

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2011年3月17日(17.03.2011)

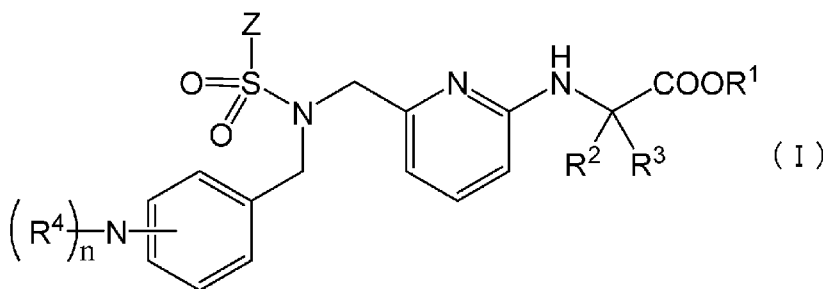
PCT

(10) 国際公開番号
WO 2011/030864 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 213/74 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2010/065649
- (22) 国際出願日: 2010年9月10日(10.09.2010)
- (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 2009-210790 2009年9月11日(11.09.2009) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 宇部興産株式会社(UBE INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒7558633 山口県宇部市大字小串1978番地の96 Yamaguchi (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 岩村 亮 (IWAMURA, Ryo). 村上 曜子 (MURAKAMI, Yoko). 萩原 昌彦 (HAGIHARA, Masahiko). 岡成 栄治 (OKANARI Eiji).
- (74) 代理人: 津国 肇 (TSUKUNI, Hajime); 〒1050001 東京都港区虎ノ門1丁目2番12号 S V A X T Sビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, 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 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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(条約第21条(3))

(54) Title: ANILINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: アニリン化合物



(57) Abstract: Provided are novel aniline compounds represented by general formula (I), which exhibit excellent bronchodilating effect that relies on potent EP2 agonist activity; or salts thereof.

(57) 要約: 強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を有する下記一般式(I)で表される新規なアニリン化合物の提供。一般式(I): で表される化合物又はその塩。

WO 2011/030864 A1

明 細 書

発明の名称： アニリン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な新規アニリン化合物又はその薬理上許容される塩に関する。より詳細には、本発明に係るアニリン化合物は、EP2アゴニスト作用を有することから、例えば、喘息や慢性閉塞性肺疾患（以下、COPDと略す）などの呼吸器疾患に対する治療薬及び／又は予防薬として有用である。

背景技術

[0002] 喘息患者において、吸入投与されたプロスタグランジンE₂（以下、PGE₂と略す）が、即時型及び遅発型喘息反応を抑制することが報告されている（非特許文献1を参照）。また、PGE₂は、EP1、EP2、EP3及びEP4などの受容体に対してアゴニストとして作用することが知られており、この内、EP2受容体に対するアゴニスト作用が、気管支拡張作用に深く関与することが示唆されている（非特許文献2を参照）。

[0003] これまで、本発明の化合物に類似した構造のスルホンアミド化合物が、EP2アゴニスト作用を有することが知られている（特許文献1乃至4を参照）。中でも、特許文献2に実施例14eとして記載されている化合物は、EP2アゴニスト作用によってサイクリックアデノシンモノホスフェート（以下、cAMPと略す）濃度の上昇をもたらし、骨折の治癒を加速する作用を有することが報告されている（非特許文献3を参照）。しかしながら、これら特許文献1乃至4に記載の化合物が、EP2アゴニスト作用による気管支拡張作用を有することは具体的に記載されておらず、更に、上記何れの文献にも、本発明の化合物に係る、特定の置換基を有するアニリノ基、並びに、ピリジルアミノ酢酸及びそのエステルを部分構造として有するスルホンアミド化合物についての具体的な開示はされていない。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：WO98/28264号公報
特許文献2：WO99/19300号公報
特許文献3：WO2004/078169号公報
特許文献4：WO2008/015517号公報

非特許文献

- [0005] 非特許文献1：American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 159, 31 (1999)
非特許文献2：American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology, 284, L599 (2003)
非特許文献3：Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 100, 6736 (2003)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 本発明者等は、呼吸器疾患の優れた治療薬若しくは予防薬の開発を目指して、種々のスルホンアミド化合物について鋭意研究を行った結果、特定の構造を有する新規なアニリン化合物が、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を有し、更に、組織移行性、バイオアベイラビリティ（bioavailability; BA）、薬効発現の早さ、薬効の持続性、溶解性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質も併せ持つことから、特に、喘息やCOPDなどの呼吸器疾患の治療薬及び／又は予防薬（好ましくは、治療薬）として有用であることを見出し、本発明を完成した。

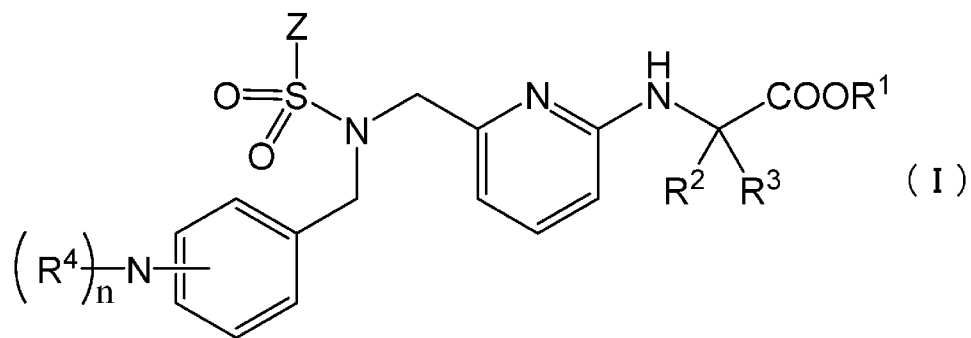
本発明は、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を

有し、特に、喘息やCOPDなどの呼吸器疾患の治療薬及び／又は予防薬（好ましくは、治療薬）として有用な新規なアニリン化合物又はその薬理上許容される塩を提供する。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明における「アニリン化合物」とは、下記一般式（I）で表される化合物を意味する。

[0008] [化1]



[式中、

R¹は、水素原子、又は、ハロゲン基で置換されていてもよいC₁－C₆アルキル基を示し、

R²及びR³は、各々独立して、水素原子又はC₁－C₆アルキル基を示し、

R⁴は、水素原子、或いは、置換基群αから選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、C₁－C₆アルキル基、C₂－C₆アルケニル基、C₂－C₆アルキニル基、C₃－C₈シクロアルキル基、C₂－C₆アルカノイル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、C₁－C₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁－C₆アルキルアミノスルホニル基、アリールアミノスルホニル基、ヘテロアリールアミノスルホニル基、アミノカルボニル基、C₁－C₆アルキルアミノカルボニル基、アリールアミノカルボニル基、ヘテロアリールアミノカルボニル基、C₁－C₆アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、アリール基、ヘテロアリール基又は複素環基を示し、

nは、2又は3の整数を示し、R⁴は互いに同一でも異なっていても良く、nが、3のときは、R⁴はC₁-C₆アルキル基であり、

Zは、置換基群αから選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、C₁-C₆アルキル基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₃-C₈シクロアルキル基、C₅-C₈シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基又は複素環基を示し、

置換基群αに含まれる置換基は、ヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、C₁-C₆アルキル基、C₇-C₁₂アラルキル基、C₂-C₆アルケニル基、C₂-C₆アルキニル基、C₁-C₆アルコキシ基、C₁-C₆アルコキシ-C₁-C₆アルキル基、C₇-C₁₂アラルキルオキシ基、C₃-C₈シクロアルキル基、C₃-C₈シクロアルキル-C₁-C₆アルキル基、C₅-C₈シクロアルケニル基、C₂-C₆アルカノイル基、C₃-C₈シクロアルキル-C₂-C₆アルカノイル基、C₂-C₆アルカノイル-C₁-C₆アルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、カルボキシ基、C₁-C₆アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、C₁-C₆アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、C₁-C₆アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁-C₆アルキルアミノスルホニル基、ジ- (C₁-C₆アルキル) アミノスルホニル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノスルホニル基、ヘテロアリールアミノスルホニル基、アミノ基、C₁-C₆アルキルアミノ基、ジ- (C₁-C₆アルキル) アミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、トリー- (C₁-C₆アルキル) アンモニウム基 (3個のアルキル基のなかの2つが一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、C₂-C₆アルケニルアミノ基、C₂-C₆アルキニルアミノ基、C₃-C₈シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、C₁-C₆アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、ヘテロアリールスル

ホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノスルホニルアミノ基、ヘテロアリールアミノスルホニルアミノ基、 C_2-C_6 アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノカルボニルアミノ基、ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) カルバモイル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基及び複素環基であり、

置換基群 α の置換基において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、複素環基部分を含む場合には、更に置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の置換基で置換されていてもよい。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

発明の効果

[0009] 本発明の一般式 (I) で表わされるアニリン化合物又はその薬理上許容される塩は、強力なEP2アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を示し、更に、組織移行性、バイオアベイラビリティ (bioavailability; BA)、薬効発現の早さ、薬効の持続性、溶解性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質も併せ持つことより、本発明により、呼吸器疾患 (例えば、喘息、COPD、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、嚢胞性線維症、肺性高血圧症等) の治

療薬及び／又は予防薬として優れた性質を有する新規な化合物を提供することができた。更に、本発明の一般式（１）で表される化合物は、EP2アゴニスト作用が有用と思われる疾患（例えば、骨疾患、胃潰瘍、高血圧、緑内障等）の治療薬及び／又は予防薬としても有用である。

発明を実施するための形態

[0010] 前記一般式（I）で示される化合物において、各置換基の示す「 C_1-C_6 アルキル基」や、各置換基における「 C_1-C_6 アルキル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_1-C_6 アルキル基」を意味し、そのような「 C_1-C_6 アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、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、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基又は1, 2, 2-トリメチルプロピル基等の直鎖若しくは分岐状の C_1-C_6 アルキル基が挙げられ、好ましくは、 C_1-C_4 アルキル基であり、更に好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基又は*tert*-ブチル基であり、特に好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル基又はブチル基である。

[0011] 各置換基の示す「 C_2-C_6 アルケニル基」や、各置換基における「 C_2-C_6 アルケニル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_2-C_6 アルケニル基」を意味し、そのような「 C_2-C_6 アルケニル基」としては、例えば、ビニル基、1-プロペニル基、2-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-メチル-1-プロペニル

