

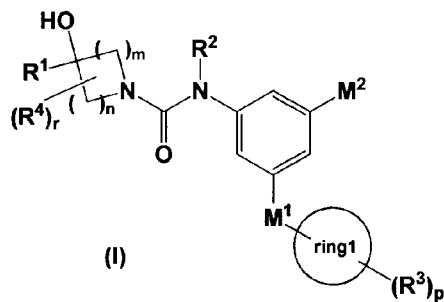
明 細 書

発明の名称： フェニル誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、一般式（I）

[0002] [化1]



[0003]（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表す。）で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ（以下、本発明化合物と略記することがある。）に関する。

背景技術

[0004] スフィンゴシン-1-リン酸〔（2S，3R，4E）-2-アミノ-3-ヒドロキシオクタデカ-4-エニル-1-リン酸；以下S1Pと略することがある。〕は細胞内でのスフィンゴ脂質の代謝回転や、細胞外での分泌性スフィンゴシンキナーゼの作用で合成される脂質であり、細胞間情報伝達物質および細胞内二次情報伝達物質として働くことが提唱されている。

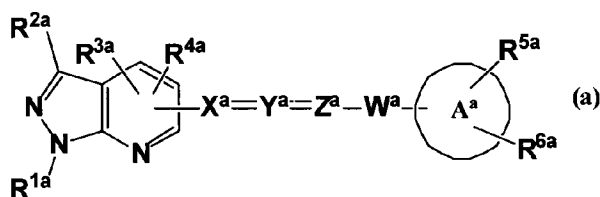
[0005] S1P受容体のうち、S1P₂（EDG-5／AGR16／H218）受容体に関しては、そのmRNAの発現が心臓、肺、胃、小腸の組織で強く認められること、および心冠状動脈の動脈硬化モデルであるネズミ頸動脈のバルーン障害モデルにおいて、血管内膜細胞でのそのmRNAの発現量が、正常な血管内膜細胞に比べて有意に減少することが報告されている（特許文献1参照）。

[0006] また、門脈圧の亢進や喘息等に $S1P$ 受容体（特に $S1P_2$ 受容体）が関与していることが報告されている（非特許文献 1 参照）。他にも、線維症や癌等の発症に関連する結合組織成長因子（Connective Tissue Growth Factor ; CTGF）の発現に関与することが知られている（非特許文献 2 参照）。

[0007] ところで、本発明の先行技術として、以下の化合物が知られている。

$S1P_2$ 拮抗活性を有する化合物として、一般式（a）

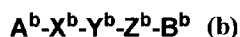
[0008] [化2]



[0009] （式中、 R^{1a} 、 R^{2a} および R^{3a} はC1－8アルキル基等を表し； R^{4a} は水素原子等を表し； R^{5a} および R^{6a} は、同一または異なって水素原子、C1－8アルキル基、C1－6アルコキシ基、ハロゲン原子等を表し； X^a は－NH－、－O－、－CH₂－等を表し； Y^a は－NH－等を表し； Z^a は－CO－等を表し； W^a は－NH－等を表し；環 A^a はアリール基、ヘテロアリール基等を表す（但し、各基の定義は抜粋した）。）で示されるピラゾピリジン化合物またはその製薬上許容される塩が、 $S1P_2$ 受容体に特異的に作用し、線維症治療薬として有用であることが開示されている（特許文献 2 参照）。

[0010] また、 $S1P_2$ 拮抗活性を有する化合物として、一般式（b）

[0011] [化3]



[0012] （式中、 A^b は置換基を有していてもよい環状基を表わし、 X^b は単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、 Y^b は単結合または主鎖の原子数1～3のスペーサーを表わし、 Z^b は単結合または主鎖の原子数1～3のス

ペーサーを表わし、B^bは置換基を有していてもよい環状基を表わす。)で示される、ピペリジン骨格を有する化合物(特許文献3参照)、およびアゼチジン骨格を有する化合物(特許文献4参照)も知られている。

2つの特定の置換基、具体的には、ハロゲン原子またはハロアルキル基およびフェノキシ基を特定の置換位置に導入した本発明化合物が、ヒトS1P₂拮抗活性を顕著に向上させたことに関して、いずれの先行技術文献にも記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0013] 特許文献1: 特開平6-234797号公報

特許文献2: 国際公開第01/98301号パンフレット

特許文献3: 国際公開第2004/002531号パンフレット

特許文献4: 国際公開第2005/063704号パンフレット

非特許文献

[0014] 非特許文献1: バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications)、第320巻、第3号、754-759ページ、2004年

非特許文献2: モレキュラー・キャンサー・リサーチ (Molecular Cancer Research)、第6巻、第10号、1649-1656ページ、2008年

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明の課題は、特許文献3記載の化合物では不十分であったヒトS1P₂拮抗活性を向上させた化合物を見出し、さらに溶解度を改善した化合物を医薬品として提供することにある。

課題を解決するための手段

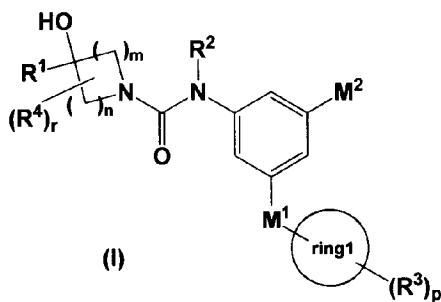
[0016] 本発明者らは、前記課題を解決するため、ヒトS1P₂拮抗活性を向上させた化合物を見出すべく鋭意検討した結果、驚くべきことに、2つの特定の置

換基、具体的には、ハロゲン原子またはハロアルキル基およびフェノキシ基を特定の置換位置に導入した化合物が、特許文献3記載の化合物と比較して、顕著にヒトS1P₂拮抗活性が向上することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

[1] 一般式(1)

[0017] [化4]



[0018] [式中、R¹は(1)1～5個のR²¹で置換されていてもよいC1～8アルキル基、(2)1～5個のR²¹で置換されていてもよいC2～8アルケニル基、(3)1～5個のR²¹で置換されていてもよいC2～8アルキニル基、または(4)C1～4アルキル基、C1～4ハロアルキル基、C1～4アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいC3～7の炭素環を表し、

R²¹は、(1)ハロゲン原子、(2)OR²²(基中、R²²は(1)水素原子、(2)C1～4アルキル基、または(3)C1～4ハロアルキル基を表す。)、(3)–NR²³R²⁴(基中、R²³およびR²⁴はそれぞれ独立して(1)水素原子、または(2)C1～4アルキル基を表す。)、または(4)オキソ基を表し、

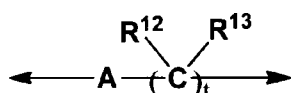
R²は(1)水素原子、(2)C1～4アルキル基、または(3)C1～4ハロアルキル基を表し、

R³は(1)ハロゲン原子、(2)C1～4アルキル基、(3)C1～4ハロ

アルキル基、(4) C 1～4 アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) $-\text{L}-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、(7) $-\text{L}-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、または(8) $-\text{L}-\text{COOR}^9$ を表し、 R^4 は(1) ハロゲン原子、(2) C 1～4 アルキル基、または(3) C 1～4 ハロアルキル基を表し、

Lは(1) 結合手、(2) 式

[0019] [化5]



[0020] (ここで、Aは(1) 結合手、または(2) 酸素原子を表し、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1～4 アルキル基、(3) 水酸基、または(4) NH_2 を表し、または(5) R^{12} および R^{13} は結合する炭素原子と一緒にあってC 3～7の炭素環を形成してもよく、右側の矢印は $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、または $-\text{COOR}^9$ に結合するものとする。)で示される基、(3) C 2～4 アルケニレン基、(4) $-\text{O}-\text{C} 2\sim 4$ アルケニレン基、(5) 酸素原子、または(6) C 1～4 アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を表し、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1～4 アルキル基、(3) C 1～4 ハロアルキル基、(4) 水酸基、(5) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(7) $-\text{COR}^{17}$ 、または(8) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ を表し、または、 R^6 および R^7 は結合する窒素原子と一緒にあって、水酸基で置換されていてもよい4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R^8 は(1) C 1～4 アルキル基、(2) C 1～4 ハロアルキル基、または(3) $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ を表し、

R^9 は(1) 水素原子、または(2) C 1～8 アルキル基を表し、

R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1～4 アル

キル基、(3) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(4) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(5) $-\text{COR}^{17}$ 、または(6) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ を表し、

ring 1は5～7員の環状基を表し、

R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1～4 アルキル基、または(3) 5～7員の環状基を表し、

R^{17} は(1) C 1～4 アルキル基、または(2) 5～7員の環状基を表し、

M^1 は(1) 結合手、(2) $-\text{C}(\text{O})-$ 、(3) $-\text{O}-$ 、(4) $-\text{S}-$ 、(5) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、(6) $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、または(7) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ を表し、

M^2 はハロゲン原子またはC 1～4 ハロアルキル基を表し、

n は1～2の整数を表し、

m は1～2の整数を表し、

p は0～5の整数を表し、

r は0～4の整数を表し、

t は1～4の整数を表し、

p が2以上のとき、複数の R^3 は同じでも異なってもよく、

r が2以上のとき、複数の R^4 は同じでも異なってもよく、

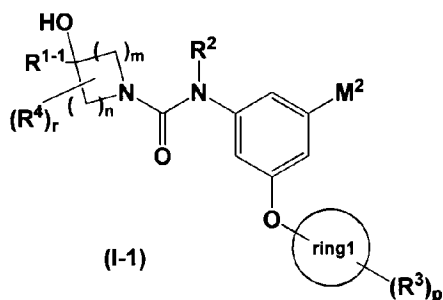
t が2以上のとき、複数の R^{12} および R^{13} はそれぞれ同じでも異なってもよい。]で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ、

[2] R^1 が(1) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよいC 1～8 アルキル基、または(2) C 1～4 アルキル基、C 1～4 ハロアルキル基、C 1～4 アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいC 3～7の炭素環である前記[1]記載の化合物、

[3] M^1 が(1) $-\text{O}-$ 、または(2) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ である前記[1]または[2]に記載の化合物、

[4] 一般式(1-1)

[0021] [化6]



[0022] [式中、 R^{1-1} は（１）１～５個の R^{21} で置換されていてもよい $C1\sim8$ アルキル基、または（２） $C1\sim4$ アルキル基、 $C1\sim4$ ハロアルキル基、 $C1\sim4$ アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される１～５個の置換基で置換されていてもよい $C3\sim7$ の炭素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]で示される前記〔１〕記載の化合物、

