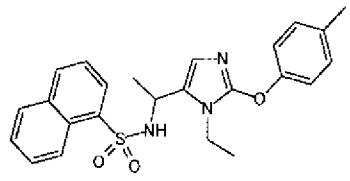
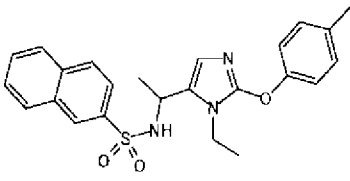
[0212] [表1-2]

| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物8  |    | 456                           | 458                           |                                  |
| 化合物9  |    | 462, 464                      | 464, 466                      | 112.7                            |
| 化合物10 |    | 546, 548                      | 548, 550                      | 68.6                             |
| 化合物11 |   | 418                           | 420                           | 102.7                            |
| 化合物12 |  | 460                           | 462                           | 68.1                             |
| 化合物13 |  | 409                           | 411                           | 64.4                             |
| 化合物14 |  | 488                           | 490                           | 76.5                             |

[0213] [表1-3]

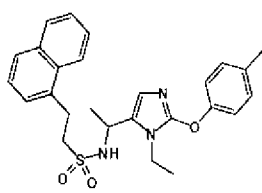
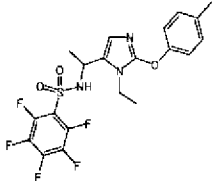
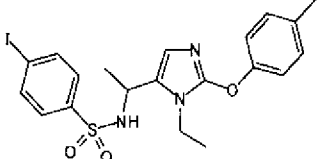
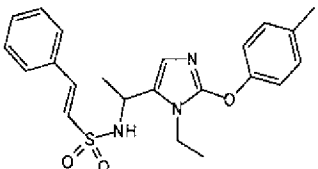
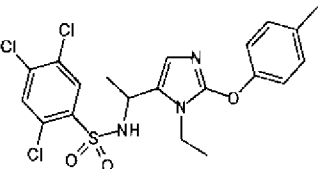
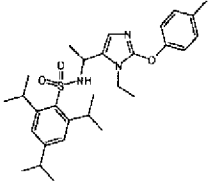
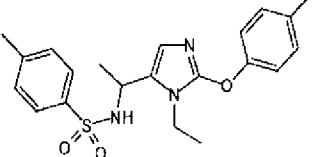
| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物15 |    | 432                           | 434                           | 108.2                            |
| 化合物16 |    | 446                           | 448                           | 109.1                            |
| 化合物17 |    | 452                           | 454                           | 80.0                             |
| 化合物18 |   | 452                           | 454                           | 72.8                             |
| 化合物19 |  | 444                           | 446                           | 87.3                             |
| 化合物20 |  | 336                           | 338                           |                                  |
| 化合物21 |  | 412                           | 414                           | 66.8                             |

[0214] [表1-4]

| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物22 |    | 402                           | 404                           | 92.1                             |
| 化合物23 |    | 414                           | 416                           | 98.6                             |
| 化合物24 |    | 322                           | 324                           |                                  |
| 化合物25 |   | 462                           | 464                           | 62.0                             |
| 化合物26 |  | 462                           | 464                           |                                  |
| 化合物27 |  | 434                           | 436                           | 68.5                             |
| 化合物28 |  | 434                           | 436                           | 114.1                            |

[0215] [表1-5]

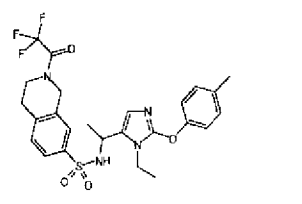
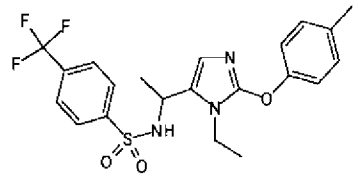
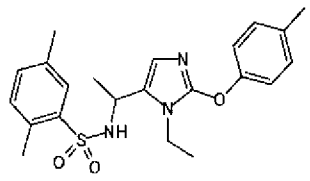
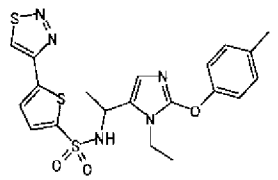
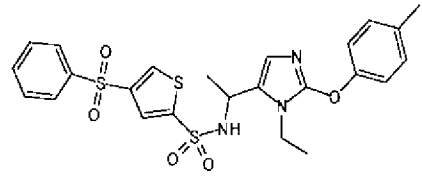
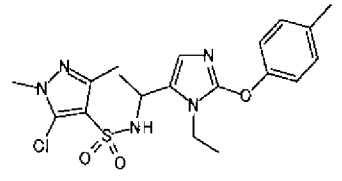
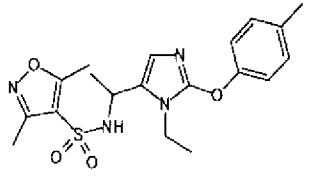


| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物29 |    | 462                           | 464                           | 52.5                             |
| 化合物30 |    | 474                           | 476                           | 75.8                             |
| 化合物31 |    | 510                           | 512                           | 93.3                             |
| 化合物32 |   | 410                           | 412                           | 93.5                             |
| 化合物33 |  | 486, 488                      | 488, 490                      | 114.6                            |
| 化合物34 |  | 510                           | 512                           |                                  |
| 化合物35 |  | 398                           | 400                           | 98.1                             |

[0216] [表1-6]

| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物36 |      | 398                           | 400                           |                                  |
| 化合物37 |      | 452                           | 454                           | 98.5                             |
| 化合物38 |      | 398                           | 400                           | 79.8                             |
| 化合物39 |      | 468                           | 470                           | 64.8                             |
| 化合物40 |      | 410                           | 412                           | 81.2                             |
| 化合物41 |      | 398                           | 400                           | 82.3                             |
| 化合物42 |      | 525                           | 527                           |                                  |

[0217] [表1-7]

| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物43 |    | 535                           | 537                           |                                  |
| 化合物44 |    | 452                           | 454                           | 93.5                             |
| 化合物45 |    | 412                           | 414                           | 85.8                             |
| 化合物46 |   | 474                           | 476                           | 58.8                             |
| 化合物47 |  | 530                           | 532                           |                                  |
| 化合物48 |  | 436                           | 438                           |                                  |
| 化合物49 |  | 403                           | 405                           |                                  |

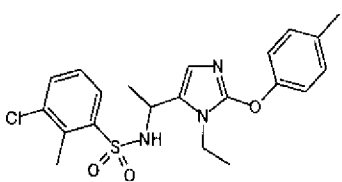
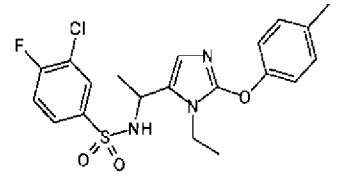
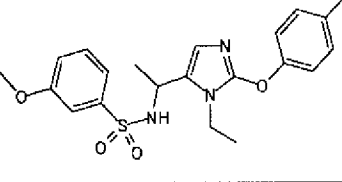
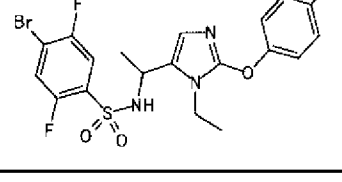
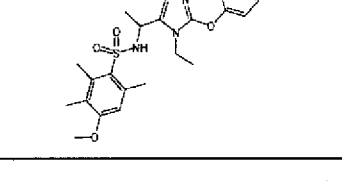
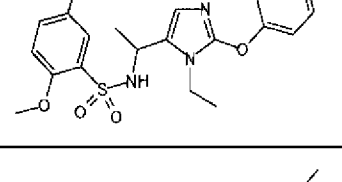
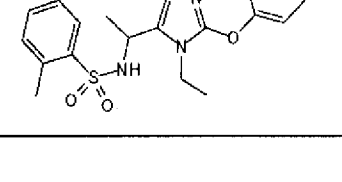
[0218] [表1-8]

| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物50 |      | 460                           | 462                           |                                  |
| 化合物51 |      | 445                           | 447                           | 93.7                             |
| 化合物52 |      | 416                           | 418                           |                                  |
| 化合物53 |      | 442                           | 444                           |                                  |
| 化合物54 |      | 452                           | 454                           |                                  |
| 化合物55 |      | 460                           | 462                           |                                  |
| 化合物56 |      | 426                           | 428                           | 57.3                             |

[0219] [表1-9]

| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物57 |      | 486, 488                      | 488, 490                      | 103.1                            |
| 化合物58 |      | 440                           | 442                           | 66.4                             |
| 化合物59 |      | 452                           | 454                           | 101.3                            |
| 化合物60 |      | 432                           | 434                           | 64.5                             |
| 化合物61 |      | 418                           | 420                           |                                  |
| 化合物62 |      | 520                           | 522                           | 85.6                             |
| 化合物63 |      | 452                           | 454                           | 95.3                             |

[0220] [表1-10]

| 化合物番号 | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物64 |    | 432                           | 434                           | 96.7                             |
| 化合物65 |    | 436                           | 438                           | 105.8                            |
| 化合物66 |    | 414                           | 416                           | 89.9                             |
| 化合物67 |   | 498, 500                      | 500, 502                      | 84.6                             |
| 化合物68 |  | 456                           | 458                           | 64.7                             |
| 化合物69 |  | 492, 494                      | 494, 496                      | 82.9                             |
| 化合物70 |  | 416                           | 418                           | 56.8                             |

[0221] [表1-11]

| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物71 |      | 454                           | 456                           | 72.0                             |
| 化合物72 |      | 540, 542                      | 542, 544                      | 90.1                             |
| 化合物73 |      | 428                           | 430                           | 74.3                             |
| 化合物74 |      | 452                           | 454                           | 101.3                            |
| 化合物75 |      | 468                           | 470                           |                                  |
| 化合物76 |      | 409                           | 411                           | 89.3                             |
| 化合物77 |      | 476                           | 478                           |                                  |

[0222] [表1-12]

| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物78 |      | 486, 488                      | 488, 490                      | 66.7                             |
| 化合物79 |      | 452                           | 454                           | 90.1                             |
| 化合物80 |      | 420                           | 422                           | 61.2                             |
| 化合物81 |      | 444                           | 446                           | 83.1                             |
| 化合物82 |      | 436                           | 438                           | 64.2                             |
| 化合物83 |      | 402                           | 404                           |                                  |
| 化合物84 |      | 418                           | 420                           | 72.4                             |

[0223] [表1-13]



| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物85 |      | 426                           | 428                           |                                  |
| 化合物86 |      | 450                           | 452                           | 74.4                             |
| 化合物87 |      | 490, 492                      | 492, 494                      | 65.6                             |
| 化合物88 |      | 476, 478                      | 478, 480                      | 74.2                             |
| 化合物89 |      | 443                           | 445                           | 71.8                             |
| 化合物90 |      | 438                           | 440                           | 78.6                             |
| 化合物91 |      | 420                           | 422                           |                                  |

[0224] [表1-14]

| 化合物番号 | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|-------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物92 |      | 520                           | 522                           |                                  |
| 化合物93 |      | 454                           | 456                           | 75.2                             |
| 化合物94 |      | 420                           | 422                           | 86.5                             |
| 化合物95 |      | 480, 482                      | 482, 484                      | 80.1                             |
| 化合物96 |      | 454                           | 456                           | 80.4                             |
| 化合物97 |      | 498, 500                      | 500, 502                      | 90.8                             |
| 化合物98 |      | 454                           | 456                           | 88.7                             |