基、2-メチル-1-プロペニル基、1-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、1-エチルビニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-メチル-1-ブテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、3-メチル-2-ブテニル基、1-メチル-3-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、3-メチル-3-ブテニル基、1-エチル-1-プロペニル基、1-エチル-2-プロペニル基、1, 1-ジメチル-2-プロペニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、1-メチル-1-ペンテニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、1-メチル-2-ペンテニル基、2-メチル-2-ペンテニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、4-メチル-2-ペンテニル基、1-メチル-3-ペンテニル基、2-メチル-3-ペンテニル基、3-メチル-3-ペンテニル基、4-メチル-3-ペンテニル基、1-メチル-4-ペンテニル基、2-メチル-4-ペンテニル基、3-メチル-4-ペンテニル基、4-メチル-4-ペンテニル基、1-エチル-1-ブテニル基、2-エチル-1-ブテニル基、1-エチル-2-ブテニル基、2-エチル-2-ブテニル基、1-エチル-3-ブテニル基、2-エチル-3-ブテニル基、1, 1-ジメチル-2-ブテニル基又は1, 1-ジメチル-3-ブテニル基等の直鎖若しくは分枝状の C_2-C_6 アルケニル基が挙げられ、好ましくは、 C_3-C_5 アルケニル基であり、更に好ましくは、1-プロペニル基、2-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-ブテニル基又は2-メチル-1-プロペニル基であり、特に好ましくは、1-プロペニル基、2-プロペニル基又は1-ブテニル基である。

[0012] 各置換基の示す「 C_2-C_6 アルキニル基」は、いずれも同一の意義を有する「 C_2-C_6 アルキニル基」を意味し、そのような「 C_2-C_6 アルキニル基」としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、

1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-メチル-2-プロピニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、4-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-メチル-2-ブチニル基、1-メチル-3-ブチニル基、2-メチル-3-ブチニル基、1-エチル-2-プロピニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、3-メチル-1-ペンチニル基、4-メチル-1-ペンチニル基、1-メチル-2-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基、1-メチル-3-ペンチニル基、2-メチル-3-ペンチニル基、1-メチル-4-ペンチニル基、2-メチル-4-ペンチニル基、3-メチル-4-ペンチニル基、3, 3-ジメチル-1-ブチニル基、1, 1-ジメチル-2-ブチニル基、1-エチル-2-ブチニル基、1, 1-ジメチル-3-ブチニル基、1, 2-ジメチル-3-ブチニル基、2, 2-ジメチル-3-ブチニル基、1-エチル-3-ブチニル基、2-エチル-3-ブチニル基、1-プロピル-2-プロピニル基、1-イソプロピル-2-プロピニル基又は1-エチル-1-メチル-2-プロピニル基等の直鎖若しくは分枝状の C_2-C_6 アルキニル基が挙げられ、好ましくは、 C_3-C_5 アルキニル基であり、更に好ましくは、2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基又は4-ペンチニル基であり、特に好ましくは、2-プロピニル基又は2-ブチニル基である。

[0013] 各置換基の示す「 C_3-C_8 シクロアルキル基」や、各置換基における「 C_3-C_8 シクロアルキル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_3-C_8 シクロアルキル基」を意味し、そのような「 C_3-C_8 シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基又はシクロオクチル基等の C_3-C_8 シクロアルキル基が挙げられ、好ましくは、 C_3-C_6 シクロアルキル基であり、更に好ましくは、シクロプロピル基、シクロブチル基又はシクロペンチル基であり、特に好ましくは、シクロプロピル基又はシクロブチル基である。

[0014] 各置換基の示す「 C_5-C_8 シクロアルケニル基」は、いずれも同一の意義を有する「 C_5-C_8 シクロアルケニル基」を意味し、そのような「 C_5-C_8 シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロペンテニル基、シクロペンテン-3-イル基、シクロヘキセニル基、シクロヘキセン-3-イル基、シクロヘキセン-4-イル基、シクロヘプテニル基、シクロヘプテン-3-イル基、シクロヘプテン-4-イル基、シクロヘプテン-5-イル基、シクロオクテニル基、シクロオクテン-3-イル基、シクロオクテン-4-イル基又はシクロオクテン-5-イル基等の C_5-C_8 シクロアルケニル基が挙げられ、好ましくは、 C_5-C_6 シクロアルケニル基であり、更に好ましくは、シクロペンテニル基、シクロペンテン-3-イル基又はシクロヘキセニル基であり、特に好ましくは、シクロペンテニル基又はシクロヘキセニル基である。

[0015] 各置換基の示す「 C_1-C_6 アルコキシ基」や、各置換基における「 C_1-C_6 アルコキシ基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_1-C_6 アルコキシ基」を意味し、そのような「 C_1-C_6 アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ基、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、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、*tert*-ペンチルオキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基又は1, 2, 2-トリメチルプロポキシ基等の直鎖若しくは分岐状の C_1-C_6 アルコキシ基が挙げられ、好ましくは、 C_1-C_4 アルコキシ

基であり、更に好ましくは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基又はイソプロポキシ基であり、特に好ましくは、メトキシ基である。

[0016] 各置換基の示す「 C_2-C_6 アルカノイル基」や、各置換基における「 C_2-C_6 アルカノイル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「 C_2-C_6 アルカノイル基」を意味し、そのような「 C_2-C_6 アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、2-メチルブタノイル基、3-メチルブタノイル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基、2-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、4-メチルペンタノイル基、2-エチルブタノイル基、2, 2-ジメチルブタノイル基、2, 3-ジメチルブタノイル基又は3, 3-ジメチルブタノイル基等の直鎖若しくは分岐状の C_2-C_6 アルカノイル基が挙げられ、好ましくは、 C_2-C_4 アルカノイル基であり、更に好ましくは、アセチル基、プロパノイル基又はブタノイル基である。

[0017] 置換基群 α における「 C_7-C_{12} アラルキル基」としては、例えば、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、ナフタレン-1-イルメチル基、ナフタレン-2-イルメチル基、1-(ナフタレン-1-イル)エチル基、2-(ナフタレン-1-イル)エチル基、1-(ナフタレン-2-イル)エチル基又は2-(ナフタレン-2-イル)エチル基等が挙げられ、好ましくは、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基又は1-メチル-2-フェニルエチル基であり、更に好ましくは、ベンジル基、1-フェニルエチル基又は2-フェニルエチル基であり、特に好ましくは、ベンジル基又は2-フェニルエチル基である。

[0018] 置換基群 α における「 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基」としては、例えば、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、1-フェニルプロピルオキシ基、2-フェニルプロピルオキシ基、3-フェニルプロピルオキシ基、フェニルブチルオキシ基、フェニルペンチル

オキシ基、フェニルヘキシルオキシ基、ナフタレン-1-イルメチルオキシ基、ナフタレン-2-イルメチルオキシ基、1-(ナフタレン-1-イル)エチルオキシ基、2-(ナフタレン-1-イル)エチルオキシ基、1-(ナフタレン-2-イル)エチルオキシ基又は2-(ナフタレン-2-イル)エチルオキシ基等等が挙げられ、好ましくは、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基又は1-メチル-2-フェニルエチルオキシ基であり、更に好ましくは、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基又は2-フェニルエチルオキシ基であり、特に好ましくは、ベンジルオキシ基又は2-フェニルエチルオキシ基である。

[0019] 各置換基の示す「アリアル基」や、各置換基における「アリアル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「アリアル基」を意味し、そのような「アリアル基」としては、例えば、フェニル基若しくはナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。

[0020] 各置換基の示す「ヘテロアリアル基」や、各置換基における「ヘテロアリアル基」部分は、いずれも同一の意義を有する「ヘテロアリアル基」を意味し、そのような「ヘテロアリアル基」としては、例えば、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、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、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、イソインドリル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、イソキノリル基又はキノリル基等が挙げられ、好ましくは、チエニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又はキノリル基であり、更に好ましくは、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基又はベンゾチエニル基であり、特に好ましくは、チエニル基又はピリジル基である。

[0021] 各置換基の示す「複素環基」は、いずれも同一の意義を有する「複素環基」を意味し、そのような「複素環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原

子よりなる群から選択される、1乃至4個のヘテロ原子（複数の場合、各々独立して）を環の構成元素に含んだ、部分不飽和又は完全飽和の単環式基又は2環式基を意味し、部分不飽和の複素環基としては、例えば、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル基、4, 5-ジヒドロオキサゾリル基、4, 5-ジヒドロチアゾリル基、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジニル基、5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-オキサジニル基又は5, 6-ジヒドロ-4H-1, 3-チアジニル基等が挙げられ、完全飽和の複素環基としては、例えば、ピロリジニル基、テトラヒドロフリル基、1, 3-ジオキサニル基、ピペリジニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1, 3-ジオキサニル基又は1, 4-ジオキサニル基等が挙げられる。各置換基の示す「複素環基」としては、好ましくは、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾリル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基又はチオモルホリニル基であり、更に好ましくは、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基又はモルホリニル基であり、特に好ましくは、ピロリジニル基又はピペリジニル基である。

[0022] 各置換基の示す「ハロゲノ基」は、いずれも同一の意義を有する「ハロゲノ基」を意味し、そのような「ハロゲノ基」としては、例えば、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基又はヨード基が挙げられ、好ましくは、フルオロ基、クロロ基又はブロモ基である。

[0023] 一般式 (I) において、 n は、2又は3の整数を示し、 R^4 は互いに同一でも異なってもよい。

n が、3のときは、 R^4 は C_1-C_6 アルキル基であり、 R^4 の置換する窒素原子は四級化される。

[0024] R^1 としては、好ましくは、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又は $t e r t$ -ブチル基であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である。

- [0025] R²としては、好ましくは、水素原子又はC₁–C₄アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子又はメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。
- [0026] R³としては、好ましくは、水素原子又はC₁–C₄アルキル基であり、更に好ましくは、水素原子又はメチル基であり、特に好ましくは、水素原子である。
- [0027] R⁴としては、好ましくは、水素原子、或いは、ハロゲン基、C₁–C₄アルコキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、C₁–C₄アルキルチオ基、C₁–C₄アルキルスルフィニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ- (C₁–C₄アルキル)アミノ基、C₂–C₄アルカノイルアミノ基、C₁–C₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、C₁–C₆アルキル基、C₃–C₅アルケニル基、C₃–C₅アルキニル基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₂–C₄アルカノイル基、ベンゾイル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルファモイル基、C₁–C₄アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又は完全飽和の複素環基であり、更に好ましくは、水素原子、或いは、フルオロ基、クロロ基、メトキシ基、シクロプロピル基、メトキシカルボニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、ジメチルアミノ基、C₂–C₄アルカノイルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁–C₄アルキル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロプロピル基、C₂–C₄アルカノイル基、ベンゾイル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノカルボニル基、フ

エニルカルバモイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基であり、更により好ましくは、水素原子、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ベンゾイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、メチルアミノカルボニル基、メトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基又はピペリジニル基であり、特に好ましくは、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、ブタノイル基、プロピルスルホニル基又はフェニル基である。

[0028] Zとしては、好ましくは、ハロゲノ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリアルカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリアル基であり、更に好ましくは、

[フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基] からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、[フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基] からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基であり、更により好ましくは、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン4-イル基であり、特に好ましくは、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基である。

[0029] 本発明の一般式 (I) で表わされる化合物に光学異性体、幾何異性体又は回転異性体が存在する場合、それらの異性体も本発明の範囲に含まれ、また、プロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0030] 本発明の一般式 (I) で表わされる化合物は、酸で処理することにより、容易に薬理上許容される酸付加塩に変換される。そのような塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリ

ン酸塩等の無機酸塩；又は酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0031] 本発明の一般式（I）で表わされる化合物は、R¹が水素原子である場合、塩基で処理することにより、容易に薬理上許容される塩基性塩に変換される。そのような塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩若しくはマグネシウム塩等の金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又はトリエチルアミン塩若しくはグアニジン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

[0032] 更に、本発明の一般式（I）で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩は、水和物若しくは溶媒和物として存在することができ、それらも本発明に包含される。

[0033] 本発明の一般式（I）で表される化合物において、好ましくは、

- (1) R¹が、水素原子又はC₁–C₄アルキル基である化合物、
- (2) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基である化合物
- (3) R¹が水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基である化合物、
- (4) R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はC₁–C₄アルキル基である化合物、
- (5) R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はメチル基である化合物、
- (6) R²及びR³が、ともに水素原子である化合物、
- (7) R⁴が、水素原子、或いは、ハロゲノ基、C₁–C₄アルコキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、C₁–C₄アルキルチオ基、C₁–C₄アルキルスルフィニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ-（C₁–C₄アルキル）アミノ基、C₂–C₄アルカノイルアミノ基、C₁–C₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリー-

ル基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、ベンゾイル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルファモイル基、 C_1-C_4 アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又は完全飽和の複素環基である化合物、

(8) R^4 が、水素原子、或いは、フルオロ基、クロロ基、メトキシ基、シクロプロピル基、メトキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、ジメチルアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロプロピル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、ベンゾイル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基である化合物、

(9) R^4 が、水素原子、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ベンゾイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、メチルアミノカルボニル基、メトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基又はピペリジニル基である化合物、

(10) R^4 が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2

、2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、ブタノイル基、プロピルホルホン基又はフェニル基である化合物、

(11) Zが、ハロゲン基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリアルカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲン C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリアル基である化合物、

(12) Zが、[フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基] からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、[フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニ

ルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基] からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基である化合物、

(13) Zが、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン4-イル基である化合物、

(14) Zが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基である化合物である。

[0034] また、上記の(1)-(3)、(4)-(6)、(7)-(10)、(11)-(14)の群においては、番号が大きくなるに従って、より好ましい化合物を示し、R¹を群(1)-(3)から、R²及びR³を群(4)-(6)から、R⁴を群(7)-(10)から、Zを群(11)-(14)から任意に選択し、また、これらを任意に組み合わせて得られた化合物も好ましい化合物である。

そのような化合物は、

(15) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

R⁴が、水素原子、或いは、ハロゲノ基、C₁-C₄アルコキシ基、C₃-C₆シクロアルキル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、C₁-C₄アルキルチオ基、C₁-C₄アルキルスルフィニル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、C₁-C₄アルキルアミノ基、ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ基、C₂-C₄アルカノイルアミノ基、C₁-C₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリール

基、ヘテロアリーール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、ベンゾイル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルファモイル基、 C_1-C_4 アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又は完全飽和の複素環基であり、

Zが、ハロゲノ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリーールカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジー (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリーールアミノ基、アリーール基、ヘテロアリーール基、アリーールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジー (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリーールアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリーール基、ヘテロアリーール基、アリーールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリーール基である化合物、

(16) R^1 が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

R⁴が、水素原子、或いは、フルオロ基、クロロ基、メトキシ基、シクロプロピル基、メトキシカルボニル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、ジメチルアミノ基、C₂-C₄アルカノイルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロプロピル基、C₂-C₄アルカノイル基、ベンゾイル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、C₁-C₄アルキルアミノスルホニル基、C₁-C₄アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基であり、

Zが、[フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基]からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、[フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基]からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基である化合物、

(17) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、

R²及びR³が、ともに水素原子であり、

R⁴が、水素原子、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチ

ル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ベンゾイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、メチルアミノカルボニル基、メトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基又はピペリジニル基であり、

Zが、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン-4-イル基である化合物、或いは、

(18) R¹が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、R²及びR³が、ともに水素原子であり、

R⁴が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、ブタノイル基、プロピルスルホニル基又はフェニル基であり、

Zが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基である化合物である。

(19) アニリン化合物として、好ましくは、

{6- [(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ} 酢酸、

[6- ({4- [メチル (プロピルスルホニル) アミノ] ベンジル} (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

{6- [(4-ジフェニルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ} 酢酸、

[6- ({4- [ジエチル (メチル) アンモニオ] ベンジル} (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] アセテート、

[6- ({4- [ブチリル (メチル) アミノ] ベンジル} (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- ({4- [ベンジル (メチル) アミノ] ベンジル} (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- ({4- [ブチル (メチル) アミノ] ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

(6- { [4- (フェニルアミノ) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル} ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、又は

[6- ({4- [ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

である化合物等が挙げられる。

[0035] なお、本発明は、

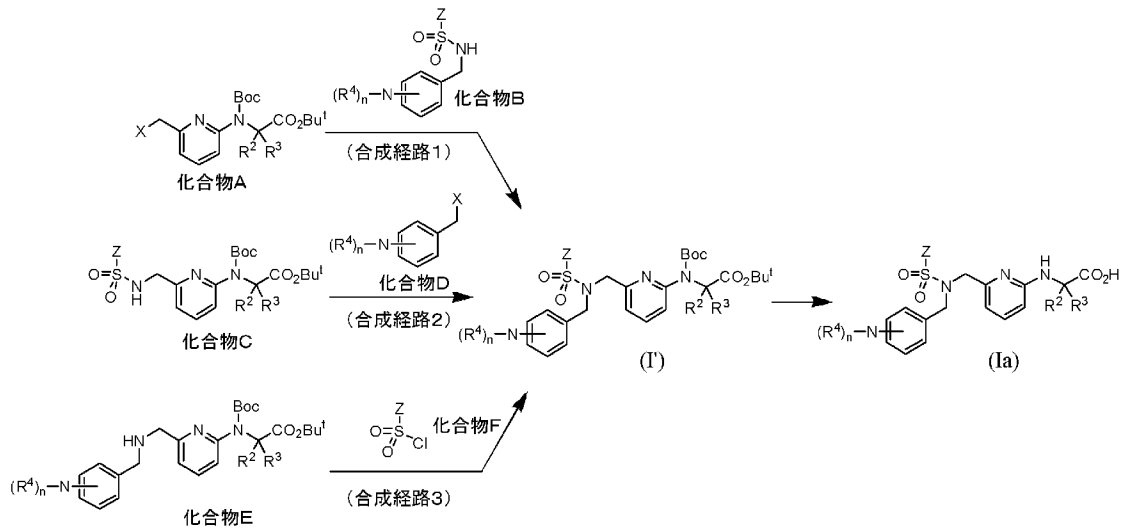
(20) 上記の一般式 (I) で表される化合物、(1) ~ (19) のいずれか1項に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物、及び

(21) 呼吸器疾患の予防又は治療のための(20)に記載の医薬組成物も提供する。

[0036] 本発明の化合物の代表的な製造方法を以下に示す。尚、本発明化合物の個々の具体的な製造方法については、後述の実施例で詳細に説明する。

[0037]

[化2]



[式中、R²、R³、R⁴、Z及びnは、前記と同意義を示し、Xは、ヒドロキシ基、クロロ基、ブromo基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を示し、Bu^tはtert-ブチル基を示す。]

[0038] 合成経路1乃至3：化合物Aと化合物B、又は、化合物Cと化合物D、或いは、化合物Eと化合物Fとを、有機溶媒中、縮合剤又は塩基存在下でそれぞれ反応させることにより、本発明化合物の前駆体である化合物(I')を得ることができる。

R¹が水素原子である本発明の化合物(Ia)は、前駆体化合物(I')のBoc基及びBu^t基を酸処理による脱保護により得ることができる。

置換基R⁴及び／又は置換基Z上の置換基は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、脱水反応、脱保護反応、アセチル化、加水分解、カップリング反応、環化反応及び／又はそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、基本骨格に所望の置換基を導入してもよい。

本発明化合物の合成中間体の製造方法については、後述の実施例で詳述す

る。

[0039] 各反応において生成した目的化合物は、常法に従って反応混合物から得ることができる。例えば、反応混合物を適宜中和し、また、不溶物が存在する場合には、濾過により除去した後、水と混和しない酢酸エチル等の有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸マグネシウム又は無水硫酸ナトリウム等の乾燥剤で乾燥後、溶媒を留去することによって得られる。

得られた目的化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶；再沈殿；又は通常有機化合物の分離精製に慣用されている方法（例えば、シリカゲル、アルミナ等の担体を使用した吸着カラムクロマトグラフィー法；イオン交換クロマトグラフィー法；又はシリカゲル若しくはアルキル化シリカゲルによる順相・逆相カラムクロマトグラフィー法（好適には、高速液体クロマトグラフィー）である。）を適宜組み合わせ、分離、精製することができる。

[0040] 本発明の一般式（I）で表される化合物は、必要に応じて、常法に従って薬理上許容される塩に変換できるが、反応混合物から直接塩として分離することもできる。