〔５〕 R^2 が水素原子である前記〔４〕記載の化合物、

〔６〕 $ring1$ が（１）ベンゼン、（２）シクロヘキサン、または（３）ピリジン環である前記〔４〕または〔５〕に記載の化合物、

〔７〕 前記〔４〕記載の一般式（１－１）で示される化合物が、２－〔３－〔〔（３－シクロヘキシル－３－ヒドロキシ－１－ピロリジニル）カルボニル〕アミノ〕－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ〕フェニル〕－２－メチルプロパン酸、４－シクロペンチル－４－ヒドロキシ－ N －〔３－〔４－〔（メチルスルホニル）カルバモイル〕フェノキシ〕－５－（トリフルオロメチル）フェニル〕－１－ピペリジンカルボキサミド、４－シクロペンチル－ N －〔３－〔４－〔（エチルスルホニル）カルバモイル〕フェノキシ〕－５－（トリフルオロメチル）フェニル〕－４－ヒドロキシ－１－ピペリジンカルボキサミド、１－〔４－〔３－〔〔（３－シクロヘキシル－３－ヒドロキシ－１－ピロリジニル）カルボニル〕アミノ〕－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ〕フェニル〕シクロプロパンカルボン酸、２－〔４－〔３－〔〔（３－シクロヘキシル－３－ヒドロキシ－１－ピロリジニル）カルボニル〕アミノ〕－５－（トリフルオロメチル）フェノキシ〕フェニル〕シクロプロパンカルボン酸、

）カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェノキシ} - 2 - メチルプロパン酸、1 - {4 - [3 - { [(3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェノキシ} シクロプロパンカルボン酸、1 - {4 - [3 - { [(3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロブタンカルボン酸、1 - {4 - [3 - { [(3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロペンタンカルボン酸、3 - { [(4 - ヒドロキシ - 4 - イソブチル - 1 - ピペリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸、2 - (4 - { [3 - { [(4 - ヒドロキシ - 4 - イソブチル - 1 - ピペリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ} フェニル) - 2 - メチルプロパン酸、1 - {4 - [3 - クロロ - 5 - ({ [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] カルボニル} アミノ) フェノキシ] フェノキシ} シクロプロパンカルボン酸、または2 - [4 - (3 - フルオロ - 5 - { [(4 - ヒドロキシ - 4 - イソブチル - 1 - ピペリジニル) カルボニル] アミノ} フェノキシ) フェニル] - 2 - メチルプロパン酸である前記 [4] 記載の化合物。

[8] 前記 [4] 記載の一般式 (I - 1) で示される化合物が、4 - シクロペンチル - 4 - ヒドロキシ - N - [3 - {4 - [(メチルスルホニル) カルバモイル] フェノキシ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 1 - ピペリジンカルボキサミド、または1 - {4 - [3 - { [(3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロペンタンカルボン酸である前記 [4] 記載の化合物。

[9] 前記 [1] 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN - オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる

医薬組成物、

[10] S1P_2 拮抗剤である前記[9]記載の医薬組成物、

[11] S1P_2 介在性疾患の予防および／または治療剤である前記[9]記載の医薬組成物、

[12] S1P_2 介在性疾患が、血管の収縮に起因する疾患、線維症、呼吸器系疾患、動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、網膜症、緑内障、加齢黄斑変性、腎炎、糖尿病、糖尿病性合併症、脂質異常症、肝炎、肝硬変、肝不全、神経障害、関節リウマチ、創傷、疼痛、蕁麻疹、全身性エリテマトーデス（SLE）、または癌である前記[11]記載の医薬組成物、

[13] 血管の収縮に起因する疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心房細動、門脈圧亢進症、静脈瘤、腹水、脾腫、肝性脳症または虚血再灌流障害である前記[12]記載の医薬組成物、

[14] 持続的な門脈圧低下作用を有することを特徴とする、前記[13]記載の医薬組成物。

[15] 一日一回の投与が可能な前記[14]記載の剤。

[16] 門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤からの一次出血または二次出血の予防剤である前記[13]～[15]のいずれかに記載の剤。

[17] 前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、 S1P_2 介在性疾患の予防および／または治療方法、

[18] S1P_2 介在性疾患の予防および／または治療のための前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ、および

[19] S1P_2 介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための前記[1]記載の一般式(I)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグの使用等に関する。

発明の効果

[0023] 本発明化合物は、強力なヒト $S1P_2$ 拮抗活性を有するため、 $S1P_2$ 介在性疾患、例えば、血管の収縮に起因する疾患、線維症等の治療に有用である。

発明を実施するための形態

[0024] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0025] 本発明において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。

本発明において、 $C1 \sim 8$ アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状の $C1 \sim 8$ アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、2, 2-ジメチルプロピル、1-メチルペンチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1-エチル-1-メチルプロピル、1-エチル-2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2, 3-ジメチルブチル、1-メチルヘキシル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、1-プロピルブチル、2-メチル-3-ヘキシル、1, 2-ジメチルペンチル、1, 3-ジメチルペンチル、1, 4-ジメチルペンチル、1-エチル-1-メチルブチル、1-メチル-2-エチルブチル、1-エチル-2-メチルブチル、1-エチル-3-メチルブチル、1, 1-ジメチルペンチル、1, 1, 3-トリメチルブチル、1, 1-ジエチルプロピル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、4-メチルヘキシル、5-メチルヘキシル、3-エチルペンチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、3-メチルヘプチル、4-メチルヘプチル、5-メチルヘプチル、6-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、2-エチルヘキシル、3-エチルヘキシル、1-プロピルペンチル、2-プロピル

ルペンチル、1, 5-ジメチルヘキシル、1-エチル-4-メチルペンチル、1-プロピル-3-メチルブチル、1, 1-ジメチルヘキシル、1-エチル-1-メチルペンチル、または1, 1-ジエチルブチル基が挙げられる。

[0026] 本発明において、C 1～4 アルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 1～4 アルキル基が含まれ、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基が挙げられる。

[0027] 本発明において、C 1～4 ハロアルキル基とは、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、2-クロロエチル基、ペンタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、2-クロロプロピル基、3-フルオロプロピル基、3-クロロプロピル基、4, 4, 4-トリフルオロブチル基、4-ブロモブチル基を意味する。

[0028] 本発明において、C 2～8 アルケニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2～8 アルケニル基が含まれ、例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル、2-メチルプロペン-1-イル、2-エチル-1-ブテン-1-イル、2-メチルブテン-2-イル、または2-メチルペンテン-2-イル基が挙げられる。

[0029] 本発明において、C 2～4 アルケニレン基とは、エテニレン、プロペニレン、またはブテニレン基が挙げられる。

[0030] 本発明において、C 2～8 アルキニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のC 2～8 アルキニル基が含まれ、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘキサジイニル、ヘプチニル、ヘプタジイニル、オクチニル、オクタジイニル、または3, 3-ジメチル-1-ブチン-1-イル基が挙げられる。

[0031] 本発明において、C 1～4 アルコキシ基とは、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブト

キシ、またはtert-ブトキシ基が挙げられる。

[0032] 本発明において、C3～7の炭素環とは、C3～7の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロブタジエン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

[0033] 本発明において、C5～7の炭素環とは、C5～7の単環式炭素環、その一部または全部が飽和されていてもよい炭素環を意味し、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタジエン、またはベンゼン環が挙げられる。

[0034] 本発明において、4～7員の含窒素飽和ヘテロ環とは、酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択される1～5個のヘテロ原子を含む、一部または全部飽和された4～7員の単環ヘテロ環のうち、必ず1個以上の窒素原子を含むものをいう。例えば、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチアゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラ

ヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、またはチオモルホリン環が挙げられる。

[0035] 本発明において、5～7員の環状基とは、C 5～7の炭素環および5～7員のヘテロ環を意味する。ここで、C 5～7の炭素環は前記と同じ意味を表し、5～7員のヘテロ環とは、5～7員の不飽和ヘテロ環および5～7員の飽和ヘテロ環を含む。5～7員のヘテロ環としては、例えば、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ピペラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、ジヒドロチオフエン、テトラヒドロチオフエン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン、ジヒドロオキサゾール、テトラヒドロオキサゾール（オキサゾリジン）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール（イソオキサゾリジン）、ジヒドロチアゾール、テトラヒドロチ

アゾール（チアゾリジン）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール（イソチアゾリジン）、ジヒドロフラザン、テトラヒドロフラザン、ジヒドロオキサジアゾール、テトラヒドロオキサジアゾール（オキサジアゾリジン）、ジヒドロオキサジン、テトラヒドロオキサジン、ジヒドロオキサジアジン、テトラヒドロオキサジアジン、ジヒドロオキサゼピン、テトラヒドロオキサゼピン、パーヒドロオキサゼピン、ジヒドロオキサジアゼピン、テトラヒドロオキサジアゼピン、パーヒドロオキサジアゼピン、ジヒドロチアジアゾール、テトラヒドロチアジアゾール（チアジアゾリジン）、ジヒドロチアジン、テトラヒドロチアジン、ジヒドロチアジアジン、テトラヒドロチアジアジン、ジヒドロチアゼピン、テトラヒドロチアゼピン、パーヒドロチアゼピン、ジヒドロチアジアゼピン、テトラヒドロチアジアゼピン、パーヒドロチアジアゼピン、モルホリン、チオモルホリン、オキサチアン、ジオキソラン、ジオキサン、ジチオラン、ジチアン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チオピラン、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、フラザン、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、またはチアジアゼピン環が挙げられる。

- [0036] 本発明において、 R^1 としては、1～5個の $R^{2,1}$ で置換されていてもよいC 1～8アルキル基、またはC 1～4アルキル基、C 1～4ハロアルキル基、C 1～4アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいC 5～7の炭素環が好ましく、分枝鎖状のC 1～8アルキル基、またはハロゲン原子およびトリフルオロメチル基からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいシクロペンタン、シクロヘキサン環またはベンゼン環がより好ましい。ここで、分枝鎖状のC 1～8アルキル基としては、イソプロピル、イソブチル、2-エチルブチル、2-メチルペンチル、または3-メチルペンチル基が好ましい

