

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4473698号
(P4473698)

(45) 発行日 平成22年6月2日(2010.6.2)

(24) 登録日 平成22年3月12日(2010.3.12)

(51) Int. Cl.

F I

C 0 7 D 213/30	(2006.01)	C O 7 D 213/30	C S P
A 6 1 K 31/4418	(2006.01)	A 6 1 K 31/4418	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4545	(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/455	(2006.01)	A 6 1 K 31/455	

請求項の数 12 (全 220 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-315517 (P2004-315517)
 (22) 出願日 平成16年10月29日(2004.10.29)
 (65) 公開番号 特開2006-16377 (P2006-16377A)
 (43) 公開日 平成18年1月19日(2006.1.19)
 審査請求日 平成17年7月5日(2005.7.5)
 (31) 優先権主張番号 特願2003-373776 (P2003-373776)
 (32) 優先日 平成15年10月31日(2003.10.31)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-30491 (P2004-30491)
 (32) 優先日 平成16年2月6日(2004.2.6)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2004-165977 (P2004-165977)
 (32) 優先日 平成16年6月3日(2004.6.3)
 (33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者 000002934
 武田薬品工業株式会社
 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
 (74) 代理人 100080791
 弁理士 高島 一
 (72) 発明者 大井 悟
 奈良県奈良市あやめ池南1丁目7-10-509
 (72) 発明者 前▲ざき▼ 博信
 大阪府豊中市本町5丁目6-7-206
 (72) 発明者 鈴木 伸宏
 大阪府箕面市箕面4丁目16-61
 審査官 榎本 佳予子

最終頁に続く

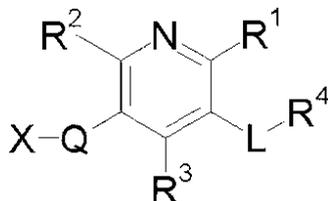
(54) 【発明の名称】 ピリジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式

【化1】



〔式中、

R¹およびR²は同一または異なって、(1) C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基；(2) ハロゲン原子、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；または(3) C₇₋₁₃アラルキル基；を、R³は1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、

C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、および1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニルを、

R^4 はアミノ基を、

Lはメチレンを、

Qは結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ または $-CH=CH-$ を、および

Xは

(3)(3a)カルボキシル基；

(3b)カルバモイル基；

(3c)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(3d)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(3e) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環 - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(3f)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基；

(3g)ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基；

(3h)1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；

(3i) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；

(3j) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基；

(3k)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - カルバモイル基；

(3l)カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；

(3m)カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

(3n) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；

(3o)ヒドロキシ基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素複素環 - カルボニル基；

(3p)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - 含窒素複素環 - カルボニル基；

(3q)1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - 含窒素複素環 - カルボニル基；

(3r)非芳香族複素環オキシ - カルボニル基；

(3s) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基；

10

20

30

40

50

- (3t) 芳香族複素環 - C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基 ;
- (3u) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 ;
- (3v) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルバモイル基 ;
- (3w) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 - カルバモイル基 ; 10
- (4) (4a) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 ;
- (4b) ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基 ;
- (4c) ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基 ;
- (4d) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員芳香族複素環オキシ基 ; 20
- (4e) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい縮合芳香族複素環オキシ基 ;
- (4f) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 - C_{1-6} アルコキシ基 ;
- (4g) 芳香族複素環 - C_{6-14} アリールオキシ基 ;
- (5) (5a) ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 ; 30
- (5b) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基 ;
- (5c) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員芳香族複素環チオ基 ;
- (6) (6a) アミノ基 ;
- (6b) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-10} アルキルアミノ基 ;
- (6c) カルボキシ - C_{1-10} アルキルアミノ基 ; 40
- (6d) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニルアミノ基 ;
- (6e) カルバモイルアミノ基 ;
- (6f) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルアミノ基 ;
- (6g) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基 ;
- (6h) C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基 ;
- (6i) C_{1-6} アルキル基およびモノ - またはジ - (C_{1-6} アルキル - カルボニル) - アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 - スルホニル 50

ルアミノ基；

(6j)モノ-またはジ-(C₁₋₆アルキル-カルボニル)-アミノ基；

(6k)C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニルアミノ基；

(6l)ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルアミノ基；

(6m)C₇₋₁₃アラルキル-カルボニルアミノ基；

(6n)C₈₋₁₃アリールアルケニル-カルボニルアミノ基；

(6o)C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環-カルボニルアミノ基；

(6p)C₁₋₆アルキル基(該C₁₋₆アルキル基は、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい)、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい含窒素複素環-カルボニルアミノ基；

(6q)C₆₋₁₄アリール-含窒素複素環-カルボニルアミノ基；

(6r)テトラヒドロピラニルカルボニルアミノ基；

(6s)4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラニル-カルボニルアミノ基；

(6t)C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニルアミノ基；

(6u)カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニルアミノ基；

(6v)C₇₋₁₃アラルキル-カルバモイルアミノ基；または

(6w)カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環-カルバモイルアミノ基；

を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは-CH₂-、-(CH₂)₂-または-CH=CH-を示す]で表される化合物またはその塩。