[0041] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩を医薬として使用する場合には、それ自体（原末のままで）投与することができ、或いは適宜の薬理的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合して製造される、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、座剤、軟膏剤、ローション、吸入剤又は注射剤等の形態で、経口、又は非経口（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経気道投与、皮内投与又は皮下投与等）で投与することができる。

これ等の製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤又は希釈剤等の添加剤を使用して、周知の方法で製造される。

[0042] 賦形剤は、例えば、有機系賦形剤又は無機系賦形剤が挙げられる。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプ

ン若しくはデキストリン等のデンプン誘導体；結晶セルロース等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又はプルラン等が挙げられる。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸；又は硫酸カルシウム等の硫酸塩等が挙げられる。

[0043] 滑沢剤は、例えば、ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等のステアリン酸金属塩；タルク；コロイドシリカ；ビーズワックス若しくはゲイロウ等のワックス類；硼酸；アジピン酸；硫酸ナトリウム等の硫酸塩；グリコール；フマル酸；安息香酸ナトリウム；D、L-ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム；無水珪酸若しくは珪酸水和物等の珪酸類；又は上記の賦形剤におけるデンプン誘導体等が挙げられる。

[0044] 結合剤は、例えば、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、ポリビニルピロリドン、マクロゴール又は上記の賦形剤で示された化合物等が挙げられる。

[0045] 崩壊剤は、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム若しくは内部架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム等のセルロース誘導体；架橋ポリビニルピロリドン；又はカルボキシメチルスターチ若しくはカルボキシメチルスターチナトリウム等の化学修飾されたデンプン若しくはセルロース誘導体が挙げられる。

[0046] 乳化剤は、例えば、ベントナイト若しくはビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；又はポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

[0047] 安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾール等のフェノール類；チメロサール；無水酢酸

; 又はソルビン酸が挙げられる。

[0048] 矯味矯臭剤は、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパラテーム等の甘味料; クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸等の酸味料; 又はメントール、レモンエキス若しくはオレンジエキス等の香料等が挙げられる。

[0049] 希釈剤は、通常希釈剤として使用される化合物であり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ショ糖、硫酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン又はこれらの混合物等が挙げられる。

[0050] 本発明の一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩の投与量は、患者の症状、年齢、体重等の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.001mg/Kg (好ましくは0.01mg/Kg)、上限20mg/Kg (好ましくは10mg/Kg) を、非経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.0001mg/Kg (好ましくは0.0005mg/Kg)、上限10mg/Kg (好ましくは5mg/Kg) を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

実施例

[0051] 以下に実施例、参考例、及び試験例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。尚、実施例におけるR_f値は、薄層クロマトグラフィー (メルク社製、TLCプレートシリカゲル60F₂₅₄ (商品名)) を用いて測定した値であり、括弧内の記載は展開溶媒 (容量比) を表す。

[0052] [実施例1]

{6-[(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ} 酢酸

[0053] 1-(a) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル]ピリジン-2

ーイル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル

参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6 - [(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 tert-ブチル 2.02 g (4.22 mmol) のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液に、4-メチルアミノベンジルアルコール (Organic Letters, 9, 671 (2007) 参照) 1.30 g (9.48 mmol)、トリー n-ブチルホスフィン 3.4 ml (14 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 2.35 g (13.6 mmol) を加え、室温で 8.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 → 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。次いで、得られた粗体を逆相 C18 カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; アセトニトリル: 水 = 1:1 → 1:0 (V/V)) にて精製することにより、標記化合物 1.83 g を微黄色泡状物として得た。(収率 73%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 598 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.93 (dd, J = 2.3, 0.6 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.1, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.1, 4.9, 0.6 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52-6.45 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.73 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

[0054] 1 - (b) : {6 - [(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ} 酢酸

実施例 1 - (a) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6 - [(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル]

ル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 *tert*-ブチル 100 mg (0.167 mmol) の塩化メチレン 3.4 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1,4-ジオキサン溶液 1.7 ml (6.8 mmol) を加え、室温で 8 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 5.0 に調整した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物 55 mg を微褐色固体として得た。(収率 74%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 442 ($M^{++} + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.78 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 8.70 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.99 (ddd, $J = 8.0, 2.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.0, 4.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.3, 7.0$ Hz, 1H), 7.00–6.95 (m, 2H), 6.62 (brs, 0.9H), 6.48–6.43 (m, 2H), 6.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.65 (brs, 0.5H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。

Rf 値 : 0.51 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0055] [実施例 2]

[6-([4-[メチル(プロピルスルホニル)アミノ]ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

[0056] 2-(a) : [*tert*-ブトキシカルボニル [6-([4-[メチル(プロピルスルホニル)アミノ]ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル]アミノ]酢酸 *tert*-ブチル

実施例 1-(a) で得られた (*tert*-ブトキシカルボニル [6-[(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル]アミノ)酢酸 *tert*-ブチル 151 mg (0.253 mmol) の塩化メチレン 1 ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 70 μ l (0.50 mmol) 及び 1-プロパンスルホニルクロリド 34 μ l (0.30 mmol) を加え、室温で 2 時間攪拌した。さらに、トリエチ

ルアミン70 μ l (0.50 mmol) 及び1-プロパンスルホニルクロリド34 μ l (0.30 mmol) を追加し、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水1 ml 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液0.5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 \rightarrow 1:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物163 mg を微褐色泡状物として得た。(収率92%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 704 ($M^{++}1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.94–8.90 (m, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.86 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.36–7.21 (m, 5H), 6.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 2.99–2.91 (m, 2H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.04 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0057] 2-(b) : [6-(4-[メチル(プロピルスルホニル)アミノ]ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

実施例2-(a) で得られた {tert-ブトキシカルボニル [6-(4-[メチル(プロピルスルホニル)アミノ]ベンジル)(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル]アミノ} 酢酸 tert-ブチル160 mg (0.227 mmol) の塩化メチレン2.3 ml 溶液に、4規定の塩化水素/1,4-ジオキサン溶液2.3 ml (9.2 mmol) を加え、室温で7時間静置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び1規定塩酸でpH 4.6に調整した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物107 mg を淡青灰色固体として得た。(収率86%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 548 ($M^{++}1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.80 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.37–7.34 (m, 2H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 7.1$ Hz, 1H), 6.75–6.66 (m, 1H), 6.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.10–3.05 (m, 2H), 1.71–1.63 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

Rf 値 : 0.66 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0058] [実施例 3]

[6-[(4-ジフェニルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

[0059] 3-(a) : (tert-ブトキシカルボニル [6-[(4-ジフェニルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル

4-ジフェニルアミノベンジルアルコール (US 2003/87127号 公報参照) 106 mg (0.385 mmol) のテトラヒドロフラン 1.6 ml 溶液に、参考例 1-(f) と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6-[(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 158 mg (0.330 mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン 0.25 ml (1.0 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 170 mg (0.987 mmol) を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 0 → 3 : 2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 166 mg を微黄色泡状物として得た。(収率 68%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 736 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.94–8.92 (m, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.91–7.86 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 8.1, 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.29–6.90 (m, 14H), 6.90 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.40 (s, 9H)。

[0060] 3 – (b) : {6 – [(4 – ジフェニルアミノベンジル) (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン – 2 – イルアミノ} 酢酸

実施例 3 – (a) で得られた (*tert* – ブトキシカルボニル {6 – [(4 – ジフェニルアミノベンジル) (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン – 2 – イル} アミノ) 酢酸 *tert* – ブチル 160 mg (0.218 mmol) のテトラヒドロフラン 1.4 ml 溶液に、水 1 ml 及び濃塩酸 0.25 ml を加え、65 °C で 4 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 6.8 に調整した。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、減圧濃縮した。残渣に *tert* – ブチルメチルエーテル及びジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 79 mg を淡褐色固体として得た。(収率 63%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 580 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 8.81 (dd, $J = 2.4, 0.6$ Hz, 1H), 8.73 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.10–8.06 (m, 1H), 7.50 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.6$ Hz, 1H), 7.32–7.27 (m, 4H), 7.23 (dd, $J = 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 2H), 7.05–7.01 (m, 2H), 6.99–6.94 (m, 4H), 6.91–6.87 (m, 2H), 6.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.24 (brs, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.48 (brs, 2H)。

Rf 値 : 0.77 (*n* – ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0061] [実施例 4]

[6 - ([4 - [ジエチル (メチル) アンモニオ] ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] アセテート 塩酸塩

[0062] 4 - (a) : 4 - ([6 - [tert-ブトキシカルボニル (2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル) アミノ] ピリジン-2-イルメチル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) -N, N-ジエチル-N-メチルベンゼンアミニウム トリフレート

参考例2で得られたN, N-ジエチル-4-ヒドロキシメチル-N-メチルベンゼンアミニウム トリフレート163mg (0.474mmol)のテトラヒドロフラン1.9ml溶液に、参考例1-(f)と同様の方法で得られた(tert-ブトキシカルボニル [6 - [(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸tert-ブチル190mg (0.397mmol)、トリーn-ブチルホスフィン0.35ml (1.4mmol)及びN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド239mg (1.39mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; クロロホルム:メタノール:トリエチルアミン=90:10:1(V/V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物135mgを微黄色泡状物として得た。(収率42%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 654 (M⁺)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.96 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.69-7.50 (m, 5H), 7.45-7.38 (m, 2H), 6.92 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.00-3.68 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (s, 9H), 0.93 (t, J = 7.1 Hz, 6H)。

[0063] 4 - (b) : [6 - ([4 - [ジエチル (メチル) アンモニオ] ベンジル]

(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] アセテート 塩酸塩

実施例4-(a)で得られた4-([6-[tert-ブトキシカルボニル(2-tert-ブトキシ-2-オキソエチル)アミノ]ピリジン-2-イルメチル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル)-N,N-ジエチル-N-メチルベンゼンアミニウム トリフレート43mg(0.53mmol)のテトラヒドロフラン0.2ml溶液に、濃塩酸50 μ lを加え、65 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相C18カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;アセトニトリル:水=1:20 \rightarrow 3:7(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧乾燥することにより、標記化合物15mgを黄色油状物として得た。(3塩酸塩として収率46%)