。 [0037] 本発明において、 R^{21} としては、フッ素原子が好ましい。

本発明において、 R^2 としては、水素原子が好ましい。

本発明において、 R^3 としては、 $-L-CONR^6R^7$ 、 $-L-SO_2R^8$ 、または $-L-COOR^9$ が好ましい。

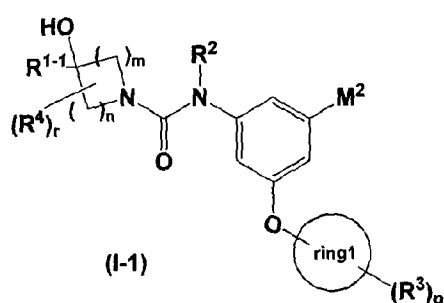
本発明において、 M^1 としては、 $-O-$ 、または $-C(O)O-$ が好ましい。

。 本発明において、 M^2 としては、フッ素原子、塩素原子、またはC1～4ハロアルキル基が好ましく、C1～4ハロアルキル基がより好ましく、C1～4ハロアルキル基としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基が特に好ましい。

[0038] 本発明において、ring1としては、ベンゼン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピリジン、またはシクロヘキサン環が好ましく、ベンゼン環がより好ましい。

[0039] 本発明において、一般式(1)で示される化合物としては、一般式(1-1)

[0040] [化7]



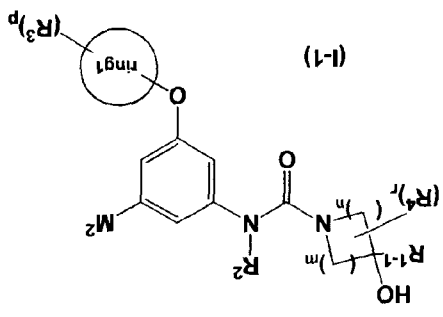
[0041] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物が好ましい。一般式(1-1)において、 R^2 としては、水素原子が好ましく、 R^3 としては、 $-L-CONR^6R^7$ 、 $-L-SO_2R^8$ 、または $-L-COOR^9$ が好ましく、 $-L-CONR^6R^7$ 、または $-L-COOR^9$ がより好ましく、 M

2として、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基が好ましく、トリフルオロメチル基がより好ましく、ring 1として、ペンゼン、ピリジン、またはシクロヘキサン環が好ましく、ring 1として、ペンゼン環がより好ましい。

[0042] 本発明において、一般式 (1) で示される化合物としては、一般式 (1-1

)

[0043] [化8]



[0044] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。) で示される化合物が好ましい。一般式 (1-1) において、R²としては、水素原子が好ましく、R³としては、-L-CONR⁶R⁷、-L-SO²R⁸、または-L-COOR⁹が好ましく、-L-CONR⁶R⁷、または-L-COOR⁹がより好ましく、M²としては、C1~4ハロアルキル基が好ましく、C1~4ハロアルキル基として、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、またはトリフルオロメチル基がより好ましく、ring 1としては、ペンゼン、ピリジン、またはシクロヘキサン環が好ましく、ペンゼン環がより好ましい。

[0045] 本発明において、実施例に記載された化合物がより好ましく、4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N-[3-{4-(トリフルオロメチル)フェニル}-1-ヒドロキシ-3-ヒドロキシ-1-ピロリジン]カルボニル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]シクロペンタンカルボン酸が特

に好ましい。

[0046] [異性体]

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル基には直鎖のものおよび分枝鎖のものが含まれる。さらに、二重結合、環、縮合環における幾何異性体（E体、Z体、シス体、トランス体）、不斉炭素原子の存在等による光学異性体（R、S体、 α 、 β 配置、エナンチオマー、ジアステオマー）、旋光性を有する光学活性体（D、L、d、l体）、クロマトグラフ分離による極性体（高極性体、低極性体）、平衡化合物、回転異性体、これらの割合の任意の割合の混合物、ラセミ混合物は、すべて本発明に含まれる。また、本発明においては、互変異性体による異性体をもすべて包含する。

[0047] また、本発明における光学異性体は、100%純粋なものだけでなく、50%未満のその他の光学異性体が含まれていてもよい。

[0048] 本発明においては、特に断わらない限り、当業者にとって明らかなように記号

[0049] [化9]



[0050] は紙面の向こう側（すなわち α 配置）に結合していることを表し、
[0051] [化10]



[0052] は紙面の手前側（すなわち β 配置）に結合していることを表し、
[0053] [化11]



[0054] は α 配置、 β 配置またはそれらの任意の比率の混合物であることを表す。

[0055] 一般式(1)で示される化合物は、公知の方法で相当する塩に変換される。塩は、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属（カリウム、ナトリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム等）の塩、アンモニウム塩、薬学的に許容される有機アミン（テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ピペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等）の塩、酸付加物塩（無機酸塩（塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩等）、有機酸塩（酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩等）等）等が挙げられる。

[0056] 一般式(1)で示される化合物およびその塩は、溶媒和物に変換することもできる。溶媒和物は低毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物としては、例えば、水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）との溶媒和物が挙げられる。

[0057] 一般式(1)で示される化合物のN-オキシド体とは、一般式(1)で示される化合物の窒素原子が、酸化されたものを表す。また、一般式(1)で示される化合物のN-オキシド体は、さらに上記のアルカリ（土類）金属塩、アンモニウム塩、有機アミン塩、酸付加物塩となってもよい。

[0058] また、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により、一般式(1)で示される化合物に変換する化合物をいう。一般式(1)で示される化合物のプロドラッグとしては、一般式(1)で示される化合物が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、本発明化合物の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サク

シニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等) ; 一般式 (1) で示される化合物のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物 (例、一般式 (1) で示される化合物のカルボキシル基がエチルエステル化、イソプロピルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など) ; 等が挙げられる。これらの化合物は公知の方法によって製造することができる。また、一般式 (1) で示される化合物のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。また、一般式 (1) で示される化合物のプロドラッグは、廣川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻「分子設計」163~198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式 (1) で示される化合物に変化するものであってもよい。さらに、一般式 (1) で示される化合物は同位元素 (例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{125}I 等) 等で標識されていてもよい。

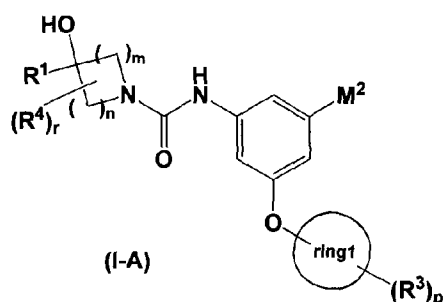
[0059] [本発明化合物の製造方法]

本発明化合物は、公知の方法、例えば、Comprehensive Organic Transformations : A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999) に記載された方法、または実施例に示す方法等を適宜改良し、組み合わせて用いることで製造することができる。

[0060] 一般式 (1) のうち、 R^2 が水素原子、および M^1 が酸素原子である化合物、すなわち、一般式 (1-A)

[0061]

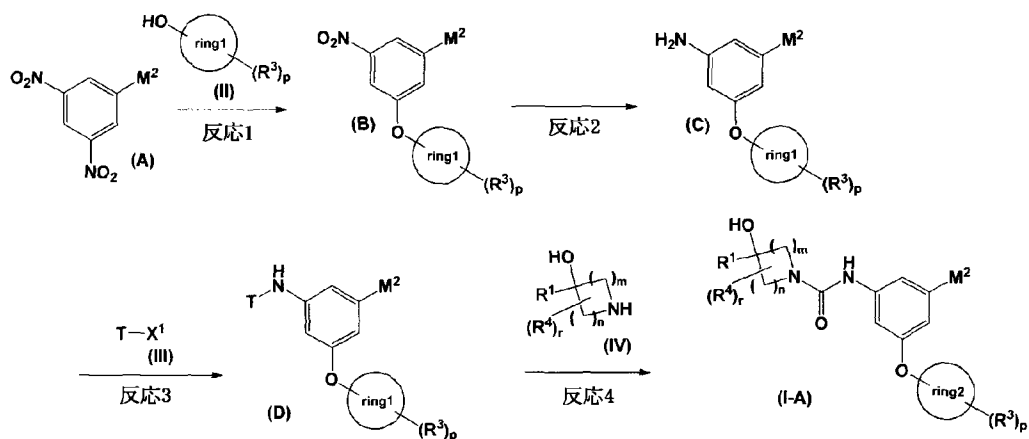
[化12]



[0062] (式中、すべての記号は前記と同じ意味を表す。)で示される化合物は、下記で示される反応工程式 1 によって製造することができる。

[0063] [化13]

反応工程式 1



[0064] (式中、Tは、カルボニル基を有するアミノ基の保護基(例えば、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基、フェノキシカルボニル基、p-ニトロフェノキシカルボニル基等)を表し、X¹はハロゲン原子を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。)

[0065] 反応工程式 1 中、反応 1 は、一般式 (A) で示される化合物と、一般式 (II) で示される化合物を用いて、エーテル化反応に付すことにより行うことができる。このエーテル化反応は公知であり、例えば有機溶媒(N, N-

ジメチルアセトアミド、N，N－ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、クロロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、メチル tert－ブチル エーテル等）中、アルカリ金属の水酸化物（水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ金属の水素化物（水素化ナトリウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）、リン酸塩（リン酸カリウム等）、もしくは炭酸塩（炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）またはその水溶液あるいはこれらの混合物の存在下、0～100℃で反応させることにより行なわれる。

[0066] 反応工程式1中、反応2は、一般式（B）で示される化合物をニトロ基の還元反応に付すことにより行うことができる。このニトロ基の還元反応は公知であり、例えば以下に示す方法によって行なわれる。

（1）例えば溶媒〔エーテル系（テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（アセトニトリル等）、アミド系（ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等〕中、水素化触媒（パラジウム－炭素、パラジウム黒、パラジウム、水酸化パラジウム、二酸化白金、白金－炭素、ニッケル、ラネーニッケル、塩化ルテニウム等）の存在下、酸（塩酸、硫酸、次亜塩素酸、ホウ酸、テトラフルオロホウ酸、酢酸、p－トルエンスルホン酸、シュウ酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸等）の存在下または非存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下、ギ酸アンモニウム存在下またはヒドラジン存在下、0～200℃の温度で行なわれる。

（2）例えば水に混和する溶媒（エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン等）中、酸（塩酸、臭化水素酸、塩化アンモニウム、酢酸、ギ酸アンモニウム等）の存在下または非存在下、金属試薬（亜鉛、鉄、スズ、塩化スズ、塩化鉄、サマリウム、インジウム、水素化ホウ素ナトリウム－塩化ニッ

ケル等)を用いて、0～150℃の温度で行なわれる。

[0067] 反応工程式1中、反応3は公知であり、一般式(C)で示される化合物と

、一般式(111)で示される化合物を用いて、例えば、一般式(111)