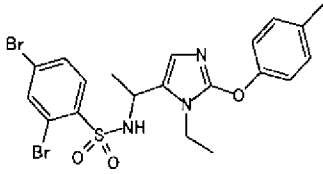
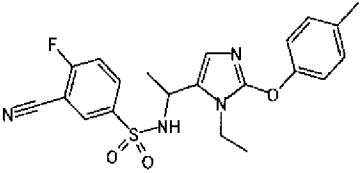
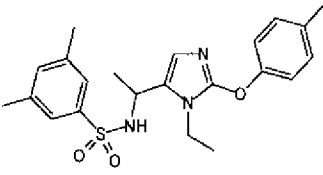
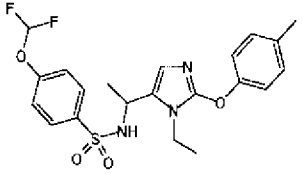
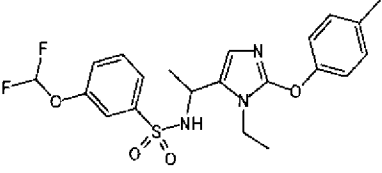
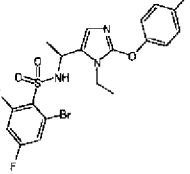
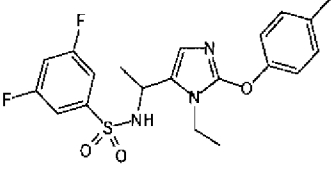
[0225] [表1-15]

| 化合物番号  | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物99  |      | 466                           | 468                           |                                  |
| 化合物100 |      | 488                           | 490                           |                                  |
| 化合物101 |      | 466                           | 468                           | 106.9                            |
| 化合物102 |      | 576, 578                      | 578, 580                      | 78.2                             |
| 化合物103 |      | 420                           | 422                           | 53.0                             |
| 化合物104 |      | 486                           | 488                           | 70.9                             |
| 化合物105 |      | 402                           | 404                           | 84.2                             |

[0226] [表1-16]

| 化合物番号  | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物106 |      | 475                           | 477                           |                                  |
| 化合物107 |      | 448                           | 450                           | 79.8                             |
| 化合物108 |      | 466                           | 468                           | 81.3                             |
| 化合物109 |      | 438                           | 440                           | 81.3                             |
| 化合物110 |      | 540, 542                      | 542, 544                      | 86.4                             |
| 化合物111 |      | 457                           | 459                           | 59.6                             |
| 化合物112 |      | 432                           | 434                           |                                  |

[0227] [表1-17]

| 化合物番号  | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物113 |    | 540, 542                      | 542, 544                      | 77.8                             |
| 化合物114 |    | 427                           | 429                           | 96.8                             |
| 化合物115 |    | 412                           | 414                           | 92.9                             |
| 化合物116 |   | 450                           | 452                           | 78.2                             |
| 化合物117 |  | 450                           | 452                           | 87.3                             |
| 化合物118 |  | 498, 500                      | 500, 502                      | 62.5                             |
| 化合物119 |  | 420                           | 422                           | 91.1                             |

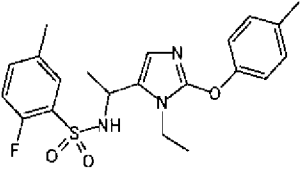
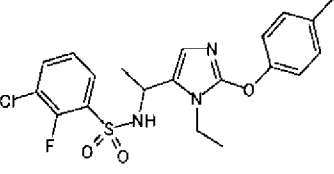
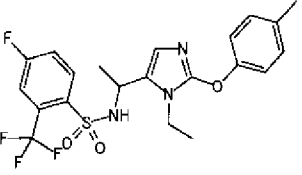
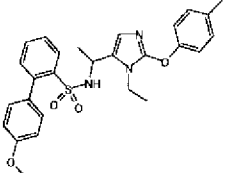
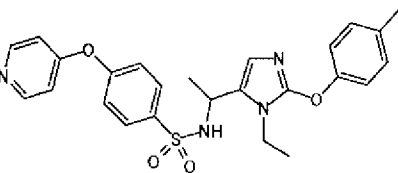
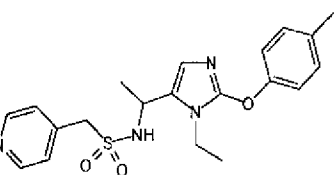
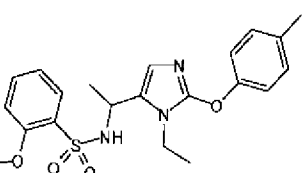
[0228] [表1-18]

| 化合物番号  | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物120 |      | 436                           | 438                           | 81.2                             |
| 化合物121 |      | 438                           | 440                           | 101.0                            |
| 化合物122 |      | 476, 478                      | 478, 480                      | 100.5                            |
| 化合物123 |      | 480, 482                      | 482, 484                      | 70.6                             |
| 化合物124 |      | 530, 532                      | 532, 534                      | 65.6                             |
| 化合物125 |      | 530, 532                      | 532, 534                      |                                  |
| 化合物126 |      | 416                           | 418                           | 99.3                             |

[0229] [表1-19]

| 化合物番号  | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物127 |      | 416                           | 418                           | 86.4                             |
| 化合物128 |      | 436                           | 438                           | 65.6                             |
| 化合物129 |      | 480, 482                      | 482, 484                      | 102.0                            |
| 化合物130 |      | 496, 498                      | 498, 500                      | 77.5                             |
| 化合物131 |      | 530, 532                      | 532, 534                      |                                  |
| 化合物132 |      | 472                           | 474                           |                                  |
| 化合物133 |      | 412                           | 414                           | 104.1                            |

[0230] [表1-20]

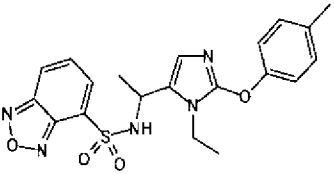
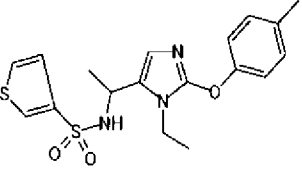
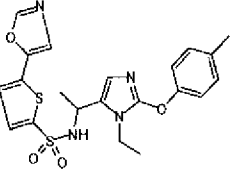
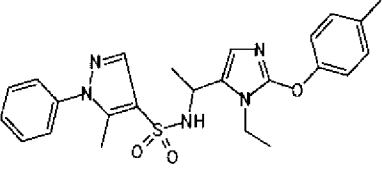
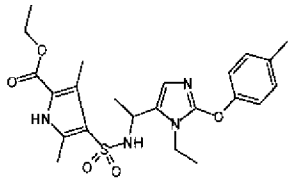
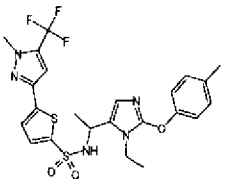
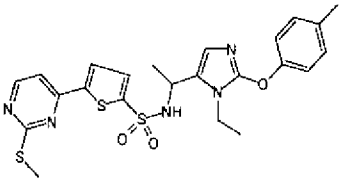
| 化合物番号  | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物134 |    | 416                           | 418                           | 81.0                             |
| 化合物135 |    | 436                           | 438                           | 83.4                             |
| 化合物136 |    | 470                           | 472                           |                                  |
| 化合物137 |   | 490                           | 492                           |                                  |
| 化合物138 |  | 477                           | 479                           |                                  |
| 化合物139 |  | 399                           | 401                           |                                  |
| 化合物140 |  | 414                           | 416                           |                                  |

[0231] [表1-21]

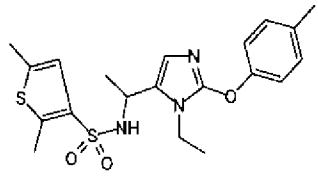
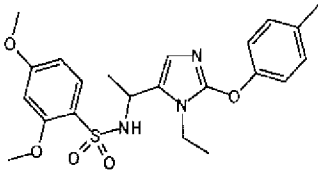
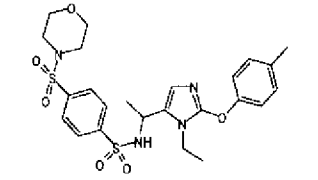
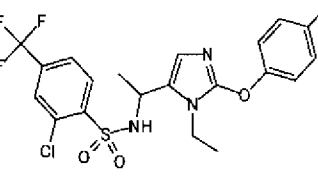
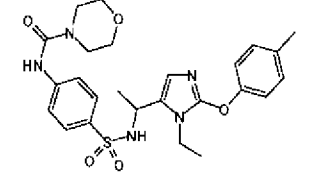
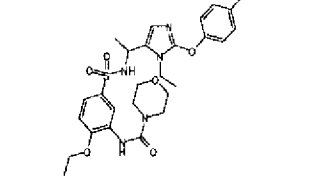
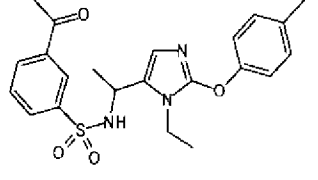


| 化合物番号  | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物141 |      | 404                           | 406                           |                                  |
| 化合物142 |      | 448                           | 450                           |                                  |
| 化合物143 |      | 456                           | 458                           | 58.8                             |
| 化合物144 |      | 442                           | 444                           | 94.1                             |
| 化合物145 |      | 419                           | 421                           |                                  |
| 化合物146 |      | 442                           | 444                           | 57.8                             |
| 化合物147 |      | 442                           | 444                           | 73.2                             |

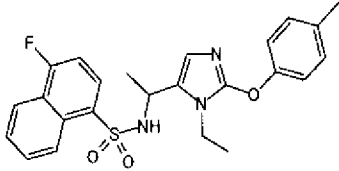
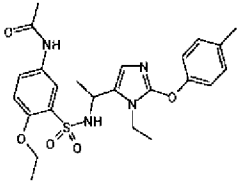
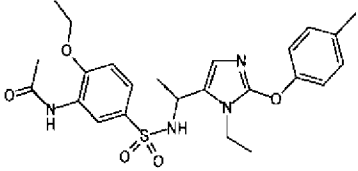
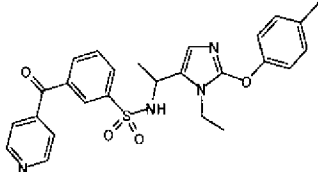
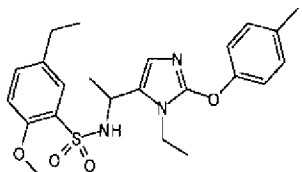
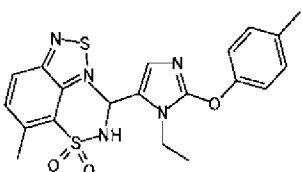
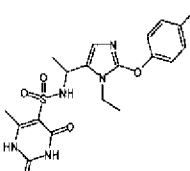
[0232] [表1-22]

| 化合物番号  | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物148 |    | 426                           | 428                           |                                  |
| 化合物149 |    | 390                           | 392                           |                                  |
| 化合物150 |    | 457                           | 459                           |                                  |
| 化合物151 |   | 464                           | 466                           |                                  |
| 化合物152 |  | 473                           | 475                           |                                  |
| 化合物153 |  | 538                           | 540                           |                                  |
| 化合物154 |  | 514                           | 516                           |                                  |