マスペクトル(FAB, m/z): 498(M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(DMSO-d₆, δ ppm): 8.93-8.92(m, 1H), 8.79(dd, J=4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.21(ddd, J=8.1, 2.3, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.69(m, 2H), 7.58(ddd, J=8.1, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.15(dd, J=8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.23(d, J=7.2 Hz, 1H), 6.19(d, J=8.3 Hz, 1H), 5.71(t, J=3.9 Hz, 1H), 4.64(s, 2H), 4.23(s, 2H), 4.02-3.92(m, 2H), 3.82-3.72(m, 2H), 3.44(s, 3H), 3.17(d, J=3.9 Hz, 2H), 0.96(t, J=7.2 Hz, 6H)。

Rf値: 0.07(n-ブタノール:酢酸:水=3:1:1)。

[0064] [実施例5]

[6-([4-[ブチリル(メチル)アミノ]ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

[0065] 5-(a): [tert-ブトキシカルボニル[6-([4-[ブチリル(メチル)アミノ]ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル]アミノ]酢酸tert-ブチル

実施例1-(a)で得られた(tert-ブトキシカルボニル[6-[(

4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ} 酢酸 *tert*-ブチル 150 mg (0.251 mmol) の塩化メチレン 1.3 ml 溶液に、氷冷下でトリエチルアミン 70 μ l (0.50 mmol) 及びブチリルクロリド 31 μ l (0.30 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水 1 ml 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 \rightarrow 1:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 166 mg を白色泡状物として得た。(収率 9%)

マスペクトル (FAB, m/z): 668 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm): 8.95-8.93 (m, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.11-7.05 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

[0066] 5-(b): [6-([4-[ブチリル(メチル)アミノ]ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

実施例 5-(a) で得られた [*tert*-ブトキシカルボニル [6-([4-[ブチリル(メチル)アミノ]ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル]アミノ} 酢酸 *tert*-ブチル 162 mg (0.243 mmol) の塩化メチレン 4.8 ml 溶液に、4規定の塩化水素/1, 4-ジオキサン溶液 2.4 ml (9.6 mmol) を加え、室温で7時間攪拌置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び1規定塩酸で pH 4

5に調整した。酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮することにより、標記化合物123mgを微褐色泡状物として得た。(収率99%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 512 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.83 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.72 (dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz, 1H), 8.06–8.02 (m, 1H), 7.48 (ddd, $J = 8.1, 4.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24–7.19 (m, 3H), 6.76 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.71 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.95 (brs, 2H), 1.50–1.41 (m, 2H), 0.77 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H)。

Rf値 : 0.65 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0067] [実施例6]

[6-(4-[ベンジル(メチル)アミノ]ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

[0068] 6-(a) : [6-(4-[ベンジル(メチル)アミノ]ベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル]tert-ブトキシカルボニルアミノ]酢酸tert-ブチル

実施例1-(a)で得られた(tert-ブトキシカルボニル{6-[4-メチルアミノベンジル](ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル}アミノ)酢酸tert-ブチル200mg(0.335mmol)のアセトニトリル1.7ml溶液に、炭酸カリウム93mg(0.67mmol)及びベンジルブロミド48 μ l(0.40mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1 \rightarrow 1:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物156mgを黄色泡状物として得た。(収率68%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 688 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.93 (dd, $J = 2.3, 0.6$ Hz, 1H), 8.67 (dd, $J = 4.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J = 8.1, 2.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.36–7.16 (m, 6H), 7.06–6.98 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.65–6.58 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)。

[0069] 6 – (b) : [6 – ({4 – [ベンジル (メチル) アミノ] ベンジル} (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン – 2 – イルアミノ] 酢酸

実施例 6 – (a) で得られた { [6 – ({4 – [ベンジル (メチル) アミノ] ベンジル} (ピリジン – 3 – イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン – 2 – イル] *tert* – ブトキシカルボニルアミノ} 酢酸 *tert* – ブチル 150 mg (0.218 mmol) の塩化メチレン 4.4 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1, 4 – ジオキサン溶液 2.2 ml (8.8 mmol) を加え、室温で 12 時間攪拌置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 4.6 に調整した。析出した固体を濾取し、減圧乾燥することにより、標記化合物 111 mg を淡橙色固体として得た。(収率 96%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 532 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 8.77 (dd, $J = 2.4, 0.7$ Hz, 1H), 8.69 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (ddd, $J = 8.1, 2.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 2H), 7.26–7.17 (m, 4H), 7.06–7.02 (m, 2H), 6.71–6.62 (m, 3H), 6.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.68 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H)。

Rf 値 : 0.69 (n – ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0070] [実施例 7]

[6-({4-[ブチル(メチル)アミノ]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

[0071] 7-(a) : (tert-ブトキシカルボニル [6-({4-[ブチル(メチル)アミノ]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル]アミノ)酢酸 tert-ブチル

4-[ブチル(メチル)アミノ]ベンジルアルコール (Farmaco, 44, 1167 (1989) 参照) 1. 10 g (5.67 mmol)、参考例3と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル}アミノ)酢酸 tert-ブチル 2. 68 g (5.60 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 1.50 g (8.71 mmol) のテトラヒドロフラン 60 ml 溶液に、トリ-n-ブチルホスフィン 2.7 ml (11 mmol) を、室温で15分間かけて滴下し、同温度で18.5時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 2.47 g を微黄色油状物として得た。(収率68%)

マススペクトル (CI, m/z) : 654 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.61-8.57 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.6, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 7.7 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.48-1.22 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0072] 7-(b) : [6-({4-[ブチル(メチル)アミノ]ベンジル} (ピリ

ジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

実施例7-(a) で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6- ([4- [ブチル (メチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 2.47 g (3.78 mmol) の塩化メチレン 20 ml 溶液に、4 規定の塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 20 ml (80 mmol) を加え、室温で 28.5 時間攪拌置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水 20 ml を加え、2 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 1 規定塩酸で pH 5.1 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 1.64 g を黄色泡状物として得た。(収率 87%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 498 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.56 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.01-6.96 (m, 2H), 6.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.83 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

Rf 値 : 0.56 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0073] [実施例 8]

(6- ([4- (フェニルアミノ) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸

[0074] 8-(a) : ([6- [(4-プロモベンジル) (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] tert-ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert-ブチル

参考例 3 と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6-

[(ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} アミノ) 酢酸 *tert*-ブチル 1.44 g (3.01 mmol) のアセトニトリル 10 ml 溶液に、4-ブロモベンジルブロミド 787 mg (3.15 mmol) 及び炭酸カリウム 830 mg (6.01 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を水 60 ml に加え、トルエンで抽出した。有機層を水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; *n*-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 → 2 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 1.77 g を微黄色油状物として得た。(収率 91%)

マスペクトル (CI, *m/z*) : 647 ($M^{++} + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.59 (ddd, $J = 4.6, 1.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.83-7.74 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.48-7.32 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0075] 8-(b) : [*tert*-ブトキシカルボニル (6- [[4-(フェニルアミノ) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル) アミノ] 酢酸 *tert*-ブチル

実施例 8-(a) で得られた ([6- [(4-ブロモベンジル) (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} *tert*-ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 *tert*-ブチル 389 mg (0.601 mmol) のトルエン 1.0 ml 溶液に、アニリン 66 μ l (0.73 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム 28 mg (0.031 mmol)、*o*-ビフェニルジ-*tert*-ブチルホスフィン 36 mg (0.12 mmol) 及びナトリウム *tert*-ブトキシド 81 mg (0.84 mmol) を加え、80°C で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液 20 ml 及び水 20 ml を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネ

シウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン：酢酸エチル＝3：1→2：1（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物302mgを淡黄色泡状物として得た。（収率76%）

マススペクトル（FAB, m/z）：660（M++1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.61（ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H）, 7.83（ddd, J = 7.8, 1.5, 1.0 Hz, 1H）, 7.78（ddd, J = 7.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H）, 7.64（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.46（dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H）, 7.39（ddd, J = 7.4, 4.7, 1.5 Hz, 1H）, 7.30-7.22（m, 3H）, 7.13-7.07（m, 2H）, 7.05-7.00（m, 2H）, 6.97-6.87（m, 4H）, 5.68（s, 1H）, 4.62（s, 2H）, 4.49（s, 2H）, 4.46（s, 2H）, 1.52（s, 9H）, 1.43（s, 9H）。

[0076] 8-(c) : (6-[4-(フェニルアミノ)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ)酢酸

実施例8-(b)で得られた[tert-ブトキシカルボニル(6-[4-(フェニルアミノ)ベンジル](ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル297mg（0.450mmol）に、4規定の塩化水素/1,4-ジオキサン溶液2.5ml（10mmol）を加え、室温で16時間攪拌置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に水20mlを加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び1規定塩酸でpH5.8に調整した。析出した固体を濾取し、tert-ブチルメチルエーテル4ml中で、2時間攪拌した。析出固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物181mgを微黄色固体として得た。（収率80%）

マススペクトル（FAB, m/z）：504（M++1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：8.63（ddd, J = 4.8, 1.7, 0.7 Hz, 1H）, 8.14（s, 1H）, 7.95（ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H）, 7.82-7.77（m, 1H）, 7.57（ddd, J = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H）, 7.26-7.17（m, 3H）, 7.11-6.99（m, 4H）, 6.98-6.90（m, 2H）, 6.85-6.78（m, 1H）, 6.71-6.59（m,

1H), 6.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.78 (d, J = 4.6 Hz, 2H)。

Rf 値 : 0.65 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0077] [実施例 9]

[6-({4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イルアミノ]酢酸

[0078] 9-(a) : (tert-ブトキシカルボニル [6-({4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンジル} (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル]アミノ)酢酸 tert-ブチル

参考例 3 と同様の方法で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6-((ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル)ピリジン-2-イル]アミノ)酢酸 tert-ブチル 672 mg (1.40 mmol) のテトラヒドロフラン 14 ml 溶液に、参考例 4-(c) で得られた 4-[ブチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンジルアルコール 367 mg (1.40 mmol)、トリー n-ブチルホスフィン 0.88 ml (3.5 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 363 mg (2.11 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 → 7 : 3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 468 mg を褐色油状物として得た。(収率 53%)

マススペクトル (CI, m/z) : 722 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.60-8.57 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.2, 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H)

, 6.62–6.55 (m, 2H), 4.61–4.54 (m, 2H), 4.49–4.46 (m, 4H), 3.81 (q, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.37–3.30 (m, 2H), 1.62–1.48 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.42–1.29 (m, 2H), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[0079] 9 – (b) : [6 – ([4 – [ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸

実施例 9 – (a) で得られた (tert-ブトキシカルボニル [6 – ([4 – [ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル 252 mg (0.396 mmol) の塩化メチレン 4.0 ml 溶液に、トリフルオロ酢酸 4.0 ml (52 mmol) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水 10 ml を加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液及び 0.1 規定塩酸で pH 4.4 に調整した。析出固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 165 mg を淡褐色固体として得た。(収率 74%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 566 ($M^{++} + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.65–8.58 (m, 1H), 7.93 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.80–7.74 (m, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.7, 4.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.09–7.00 (m, 2H), 6.77–6.59 (m, 3H), 6.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.25–4.03 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 3.37–3.29 (m, 2H), 1.56–1.40 (m, 2H), 1.37–1.22 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

Rf 値 : 0.69 (n-ブタノール : 酢酸 : 水 = 3 : 1 : 1)。

[0080] 実施例に用いた化合物は以下のようにして合成した。

[0081] [参考例 1]

(tert-ブトキシカルボニル [6 – ([ピリジン-3-イルスルホニル] アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル

[0082] 1-(a) : [tert-ブトキシカルボニル(6-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル

水素化ナトリウム(鋳物油55%分散物)15.7g(0.360mol)のN,N-ジメチルホルムアミド362ml溶液に、6-tert-ブトキシカルボニルアミノピリジン-2-カルボン酸エチル(WO2006/074884号公報参照)81.2g(0.305mol)のN,N-ジメチルホルムアミド300ml溶液を、アルゴン雰囲気中、氷冷下で20分間かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。次いでブromo酢酸tert-ブチル54.0ml(0.366mol)を、氷冷下で10分間かけて滴下し、更に室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に塩化アンモニウム1.77g(33.0mmol)を水300mlに溶解した水溶液を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=9:1→4:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物108gを淡黄色油状物として得た。(収率93%)

マススペクトル(CI, m/z) : 381 (M⁺⁺1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, δ ppm) : 8.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 7.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0083] 1-(b) : [tert-ブトキシカルボニル(6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル

参考例1-(a)で得られた[tert-ブトキシカルボニル(6-エトキシカルボニルピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル98.8g(0.260mol)のエタノール195ml溶液に、塩化カルシウム34.6g(0.312mol)のエタノール195ml溶液を、氷冷下で20分間かけて滴下した。滴下終了後、3Mの水素化ホウ素ナトリウム/テ

トリエチレングリコールジメチルエーテル溶液 105 ml (0.315 mol) を、35°C以下で20分間かけて滴下し、更に室温で15分間攪拌した。反応終了後、反応溶液を、酢酸 17.8 ml の水 195 ml 水溶液に、氷冷下で10分間かけて滴下し、室温で1時間攪拌した。次いで水 315 ml を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1→3：2（V/V））に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 81.1 g を淡黄色油状物として得た。（収率 92%）

マススペクトル（CI, m/z）：339（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：7.74（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.63（dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H）, 6.93-6.98（m, 1H）, 4.68-4.65（m, 2H）, 4.54（s, 2H）, 3.39（t, J = 5.3 Hz, 1H）, 1.54（s, 9H）, 1.46（s, 9H）。

[0084] 1-(c) : [tert-ブトキシカルボニル（6-ホルミルピリジン-2-イル）アミノ]酢酸tert-ブチル

デスマーチン試薬 12.9 g (30.4 mmol) の塩化メチレン 130 ml 溶液に、参考例 1-(b) で得られた [tert-ブトキシカルボニル（6-ヒドロキシメチルピリジン-2-イル）アミノ]酢酸tert-ブチル 10.0 g (29.6 mmol) の塩化メチレン 50 ml 溶液を、アルゴン雰囲気中、氷冷下で20分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に0.1%チオ硫酸ナトリウム水溶液 305 ml を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を0.5規定の水酸化ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 9.61 g を微黄色油状物としてほぼ定量的に得た。

マススペクトル（EI, m/z）：336（M⁺）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ ppm）：9.82（s, 1H）, 8.11-7.99（m, 2

H), 7.68 (dd, $J = 6.6, 1.5$ Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0085] 1-(d) : [tert-ブトキシカルボニル(6-ヒドロキシミノメチルピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル

参考例1-(c)で得られた[tert-ブトキシカルボニル(6-ホルミルピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル2.88g(8.56mmol)のメタノール29ml溶液に、塩化ヒドロキシルアンモニウム0.650g(9.35mmol)及びピリジン3.5ml(43mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=3:2(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物2.76gを無色油状物として得た。(収率92%)

マススペクトル(EI, m/z) : 351 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル(CDCl_3 , δ ppm) : 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

[0086] 1-(e) : [(6-アミノメチルピリジン-2-イル)tert-ブトキシカルボニルアミノ]酢酸tert-ブチル

参考例1-(d)で得られた[tert-ブトキシカルボニル(6-ヒドロキシミノメチルピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル2.75g(7.83mmol)のエタノール49ml溶液に、10%パラジウム-活性炭素(50%含水)0.98gを加え、1気圧水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物2.48gを無色油状物として得た。(収率94%)
マススペクトル(CI, m/z) : 338 (M^{++1})。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0087] 1-(f) : (tert-ブトキシカルボニル [6-[(ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル] アミノ) 酢酸 tert-ブチル

3-ピリジルスルホニルクロリド 0.640 g (3.60 mmol) の塩化メチレン 14 ml 溶液に、参考例 1-(e) で得られた [(6-アミノメチルピリジン-2-イル) tert-ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert-ブチル 1.20 g (3.56 mmol) 及びトリエチルアミン 2.24 ml (16.2 mmol) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に 5% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 1.45 g を無色油状物として得た。(収率 85%)

マスマスペクトル (CI, m/z) : 479 ($M^{++} + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 9.06 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.71 (dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.2, 7.4$ Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

[0088] [参考例 2]

N,N-ジエチル-4-ヒドロキシメチル-N-メチルベンゼンアミニウムトリフレート

[0089] 4-ジエチルアミノベンジルアルコール (Journal of Mol

ecular Structure, 829, 202 (2007) 参照) 331 mg (1.85 mmol) の塩化メチレン 7.4 ml 溶液に、氷水冷下で、トリフルオロメタンスルホン酸メチル 0.20 ml (3.7 mmol) を加え、同温度で 15 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮することにより、標記化合物 646 mg を黄色油状物として定量的に得た。

マスペクトル (FAB, m/z) : 194 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO-d_6 , δ ppm) : 7.78–7.71 (m, 2H), 7.60–7.52 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.08–3.93 (m, 2H), 3.87–3.73 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

[0090] [参考例 3]

(tert-ブトキシカルボニル [6-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル]アミノ)酢酸 tert-ブチル

参考例 1-(e) で得られた [(6-アミノメチルピリジン-2-イル) tert-ブトキシカルボニルアミノ]酢酸 tert-ブチル 1.20 g (3.56 mmol) を使用し、3-ピリジルスルホニルクロリドの代わりに 2-ピリジルスルホニルクロリド 640 mg (3.60 mmol) を使用した以外は、参考例 1-(f) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.46 g を白色固体として得た。(収率 86%)

マスペクトル (APCI, m/z) : 479 (M^{++1})。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.56 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (ddd, $J = 7.8, 1.1, 0.9$ Hz, 1H), 7.84 (ddd, $J = 7.8, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 7.4, 0.5$ Hz, 1H), 5.86 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

[0091] [参考例 4]

4- [ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンジルアルコール

[0092] 4 - (a) : 4 - (N-ブチル-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド)安息香酸エチル

4 - (ブチルアミノ) 安息香酸エチル 4.43 g (20.0 mmol) の塩化メチレン 27 ml 溶液に、氷冷下で、トリエチルアミン 3.69 ml (26.5 mmol) を加え、次いで無水トリフルオロ酢酸 3.54 ml (25.3 mmol) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 6.37 g を無色油状物としてほぼ定量的に得た。

マススペクトル (CI, m/z) : 318 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.15-8.09 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0093] 4 - (b) : 4 - [ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] 安息香酸エチル

参考例 4 - (a) で得られた 4 - (N-ブチル-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) 安息香酸エチル 2.01 g (6.62 mmol) のテトラヒドロフラン 6.8 ml 溶液に、ボラン・ジメチルスルフィド錯体 1.88 ml (19.8 mmol) を加え、50°C で 5.5 時間攪拌した。反応終了後、メタノールを氷冷下で滴下し、次いで水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 49 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 760 mg を無色油状物として得た。(収率 38%)

マススペクトル (CI, m/z) : 304 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.97-7.89 (m, 2H), 6.78-6.70 (m,

2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.48–3.41 (m, 2H), 1.68–1.56 (m, 2H), 1.43–1.31 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0094] 4-(c) : 4-[ブチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]ベンジルアルコール

4-(b) で得られた 4-[ブチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ]安息香酸エチル 458 mg (1.51 mmol) のテトラヒドロフラン 6.6 ml 溶液に、1 M の水素化リチウムアルミニウム/テトラヒドロフラン溶液 2.51 ml (2.51 mmol) を、室温で滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応溶液に水 95 μ l、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 95 μ l、水 286 μ l を順次滴下し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮することにより、標記化合物 367 mg を無色油状物として得た。(収率 93%)

マスペクトル (CI, m/z) : 262 (M⁺⁺1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.28–7.22 (m, 2H), 6.80–6.72 (m, 2H), 4.58 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 3.42–3.35 (m, 2H), 1.66–1.56 (m, 2H), 1.43–1.29 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0095] [試験例 1]

EP2 受容体結合作用の測定

EP2 受容体結合作用の測定は、Abramovitz らの方法 (Biochimica et Biophysica Acta, 1483, 285 (2000)) に準じて行った。ヒト EP2 受容体を発現させた HEK293 細胞の膜画分 (ES-562-M、Euroscreen 社製) 10 μ g を懸濁させた緩衝液 (10 mM MES-KOH (pH 6.0)、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA) に、ジメチルスルホキシドに溶解した被験化合物および [³H] プロスタグランジン E₂ (NET-428、PerkinElmer 社製) (終濃度 10 nM) を加え、30°C で 60 分間インキ

ュベートした。セルハーベスター（M30R、Brandel社製）を使用して、膜画分をガラス繊維濾紙（GF/B、Whatman社製）に回収し、緩衝液（10mM MES-KOH（pH6.0）、10mM MgCl₂）で洗浄後に、液体シンチレーションアナライザー（2000CA、Packard社製）で放射活性を測定した。受容体に結合した [³H] プロスタグランジンE₂の50%を置換するのに必要な被験化合物の濃度（IC₅₀値）をEXSAS（バージョン7.1.6、アームシステックス社製）を用いて算出し、以下の式から阻害定数（K_i値）を求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([^3H] \text{プロスタグランジンE}_2 \text{濃度} / K_d))$$