で示される化合物を塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニン

、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、一

般式(C)で示される化合物と有機溶媒(クロロホルム、ジクロロメタン、

ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中、0～40℃の温度で反応さ

せることにより行なわれる。または、一般式(111)で示される化合物を

有機溶媒(酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)中、アルカリ

水溶液(炭酸水素ナトリウム溶液、水酸化ナトリウム溶液等)を用いて、一

般式(C)と0～40℃で反応させることにより行なうこともできる。

[0068] 反応工程式1中、反応4は公知であり、一般式(D)で示される化合物と

、一般式(1V)で示される化合物を用いて、例えば、一般式(D)で示さ

れる化合物を塩基(ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニン、ジメ

チルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等)の存在下、一般式(

1V)で示される化合物と有機溶媒(N,N-ジメチルアセトアミド、クロ

ロホルム、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等)中

、0℃～還流温度の温度で反応させることにより行なわれる。

[0069] 反応工程式1中、各一般式で示される化合物に保護基が存在する場合、例

えば、R³が保護されている場合には、必要に応じて、脱保護反応を行うこと

ができる。この保護基の脱保護反応は公知であり、以下の方法で行うことが

できる。例えば、(1)アルカリ加水分解による脱保護反応、(2)酸性条

件下における脱保護反応、(3)加水素分解による脱保護反応、(4)シリ

ル基の脱保護反応、(5)金属を用いる脱保護反応、(6)金属錯体を用い

る脱保護反応等が挙げられる。

[0070] これらの方法を具体的に説明すると、

(1)アルカリ加水分解による脱保護反応は、例えば有機溶媒(例えば、

メタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中、アルカリ金属の水酸

化物（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム等）、アルカリ土類金属の水酸化物（例えば、水酸化バリウム、水酸化カルシウム等）または炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等）あるいはその水溶液もしくはこれらの混合物を用いて、0～40℃で行なわれる。

（2）酸条件下での脱保護反応は、例えば有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、ジオキサン、酢酸エチル、メタノール、イソプロピルアルコール、テトラヒドロフラン、アニソール等）中、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、2,2,2-トリフルオロエタノールの存在下または非存在下、0～100℃で行なわれる。

（3）加水素分解による脱保護反応は、例えば溶媒（例えば、エーテル系（例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチルエーテル等）、アルコール系（例えば、メタノール、エタノール等）、ベンゼン系（例えば、ベンゼン、トルエン等）、ケトン系（例えば、アセトン、メチルエチルケトン等）、ニトリル系（例えば、アセトニトリル等）、アミド系（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド等）、水、酢酸エチル、酢酸またはそれらの2以上の混合溶媒等）中、触媒（例えば、パラジウム-炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等）の存在下、常圧または加圧下の水素雰囲気下またはギ酸アンモニウム存在下、0～200℃で行なわれる。

（4）シリル基の脱保護反応は、例えば水と混和しうる有機溶媒（例えば、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等）中、テトラブチルアンモニウムフルオライドを用いて、0～40℃で行なわれる。また、例えば、有機酸（例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トシル酸等）、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸等）もしくはこれらの混合物（例えば、臭化水素／酢酸等）中、-10～100℃で行なわれる。

（5）金属を用いる脱保護反応は、例えば酸性溶媒（例えば、酢酸、pH4

.2～7.2の緩衝液またはそれらの溶液とテトラヒドロフラン等の有機溶媒との混合液)中、粉末亜鉛の存在下、必要であれば超音波をかけながら、0～40℃で行なわれる。

(6) 金属錯体を用いる脱保護反応は、例えば有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジオキサン、エタノール等)、水またはそれらの混合溶媒中、トラップ試薬(例えば、水素化トリブチルスズ、トリエチルシラン、ジメドン、モルホリン、ジエチルアミン、ピロリジン等)、有機酸(例えば、酢酸、ギ酸、2-エチルヘキサン酸等)および/または有機酸塩(例えば、2-エチルヘキサン酸ナトリウム、2-エチルヘキサン酸カリウム等)の存在下、ホスフィン系試薬(例えば、トリフェニルホスフィン等)の存在下または非存在下、金属錯体(例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、二塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、塩化トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)等)を用いて、0～40℃で行なわれる。

[0071] また、上記以外にも、例えばT. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載された方法によって、脱保護反応を行なうことができる。

[0072] 水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TEs)基、t-ブチルジメチルシリル(TBDMS)基、t-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

[0073] アミノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル(Alloc)基、1-メチ

ルー 1 - (4 - ビフェニル) エトキシカルボニル (B p o c) 基、トリフルオロアセチル基、9 - フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (B n) 基、p - メトキシベンジル基、ベンジロキシメチル (B O M) 基、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル (S E M) 基等が挙げられる。

[0074] 水酸基、アミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

[0075] 本明細書中の各反応において、出発原料として用いた化合物、例えば、一般式 (A)、(I I)、(I I I)、または (I V) で示される化合物は公知であるか、あるいは公知の方法により容易に製造することができる。

[0076] 本明細書中の各反応において、加熱を伴う反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

本明細書中の各反応において、適宜、高分子ポリマー（例えば、ポリスチレン、ポリアクリルアミド、ポリプロピレン、ポリエチレングリコール等）に担持させた固相担持試薬を用いてもよい。

[0077] 本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の前製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

[0078] [毒性]

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として安全に使用することができる。

[0079] [医薬品への適用]

本発明化合物は、S 1 P₂ (E D G - 5) 拮抗活性を有するため、S 1 P₂

介在性疾患の予防および／または治療剤として有用である。S 1 P₂介在性疾患としては、血管の収縮に起因する疾患、線維症、呼吸器系疾患、動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、網膜症、緑内障、加齢黄斑変性、腎炎、糖尿病、糖尿病性合併症（糖尿病性網膜症、糖尿病性腎症等を含む）、脂質異常症、肝炎、肝硬変、肝不全（非アルコール性脂肪肝炎、アルコール性脂肪肝炎、ウイルス性肝炎等を含む）、神経障害、関節リウマチ、創傷、疼痛、蕁麻疹、全身性エリテマトーデス（SLE）、癌等が挙げられる。

[0080] 本発明において、血管の収縮に起因する疾患としては、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、心筋梗塞、狭心症、不整脈、心房細動、門脈圧亢進症、静脈瘤、腹水、脾腫、肝性脳症、虚血再灌流障害等が挙げられる。

[0081] 本発明において、線維症としては、肺線維症、肝線維症、腎線維症、心筋線維症、皮膚線維症等が挙げられる。

[0082] 本発明において、呼吸器系疾患としては、気管支喘息、急性肺障害、敗血症、慢性閉塞性肺疾患等が挙げられる。

[0083] 本発明において、静脈瘤としては、食道静脈瘤、胃静脈瘤、十二指腸静脈瘤、小腸静脈瘤、結腸静脈瘤、または直腸静脈瘤等が挙げられる。

[0084] 本発明化合物は、門脈圧低下作用を有するため、門脈圧亢進症の予防および／または治療剤として使用できることに加え、門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤からの一次出血または二次出血の予防剤としても使用することができる。

[0085] 本発明化合物は、持続的な門脈圧低下作用を有するため、1日1回の投与で門脈圧亢進症の予防および／または治療効果を奏することができる。

[0086] 本発明化合物は、

- 1) その化合物の予防および／または治療効果の補完および／または増強、
- 2) その化合物の動態・吸収改善、投与量の低減、および／または
- 3) その化合物の副作用の軽減のために他の薬物と組み合わせて、併用薬として投与してもよい。

[0087] 本発明化合物と他の薬物の併用薬は、1つの製剤中に両成分を配合した配合剤の形態で投与してもよく、また別々の製剤にして投与する形態をとってもよい。この別々の製剤にして投与する場合には、同時投与および時間差による投与が含まれる。また、時間差による投与は、本発明化合物を先に投与し、他の薬物を後に投与してもよいし、他の薬物を先に投与し、本発明化合物を後に投与してもよい。それぞれの投与方法は同じでも異なってもよい。

[0088] 上記併用薬により、予防および／または治療効果を奏する疾患は特に限定されず、本発明化合物の予防および／または治療効果を補完および／または増強する疾患であればよい。

[0089] 本発明化合物の血管の収縮に起因する疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、カルシウム拮抗薬、血栓溶解薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、エンドセリン拮抗薬、抗酸化薬、ラジカルスカベンジャー、PARP阻害薬、アストロサイト機能改善薬、Rhokinase阻害薬、アンジオテンシンII拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、利尿薬、ホスホジエステラーゼ(PDE)4阻害薬、プロスタグランジン類(以下、PGまたはPG類と略記することがある。)、アルドステロン拮抗薬、エンドセリン拮抗薬、プロスタサイクリン製剤、硝酸薬、βブロッカー、または血管拡張薬等が挙げられる。

[0090] 本発明化合物の線維症に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、ステロイド薬、免疫抑制薬、TGF-β阻害薬、PDE5阻害薬等が挙げられる。

[0091] 本発明化合物の呼吸器系疾患に対する予防および／または治療効果の補完および／または増強のための他の薬物としては、例えば、PDE4阻害薬、ステロイド薬、β作動薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トロンボキサン合成酵素阻害薬、トロンボキサンA₂受容体拮抗薬、メディエーター遊離抑制薬、抗ヒスタミン薬、キサンチン誘導体、抗コリン薬、サイトカイン阻害薬、PG類、フォルスコリン製剤、エラスターゼ阻害薬、メタロプロテアーゼ

阻害薬、去痰薬または抗生物質等が挙げられる。

[0092] カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、塩酸ベニジピン、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、ニソルジピン、ニトレンジピン、塩酸ベプリジル、ベシル酸アムロジピン、塩酸ロメリジン、塩酸エホニジピン等が挙げられる。血栓溶解薬としては、例えばアルテプラゼ、ウロキナーゼ、チソキナーゼ、ナサルプラゼ、ナテプラゼ、組織プラスミノゲンアクチベーター、パミテプラゼ、モンテプラゼ等が挙げられる。トロンボキサン合成酵素阻害薬としては、例えば、塩酸オザグレル、イミトロダストナトリウム等が挙げられる。ラジカルスカベンジャーとしては、例えばラジカット等が挙げられる。PARP阻害薬としては、例えば3-アミノベンズアミド、1, 3, 7-トリメチルキサンチン、PD-141076、PD-141703等が挙げられる。