[0233] [表1-23]

| 化合物番号  | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物155 |    | 418                           | 420                           |                                  |
| 化合物156 |    | 444                           | 446                           |                                  |
| 化合物157 |    | 533                           | 535                           |                                  |
| 化合物158 |   | 486                           | 488                           | 57.0                             |
| 化合物159 |  | 512                           | 514                           |                                  |
| 化合物160 |  | 556                           | 558                           |                                  |
| 化合物161 |  | 426                           | 428                           | 71.2                             |

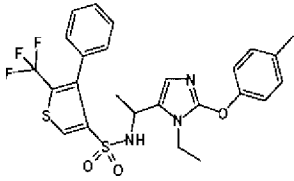
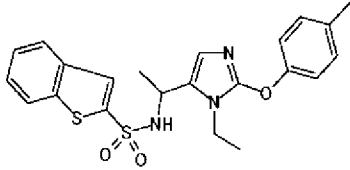
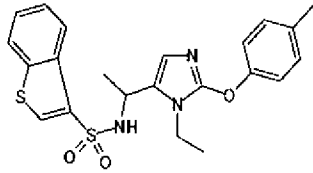
[0234] [表1-24]

| 化合物番号  | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物162 |    | 452                           | 454                           | 70.2                             |
| 化合物163 |    | 485                           | 487                           |                                  |
| 化合物164 |    | 485                           | 487                           |                                  |
| 化合物165 |   | 489                           | 491                           |                                  |
| 化合物166 |  | 442                           | 444                           | 80.7                             |
| 化合物167 |  | 456                           | 458                           |                                  |
| 化合物168 |  | 432                           | 434                           |                                  |

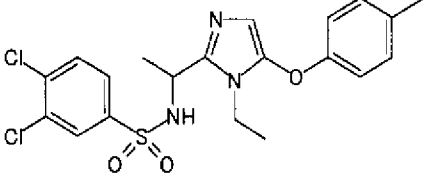
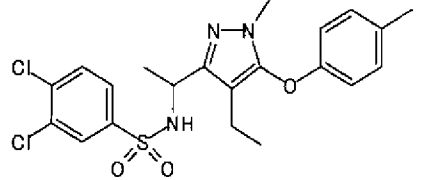
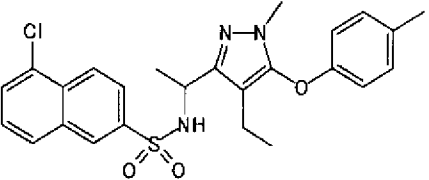
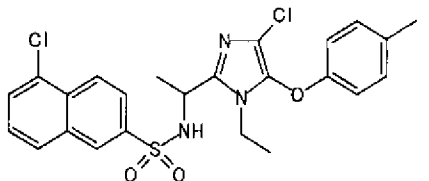
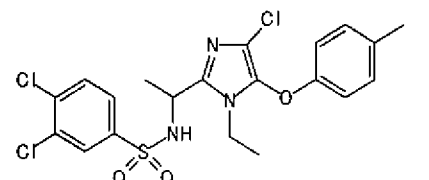
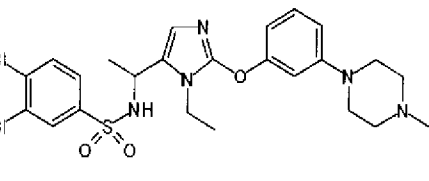
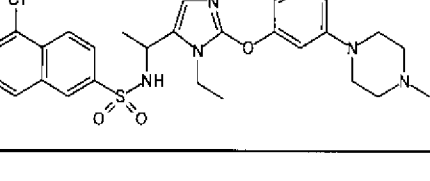
[0235] [表1-25]

| 化合物番号  | 化学構造 | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物169 |      | 435                           | 437                           | 62.0                             |
| 化合物170 |      | 520                           | 522                           |                                  |
| 化合物171 |      | 530, 532                      | 532, 534                      |                                  |
| 化合物172 |      | 530, 532                      | 532, 534                      | 75.9                             |
| 化合物173 |      | 530, 532                      | 532, 534                      |                                  |
| 化合物174 |      | 385                           | 387                           |                                  |
| 化合物175 |      | 470                           | 472                           |                                  |

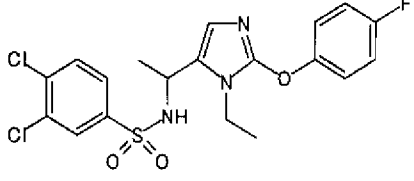
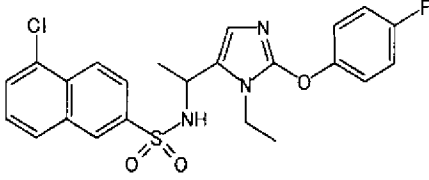
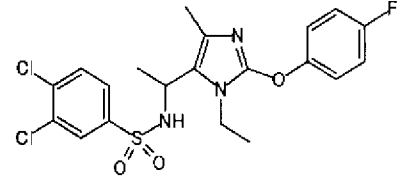
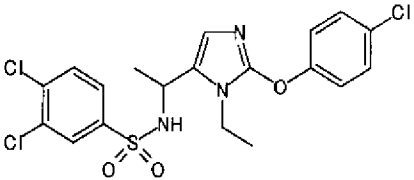
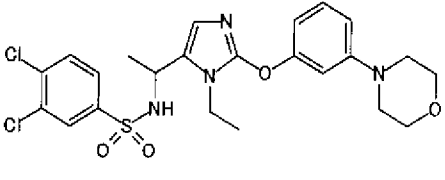
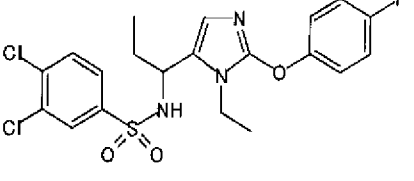
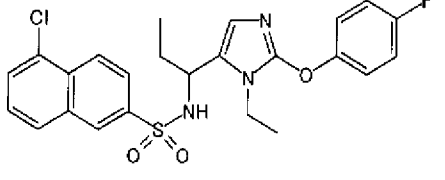
[0236] [表1-26]

| 化合物番号  | 化学構造  | APCI MS<br>(M-H) <sup>-</sup> | APCI MS<br>(M+H) <sup>+</sup> | 結合試験 (膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| 化合物176 |  | 534                           | 536                           |                                  |
| 化合物177 |  | 440                           | 442                           | 77.7                             |
| 化合物178 |  | 440                           | 442                           | 64.2                             |

[0237] [表1-27]

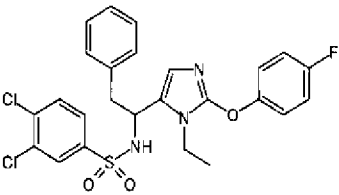
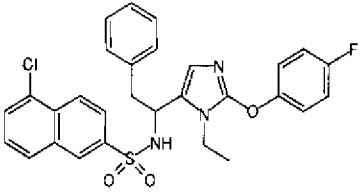
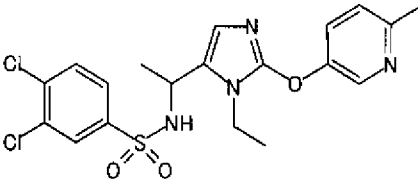
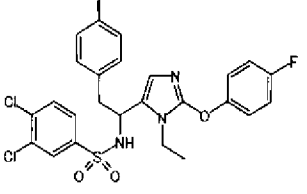
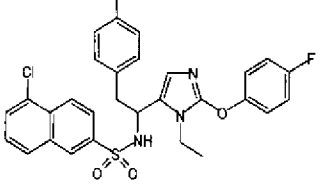
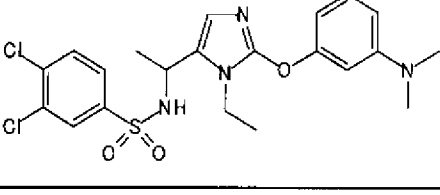
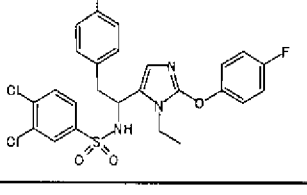
| 化合物番号  | 化学構造  | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|---|-------------|--------------------------------------|
| 化合物179 |    | 133.0-134.5 | 95.9                                 |
| 化合物180 |    | 114.0-115.0 |                                      |
| 化合物181 |    | 154.5-155.5 |                                      |
| 化合物182 |  | 137.5-138.5 |                                      |
| 化合物183 |  | 122.5-123.5 |                                      |
| 化合物184 |  | 164.5-165.5 | 95.3                                 |
| 化合物185 |  | 205.5-206.0 | 100.3                                |

[0238] [表1-28]

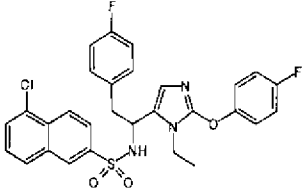
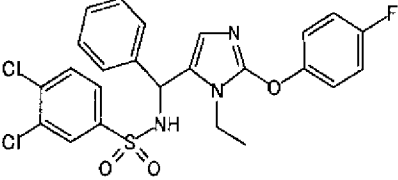
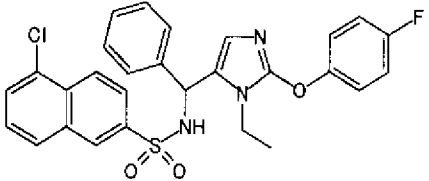
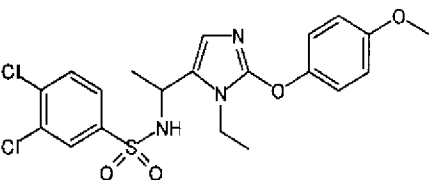
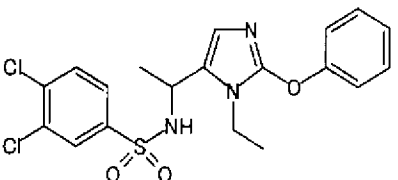
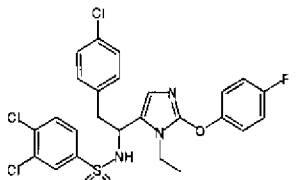
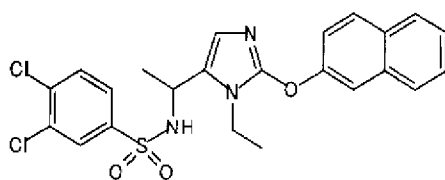
| 化合物番号  | 化学構造  | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---|-------------|---------------------------------|
| 化合物186 |    | 156.0-157.0 | 99.8                            |
| 化合物187 |    | 138.0-141.0 | 101.3                           |
| 化合物188 |    | 119.5-120.5 | 100.0                           |
| 化合物189 |  | 153.0-157.0 | 97.2                            |
| 化合物190 |  | 167.0-169.0 | 100.6                           |
| 化合物191 |  | 137.5-138.5 | 100.5                           |
| 化合物192 |  | 118.0-120.0 | 101.2                           |