解離定数（K_d値）はScatchard解析により算出した。

試験結果を表1に示す。

[0096] [表1]

被験化合物 実施例番号	EP2受容体結合作用 K _i 値（nM）
実施例7	10

[0097] 本試験において、本発明の化合物は、優れたEP2受容体結合作用を示した。

[0098] [試験例2]

EP2アゴニスト活性の測定

EP2アゴニスト活性の測定は、Wilsonらの方法（European Journal of Pharmacology, 501, 49（2004））に準じて行った。ヒトEP2受容体を発現させたHEK293細胞（ES-562-C、Euroscreen社製）を10%FBS含有のMEM培地で培養し、96穴プレートに2×10⁴個ずつ播種した。翌日、3-イソブチルー1-メチルキサンチン（終濃度500μM）を含む無血清MEM培地に交換して30分間培養した後に、ジメチルスルホキシドに溶解した被験化合物を加えて炭酸ガスインキュベーター中に静置した。30分後、

細胞内のcAMP量をcAMP Biotrak EIA System キット（GE ヘルスケアバイオサイエンス社製）で測定した。被験化合物濃度とcAMP量の非線形回帰により、cAMPを最大増加量の50%まで上昇させるのに必要な被験化合物の濃度（EC₅₀値）をEXSASを用いて算出した。

試験結果を表2に示す。

[0099] [表2]

被験化合物 実施例番号	EP2アゴニスト活性 EC ₅₀ 値 (nM)
実施例7	1.2

[0100] 本試験において、本発明の化合物は、優れたEP2アゴニスト活性を示した。

[0101] [試験例3]

モルモット摘出気管弛緩試験

モルモット（ハートレイ系雄、7～9週齢、日本エスエルシー社供給）から気管を摘出した。軟骨を含む環状の切片を作成し気管標本とした。インドメタシン3μMを添加したKrebs栄養液中に、気管標本を1.0gの負荷をかけて懸垂し、張力の変化をFDピックアップ（TB-611T、日本光電社製）を介して測定した。気管標本は37℃に保温し、95%酸素ガス及び5%炭酸ガスからなる混合気体を通気して安定化させた後に試験に使用した。電気刺激装置（SEN-3401、日本光電社製）で気管標本を刺激して収縮させ、収縮反応が安定した後にジメチルスルホキシドに溶解した被験化合物を添加して気管標本を弛緩させた。化合物添加前の収縮反応に対する抑制率を算出した。

試験結果を表3に示す。

[0102]

[表3]

被験化合物 実施例番号	収縮抑制率 (%)
実施例 1	95 (10 μ M)
実施例 2	86 (10 μ M)
実施例 4	81 (10 μ M)
実施例 5	92 (10 μ M)
実施例 6	94 (10 μ M)
実施例 7	84 (0.03 μ M)

(括弧内は被験化合物濃度を示す。)

[0103] 本試験において、本発明の化合物は、優れた気管収縮抑制作用を示した。

[0104] 製剤例

(製剤例 1) (ハードカプセル剤)

50 mg の粉末状の実施例 7 の化合物、128.7 mg の乳糖、70 mg のセルロース及び 1.3 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、60 メッシュのふるいを通した後、この粉末 250 mg を 3 号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0105] (製剤例 2) (錠剤)

50 mg の実施例 7 の化合物、124 mg の乳糖、25 mg のセルロース及び 1 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1 錠 200 mg の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

産業上の利用可能性

[0106] 本発明の一般式 (1) で表わされるアニリン化合物又はその薬理上許容される塩は、強力な EP2 アゴニスト作用に基づく優れた気管支拡張作用を示し、更に、組織移行性、バイオアベイラビリティ (bioavailability; BA)、薬効発現の早さ、薬効の持続性、溶解性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で、医薬品化合物として優れた性質も併せ持つことより、医薬として、好適には、呼吸器疾患 (例えば、喘息、COPD、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、嚢胞性

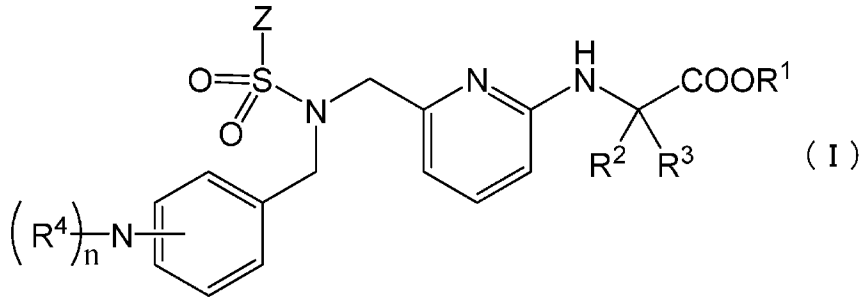
線維症、肺性高血圧症等)の治療及び／又は予防のための医薬として有用であり、更には、EP2アゴニスト作用が有用と思われる疾患(例えば、骨疾患、胃潰瘍、高血圧、緑内障等)の治療及び／又は予防のための医薬としても有用である。

請求の範囲

[請求項1]

一般式 (I) :

[化3]



[式中、

R¹は、水素原子、又は、ハロゲン基で置換されていてもよいC₁ - C₆アルキル基を示し、

R²及びR³は、各々独立して、水素原子又はC₁ - C₆アルキル基を示し、

R⁴は、水素原子、或いは、置換基群αから選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、C₁ - C₆アルキル基、C₂ - C₆アルケニル基、C₂ - C₆アルキニル基、C₃ - C₈シクロアルキル基、C₂ - C₆アルカノイル基、アリアルカルボニル基、ヘテロアリアルカルボニル基、C₁ - C₆アルキルスルホニル基、アリアルスルホニル基、ヘテロアリアルスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁ - C₆アルキルアミノスルホニル基、アリアルアミノスルホニル基、ヘテロアリアルアミノスルホニル基、アミノカルボニル基、C₁ - C₆アルキルアミノカルボニル基、アリアルアミノカルボニル基、ヘテロアリアルアミノカルボニル基、C₁ - C₆アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、ヘテロアリアルオキシカルボニル基、アリアル基、ヘテロアリアル基又は複素環基を示し、

nは、2又は3の整数を示し、R⁴は互いに同一でも異なってもよく、

n が、3のときは、 R^4 は C_1-C_6 アルキル基であり、

Z は、置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基又は複素環基を示し、

置換基群 α に含まれる置換基は、ヒドロキシ基、オキソ基、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_6 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_2-C_6 アルケニル基、 C_2-C_6 アルキニル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、 C_1-C_6 アルコキシ- C_1-C_6 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_3-C_8 シクロアルキル- C_1-C_6 アルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基、 C_2-C_6 アルカノイル基、 C_3-C_8 シクロアルキル- C_2-C_6 アルカノイル基、 C_2-C_6 アルカノイル- C_1-C_6 アルキル基、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基、カルボキシ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_6 アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロアリールチオ基、 C_1-C_6 アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリールスルフィニル基、 C_1-C_6 アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ヘテロアリールスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノスルホニル基、ヘテロアリールアミノスルホニル基、アミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、トリ- (C_1-C_6 アルキル) アンモニウム基 (3個のアルキル基のなかの2つが一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、 C_2-C_6 アルケニルアミノ基、 C_2-C_6 アルキニルアミ

ノ基、 C_3-C_8 シクロアルキルアミノ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、 C_1-C_6 アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基、ヘテロアリールスルホニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノスルホニルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノスルホニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノスルホニルアミノ基、ヘテロアリールアミノスルホニルアミノ基、 C_2-C_6 アルカノイルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、ヘテロアリールカルボニルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルキルアミノカルボニルアミノ基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) アミノカルボニルアミノ基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールアミノカルボニルアミノ基、ヘテロアリールアミノカルボニルアミノ基、 C_1-C_6 アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、ヘテロアリールオキシカルボニルアミノ基、カルバモイル基、 C_1-C_6 アルキルカルバモイル基、ジ- (C_1-C_6 アルキル) カルバモイル基 (2個のアルキル基が一緒になって4乃至8員環を形成してもよい)、アリールカルバモイル基、ヘテロアリールカルバモイル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基及び複素環基であり、

置換基群 α の置換基において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、複素環基部分を含む場合には、更に置換基群 α から選択される同一又は異なる1乃至3の置換基で置換されていてもよい。

]

で表されるアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2]

R^2 及び R^3 が、各々独立して、水素原子又は C_1-C_4 アルキル基を示す、請求項1に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩

。

[請求項3]

R⁴が、水素原子、或いは、ハロゲン基、C₁–C₄アルコキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、C₁–C₄アルキルチオ基、C₁–C₄アルキルスルフィニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ-（C₁–C₄アルキル）アミノ基、C₂–C₄アルカノイルアミノ基、C₁–C₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、C₁–C₆アルキル基、C₃–C₅アルケニル基、C₃–C₅アルキニル基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₂–C₄アルカノイル基、ベンゾイル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アミノスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルファモイル基、C₁–C₄アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又は完全飽和の複素環基を示す、請求項1又は2に記載のアニン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項4]

Zが、ハロゲン基、C₇–C₁₂アラルキル基、C₁–C₄アルコキシ基、C₇–C₁₂アラルキルオキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₅–C₆シクロアルケニル基、アリールカルボニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ-（C₁–C₄アルキル）アミノ基、アリールアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁–C₄アルキル基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₅–C₆シクロアルケニル基、C₃–C₅アルケニル基、C₃–C₅アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲン基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、C₁–C₄アルキル基、ハロゲンC₁–C₄アルキル基、C₇–C

C_{1-2} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリールアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示す、請求項1乃至3の何れかに記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項5]

R^4 が、水素原子、或いは、フルオロ基、クロロ基、メトキシ基、シクロプロピル基、メトキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、ジメチルアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロプロピル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、ベンゾイル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基を示す、請求項3に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項6]

R^4 が、水素原子、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ベンゾイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、メチルアミノカルボニル基、メトキシカ

ルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基又はピペリジニル基を示す、請求項3に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項7]