アストロサイト機能改善薬としては、例えばONO-2506等が挙げられる。

Rhokinase阻害薬としては、例えば塩酸ファスジル等が挙げられる。

アンジオテンシンII拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン等が挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばアラセプリル、塩酸イミダプリル、塩酸キナプリル、塩酸テモカプリル、塩酸デラプリル、塩酸ベナゼプリル、カプトプリル、トランドラプリル、ペリンドプリルエルブミン、マレイン酸エナラプリル、リシノプリル等が挙げられる。

[0093] 利尿薬としては、例えば、マンニトール、フロセミド、アセタゾラミド、ジクロルフェナミド、メタゾラミド、トリクロルメチアジド、メフルシド、スピロノラクトン、アミノフィリン等が挙げられる。

[0094] PDE4阻害薬としては、例えば、ロリプラム、シロミラスト、Bay 19-8004、NIK-616、ロフルミラスト、シパムフィリン、アチゾラム、SCH-351591、YM-976、V-11294A、PD-1

68787、ONO-6126、D-4396、IC-485等が挙げられる。

[0095] プロスタグランジン類（PG）としては、例えばPG受容体アゴニストまたはPG受容体アンタゴニスト等が挙げられる。

[0096] PG受容体としては、例えばPGE受容体（EP1、EP2、EP3、EP4）、PGD受容体（DP、CRTH2）、PGF受容体（FP）、PGI受容体（IP）またはトロンボキサン受容体（TP）等が挙げられる。

[0097] アルドステロン拮抗薬としては、例えば、ドロスピレノン、メルチラポン、カンレノ酸カリウム、カンレノン、エプレレノン、ZK-91587等が挙げられる。

[0098] プロスタサイクリン製剤としては、例えば、トレブロスチニルナトリウム、エボプロステノールナトリウム、ベラプロストナトリウム等が挙げられる。

[0099] 硝酸薬としては、例えば、亜硝酸アミル、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等が挙げられる。

[0100] β ブロッカーとしては、例えば、塩酸アルプレノロール、塩酸ブプラノロール、塩酸ブフェトロール、塩酸コクスプレノロール、アテノロール、フマル酸ビソプロロール、塩酸ベキタソロール、塩酸ベバントロール、酒石酸メトプロロール、塩酸アセブトロール、塩酸セリプロロール、ニプラジロール、塩酸チリソロール、ナドロール、塩酸プロプラノロール、塩酸インデノロール、塩酸カルテオロール、ピンドロール、塩酸ブニトロロール、塩酸ランジオロール、塩酸エスモロール、塩酸アロチノロール、カルベジロール、チモロールマレイン酸塩等が挙げられる。

[0101] 血管拡張薬としては、例えば、塩酸ジルチアゼム、塩酸トリメタジジン、ジピリダモール、塩酸エタノフェン、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ニコランジル等が挙げられる。

[0102] ステロイド薬としては、内服薬または注射剤として、例えば、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸ヒ

ドロコルチゾンナトリウム、酢酸フルドロコルチゾン、プレドニゾン、酢酸プレドニゾン、コハク酸プレドニゾンナトリウム、ブチル酢酸プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム、酢酸ハロプレドン、メチルプレドニゾン、酢酸メチルプレドニゾン、コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム、トリウムシノロン、酢酸トリウムシノロン、トリウムシノロンアセトニド、デキサメサゾン、酢酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾンナトリウム、パルミチン酸デキサメタゾン、酢酸パラメサゾン、ベタメタゾン等が挙げられる。吸入剤のステロイド薬としては、例えば、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、ブデソニド、フルニソリド、トリウムシノロン、S T - 1 2 6 P、シクレソニド、デキサメタゾンパロミチオネート、モメタゾンフランカルボネート、プラステロンスルホネート、デフラザコート、メチルプレドニゾロンスレプタネート、メチルプレドニゾンナトリウムスクシネート等が挙げられる。

[0103] 免疫抑制薬としては、例えば、アザチオプリン、ミゾリビン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミド、シクロスポリンA、タクロリムス、シロリムス、エベロリムス、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、オルソクローンOKT3、抗ヒトリンパ球グロブリン、デオキシスパーガリン等が挙げられる。

[0104] P D E 5 阻害薬としては、例えば、シルденаフィル、タダラフィル、バルデナフィル、ウデナフィル等が挙げられる。

[0105] β 作動薬としては、例えば、臭化水素酸フェノテロール、硫酸サルブタモール、硫酸テルブタリン、フマル酸フォルモテロール、キシナホ酸サルメテロール、硫酸イソプロテレノール、硫酸オルシプレナリン、硫酸クロルプレナリン、エピネフリン、塩酸トリメトキノール、硫酸ヘキソプレナリンメシル、塩酸プロカテロール、塩酸ツロブテロール、ツロブテロール、塩酸ピルブテロール、塩酸クレンプテロール、塩酸マブテロール、塩酸リトドリン、バンブテロール、塩酸ドベキサミン、酒石酸メルアドリン、A R - C 6 8 3 9 7、レボサルブタモール、R、R - フォルモテロール、K U R - 1 2 4 6

- 、KUL-7211、AR-C89855、S-1319等が挙げられる。
- [0106] ロイコトリエン受容体拮抗薬としては、例えば、プランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト等が挙げられる。
- [0107] トロンボキサンA2受容体拮抗薬としては、例えば、セラトロダスト、ラマトロバン、ドミトロバンカルシウム水和物等が挙げられる。
- [0108] メディエーター遊離抑制薬としては、例えば、トラニラスト、クロモグリク酸ナトリウム、アンレキサノクス、レピリナスト、イブジラスト、ダザノラスト、ペミロラストカリウム等が挙げられる。
- [0109] 抗ヒスタミン薬としては、例えば、フマル酸ケトチフェン、メキタジン、塩酸アゼラスチン、オキサトミド、テルフェナジン、フマル酸エメダスチン、塩酸エピナスチン、アステミゾール、エバスチン、塩酸セチリジン、ベボタスチン、フェキソフェナジン、ロラタジン、デスロラタジン、塩酸オロパタジン、TAK-427、ZCR-2060、NIP-530、モメタゾンフロエート、ミゾラスチン、BP-294、アンドラスト、オーラノフィン、アクリバスチン等が挙げられる。
- [0110] キサンチン誘導体としては、例えば、アミノフィリン、テオフィリン、ドキシフィリン、シパムフィリン、ジプロフィリン等が挙げられる。
- [0111] 抗コリン薬としては、例えば、臭化イプラトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化シメトロピウム、テミベリン、臭化チオトロピウム、レバトロペート等が挙げられる。
- [0112] サイトカイン阻害薬としては、例えばトシル酸スプラタスト等が挙げられる。
- [0113] エラスターゼ阻害薬としては、例えば、ONO-5046、ONO-6818、MR-889、PBI-1101、EPI-HNE-4、R-665等が挙げられる。
- [0114] 去痰薬としては、例えば、アンモニアウイキョウ精、炭酸水素ナトリウム、塩酸ブロムヘキシソール、カルボシステイン、塩酸アンブロキシソール、塩酸アンブロキシゾール徐放剤、メチルシステイン塩酸塩、アセチルシステイン、塩

酸Ｌ－エチルシステイン、チロキサポール等が挙げられる。

[0115] 抗生物質としては、例えば、セフロキシムナトリウム、メロペネム三水合物、硫酸ネチルマイシン、硫酸シソマイシン、セフチブテン、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。吸入の抗生剤としては、例えば、PA-1806、IB-367、トブラマイシン、PA-1420、ドキシソルピシン、硫酸アストロマイシン、塩酸セフェタメトピボキシル等が挙げられる。

[0116] また、本発明化合物と組み合わせる併用薬としては、現在までに見出されているものだけでなく今後見出されるものも含まれる。

[0117] 本発明化合物は、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。経口剤としては、例えば、内服用液剤（例えば、エリキシル剤、シロップ剤、薬剂的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤）、内服用固形剤（例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、丸剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、ゼラチンカプセル、マイクロカプセルを含む）、散剤、顆粒剤、トローチ剤）等が挙げられる。非経口剤としては、例えば、液剤（例えば、注射剤（皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤等）、点眼剤（例えば、水性点眼剤（水性点眼液、水性懸濁点眼液、粘性点眼液、可溶化点眼液等）、非水性点眼剤（非水性点眼液、非水性懸濁点眼液等））等）、外用剤（例えば、軟膏（眼軟膏等））、点耳剤等が挙げられる。これらの製剤は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御剤であってもよい。これらの製剤は公知の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。

[0118] 経口剤としての内服用液剤は、例えば、有効成分を一般的に用いられる希釈剤（例えば、精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化されることにより製造される。さらにこの液剤は、湿潤剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

[0119] 経口剤としての内服用固形剤は、例えば、有効成分を賦形剤（例えば、ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（例えば、繊維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤、溶解補助剤（グルタミン酸、アスパラギン酸等）等と混合し、常法に従って製剤化される。また、必要によりコーティング剤（例えば、白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。

[0120] 非経口剤としての外用剤は公知の方法または通常使用されている処方により製造される。例えば、軟膏剤は有効成分を基剤に研和、または溶融させて製造される。軟膏基剤は公知あるいは通常使用されているものから選ばれる。例えば、高級脂肪酸または高級脂肪酸エステル（例えば、アジピン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、アジピン酸エステル、ミリスチン酸エステル、パルミチン酸エステル、ステアリン酸エステル、オレイン酸エステル等）、ロウ類（例えば、ミツロウ、鯨ロウ、セレシン等）、界面活性剤（例えば、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸エステル等）、高級アルコール（例えば、セタノール、ステアリルアルコール、セトステアリルアルコール等）、シリコン油（例えば、ジメチルポリシロキサン等）、炭化水素類（例えば、親水ワセリン、白色ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン等）、グリコール類（例えば、エチレングリコール、ジエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、マクロゴール等）、植物油（例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ごま油、テレピン油等）、動物油（例えば、ミンク油、卵黄油、スクワラン、スクワレン等）、水、吸収促進剤、かぶれ防止剤から選ばれるもの単独または2種以上を混合して用いられる。さらに、保湿剤、保存剤、安定化剤、抗酸化剤、着香剤等を含んでもよい。

[0121] 非経口剤としての注射剤には溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含される。注射剤は、例えば有効成分を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート 80（登録商標）等）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤、緩衝剤、保存剤等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶剤に溶解して使用することもできる。

[0122] 本発明化合物、または本発明化合物と他の薬剤の併用剤を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 ng から 1000 mg の範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 ng から 10 mg の範囲で一日一回から数回非経口投与されるか、または一日 1 時間から 24 時間の範囲で静脈内に持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