[0239] [表1-29]



| 化合物番号  | 化学構造  | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|---|-------------|--------------------------------------|
| 化合物193 |    | 114.5-115.5 | 98.6                                 |
| 化合物194 |    | 172.5-174.0 | 93.0                                 |
| 化合物195 |    | 174.0-175.0 | 96.1                                 |
| 化合物196 |  | 123.5-124.0 | 88.9                                 |
| 化合物197 |  | 166.0-167.0 | 95.3                                 |
| 化合物198 |  | 171.0-172.0 | 97.8                                 |
| 化合物199 |  | 145.5-146.5 | 97.3                                 |

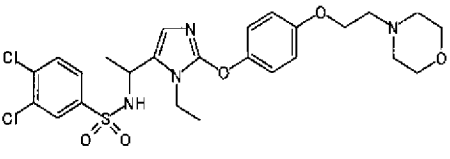
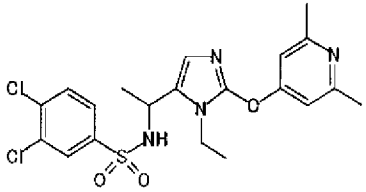
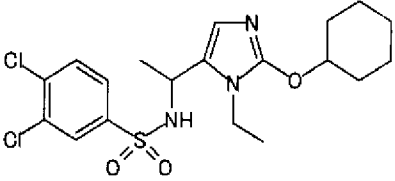
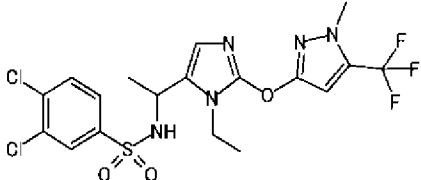
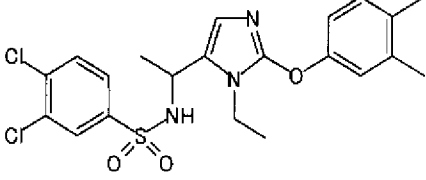
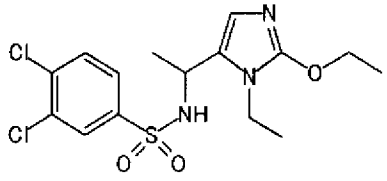
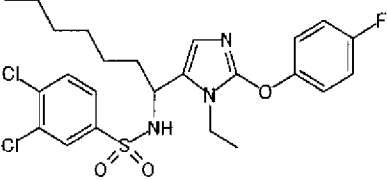
[0240] [表1-30]

| 化合物番号  | 化学構造  | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|---|-------------|--------------------------------------|
| 化合物200 |    | 175.0-176.0 | 97.1                                 |
| 化合物201 |    | 157.5-158.0 |                                      |
| 化合物202 |    | 171.5-172.5 | 69.3                                 |
| 化合物203 |  | 146.5-148.0 | 102.1                                |
| 化合物204 |  | 166.5-167.5 | 95.7                                 |
| 化合物205 |  | 155.5-156.5 | 94.4                                 |
| 化合物206 |  | 172.0-173.0 | 98.5                                 |

[0241] [表1-31]

| 化合物番号  | 化学構造 | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|------|-------------|--------------------------------------|
| 化合物207 |      | 161.0-163.5 | 100.6                                |
| 化合物208 |      | 169.5-170.5 | 99.6                                 |
| 化合物209 |      | 170.0-171.0 | 98.9                                 |
| 化合物210 |      | 154.0-155.0 | 90.6                                 |
| 化合物211 |      | 179.5-180.5 | 92.2                                 |
| 化合物212 |      | 134.0-135.0 | 92.0                                 |
| 化合物213 |      | 185.5-187.5 | 99.6                                 |

[0242] [表1-32]

| 化合物番号  | 化学構造  | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|---|-------------|--------------------------------------|
| 化合物214 |    | 167.0-168.0 | 101.9                                |
| 化合物215 |    | 179.0-180.0 | 100.4                                |
| 化合物216 |    | 180.0-181.0 | 92.0                                 |
| 化合物217 |   | 146.0-148.0 | 96.3                                 |
| 化合物218 |  | 102.5-107.5 | 101.4                                |
| 化合物219 |  | 195.0-196.0 | 83.2                                 |
| 化合物220 |  | 79.0-80.0   | 68.3                                 |

[0243] [表1-33]

| 化合物番号  | 化学構造 | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|------|-------------|--------------------------------------|
| 化合物221 |      | 101.0-102.0 | 52.6                                 |
| 化合物222 |      | 178.0-180.0 | 87.6                                 |
| 化合物223 |      | 181.0-183.0 | 92.1                                 |
| 化合物224 |      | 133.5-134.5 | 87.0                                 |
| 化合物225 |      | 122.0-124.0 | 98.9                                 |
| 化合物226 |      | 172.5-173.5 | 91.5                                 |
| 化合物227 |      | 216.5-217.5 |                                      |

[0244] [表1-34]

| 化合物番号  | 化学構造 | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|------|-------------|--------------------------------------|
| 化合物228 |      | 160.5-162.5 | 96.0                                 |
| 化合物229 |      | 106.0-107.0 | 99.0                                 |
| 化合物230 |      | 102.0-103.0 | 90.7                                 |
| 化合物231 |      | 162.0-163.0 | 97.4                                 |
| 化合物232 |      | 128.5-129.5 | 92.3                                 |
| 化合物233 |      |             |                                      |
| 化合物234 |      |             | 98.1                                 |

[0245] [表1-35]

| 化合物番号  | 化学構造 | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 $\mu$ M) |
|--------|------|-------------|--------------------------------------|
| 化合物235 |      | 137.5-142.5 | 94.0                                 |
| 化合物236 |      | 213.5-215.5 | 96.8                                 |
| 化合物237 |      | 152.5-152.5 | 93.1                                 |
| 化合物238 |      | 117.0-118.0 |                                      |
| 化合物239 |      | 151.5-152.5 | 95.9                                 |
| 化合物240 |      | 199.0-200.0 |                                      |
| 化合物241 |      | 173.0-174.0 | 82.6                                 |

[0246] [表1-36]

| 化合物番号  | 化学構造 | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|------|-------------|---------------------------------|
| 化合物242 |      | 175.0-177.0 | 94.5                            |
| 化合物243 |      | 135.0-136.0 | 97.4                            |
| 化合物244 |      | 160.0-162.0 | 98.3                            |
| 化合物245 |      | 141.0-143.0 | 98.9                            |
| 化合物246 |      | 220.0-223.0 | 100.6                           |
| 化合物247 |      | 196.0-198.0 | 99.9                            |
| 化合物248 |      | 142.0-144.0 | 90.2                            |
| 化合物249 |      |             | 100.1                           |

[0247] [表1-37]

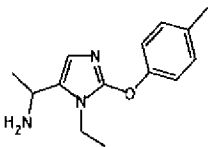
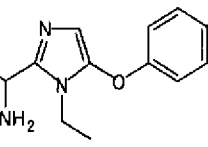
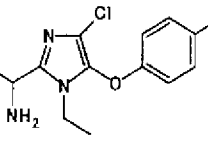
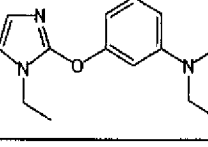
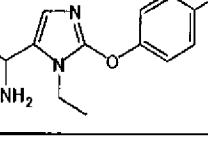
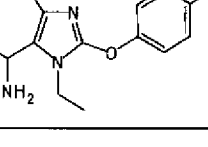
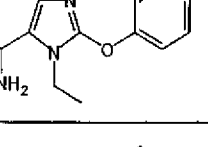
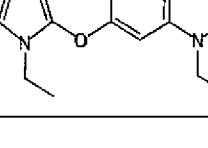
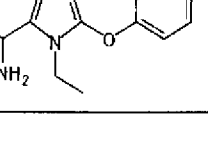


| 化合物番号  | 化学構造    | 融点(°C)      | 結合試験(膜)<br>% inhibition (10 μM) |
|--------|---------|-------------|---------------------------------|
| 化合物250 |         | 150.5-153.5 | 101.4                           |
| 化合物251 |         | 167.5-168.5 | 96.3                            |
| 化合物252 |         | 180.0-183.0 | 52.5                            |
| 化合物253 | ABS<br> |             | 100.3                           |
| 化合物254 | ABS<br> |             | 68.6                            |

[0248] 本願の式(II)に示す中間体の製造例を以下に示す。

対応する原料を用い、実施例1-(1)~(5)、実施例2-(1)~(7)、実施例4-(1)~(5)、実施例5(1)~(8)、実施例7-(1)~(8)、実施例9-(1)~(4)、実施例11-(1)、(2)、実施例16-(1)および実施例17-(1)~(4)に示した方法と同様の方法を用い、適宜塩の形成を行い、本願の式(I)化合物を製造する際の有用な中間体である化合物またはその塩を得た。上記実施例で得られた中間体と併せて表2に示す。

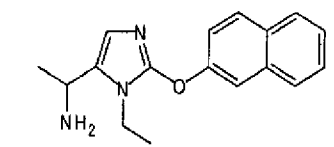
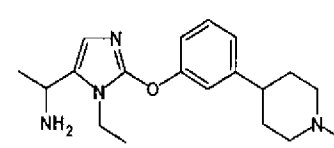
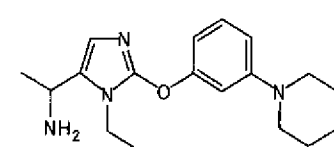
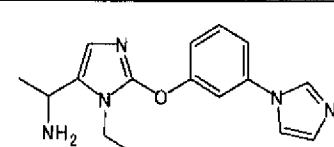
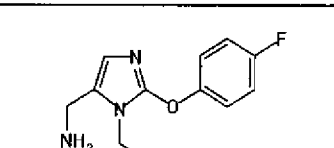
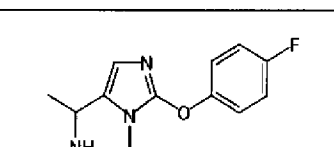
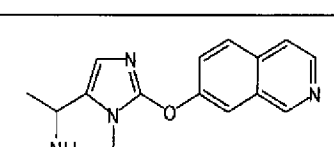
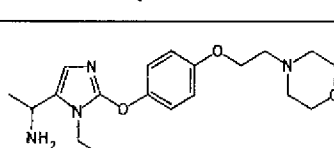
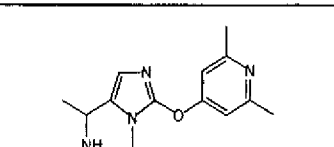
[0249] [表2-1]