Zが、[フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基]からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁–C₄アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、[フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基]からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基を示す、請求項4に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項8]

R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

R⁴が、水素原子、或いは、ハロゲン基、C₁–C₄アルコキシ基、C₃–C₆シクロアルキル基、C₁–C₄アルコキシカルボニル基、C₁–C₄アルキルチオ基、C₁–C₄アルキルスルフィニル基、C₁–C₄アルキルスルホニル基、C₁–C₄アルキルアミノ基、ジ- (C₁–C₄アルキル) アミノ基、C₂–C₄アルカノイルアミノ基、C₁–C₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリール基、ヘテロアリール基及び完

全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい、 C_1-C_6 アルキル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_2-C_4 アルカノイル基、ベンゾイル基、 C_1-C_4 アルキルスルホニル基、フェニルスルホニル基、アミノスルホニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノスルホニル基、フェニルスルファモイル基、 C_1-C_4 アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基又は完全飽和の複素環基であり、

Zが、ハロゲノ基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、アリアルカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基、 C_3-C_5 アルケニル基、 C_3-C_5 アルキニル基、完全飽和の複素環基、或いは、ハロゲノ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基、 C_1-C_4 アルキル基、ハロゲノ C_1-C_4 アルキル基、 C_7-C_{12} アラルキル基、 C_7-C_{12} アラルキルオキシ基、 C_3-C_6 シクロアルキル基、 C_1-C_4 アルコキシ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニル基、 C_1-C_4 アルキルチオ基、 C_1-C_4 アルキルアミノ基、ジ- (C_1-C_4 アルキル) アミノ基、アリアルアミノ基、 C_2-C_4 アルカノイルアミノ基、 C_1-C_4 アルコキシカルボニルアミノ基、アリアル基、ヘテロアリアル基、アリアルオキシ基及び完全飽和の複素環基からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基又はヘテロアリアル基を示す、請求項1に記載のアニン化合物又はその

薬理上許容される塩。

[請求項9]

R¹が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基又はtert-ブチル基であり、

R²及びR³が、各々独立して、水素原子又はメチル基であり、

R⁴が、水素原子、或いは、フルオロ基、クロロ基、メトキシ基、シクロプロピル基、メトキシカルボニル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、ジメチルアミノ基、C₂-C₄アルカノイルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基、2-プロペニル基、2-プロピニル基、シクロプロピル基、C₂-C₄アルカノイル基、ベンゾイル基、C₁-C₄アルキルスルホニル基、C₁-C₄アルキルアミノスルホニル基、C₁-C₄アルキルアミノカルボニル基、フェニルカルバモイル基、C₁-C₄アルコキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、ピロリジニル基又はピペリジニル基であり、

Zが、[フルオロ基、クロロ基、ベンジル基、メトキシ基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、シクロペンテニル基、ベンゾイル基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、フェニル基、チエニル基、ピリジル基、フェノキシ基、ピロリジニル基及びピペリジニル基]からなる群より選択される基で置換されていてもよいC₁-C₄アルキル基、2-プロピニル基、2-ブチニル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンテニル基、[フルオロ基、クロロ基、シアノ基、ニトロ基、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、ベンジル基、ベンジルオキシ基、シクロプロピル基、メトキシ基、メトキシカルボニル基、メチルチオ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アニリノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、フェニル基、フェノキシ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基

及びピペリジニル基] からなる群より選択される基で置換されていてもよいフェニル基、チエニル基、ピラゾリル基、チアゾリル基又はピリジル基を示す、請求項 1 に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項10]

R^1 が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、

、

R^2 及び R^3 が、ともに水素原子であり、

R^4 が、水素原子、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、シクロプロピル基、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、ベンゾイル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、メチルアミノスルホニル基、メチルアミノカルボニル基、メトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、フェニル基又はピペリジニル基であり、

Zが、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、2-フェニルエチル基、シクロプロピル基、フェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、4-シアノフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、4-メトキシフェニル基、チオフェン-2-イル基、チオフェン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基又はピリジン-4-イル基を示す、請求項 1 に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項11]

R^1 が、水素原子、メチル基、エチル基又はイソプロピル基であり、

、

R^2 及び R^3 が、ともに水素原子であり、

R^4 が、水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、ベンジル基、ブタノイル基、ブ

ロピルスルホニル基又はフェニル基であり、

Zが、フェニル基、4-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基又はピリジン-3-イル基を示す、請求項1に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項12]

アニリン化合物が、

[6- [(4-メチルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- ([4- [メチル (プロピルスルホニル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- [(4-ジフェニルアミノベンジル) (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- ([4- [ジエチル (メチル) アンモニオ] ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] アセテート、

[6- ([4- [ブチリル (メチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- ([4- [ベンジル (メチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-3-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

[6- ([4- [ブチル (メチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリジン-2-イルアミノ] 酢酸、

(6- [[4- (フェニルアミノ) ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イルアミノ) 酢酸、又は

[6- ([4- [ブチル (2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] ベンジル] (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル) ピリ

ジン-2-イルアミノ] 酢酸である、請求項 1 に記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項13] 請求項 1 乃至 1 2 の何れかに記載のアニリン化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項14] 呼吸器疾患の予防又は治療のための請求項 1 3 に記載の医薬組成物。
。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D213/74(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D213/74, A61K31/444, A61P11/00, A61P11/06, A61P43/00

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 1996-2010
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2010 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2010

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.
A	JP 2006-519250 A (Pfizer Products Inc.), 24 August 2006 (24.08.2006), entire text & EP 1601351 A1 & WO 2004/078169 A1 & CA 2518193 A1 & NZ 541828 A & KR 2005-0105511 A & CN 1859903 A & PL 378748 A & CL 4122004 A & ZA 200506532 A & BR 200408061 A	1-14

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

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

Date of the actual completion of the international search 12 October, 2010 (12.10.10)	Date of mailing of the international search report 26 October, 2010 (26.10.10)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065649

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/015517 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 07 February 2008 (07.02.2008), entire text & JP 2009-544751 A & US 2008/0045545 A1 & US 2010/0105905 A1 & EP 2059507 A2 & CA 2659184 A1 & NO 20090738 A & UY 30511 A1 & AR 62122 A1 & CL 22072007 A1 & EC SP099071 A & AP 200904754 D & KR 2009-0023507 A & CN 101495452 A & EA 200970067 A1 & IL 196355 D	1-14
A	CAMERON, K. O., Discovery of CP-533536: An EP2 receptor selective prostaglandin E2 (PGE2) agonist that induces local bone formation, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(7), p. 2075-2078	1-14
A	JP 2009-502982 A (Merck Frost Canada Ltd.), 29 January 2009 (29.01.2009), entire text; particularly, examples 24, 25 & EP 1912957 A1 & WO 2007/014462 A1 & CA 2616608 A1	1-14
A	WO 1998/27053 A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 25 June 1998 (25.06.1998), entire text; particularly, example 22(3) & JP 3426252 B & US 6448290 B1 & US 2003/0060460 A1 & EP 947500 A1 & NO 992935 A & AU 5411598 A & HU 1536 A2 & CA 2274954 A1 & AU 733493 B2 & ZA 9711336 A & TW 523506 B & KR 2000-0057576 A & CN 1247529 A	1-14
A	JP 2007-186424 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 July 2007 (26.07.2007), entire text & WO 2005/072743 A1	1-14
A	JP 2007-515467 A (Asterand UK Ltd.), 14 June 2007 (14.06.2007), entire text & US 2005/0209336 A1 & US 2008/0045596 A1 & GB 329620 D & GB 329620 D0 & EP 1716113 A1 & WO 2005/061449 A1 & DE 602004019697 D & AT 423765 T & ES 2322765 T	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/065649

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 2009/113600 A1 (Ube Industries, Ltd.), 17 September 2009 (17.09.2009), entire text (Family: none)	1-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D213/74(2006.01)i, A61K31/444(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07D213/74, A61K31/444, A61P11/00, A61P11/06, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2010年
日本国実用新案登録公報	1996-2010年
日本国登録実用新案公報	1994-2010年

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

CAplus(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2006-519250 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 2006.08.24, 全文 & EP 1601351 A1 & WO 2004/078169 A1 & CA 2518193 A1 & NZ 541828 A & KR 2005-0105511 A & CN 1859903 A & PL 378748 A & CL 4122004 A & ZA 200506532 A & BR 200408061 A	1-14
A	WO 2008/015517 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.) 2008.02.07, 全文 & JP 2009-544751 A & US 2008/0045545 A1 & US 2010/0105905 A1 & EP 2059507 A2 & CA 2659184 A1 & NO 20090738 A & UY 30511 A1 & AR 62122 A1 & CL 22072007 A1 & EC SP099071 A & AP 200904754 D & KR	1-14

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.10.2010

国際調査報告の発送日

26.10.2010

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

早乙女 智美

4 P

3759

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
	2009-0023507 A & CN 101495452 A & EA 200970067 A1 & IL 196355 D	
A	CAMERON, K. O., Discovery of CP-533536: An EP2 receptor selective prostaglandin E2 (PGE2) agonist that induces local bone formation, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2009, 19(7), p. 2075-2078	1-14
A	JP 2009-502982 A (メルク フロスト カナダ リミテッド) 2009.01.29, 全文、特に、実施例 24, 25 & EP 1912957 A1 & WO 2007/014462 A1 & CA 2616608 A1	1-14
A	WO 1998/27053 A1 (小野薬品工業株式会社) 1998.06.25, 全文、特に、実施例 22 (3) & JP 3426252 B & US 6448290 B1 & US 2003/0060460 A1 & EP 947500 A1 & NO 992935 A & AU 5411598 A & HU 1536 A2 & CA 2274954 A1 & AU 733493 B2 & ZA 9711336 A & TW 523506 B & KR 2000-0057576 A & CN 1247529 A	1-14
A	JP 2007-186424 A (小野薬品工業株式会社) 2007.07.26, 全文 & WO 2005/072743 A1	1-14
A	JP 2007-515467 A (アステラランド ユーケイ リミテッド) 2007.06.14, 全文 & US 2005/0209336 A1 & US 2008/0045596 A1 & GB 329620 D & GB 329620 D0 & EP 1716113 A1 & WO 2005/061449 A1 & DE 602004019697 D & AT 423765 T & ES 2322765 T	1-14
P A	WO 2009/113600 A1 (宇部興産株式会社) 2009.09.17, 全文 (ファミリーなし)	1-14