実施例

[0123] 以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0124] クロマトグラフィーによる分離の箇所および TLC に示されているカッコ内の溶媒は、使用した溶出溶媒または展開溶媒を示し、割合は体積比を表す。

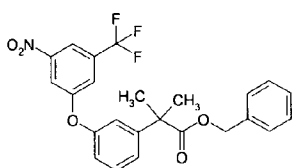
NMR の箇所に示されているカッコ内は測定に使用した溶媒を示す。

本明細書中に用いた化合物名は、一般的に IUPAC の規則に準じて命名を行なうコンピュータプログラム、Advanced Chemistry Development 社の ACD/Name (登録商標) を用いるか、または、IUPAC 命名法に準じて命名したものである。

[0125] [実験例]

実施例 1 : ベンジル 2-メチル-2-{3-[3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}プロパノアート

[0126] [化14]



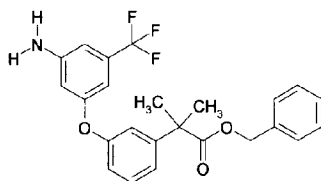
[0127] アルゴン雰囲気下、室温において 1, 3-ジニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン (1.52 g) とベンジル 2-(3-ヒドロキシフェニル)-2-メチルプロパノアート (1.735 g) をジメチルホルムアミド (DMF) (10 mL) に加え、硫酸カリウム (2.04 g) を加えた後、90℃で9時間攪拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈後、二度水洗し、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 100 : 0 → 0 : 100) によって精製し、下記物性値を有する標題化合物 (2.82g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.18-6.80, 5.12, 1.62。

[0128] 実施例 2 : ベンジル 2-{3-[3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}-2-メチルプロパノアート

[0129]

[化15]

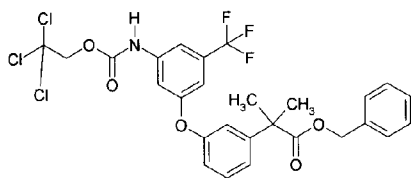


[0130] 室温において、実施例1で製造した化合物(2.82 g)をエタノール(50 mL)および水(10 mL)に溶かし、塩化アンモニウム(327 mg)を加えた。その後、反応液に鉄(1.88 g)を加え、90℃において2時間撹拌した。反応液を室温に戻し、セライトろ過した。得られたろ液を一旦濃縮し、酢酸エチルで希釈後水洗し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去することにより下記物性値を有する標題化合物(2.63 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.36 – 7.00, 6.89, 6.60, 6.36, 5.12, 1.62。

[0131] 実施例3: ベンジル 2-メチル-2-{3-[3-{[(2, 2, 2-トリクロロエトキシ)カルボニル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}プロパノアート

[0132] [化16]



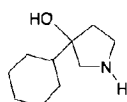
[0133] 室温において、実施例2で製造した化合物(2.63 g)を酢酸エチル(50 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(2.57 g)を加え、撹拌しながら2, 2, 2-トリクロロエチル クロロホルマート(0.824 mL)を滴下した。反応液を4時間撹拌した後、二度水洗し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグ

ラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１００：０→０：１００）によって精製し、下記物性値を有する標題化合物（３．３３ｇ）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.50 – 6.90, 5.12, 4.82, 1.61。

[0134] 実施例 4：３－シクロヘキシル－３－ピロリジノール

[0135] [化17]



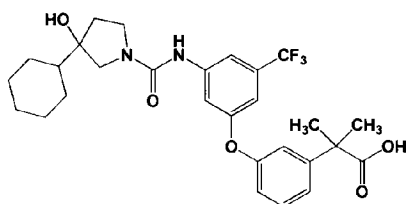
[0136] フレームドライした３つ口フラスコに、塩化ランタン・２塩化リチウム（ $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ ）（０．６Ｍ、１００ｍＬ）を加え、ブromo（シクロヘキシル）マグネシウム（１Ｍ、３３ｍＬ）を加えて、アルゴン雰囲気下室温で１時間撹拌した。０℃において反応液にベンジル ３－オキソー１－ピロリジンカルボキシラート（５．００ｇ）のテトラヒドロフラン（ＴＨＦ）（１０ｍＬ）溶液を滴下し、徐々に昇温しながら室温で終夜撹拌した。反応液に１０％酢酸（１００ｍＬ）を加えて１５分撹拌した後、有機層を分離し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝９：１→０：１００）で粗精製し、溶媒留去後、メタノール（５０ｍＬ）および酢酸エチル（５０ｍＬ）に希釈した。希釈液に５％パラジウム－炭素（１００ｍｇ）を加え、水素雰囲気下、室温に置いて２時間撹拌した。セライトろ過し、溶媒留去することにより下記物性値を有する標題化合物を第一晶として１．４０ｇ、残渣として２．０ｇを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 3.40 – 3.20, 2.00 – 1.20。

[0137] 実施例 5：２－{３－[３－{[(３－シクロヘキシル－３－ヒドロキシー１－ピロリジニル)カルボニル]アミノ}－５－(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}－２－メチルプロパン酸

[0138]

[化18]



[0139] 実施例3で製造した化合物（357mg）および実施例4で製造した化合物（100mg）をDMF（1mL）に加え、マイクロウェーブ反応装置（CEM社製DISCOVER）を用いて、マイクロウェーブ照射下90℃において15分間撹拌した。反応液を室温に戻し、酢酸エチルで希釈後、二度水洗し、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→0：100）で粗精製し、溶媒留去後メタノール（5mL）、酢酸エチル（5mL）に希釈した。5%パラジウム炭素（10mg）を加え、水素雰囲気下室温に置いて2時間撹拌した。セライトろ過し、溶媒留去することにより下記物性値を有する標題化合物（199mg）を得た。

TLC：Rf 0.33（ジクロロメタン：メタノール＝10：1）；

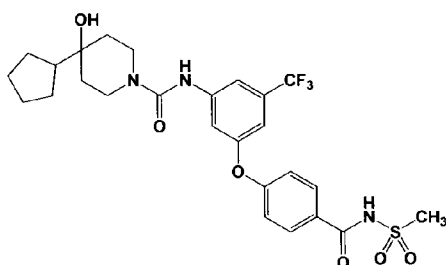
¹H-NMR（CDCl₃）：δ 7.36－7.23, 7.18－7.15, 7.12－7.10, 6.95－6.89, 6.48, 3.65－3.46, 3.27, 2.00－1.54, 1.45－1.08。

[0140] 実施例5（1）～5（7）

ベンジル 2-（3-ヒドロキシフェニル）-2-メチルプロパノアートまたはその代わりに相当するフェノール誘導体、および実施例4で製造した化合物またはその代わりに相当するピペリジン誘導体を用いて、実施例1→実施例2→実施例3→実施例5と同様の目的の操作に付すことにより、以下の実施例化合物を得た。

[0141] 実施例5（1）：4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N-〔3-〔4-〔（メチルスルホニル）カルバモイル〕フェノキシ〕-5-（トリフルオロメチル）フェニル〕-1-ピペリジんカルボキサミド

[0142] [化19]



[0143] T L C : R f 0.21 (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 8.02, 7.63 – 7.53, 7.47 – 7.36, 7.13 – 7.02, 6.96 – 6.87, 4.01 – 3.78, 3.24, 3.27 – 3.16, 1.99 – 1.75, 1.72 – 1.35。

[0144] 実施例 5 (2) : 4-シクロペンチル-N-[3-{4-[(エチルスルホニル)カルバモイル]フェノキシ}-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシー-1-ピペリジンカルボキサミド

T L C : R f 0.26 (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 8.02, 7.62 – 7.55, 7.46 – 7.39, 7.15 – 7.03, 6.95 – 6.88, 4.00 – 3.83, 3.41, 3.28 – 3.16, 1.98 – 1.78, 1.72 – 1.40, 1.36。

[0145] 実施例 5 (3) : 1-{4-[3-{[(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシー-1-ピロリジニル)カルボニル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル}シクロプロパンカルボン酸

T L C : R f 0.56 (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.50, 7.37 – 7.28, 7.23, 7.00 – 6.89, 6.42, 3.66 – 3.54, 3.50, 3.31, 2.02 – 1.58, 1.32 – 1.18。

[0146] 実施例 5 (4) : 2-{4-[3-{[(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシー-1-ピロリジニル)カルボニル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ]フェノキシ}-2-メチルプロパン酸

T L C : R f 0.17 (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.32 – 7.24, 6.96 – 6.86, 6.49, 3.66 – 3.44, 3.30,

2.01 - 1.52, 1.45 - 1.13。

[0147] 実施例 5 (5) : 1 - {4 - [3 - { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェノキシ} シクロプロパンカルボン酸

TLC : Rf 0.11 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.63 - 7.58, 7.50 - 7.46, 7.12 - 7.00, 6.93 - 6.88, 3.73 - 3.64, 3.57, 3.39, 2.10 - 1.71, 1.64 - 1.55, 1.52 - 1.26, 1.25 - 1.18。

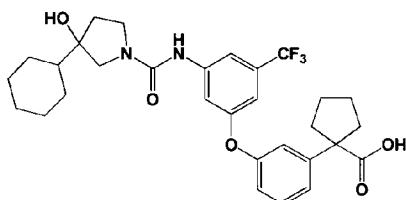
[0148] 実施例 5 (6) : 1 - {4 - [3 - { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロブタンカルボン酸

TLC : Rf 0.69 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.65, 7.41, 7.29, 6.97, 6.81, 3.60 - 3.30, 2.80, 2.40, 2.00 - 1.08。

[0149] 実施例 5 (7) : 1 - {4 - [3 - { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロペンタンカルボン酸

[0150] [化20]



[0151] TLC : Rf 0.46 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.65, 7.46, 7.28, 6.95, 6.80, 3.60 - 3.20, 2.60, 2.00 - 1.08。

[0152] 実施例 6 : (+) - 1 - {4 - [3 - { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメ

チル) フェノキシ] フェニル} シクロブタンカルボン酸および (−) − 1 − {4 − [3 − { [(3 − シクロヘキシル − 3 − ヒドロキシ − 1 − ピロリジニル) カルボニル] アミノ} − 5 − (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロブタンカルボン酸

実施例 5 (6) で製造した化合物を HPLC (使用カラム: ダイセル化学工業株式会社 CHIRALPAK AD (4.6mm×250mm); 展開溶媒: ヘキサン: エタノール: トリフルオロ酢酸 = 50:50:1; 流速: 1 mL/min) を用いて光学分割を行った。前記光学分割条件において、第一ピーク (保持時間: 約4.5分) および第二ピーク (保持時間: 約5.5分) にそれぞれ実施例 5 (6) の光学活性体を得た。第一ピークで得られた化合物の旋光度は以下の通りであった。