| 化合物番号 | 化学構造  | <sup>1</sup> H-NMR  |
|-------|---|---|
| 中間体1  |    | (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.6Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 3.82-4.12(m, 3H), 6.53(d, J=0.9Hz, 1H) 7.04-7.20(m, 4H)  |
| 中間体2  |    | (200 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.30(t, J=7.3Hz, 3H), 1.53(d, J=6.8Hz, 3H), 2.32(s, 3H), 3.77-4.16(m, 3H), 6.44(s, 1H), 6.90-7.00(m, 2H), 7.06-7.16(m, 2H)  |
| 中間体3  |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.26(t, J=7.3Hz, 3H), 1.52(d, J=6.9Hz, 3H), 2.31(s, 3H), 3.79-3.96(m, 2H), 4.03-4.10(m, 1H), 6.82-6.88(m, 2H), 7.08-7.15(m, 2H)   |
| 中間体4  |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.36(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.4Hz, 3H), 2.35(s, 3H), 2.53-2.60(m, 4H), 3.19-3.25(m, 4H), 3.90-4.11(m, 3H), 6.55-6.56(m, 1H), 6.63-6.71(m, 2H), 6.76-6.79(m, 1H), 7.15-7.25(m, 1H) |
| 中間体5  |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.38(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.9Hz, 3H), 3.94-4.12(m, 3H), 6.52(s, 1H), 6.99-7.09(m, 2H), 7.17-7.23(m, 2H)   |
| 中間体6  |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.48 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 2.16 (s, 3 H), 3.92 - 4.14 (m, 2 H), 4.27 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 6.99 - 7.06 (m, 2 H), 7.14 - 7.21 (m, 2 H)                           |
| 中間体7  |  | (200MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.36(t, J=7.0Hz, 3H), 1.50(d, J=6.6Hz, 3H), 3.79-4.12(m, 3H), 6.55(d, J=0.9Hz, 1H), 7.12-7.36(m, 4H)  |
| 中間体8  |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.36(t, J=7.1Hz, 3H), 1.50(d, J=6.9Hz, 3H), 3.12-3.20(m, 4H), 3.81-3.88(m, 4H), 3.91-4.08(m, 3H), 6.54-6.60(m, 1H), 6.63-6.73(m, 2H), 6.75-6.79(m, 1H), 7.19-7.25(m, 1H)              |
| 中間体9  |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.00(t, J=7.3Hz, 3H), 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.63-1.73(m, 1H), 1.84-1.94(m, 1H), 3.70 (t, J=6.9Hz, 1H), 3.93-4.10(m, 2H), 6.50(s, 1H), 7.01-7.07(m, 2H), 7.17-7.24 (m, 2H)             |

[0250] [表2-2]

|       |  |   |
|-------|--|---|
| 中間体10 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.34(t, J=7.1Hz, 3H), 2.85(dd, J=13.4, 9.4Hz, 1H), 3.23(dd, J=13.4, 4.6 Hz, 1H), 3.86-4.09(m, 3H), 6.62(s, 1H), 7.01-7.09(m, 2H), 7.14-7.41(m, 7H)  |
| 中間体11 |  | 600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.39(t, J=6.9Hz, 3H), 1.49(d, J=6.0Hz, 3H), 2.54(s, 3H), 3.93-4.17(m, 3H), 6.52(s, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.54-7.64(m, 1H), 8.43(s, 1H)   |
| 中間体12 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.33(t, J=7.3Hz, 3H), 2.34(s, 3H), 2.91(dd, J=13.6, 9.4Hz, 1H), 3.23(dd, J=13.6, 4.6Hz, 1H), 3.83-3.92(m, 1H), 3.98-4.05(m, 2H), 6.66(s, 1H), 6.78-6.81(m, 1H), 7.01-7.08(m, 2H), 7.11-7.25 (m, 5H) |
| 中間体13 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.36(t, J=7.3Hz, 3H), 1.48(d, J=6.4Hz, 3H), 2.93(s, 6H), 3.90-4.07(m, 2H), 4.12-4.21(m, 1H), 6.45-6.53(m, 2H), 6.52-6.57(m, 2H), 7.12-7.21(m, 1H)   |
| 中間体14 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.24(t, J=6.9Hz, 3H), 2.87-3.31(m, 2H), 3.67-4.04(m, 3H), 6.65-7.40(m, 9H)  |
| 中間体15 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.04(t, J=7.1Hz, 3H), 3.68-3.86(m, 2H), 3.89(s, 1H), 6.57(s, 1H), 6.99-7.42(m, 9H)  |
| 中間体16 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.36(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.9Hz, 3H), 3.79(s, 3H), 3.93-4.10(m, 2H), 4.13-4.21(m, 1H), 6.50(s, 1H), 6.86-6.93(m, 2H), 7.12-7.18(m, 2H)  |
| 中間体17 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.35-1.39(m, 3H), 1.47-1.50(m, 3H), 3.94-4.20(m, 3H), 6.55(d, J=0.9Hz, 1H), 7.13-7.16(m, 1H), 7.20-7.23(m, 2H), 7.33-7.38(m, 2H)  |
| 中間体18 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.31(t, J=7.3Hz, 3H), 2.88(dd, J=13.4, 8.7Hz, 1H), 3.18(dd, J=13.4, 5.3Hz, 1H), 3.85-3.93(m, 1H), 3.96-4.04(m, 2H), 6.64(s, 1H), 7.02-7.31(m, 8H)   |

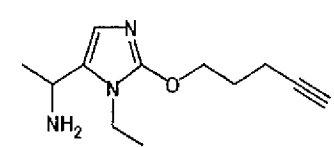
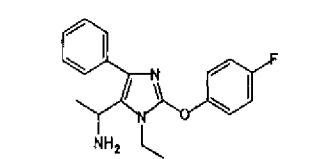
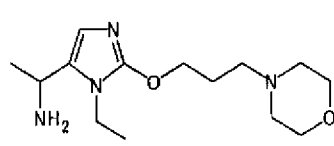
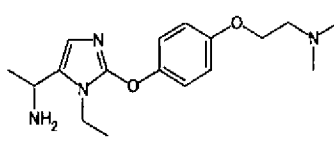
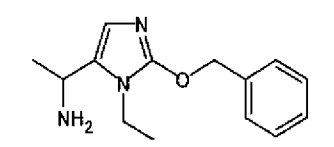
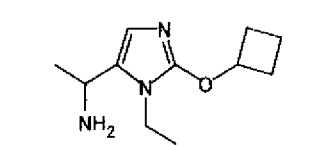
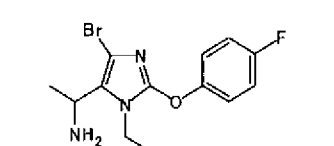
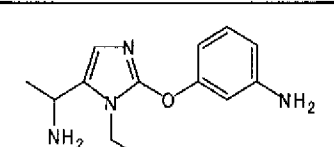
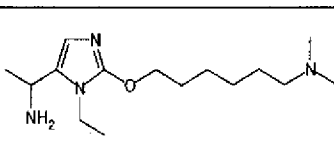
[0251] [表2-3]

|       |   |   |
|-------|---|---|
| 中間体19 |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.40(t, J=7.1Hz, 3H), 1.51(d, J=6.4Hz, 3H), 3.98-4.20(m, 3H), 6.59(d, J=0.9Hz, 1H), 7.37-7.48(m, 3H), 7.65(d, J=2.8Hz, 1H), 7.75-7.86(m, 3H)  |
| 中間体20 |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.34-1.38(m, 3H), 1.48-1.51(m, 3H), 1.76-1.86(m, 4H), 1.99-2.05(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.44-2.50(m, 1H), 2.93-2.99(m, 2H), 3.92-4.20(m, 3H), 6.55 (s, 1H), 6.96-7.07(m, 3H), 7.25-7.30(m, 1H)     |
| 中間体21 |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.36(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.9Hz, 3H), 1.53-1.71(m, 6H), 3.11-3.18(m, 4H), 3.91-4.07(m, 3H), 6.56(s, 1H), 6.58-6.61(m, 1H), 6.68-6.72(m, 1H), 6.74-6.77(m, 1H), 7.15-7.20(m, 1H)           |
| 中間体22 |    | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.35-1.42 (m, 3H), 1.48-1.52 (m, 3H), 3.97-4.06 (m, 2H), 4.08-4.21 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.18-7.36 (m, 5H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.86 (s, 1H)   |
| 中間体23 |   | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.29(t, J=7.3Hz, 3H), 3.89(brs, 2H), 3.95(q, J=7.3Hz, 2H), 6.73(s, 1H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.14-7.18(m, 2H)  |
| 中間体24 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.48(d, J=6.9Hz, 3H), 3.58(s, 3H), 3.98-4.05(m, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 7.01-7.09(m, 2H), 7.17-7.22(m, 2H)  |
| 中間体25 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.41(t, J=7.1Hz, 3H), 1.62(d, J=6.4Hz, 3H), 3.99-4.20(m, 3H), 6.60(d, J=0.9Hz, 1H), 7.81-7.65(m, 2H), 7.83-7.87(m, 2H), 8.49(d, J=5.5Hz, 1H), 9.20(s, 1H)                                       |
| 中間体26 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.38(t, J=7.1Hz, 3H), 1.48(d, J=6.4Hz, 3H), 2.55-2.60(m, 4H), 2.79(t, J=5.7Hz, 2H), 3.72-3.75(m, 4H), 3.94-4.10(m, 3H), 4.09(t, J=5.7Hz, 2H), 6.49(s, 1H), 6.87-6.91(m, 2H), 7.13-7.16(m, 2H) |
| 中間体27 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.29-1.53(m, 6H), 2.49(s, 6H), 3.89-4.35(m, 3H), 6.60-6.84(m, 3H)   |

[0252] [表2-4]

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 中間体28 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.34-1.41(m, 3H), 1.47-1.50(m, 3H), 3.91(s, 3H), 3.98-4.11(m, 3H), 6.53(d, J=0.9Hz, 1H), 6.65(s, 1H)   |
| 中間体29 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.35-1.39(m, 3H), 1.46-1.50(m, 3H), 2.22(s, 3H), 2.24(s, 3H), 3.93-4.08(m, 3H), 6.51(d, J=0.9Hz, 1H), 6.91-6.95(m, 1H), 6.97-7.00(m, 1H), 7.10(d, J=8.3Hz, 1H)                   |
| 中間体30 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 1.39(t, J=7.1Hz, 3H), 1.44(d, J=6.4Hz, 3H), 3.79-3.97(m, 3H), 4.35-4.41(m, 2H), 6.44(s, 1H)  |
| 中間体31 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 0.87-0.91(m, 3H), 1.24-1.87(m, 13H), 3.76-3.79(m, 1 H), 3.95-4.07(m, 2H), 6.51(s, 1H), 7.01-7.06(m, 2H), 7.18-7.25(m, 2H)  |
| 中間体32 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 0.95(d, J=6.9Hz, 3H), 1.04(d, J=6.4Hz, 3H), 1.36(t, J=7.1Hz, 3H), 1.92-1.99(m, 1H), 3.53(d, J=7.3Hz, 1H), 3.95-4.03(m, J=2 H), 6.51(s, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.19-7.22(m, 2H) |
| 中間体33 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.37(d, J=6.4Hz, 6H), 1.45(d, J=6.9Hz, 3H), 3.77-3.91(m, 2H), 3.92-3.97(m, 1H), 5.04-5.11(m, 1H), 6.45(s, 1H)  |
| 中間体34 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.01(t, J=7.3Hz, 3H), 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45(d, J=6.4Hz, 3H), 1.78-1.83(m, 2H), 3.79-3.97(m, 3H), 4.26-4.30(m, 2H), 6.43(d, J=0.9Hz, 1H)                                     |
| 中間体35 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.32(t, J=7.1Hz, 3H), 1.46(d, J=6.9Hz, 3H), 3.82-4.03(m, 3H), 4.69-4.78(m, 2H), 6.45(s, 1H)  |
| 中間体36 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.13(t, J=7.6Hz, 3H), 1.24-1.29(m, 3H), 1.47(d, J=6.9Hz, 3H), 2.43-2.54(m, 2H), 3.87-4.11(m, 2H), 4.24-4.31(m, 1H), 6.96 - 7.40 (m, 2 H)   |

[0253] [表2-5]

|       |   |  |
|-------|---|--|
| 中間体37 |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45(d, J=6.9Hz, 3H), 1.97(t, J=2.8Hz, 1H), 1.99-2.05(m, 2H), 2.34-2.39(m, 2H), 3.79-3.97(m, 3H), 4.43(t, J=6.2Hz, 2H), 6.44(s, 1H)                              |
| 中間体38 |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.43(t, J=7.1Hz, 3H), 1.52(d, J=6.9Hz, 3H), 4.11-4.39(m, 2H), 4.62-4.68(m, 1H), 6.97-7.50(m, 9H)   |
| 中間体39 |    | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.01-2.05(m, 2H), 2.52-2.62(m, 6H), 3.74-3.79(m, 4H), 3.80-3.94(m, 2H), 4.03-4.09(m, 1H), 4.39(t, J=6.4Hz, 2H), 6.54(s, 1H)                |
| 中間体40 |    | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.34-1.40(m, 3H), 1.46-1.50(m, 3H), 2.34-2.39(m, 2H), 2.36(s, 6H), 2.72-2.78(m, 2H), 3.95-4.09(m, 2H), 4.13-4.20(m, 1H), 6.50(s, 1H), 6.88-6.91(m, 2H), 7.14-7.16(m, 2H)              |
| 中間体41 |   | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.29(t, J=7.3Hz, 3H), 1.46(d, J=6.4Hz, 3H), 3.82-3.99(m, 3H), 5.38(s, 2H), 6.48(s, 1H), 7.31-7.45(m, 5H)  |
| 中間体42 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 1.50(d, J=6.4Hz, 3H), 1.58-1.68(m, 1H), 1.77-1.86(m, 1H), 2.08-2.19(m, 2H), 2.41-2.51(m, 2H), 3.80-3.91(m, 2H), 3.99-4.05(m, 1H), 5.07-5.14(m, 1H), 6.52(s, 1H) |
| 中間体43 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.37(t, J=7.1Hz, 3H), 1.50(d, J=6.9Hz, 3H), 4.00-4.22(m, 2H), 4.31(q, J=6.9Hz, 1H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.18-7.24(m, 2H)   |
| 中間体44 |  | (600 MHz, DMSO-D <sub>6</sub> ) δ ppm: 1.19-1.24(m, 3H), 1.35(d, J=6.4Hz, 3H), 3.80-4.00(m, 3H), 5.19-5.24(m, 2H), 6.19-6.22(m, 1H), 6.29-6.33(m, 2H), 6.43(d, J=0.9Hz, 1H), 6.93-6.98(m, 1H)                              |
| 中間体45 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.25-1.55(m, 12H), 1.75-1.81(m, 2H), 2.23-2.35(m, 8H), 3.79-3.97(m, 3H), 4.31(t, J=6.6Hz, 2H), 6.43(d, J=0.9Hz, 1H)  |

[0254] [表2-6]

|       |  |  |
|-------|--|--|
| 中間体46 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.29(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45(d, J=6.9Hz, 3H), 1.85-1.91(m, 2H), 2.18-2.23(m, 2H), 3.80-3.97(m, 3H), 4.34(t, J=6.4Hz, 2H), 4.98-5.01(m, 1H), 5.03-5.08(m, 1H), 5.81-5.89(m, 1H), 6.44(s, 1H)      |
| 中間体47 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 0.88(t, J=6.0 Hz, 3H), 1.20-1.36(m, 31H), 1.38-1.44(m, 2H), 1.58(d, J=6.9Hz, 3 H), 1.72-1.79(m, 2H), 3.83-3.88(m, 2H), 4.10-4.15(m, 1H), 4.26-4.34(m, 2H), 6.62(s, 1H)                         |
| 中間体48 |  | (600 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm : 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.54(d, J=6.9Hz, 3H), 2.02-2.07(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.52(t, J=6.4Hz, 2H), 3.81-3.91(m, 2H), 4.05-4.10(m, 1H), 4.38-4.43(m, 2 H), 6.56(s, 1H)                            |
| 中間体49 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.27(t, J=7.1Hz, 3H), 1.37(d, J=6.4Hz, 3H), 3.21(s, 3H), 3.69-3.84(m, 2H), 3.87-3.93 (m, 1H), 6.00(s, 1H)  |
| 中間体50 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.40(t, J=7.1Hz, 3H), 1.49(d, J=6.4Hz, 3H), 3.97-4.12(m, 3H), 6.46-6.49(m, 1H), 6.54(s, 1H), 6.96(dd, J=8.5, 2.1Hz, 1H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.30-7.34(m, 1H), 7.56(d, J=8.7Hz, 1H), 8.42(brs, 1H) |
| 中間体51 |  | (600MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm: 1.28(t, J=7.1Hz, 3H), 1.45(d, J=6.9Hz, 3H), 1.95-2.02(m, 2H), 2.36-2.85(m, 13H), 3.78-3.98(m, 3H), 4.37(t, J=6.4Hz, 2H), 6.44(d, J=0.9Hz, 1H)  |

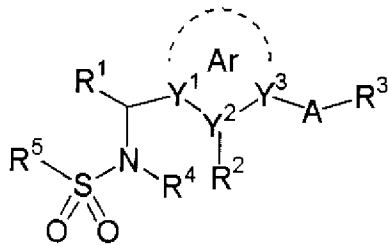
## 産業上の利用可能性

[0255] 本発明の化合物は、優れたEdg-1(S1P)<sub>1</sub>リガンドであることから、クローン病、過敏性大腸炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、関節リュウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、臓器移植後の拒絶反応、癌、網膜症、乾癬、変形性関節症、加齢性黄斑変性症などの疾患の治療剤、予防剤として有用である。

## 請求の範囲

[1] 式(I)

[化1]



{式中、Arは窒素原子1～2個を含む単環式ヘテロ環を表し、

該Arは、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよく、

Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>はそれぞれ炭素原子、または窒素原子を示し、

Aは酸素原子、硫黄原子、式-SO<sub>2</sub>-で示される基、または式-NR<sup>6</sup>- (式中R<sup>6</sup>は水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示す)で示される基を示し、

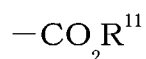
R<sup>1</sup>は水素原子、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基[該群は、水酸基、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基はフェニル基で置換されてもよい)及びフェニル基(該フェニル基はハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)からなる]、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数2～8個のアルキニル基、またはフェニル基を示し、

R<sup>2</sup>は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、または炭素原子数3～8個のシクロアルキル基を示し、

R<sup>3</sup>は、(i)水素原子、(ii)炭素原子数1～18個のアルキル基、(iii)フェニル基またはベンジルオキシ基で置換されてもよい炭素原子数2～8個のアルケニル基、(iv)フェニル基で置換されてもよい炭素原子数2～8個のアルキニル基、(v)ベンゼン環が縮合してもよい炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、(vi)下記群から選択される置換基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基[該群は、ハロゲン原子、フェニル基(該フェニル基は、フェニル基、シアノ基、ハロゲン原子、炭素原子数1～6個のアルキル

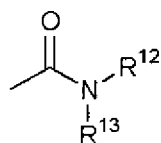


基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、トリフルオロメチル基、メキシカルボニル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、ジメチルアミノ基、ニトロ基およびアセトアミド基からなる群から選択される1～5個の基で置換されてもよい)、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、ヒドロキシル基、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、フェノキシ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、ベンゼンスルホニル基、ナフチル基、炭素原子数7～10個のトリシクロアルキル基、カルボメキシ(フェニル)メチル基、ジフェニルメチル基、1-フェニルエチル基、イミダゾリル基、インドリル基、ピリジル基、オキセタニル基、オキソラニル基、メチルピペリジニル基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいピペラジノ基、ベンジルピペリジニル基、モルホリノ基、2-オキソピロリジン-1-イル基、2-オキソイミダゾリジン-1-イル基、式



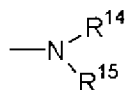
(式中、 $\text{R}^{11}$ は水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。)で示される基、式

[化2]



(式中、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～6個のアルキル基を示す。)で示される基、式

[化3]

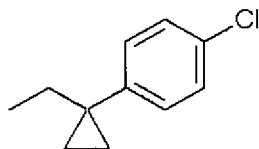


(式中、 $\text{R}^{14}$ 、 $\text{R}^{15}$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基または4-ピリジルカルボニル基を示す。)で示される基、及び式



(式中、 $\text{R}^{16}$ は炭素原子数1～6個のアルキル基またはフェニル基を示す)からなる]、(vii)オキソラニル基、メチルピペリジニル基、又は式

[化4]



で表される基、

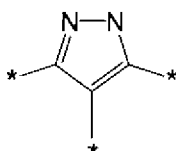
または(viii)置換されてもよいアリール基を示し、

$R^4$ は水素原子、またはカルボキシ基で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基を示し、

$R^5$ は(i)炭素原子数1~10個のアルキル基、(ii)炭素原子数1~10個のアルキル基であって、下記群から選ばれる1~2個の基で置換されている(該群は、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、ピリジル基、並びにハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルコキシ基からなる群より選ばれる1~2個の基で置換されてもよい、フェニル基、フェノキシ基若しくはナフチル基からなる)(iii)炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、(iv)炭素原子数2~8個のアルケニル基、(v)フェニル基で置換された炭素原子数2~8個のアルケニル基、(vi)炭素原子数2~8個のアルキニル基、(vii)フェニル基で置換された炭素原子数2~8個のアルキニル基、または(viii)置換されてもよいアリール基を示す、但し、Arが、

下記の式:

[化5]



で示される基であって、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい基であるときに、 $R^5$ は炭素原子数1~10個のアルキル基ではない}

で表される化合物またはその医薬上許容される塩。

[2] 式(I)において、

Arは窒素原子1~2個を含む単環式ヘテロ環を表し、

Aは酸素原子、硫黄原子、または式 $-NR^6-$ (式中 $R^6$ は水素原子または炭素原子数

1～6個のアルキル基を示す)で示される基を示し、

R<sup>1</sup>は水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、またはフェニル基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、

R<sup>2</sup>は炭素原子数1～6個のアルキル基、または炭素原子数3～8個のシクロアルキル基を示し、

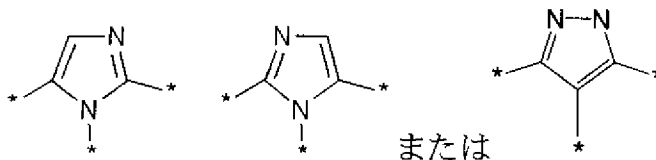
R<sup>3</sup>は、炭素原子数1～6個のアルキル基、または置換されてもよいアリール基を示し、

R<sup>4</sup>は水素原子、または炭素原子数1～6個のアルキル基を示し、

R<sup>5</sup>は(i)炭素原子数1～10個のアルキル基、(ii)炭素原子数1～10個のアルキル基であって、下記群から選ばれる1～2個の基で置換されている(該群は、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、並びにハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されたフェニル基からなる)(iii)炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、(iv)炭素原子数2～8個のアルケニル基、(v)フェニル基で置換された炭素原子数2～8個のアルケニル基、(vi)炭素原子数2～8個のアルキニル基、(vii)フェニル基で置換された炭素原子数2～8個のアルキニル基、または(viii)置換されてもよいアリール基を示す、請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[3] Arは、下記の式:

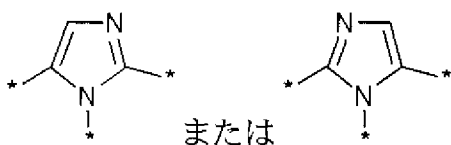
[化6]



で示される置換基であって、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[4] Arは、下記の式:

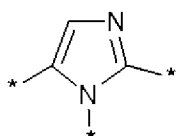
[化7]



で示される置換基であつて、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[5] Arは、下記の式:

[化8]



で示される置換基であつて、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基及びハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、請求項1に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

- [6] Aが酸素原子である請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [7] R<sup>1</sup>がハロゲン原子で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基、またはハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいベンジル基である、請求項1及び3～6のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [8] R<sup>1</sup>がメチル基、エチル基またはハロゲン原子で置換されてもよいベンジル基である請求項1及び3～6のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [9] R<sup>1</sup>がメチル基またはエチル基である請求項1～6のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [10] R<sup>4</sup>が水素原子である請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [11] R<sup>2</sup>が炭素原子数1～6個のアルキル基または炭素原子数3～6個のシクロアルキル

基である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

- [12]  $R^2$ がエチル基またはシクロプロピル基である請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [13]  $R^5$ が (i)炭素原子数1～10個のアルキル基、(ii)炭素原子数1～10個のアルキル基であって、下記群から選ばれる1～2個の基で置換されている(該群は、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、ピリジル基、並びにハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる群より選ばれる1～2個の基で置換されてもよい、フェニル基、フェノキシ基若しくはナフチル基からなる)、(iii)フェニル基で置換されてもよい炭素原子数2～8個のアルケニル基、あるいは、(iv)フェニル基、ナフチル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、フラニル基、ベンゾチエニル基、イソキノリニル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、環構成原子として酸素原子を1または2個含有してもよい5員～7員の飽和炭化水素環が縮合したフェニル基、ウラシル基、クマリル基、ジヒドロインドリル基、またはテトラヒドロイソキノリニル基であって、これらの基の各々は、下記群から選ばれる1～5個の基で置換されてもよい
- [該群は、フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数2～8個のアルケニル基、ハロゲン原子、フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルコキシ基、Y群から選択される置換基で置換されてもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基若しくはピリミジニル基(Y群は、メチル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子及びメチルスルファニル基からなる)、炭素原子数1～6個のアルキルチオ基、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、モルホリノスルホニル基、モルホリノカルボニルアミノ基、アミノスルホニル基、炭素原子数2～10個のアルコキシカルボニル基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリノ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよいフェニル基、フェノキシ基、ピリジニルカルボニル基、ピリジンオキシ基、シアノ基、フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数2～7個のアルカノイル基および炭素原子数2～7個のアルカノイルアミノ基からなる]、請求項1

及び3～12のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

- [14]  $R^5$ が炭素原子数3～8個のシクロアルキル基で置換された炭素原子数1～10個のアルキル基、ナフチル基で置換された炭素原子数1～10個のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2～8個のアルケニル基、次の群から選択される1～5個の置換基で置換されてもよいフェニル基若しくはナフチル基(該群は、炭素原子数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1～6のアルコキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1～6のアルケニル基、炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、炭素原子数2～7個のアルコキシカルボニル基及びシアノ基からなる)、炭素原子数1～6個のアルキル基およびメトキシカルボニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいピロリル基、次の群から選択される置換基で置換されてもよいフラニル基(該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる)、次の群から選択される置換基で置換されてもよいチエニル基(該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基およびハロゲン原子からなる)、または、炭素原子数1～6個のアルキル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾチエニル基、ジヒドロベンゾジオキセピニル基、ベンゾジオキソリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、テトラヒドロナフチル基、インダニル基、チアジアゾリル基、ベンズオキサジアゾリル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基である、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

- [15]  $R^5$ がナフチル基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基で置換された炭素原子数2～6個のアルケニル基、無置換フェニル基、次の群から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基(該群は、メチル基、メトキシ基及びハロゲン原子からなる)、以下の群から選択される1～3個の置換基で置換され、3位及び4位の少なくとも1つが置換されたフェニル基(該群は、炭素原子数1～6のアルキル基、ハロゲン原子、メトキシ基、トリフルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、トリフルオロメチル基、炭素原子数1～6のアルケニル基、メチルスルホニル基、アセチル

基、メキシカルボニル基及びシアノ基からなる)、次の群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基(該群は、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基、シアノ基及び炭素原子数1~6個のアルキルスルホニル基からなる)、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよいフラニル基、または、炭素原子数1~6個のアルキル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい、ベンゾチエニル基、ベンズオキサジアゾリル基、ベンゾジオキサリル基、ジヒドロベンゾジオキシニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、インダニル基、若しくは、ベンゾチアジアゾリル基である、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[16]  $R^5$ が、3位及び4位がハロゲン原子で置換されたフェニル基、またはハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルキル基及びシアノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいナフチル基である、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

[17]  $R^3$ が、フェニル基、ナフチル基、ピラゾリル基、ピリジリル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾチエニル基またはジヒドロキノリノニル基であって、これらの基の各々は、下記群から選ばれる1~3個の基で置換されてもよい[該群は、次の置換基からなる:フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、フッ素原子、フェニル基、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、フェノキシ基、フェニル基、カルボキシ基、炭素原子数2~10個のアルコキシカルボニル基、水酸基、環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2~7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい)、窒素含有単環式不飽和炭化水素基、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいピペラジノ基(該群は、炭素原子数1~6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、モル

ホリノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、ホルミル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、及び炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基からなる)、及び、式



式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、ホルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒にあって3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキソ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい]、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

- [18]  $R^3$ が、2-ナフチル基(該ナフチル基は、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、3-ピラゾリル基(該ピラゾリル基は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、または炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい、5-ベンゾチアゾリル基、5-ベンゾチアジアゾリル基、7-ジヒドロキノリノニル基、7-イソキノリノニル基、7-キノリノニル基、3-ピリジル基、若しくはインドリル基、無置換フェニル基または以下の(A)～(C)に示す置換されたフェニル基である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、

(A) 4位が、炭素原子数1～6個のアルキル基、炭素原子数3～8個のシクロアルキル基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、ホルホリノ基及びフェニル基からなる群から



選択される置換基で置換されてもよい)、ハロゲン原子、トリフルオロメトキシ基、フェノキシ基、フェニル基、1-ピロリル基、並びに $-NR^A R^B$  ( $R^A$ 及び $R^B$ は、炭素原子数1~6個のアルキル基であるか、又は、 $R^A$ 及び $R^B$ が結合する窒素原子と一緒にあって、3~5員の飽和炭化水素環を形成してもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、3位が、炭素原子数1~6個のアルキル基、ハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルコキシ基からなる群から選択された置換基で置換されてもよいフェニル基、

(B) 3位が、水酸基、炭素原子数1~6個のアルキル基及び炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、1~2個の炭素原子数1~6個のアルキル基若しくは4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、

及び

(C) 3位が、以下の(i)~(v)に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基:

(i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2~7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい)、

(ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基、

(iii) 炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、

(iv) ピペラジノ基[該ピペラジノ基は、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基(該群は、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる)または炭素原子数2~7個のアルカノイル基で置換されてもよい]、及び

(v) 式  $-NR^7 R^8$

式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1~6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1~6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子

数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

[19]  $R^3$ が、3位が、以下の(i)～(v)に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩、

(i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2～7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい)、

(ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基、

(iii) 炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、

(iv) ピペラジノ基[該ピペラジノ基は、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～6個のアルキル基(該群は、炭素原子数1～4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる)または炭素原子数2～7個のアルカノイル基で置換されてもよい]、及び

(v) 式  $-NR^7R^8$

式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

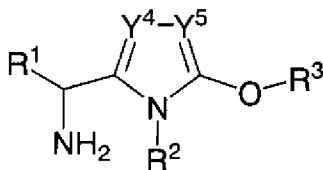
[20]  $R^3$ が4位がフッ素原子若しくは塩素原子で置換されたフェニル基である、請求項1

～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

- [21]  $R^3$ が、6-インドリル基である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [22]  $R^3$ が、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～18個のアルキル基(該群は、ハロゲン原子、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいピペラジノ基、フェニル基及びモルホリノ基からなる)、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数2～8個のアルキニル基、又は炭素原子数3～8個のシクロアルキル基である、請求項1及び3～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [23]  $R^3$ が、下記群から選択される置換基で置換された炭素原子数1～6個のアルキル基(該群は1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、及び炭素原子数1～6個のアルコキシ基からなる)、又は炭素原子数3～5個のシクロアルキル基である、請求項1及び3～16のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。
- [24] 請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩を含む医薬。
- [25] クローン病、過敏性大腸炎、シェーグレン症候群、多発性硬化症、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、関節リウマチ、喘息、アトピー性皮膚炎、臓器移植後の拒絶反応、癌、網膜症、乾癬、変形性関節症または加齢性黄斑変性症の治療薬である請求項24記載の医薬。

[26] 式(II)

[化9]



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ は請求項1と同義であり、 $Y^4$ 及び $Y^5$ は、各々、窒素原子または式C $R^{17}$ ( $R^{17}$ は、水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基、フェニル基、又はハロゲン

原子を示す)を示す、但し、 $Y^4$ 及び $Y^5$ のいずれか一方は窒素原子である)で示される化合物またはその塩。

[27] 式(II)において、 $Y^4$ がCHであり、 $Y^5$ が窒素原子である、請求項26に記載の化合物またはその塩。

[28]  $R^1$ がハロゲン原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、またはハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよいベンジル基である、  
請求項26または27に記載の化合物またはその塩。

[29]  $R^1$ がメチル基、エチル基またはハロゲン原子で置換されてもよいベンジル基である  
請求項26または27に記載の化合物またはその塩。

[30]  $R^1$ がメチル基またはエチル基である、請求項26または27に記載の化合物またはその塩。

[31]  $R^2$ が炭素原子数1~6個のアルキル基または炭素原子数3~8個のシクロアルキル基である請求項26~30のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[32]  $R^2$ がエチル基またはシクロプロピル基である請求項26~30のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

[33]  $R^3$ が、フェニル基、ナフチル基、ピラゾリル基、ピリジル基、インドリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ピラゾロピリミジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、ベンゾチエニル基またはジヒドロキノリノニル基であって、これらの基の各々は、下記群から選ばれる1~3個の基で置換されてもよい[該群は、次の置換基からなる：フッ素原子で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、ハロゲン原子、炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、フッ素原子、フェニル基、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、フェノキシ基、フェニル基、カルボキシ基、炭素原子数2~10個のアルコキシカルボニル基、水酸基、環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2~7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい)、窒素含有単環式不飽和炭化水素基、炭素原子数1~6個のアルキ

ル基で置換されても良いモルホリニル基、下記群から選択される置換基で置換されてもよいピペラジノ基[該群は、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されても良いアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、ホルミル基、炭素原子数2～7個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、及び炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基からなる]、並びに式