$[\alpha]_D = -25.8$ (CHCl₃, c=0.33)。

したがって、第一ピークの化合物は、実施例 5 (6) の右旋性の光学活性体であり、第二ピークの化合物は、実施例 5 (6) の左旋性の光学活性体であることがわかった。

[0153] 実施例 6 (1): (+) − 2 − {3 − [3 − { [(3 − シクロヘキシル − 3 − ヒドロキシ − 1 − ピロリジニル) カルボニル] アミノ} − 5 − (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} − 2 − メチルプロパン酸および (−) − 2 − {3 − [3 − { [(3 − シクロヘキシル − 3 − ヒドロキシ − 1 − ピロリジニル) カルボニル] アミノ} − 5 − (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} − 2 − メチルプロパン酸

実施例 5 で製造した化合物を、実施例 6 に記載の光学分割条件下で、右旋性および左旋性の光学活性体を得た。

[0154] 実施例 7: 3 − { [(4 − ヒドロキシ − 4 − イソブチル − 1 − ピペリジニル) カルボニル] アミノ} − 5 − (トリフルオロメチル) 安息香酸

実施例 1 で製造した化合物の代わりにメチル 3 − ニトロ − 5 − (トリフルオロメチル) ベンゾアート (5.3g) を用いて、実施例 2 → 実施例 3 と同様の目的の操作に付すことにより得られた化合物と、4 − イソブチル − 4 − ピ

ペリジノールを用いて、実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物 (957 mg) を得た。

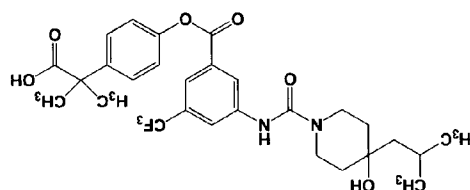
TL C : R_f 0.18 (ジクロロメタン : メタノール : 酢酸 = 100 : 10 : 1) ;

ESI-MS (P o s , 20 V) 389 (M+H)。

[0155] 実施例 8 : 2- (4- { [3- { [(4-ヒドロキシ-4-イソブチル-1

-ヒペリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) ペン
ゾイル] オキシ} フェニル) -2-メチルプロパン酸

[0156] [化21]



[0157] 実施例 7 で製造した化合物 (150 mg) を DMF (1 mL) に溶解し、ベン
ジル 2- (4-ヒドロキシフェニル) -2-メチルプロパン酸 (125 m
g) 、 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩
酸塩 (EDC) (111 mg) 、 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (HOBt) (78.2 mg) 、 およびジイソプロピルエチルアミン (100 μ L) を
加えて室温で終夜撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、二度水洗し、飽
和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒留去した。得
られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 :
1 $\rightarrow$ 0 : 100) で粗精製し、溶媒留去後、メタノール (1 mL) 、 酢酸エチ
ル (1 mL) に希釈した。5 % パラジウム-炭素 (10 mg) を加え、水素雰囲気
気下室温に置いて 2 時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、溶媒留去する
ことにより下記物性値を有する標題化合物 (27.5 mg) を得た。

TL C : R_f 0.68 (クロロホルム : メタノール = 5 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 8.20 - 6.80, 3.90, 3.14, 1.80, 1.70 - 1.50, 1.62,

1.43, 0.99。

[0158] 実施例 9 : 1 - { 4 - [3 - クロロ - 5 - ({ [4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] カルボニル } アミノ) フェノキシ] フェノキシ } シクロプロパンカルボン酸

1, 3 - ジニトロ - 5 - クロロベンゼン、ベンジル 2 - (3 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパノートの代わりに相当するフェノール誘導体、および実施例 4 で製造した化合物の代わりに相当するピペリジン誘導体を用いて、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.14 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 7.55, 7.25, 7.10 - 6.80, 6.55, 4.05, 3.29, 2.99, 1.75, 1.54, 1.20。

[0159] 実施例 10 : 2 - [4 - (3 - フルオロ - 5 - { [(4 - ヒドロキシ - 4 - イソブチル - 1 - ピペリジニル) カルボニル] アミノ } フェノキシ) フェニル] - 2 - メチルプロパン酸

1, 3 - ジニトロ - 5 - フルオロベンゼン、ベンジル 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 2 - メチルプロパノート、および実施例 4 で製造した化合物の代わりに相当するピペリジン誘導体を用いて、実施例 1 → 実施例 2 → 実施例 3 → 実施例 5 と同様の目的の操作に付すことにより、下記物性値を有する標題化合物を得た。

TLC : R_f 0.49 (クロロホルム : メタノール = 9 : 1) ;

¹H-NMR (CDCl₃) : δ 7.30, 7.00, 6.65, 6.58, 6.30, 3.74, 3.25, 1.80 - 1.50, 1.41, 0.98。

[0160] 以下に生物学的実験例および物理学的実験例を示し、これらの実験方法に基づいて、本発明化合物の効果を確認した。

[0161] 生物学的実験例 1 : 細胞内カルシウムイオンの濃度変化をモニターすることによる S1P₂ (EDG-5) 拮抗活性の評価

ヒト S1P₂ (EDG-5) 遺伝子を過剰発現させたチャイニーズハムスタ

ーオーバーリー（CHO）細胞を、10%ウシ胎児血清（FBS）、抗生物質－抗真菌剤およびG418含有のHam's F12培地で培養した。ラットS1P₂（EDG-5）遺伝子を過剰発現させたCHO細胞は、10%FBS、ペニシリンストレプトマイシンおよびブラストサイジンS含有のHam's F12培地で培養した。培養した細胞をFura2-AM溶液（5μM）[FBS（10%）、HEPES緩衝液（20mM、pH7.2～7.5）、およびプロベネシド（2.5mM）含有のHam's F12培地]中で、37℃、60分間インキュベーションした。HEPES緩衝液（20mM、pH7.2～7.5）およびプロベネシド（2.5mM）を含むハンス平衡塩液で2回洗浄し、同液に浸した。蛍光ドラッグスクリーニングシステムにプレートを設定し、30秒間無刺激で細胞内カルシウムイオン濃度を測定した。被験物質（ヒトS1P₂の終濃度：0.25nM～25μM、ラットS1P₂の終濃度：0.25nM～2.5μM）もしくはジメチルスルホキシド（DMSO）溶液を添加し、その3分後にS1P（終濃度：30もしくは300nM）を添加して、S1P添加前後の細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を3秒間隔で測定した（励起波長：340nmおよび380nm、蛍光波長：540nm）。

[0162] S1P₂（EDG-5）拮抗活性は、被験物質の代わりにDMSOを添加したウェルでのS1P（終濃度：30もしくは300nM）によるピーク値をコントロール値（A）とし、被験物質を処置した細胞でのS1P添加後の上昇値（B）とを比較し、抑制率（%）として以下の式を用いて算出した。

[0163] [数1]

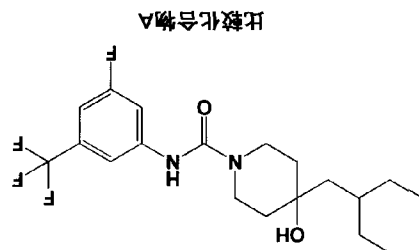
$$\text{抑制率 (\%)} = [(A - B) / A] \times 100$$

[0164] IC₅₀値は、抑制率50%を示す本発明化合物の濃度として算出した。

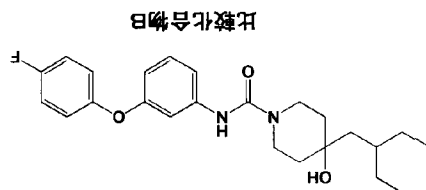
[0165] 比較化合物として、特許文献3（国際公開第2004/002531号パンフレット）記載の実施例1（64）（以下、比較化合物Aとする。）および実施例1（85）の化合物（以下、比較化合物Bとする。）を用いた。各

比較化合物の構造式はそれぞれ以下の通りである。

[0166] [化22]



[0167] [化23]



[0168] 本発明化合物と比較化合物のヒトおよびラットS1P₂ (EDG-5) 拮抗活性は下記の表1に示す通りであった。

[0169] [表1]

化合物	S1P ₂ 拮抗活性 IC ₅₀ (nM)	
	ヒト	ラット
比較化合物A	1600	72
比較化合物B	1200	27
実施例5 (7)	8.4	5.1
実施例5 (1)	4.6	9.4
実施例8	7.3	3.0

[0170] その結果、本発明化合物は比較化合物に対し、著しくヒトS1P₂拮抗活性が向上することがわかった。さらに、本発明化合物は、ヒトおよびラットのS1P₂拮抗活性の種差も改善し、ラットの病態モデルでの有効性をヒトへの外挿性を高める化合物である。

[0171] 物理学的実験例2：溶解度の測定

検量線溶液は、被験物質（10 mmol/L、DMSO溶液）をアセトニトリルで希釈し、内部標準物質（ワーファリン）を含むアセトニトリルを添加して0.1、0.4および2 μmol/Lに調製した。また、試料溶液は、局法2液（0.2 mol/Lのリン酸二水素カリウム試液250 mLに、0.2 mol/Lの水酸化ナトリウム試液118 mLおよび水を加えて1000 mLとした溶液を用いた。）495 μL（pH 6.8）に被験物質（10 mmol/L、DMSO溶液）5 μLを添加し、室温で5時間攪拌した後、溶液をフィルター付きプレートに移し吸引ろ過してろ液20 μLをアセトニトリルで希釈し、内部標準物質を含むアセトニトリルを添加して調製した。検量線溶液および試料溶液の各5 μLをLC-MS/MS（Thermo Scientific社製 Discovery Max）に注入し定量した（定量範囲0.1~2 μmol/L）。溶解度は定量値を50倍して算出した。定量範囲外の値が得られた場合の溶解度は、<5 μmol/Lまたは100 μmol/Lとした。

[0172] 本発明化合物と比較化合物の溶解度は下記の表2に示す通りであった。

[0173] [表2]

化合物	溶解度（μmol/L）
比較化合物A	<5
比較化合物B	<5
実施例5（7）	74
実施例5（1）	72
実施例8	90

[0174] その結果、本発明化合物は比較化合物よりも溶解度に優れていることがわかった。

[0175] [製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に10 mgの活性成分を含有する錠剤1万錠を得た。