式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されても良いアミノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒にあって3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキソ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい]、請求項26～32のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

- [34]  $R^3$ が、2-ナフチル基(該ナフチル基は、ハロゲン原子及び炭素原子数1～6個のアルキル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、3-ピラゾリル基(該ピラゾリル基は、炭素原子数1～6個のアルキル基、トリフルオロメチル基およびハロゲン原子からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、または炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよい、5-ベンゾチアゾリル基、5-ベンゾチアジアゾリル基、7-ジヒドロキノリニル基、7-イソキノリニル基、7-キノリニル基、3-ピリジル基、若しくはインドリル基、無置換フェニル基または以下の(A)～(C)に示す置換されたフェニル基である、請求項26～32のいずれか1項に記載の化合物またはその塩、

(A) 4位が、炭素原子数1~6個のアルキル基、炭素原子数3~8個のシクロアルキル基、炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)、ハロゲン原子、トリフルオロメトキシ基、フェノキシ基、フェニル基、1-ピロリル基、並びに $-NR^A R^B$ ( $R^A$ 及び $R^B$ は、炭素原子数1~6個のアルキル基であるか、又は、 $R^A$ 及び $R^B$ が結合する窒素原子と一緒にあって、3~5員の飽和炭化水素環を形成してもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、3位が、炭素原子数1~6個のアルキル基、ハロゲン原子及び炭素原子数1~6個のアルコキシ基からなる群から選択された置換基で置換されてもよいフェニル基、

(B) 3位が、水酸基、炭素原子数1~6個のアルキル基及び炭素原子数1~6個のアルコキシ基(該アルコキシ基は、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基、モルホリノ基及びフェニル基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい)からなる群より選択された置換基により置換されており、さらに、1~2個の炭素原子数1~6個のアルキル基若しくは4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基、

及び

(C) 3位が、以下の(i)~(v)に示す窒素含有基からなる群から選択される置換基で置換されており、さらに4位がハロゲン原子で置換されてもよいフェニル基である:

(i) 環原子として窒素原子を含有する炭素原子数2~7個の単環式飽和炭化水素基(該飽和炭化水素基は、炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよい)、

(ii) 窒素含有単環式不飽和炭化水素基、

(iii) 炭素原子数1~6個のアルキル基で置換されてもよいモルホリニル基、

(iv) ピペラジノ基[該ピペラジノ基は、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1~6個のアルキル基(該群は、炭素原子数1~4個のアルキル基2個で置換されたアミノ基及びモルホリノ基からなる)または炭素原子数2~7個のアルカノイル基で置換されてもよい]、

(v) 式  $-NR^7 R^8$

式中 $R^7$ 及び $R^8$ はそれぞれ水素原子、炭素原子数1～6個のアルキル基(該アルキル基は、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されても良いアミノ基、モルホリノ基、水酸基、または炭素原子数1～6個のアルコキシ基で置換されてもよい)、炭素原子数1～6個のアルカノイル基、1若しくは2個の炭素原子数1～4個のアルキル基で置換されてもよいカルバモイル基、モルホリノカルボニル基、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノスルホニル基、若しくは炭素原子数1～6個のアルキルスルホニル基を示すか、または、 $R^7$ と $R^8$ が結合している窒素原子と一緒に3～8員の飽和炭化水素環を形成し、該環は、ジメチレンジオキシ基、オキシ基及び水酸基からなる群から選択される置換基で置換されてもよい。

- [35]  $R^3$ が、下記群から選択される置換基で置換されてもよい炭素原子数1～18個のアルキル基(該群は、ハロゲン原子、1若しくは2個の炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいアミノ基、炭素原子数1～6個のアルコキシ基、炭素原子数1～6個のアルキル基で置換されてもよいピペラジノ基、フェニル基及びモルホリノ基からなる)、炭素原子数2～8個のアルケニル基、炭素原子数2～8個のアルキニル基、又は炭素原子数3～8個のシクロアルキル基である、請求項26～32のいずれか1項に記載の化合物またはその塩。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/052052

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
See extra sheet.

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

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
See extra sheet.

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

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2007 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2007 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2007 |

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

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.     |
|-----------|---|---------------------------|
| P, X      | WO 2006/013948 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.),<br>09 February, 2006 (09.02.06),<br>Full text<br>(Family: none)  | 1, 2, 6-26,<br>28-35      |
| X         | WO 1996/010019 A1 (Shionogi & Co., Ltd.),<br>04 April, 1996 (04.04.96),<br>Claims; examples 87, 88<br>& US 5910506 A                      & US 6147097 A<br>& EP 786455 A1                      & NO 971306 A<br>& PL 320009 A                      & AU 4788896 A<br>& FI 971234 A                      & BR 9509024 A<br>& CA 2200316 A                      & CN 1158609 A | 1-4, 10-15,<br>17, 18, 24 |

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

|   |  |
|---|--|
| * Special categories of cited documents:  | "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  |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "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   |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date   | "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 |
| "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) | "&" document member of the same patent family  |
| "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  |  |

|  |   |
|--|---|
| Date of the actual completion of the international search<br>12 April, 2007 (12.04.07) | Date of mailing of the international search report<br>24 April, 2007 (24.04.07) |
|--|---|

|  |                    |
|--|--------------------|
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office | Authorized officer |
| Facsimile No.  | Telephone No.      |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2007/052052

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 2003-530388 A (Astra Zeneca AB.),<br>14 October, 2003 (14.10.03),<br>table 3; example 47<br>& US 2003/0158170 A1 & EP 1276729 A1<br>& WO 2001/077089 A1 & AU 4699901 A                              | 26                    |
| X         | JP 5-194412 A (Kabushiki Kaisha Advance),<br>03 August, 1993 (03.08.93),<br>Full text<br>(Family: none)  | 26                    |
| A         | WO 2004/074257 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG),<br>02 September, 2004 (02.09.04),<br>Claims; examples 43, 47, 61<br>& US 2004/0192666 A1 & JP 2006-515339 A<br>& EP 1597235 A1 & CA 2515151 A              | 1-35                  |
| A         | JP 2004-532276 A (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG),<br>21 October, 2004 (21.10.04),<br>Claims; table 1<br>& US 6538015 B1 & EP 1401826 A1<br>& WO 2002/100853 A1 & CA 2448058 A<br>& BR 210158 A & CN 1527829 A | 1-35                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/052052

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

C07D233/70(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,  
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,  
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i,  
A61P1/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,  
A61P17/06(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,  
A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,  
A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,  
C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,  
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,  
C07D513/06(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))

C07D233/70, A61K31/4164, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245,  
A61K31/427, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/4725, A61K31/506,  
A61K31/5377, A61K31/542, A61P1/04, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/06,  
A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/02,  
A61P37/06, A61P43/00, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12,  
C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D417/14, C07D513/06

Minimum documentation searched (classification system followed by  
classification symbols)

(International search)

Although Ar in the formula (I) as set forth in claim 1 involve various kinds of cycles over a broad range in the scope thereof, only part of such cycles are exclusively disclosed in the description.

Concerning the inventions as claimed in claims 1 to 25, therefore, the International Search was conducted within a reasonable scope exclusively on the compounds wherein Ar represents cycles that are specifically described in EXAMPLES, etc.

|  |  |  |         |
|--|--|--|---------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))<br>Int.Cl. 特別ページ参照   |  |  |         |
| B. 調査を行った分野<br>調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))<br>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<br>日本国実用新案公報 1922-1996年<br>日本国公開実用新案公報 1971-2007年<br>日本国実用新案登録公報 1996-2007年<br>日本国登録実用新案公報 1994-2007年   |  |  |         |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)<br>CAplus (STN), REGISTRY (STN)  |  |  |         |
| C. 関連すると認められる文献  |  |  |         |
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号   |         |
| P X  | WO 2006/013948 A1 (大正製薬株式会社) 2006. 02. 09, 全文<br>(ファミリーなし)   | 1, 2, 6-26,<br>28-35   |         |
| X  | WO 1996/010019 A1 (塩野義製薬株式会社) 1996. 04. 04, 特許請求の範囲, 実施例 87, 88 & US 5910506 A & US 6147097 A & EP 786455 A1 & NO 971306 A & PL 320009 A & AU 4788896 A & FI 971234 A & BR 9509024 A & CA 2200316 A & CN 1158609 A | 1-4, 10-15,<br>17, 18, 24  |         |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。   |  | <input type="checkbox"/> 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<br>「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<br>「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<br>「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)<br>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献<br>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 |  | の日の後に公表された文献<br>「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<br>「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<br>「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<br>「&」同一パテントファミリー文献 |         |
| 国際調査を完了した日<br>12. 04. 2007   |  | 国際調査報告の発送日<br>24. 04. 2007   |         |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁 (ISA/J P)<br>郵便番号 100-8915<br>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)<br>關 政立   | 4C 8619 |
|  |  | 電話番号 03-3581-1101  | 内線 3452 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |  |                  |
|-----------------------|--|------------------|
| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号 |
| X                     | JP 2003-530388 A(アストラゼネカ・アクチエボラゲ)2003. 10. 14, 表 3 実施例 47<br>& US 2003/0158170 A1 & EP 1276729 A1 & WO 2001/077089 A1<br>& AU 4699901 A                                  | 26               |
| X                     | JP 5-194412 A(株式会社アドバンス)1993. 08. 03, 全文<br>(ファミリーなし)  | 26               |
| A                     | WO 2004/074257 A1(F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)2004. 09. 02,<br>特許請求の範囲, 実施例 43, 47, 61 & US 2004/0192666 A1<br>& JP 2006-515339 A & EP 1597235 A1 & CA 2515151 A             | 1-35             |
| A                     | JP 2004-532276 A(エフ. ホフマン・ラ・ロシュ アーゲー)2004. 10. 21,<br>特許請求の範囲, 表 1 & US 6538015 B1 & EP 1401826 A1<br>& WO 2002/100853 A1 & CA 2448058 A & BR 210158 A<br>& CN 1527829 A | 1-35             |

## 発明の属する分野の分類

C07D233/70(2006.01)i, A61K31/4164(2006.01)i, A61K31/4178(2006.01)i,  
A61K31/422(2006.01)i, A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/427(2006.01)i,  
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4439(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,  
A61K31/506(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/542(2006.01)i,  
A61P1/04(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(2006.01)i,  
A61P19/02(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D401/12(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i,  
C07D409/12(2006.01)i, C07D409/14(2006.01)i, C07D413/12(2006.01)i,  
C07D413/14(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i,  
C07D513/06(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D233/70, A61K31/4164, A61K31/4178, A61K31/422, A61K31/4245, A61K31/427, A61K31/433, A61K31/4439, A61K31/4725, A61K31/506, A61K31/5377, A61K31/542, A61P1/04, A61P11/06, A61P17/00, A61P17/06, A61P19/02, A61P25/00, A61P27/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P43/00, C07D401/12, C07D403/12, C07D405/12, C07D409/12, C07D409/14, C07D413/12, C07D413/14, C07D417/12, C07D417/14, C07D513/06

(国際調査について)

請求の範囲1に記載の式(I)のArは広範囲の種類を包含するものであるところ、明細書に開示がなされているのは、そのうちの一部のもののみである。

したがって、請求の範囲1-25に記載の発明についての国際調査は、Arが実施例等に具体的に記載された環であるものについて、合理的範囲で行った。