・ 1 - { 4 - [3 - { [(3 - シクロヘキシル - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロ

リジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ
] フェニル} シクロペンタンカルボン酸… 100 g

- ・カルボキシメチルセルロースカルシウム … 20 g
- ・ステアリン酸マグネシウム … 10 g
- ・微結晶セルロース … 870 g

[0176] 製剤例 2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml
ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20
mg の活性成分を含有するアンプル 1 万本を得た。

- ・1- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロ
リジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ
] フェニル} シクロペンタンカルボン酸… 200 g
- ・マンニトール … 20 g
- ・蒸留水 … 50 L

産業上の利用可能性

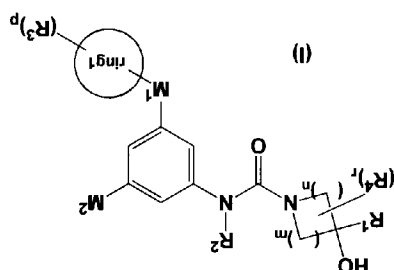
- [0177] 本発明化合物は、強力なヒト S₁P₂拮抗活性を有するため、S₁P₂介在
性疾患、例えば、血管の収縮に起因する疾患、線維症等の治療に有用である
。

請求の範囲

[請求項1]

一般式 (1)

[化1]



[式中、R¹は (1) 1～5個のR²¹で置換されているC 1～8アルキル基、(2) 1～5個のR²¹で置換されているC 2～8アルケニル基、(3) 1～5個のR²¹で置換されているC 3～ハロアルキル基、C 1～4アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されているC 3～7の炭素環を表し、

R²¹は、(1) ハロゲン原子、(2) O R²² (基中、R²²は (1) 水素原子、(2) C 1～4アルキル基、または (3) C 1～4ハロアルキル基を表す。)、(3) -N R²³ R²⁴ (基中、R²³およびR²⁴はそれぞれ独立して (1) 水素原子、または (2) C 1～4アルキル基を表す。)、または (4) オキシ基を表し、

R²は (1) 水素原子、(2) C 1～4アルキル基、または (3) C 1～4ハロアルキル基を表し、

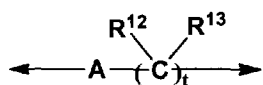
R³は (1) ハロゲン原子、(2) C 1～4アルキル基、(3) C 1～4ハロアルキル基、(4) C 1～4アルコキシ基、(5) 水酸基、(6) -L-CONR⁶R⁷、(7) -L-SO₂R⁸、または (8) -L-COOR⁹を表し、

R⁴は (1) ハロゲン原子、(2) C 1～4アルキル基、または (3)

) C 1 ~ 4 ハロアルキル基を表し、

L は (1) 結合手、(2) 式

[化2]



(ここで、A は (1) 結合手、または (2) 酸素原子を表し、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 4 アルキル基、(3) 水酸基、または (4) NH_2 を表し、または (5) R^{12} および R^{13} は結合する炭素原子と一緒になって C 3 ~ 7 の炭素環を形成してもよく、右側の矢印は $-\text{CONR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、または $-\text{COOR}^9$ に結合するものとする。) で示される基、(3) C 2 ~ 4 アルケニレン基、(4) $-\text{O}-\text{C} 2 \sim 4$ アルケニレン基、(5) 酸素原子、または (6) C 1 ~ 4 アルキル基で置換されていてもよい窒素原子を表し、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 4 アルキル基、(3) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、(4) 水酸基、(5) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(6) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(7) $-\text{COR}^{17}$ 、または (8) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ を表し、または、 R^6 および R^7 は結合する窒素原子と一緒になって、水酸基で置換されていてもよい 4 ~ 7 員の含窒素飽和ヘテロ環を形成してもよく、

R^8 は (1) C 1 ~ 4 アルキル基、(2) C 1 ~ 4 ハロアルキル基、または (3) $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ を表し、

R^9 は (1) 水素原子、または (2) C 1 ~ 8 アルキル基を表し、

R^{10} および R^{11} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) C 1 ~ 4 アルキル基、(3) $-\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(4) $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、(5) $-\text{COR}^{17}$ 、または (6) $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ を表し、

ring 1 は 5 ~ 7 員の環状基を表し、

R^{15} および R^{16} はそれぞれ独立して、(1) 水素原子、(2) $C_1 \sim 4$ アルキル基、または(3) 5～7員の環状基を表し、

R^{17} は(1) $C_1 \sim 4$ アルキル基、または(2) 5～7員の環状基を表し、

M^1 は(1) 結合手、(2) $-C(O)-$ 、(3) $-O-$ 、(4) $-S-$ 、(5) $-C(O)O-$ 、(6) $-CH_2O-$ 、または(7) $-C(O)NH-$ を表し、

M^2 はハロゲン原子または $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基を表し、

n は1～2の整数を表し、

m は1～2の整数を表し、

p は0～5の整数を表し、

r は0～4の整数を表し、

t は1～4の整数を表し、

p が2以上のとき、複数の R^3 は同じでも異なってもよく、

r が2以上のとき、複数の R^4 は同じでも異なってもよく、

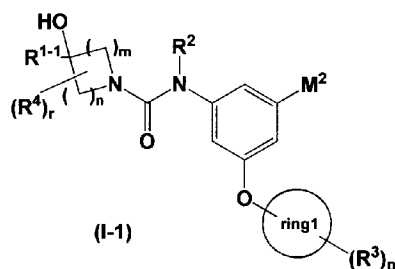
t が2以上のとき、複数の R^{12} および R^{13} はそれぞれ同じでも異なってもよい。]で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項2] R^1 が(1) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよい $C_1 \sim 8$ アルキル基、または(2) $C_1 \sim 4$ アルキル基、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよい $C_3 \sim 7$ の炭素環である請求項1記載の化合物。

[請求項3] M^1 が(1) $-O-$ 、または(2) $-C(O)O-$ である請求項1または2に記載の化合物。

[請求項4] 一般式 (I-1)

[化3]



[式中、 R^{1-1} は(1) 1～5個の R^{21} で置換されていてもよいC1～8アルキル基、または(2) C1～4アルキル基、C1～4ハロアルキル基、C1～4アルコキシ基、およびハロゲン原子からなる群から選択される1～5個の置換基で置換されていてもよいC3～7の炭素環を表し、その他の記号は前記と同じ意味を表す。]で示される請求項1記載の化合物。

[請求項5] R^2 が水素原子である請求項4記載の化合物。

[請求項6] ring1が(1)ベンゼン、(2)シクロヘキサン、または(3)ピリジン環である請求項4または5に記載の化合物。

[請求項7] 2- {3- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)カルボニル]アミノ} -5- (トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル} -2-メチルプロパン酸、4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N- [3- {4- [(メチルスルホニル)カルバモイル]フェノキシ} -5- (トリフルオロメチル)フェニル] -1-ピペリジニルカルボキサミド、4-シクロペンチル-N- [3- {4- [(エチルスルホニル)カルバモイル]フェノキシ} -5- (トリフルオロメチル)フェニル] -4-ヒドロキシ-1-ピペリジニルカルボキサミド、1- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)カルボニル]アミノ} -5- (トリフルオロメチル)フェノキシ]フェニル} シクロプロパンカルボン酸、2- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-

ーピロリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェノキシ} -2-メチルプロパン酸、1- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェノキシ} シクロプロパンカルボン酸、1- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロブタンカルボン酸、1- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロペンタンカルボン酸、3- { [(4-ヒドロキシ-4-イソブチル-1-ピペリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) 安息香酸、2- (4- { [3- { [(4-ヒドロキシ-4-イソブチル-1-ピペリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] オキシ} フェニル) -2-メチルプロパン酸、1- {4- [3-クロロ-5- ({ [4- (4-フルオロフェニル) -4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル] カルボニル} アミノ) フェノキシ] フェノキシ} シクロプロパンカルボン酸、または2- [4- (3-フルオロ-5- { [(4-ヒドロキシ-4-イソブチル-1-ピペリジニル) カルボニル] アミノ} フェノキシ) フェニル] -2-メチルプロパン酸である請求項4記載の化合物。

[請求項8]

4-シクロペンチル-4-ヒドロキシ-N- [3- {4- [(メチルスルホニル) カルバモイル] フェノキシ} -5- (トリフルオロメチル) フェニル] -1-ピペリジンカルボキサミド、または1- {4- [3- { [(3-シクロヘキシル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) カルボニル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) フェノキシ] フェニル} シクロペンタンカルボン酸である請求項4記載の化合物。

- [請求項9] 請求項1記載の一般式(Ⅰ)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
- [請求項10] S1P₂拮抗剤である請求項9記載の医薬組成物。
- [請求項11] S1P₂介在性疾患の予防および／または治療剤である請求項9記載の医薬組成物。
- [請求項12] S1P₂介在性疾患が、血管の収縮に起因する疾患、線維症、呼吸器系疾患、動脈硬化症、末梢動脈閉塞症、網膜症、緑内障、加齢黄斑変性、腎炎、糖尿病、糖尿病性合併症、脂質異常症、肝炎、肝硬変、肝不全、神経障害、関節リウマチ、創傷、疼痛、蕁麻疹、全身性エリテマトーデス(SLE)、または癌である請求項11記載の医薬組成物。
- [請求項13] 血管の収縮に起因する疾患が、脳血管攣縮性疾患、心血管攣縮性疾患、冠動脈攣縮性疾患、高血圧、肺高血圧、心筋梗塞、狭心症、不整脈、門脈圧亢進症、静脈瘤、腹水、脾腫、肝性脳症または虚血再灌流障害である請求項12記載の医薬組成物。
- [請求項14] 持続的な門脈圧低下作用を有することを特徴とする、請求項13記載の医薬組成物。
- [請求項15] 一日一回の投与が可能な請求項14記載の剤。
- [請求項16] 門脈圧亢進症に伴う食道静脈瘤からの一次出血または二次出血の予防剤である請求項13～15のいずれかに記載の剤。
- [請求項17] 請求項1記載の一般式(Ⅰ)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする、S1P₂介在性疾患の予防および／または治療方法。
- [請求項18] S1P₂介在性疾患の予防および／または治療のための請求項1記載の一般式(Ⅰ)で示される化合物、その塩、その溶媒和物、そのN-オキシド体、またはそれらのプロドラッグ。

[請求項19] S 1 P₂ 介在性疾患の予防および／または治療剤を製造するための請求項 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その塩、その溶媒和物、その N-オキシド体、またはそれらのプロドラッグの使用。