【請求項2】

R¹およびR²が同一または異なって、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R³が1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいフェニルである請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Qが結合手である請求項1記載の化合物。

【請求項5】

Xがカルボキシル基である請求項1記載の化合物。

【請求項6】

5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸；
5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸；
3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル；
{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチ

10

20

30

40

50

ル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン；
 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]
 アセチル}アミノ)安息香酸メチル；
 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イ
 ソオキサゾール-4-カルボキサミド、またはそれらの塩である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなる医薬。

【請求項 8】

糖尿病、糖尿病性合併症、耐糖能不全または肥満症の予防・治療剤である請求項 7 記載
 の医薬。 10

【請求項 9】

請求項 1 記載の化合物もしくはその塩を含有してなるジペプチジルペプチダーゼ - I V
 阻害剤。

【請求項 10】

糖尿病、糖尿病性合併症、耐糖能不全または肥満症の予防・治療剤を製造するための、
 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩の使用。

【請求項 11】

ジペプチジルペプチダーゼ - I V 阻害剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もし
 くはその塩の使用。

【請求項 12】 20

式

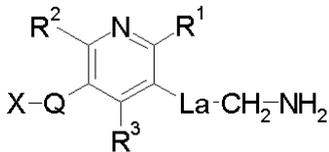
【化 2】



(II)

[式中、R¹、R²、R³、X および Q は請求項 1 記載と同意義を、
 La は結合手を示す。] で表される化合物またはその塩を還元反応に付すことを特徴とす
 る、式 30

【化 3】



(I-a)

[式中の記号は前記と同意義を示す] で表される化合物またはその塩の製造方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用なピリ
 ジン化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

ペプチダーゼは、様々な疾患に関連していることが知られている。ペプチダーゼの 1 種
 であるジペプチジルペプチダーゼ - I V (以下、DPP - I V と略記することがある) は、 50

N末端から2番目にプロリン(あるいはアラニン)を含むペプチドに特異的に結合し、そのプロリン(あるいはアラニン)のC末端側を切断してジペプチドを産生するセリンプロテアーゼである。また、DPP-IVはCD26と同一分子であることも示されており、免疫系にも関係があることが報告されている。哺乳類におけるDPP-IVの役割は完全には明らかになっていないが、神経ペプチドの代謝、T細胞の活性化、ガン細胞の内皮細胞への接着やHIVの細胞内への侵入等において重要な役割を演じていると考えられている。特に糖代謝の面では、DPP-IVはインクレチンであるGLP-1 (glucagon-like peptide-1)あるいはGIP (Gastric inhibitory peptide/Glucose-dependent insulinotropic peptide)の不活性化に一役買っている。GLP-1に関して更に言えば、血漿中の半減期が1~2分と短い上、DPP-IVによる分解産物であるGLP-1(9-36)amideがGLP-1受容体に対してアンタゴニストとして働くなど、DPP-IVに分解されることによりその生理活性が著しく損なわれる事が知られている。そしてDPP-IV活性を阻害することによりGLP-1の分解を抑制すれば、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するなどGLP-1の有する生理活性が増強される事も知られている。これらの事実からDPP-IV阻害作用を有する化合物は、I型及びII型糖尿病などにおいて認められる耐糖能不全、食後高血糖、空腹時高血糖やそれに伴う肥満・糖尿病性合併症などに効果を示すことが期待される。

10

【0003】

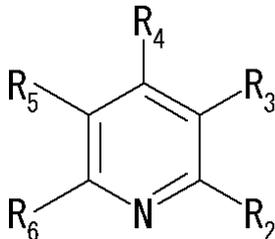
一方、ピリジン化合物としては、以下の化合物が報告されている。

(1) コレステロール・エステル・トランスファー・プロテイン(以下、CETPと略記する)阻害作用を有する、式

20

【0004】

【化1】



30

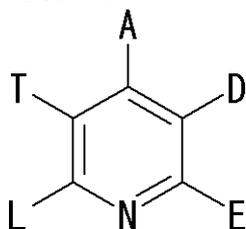
【0005】

[式中、R₂およびR₆は独立して水素、ヒドロキシ、アルキル等を；R₃はヒドロキシ、アミド等を；R₄は水素、ヒドロキシ、ハロゲン等を；R₅は水素、ヒドロキシ、ハロゲン等を示す]で表される化合物(特許文献1参照)。

(2) CETP阻害作用またはグルカゴンアンタゴニスト作用を有する、式

【0006】

【化2】



40

【0007】

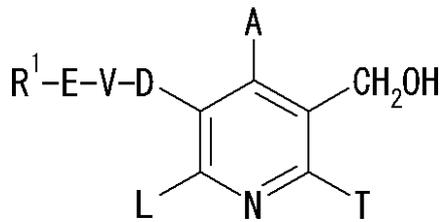
[式中、Aはハロゲン等で置換されていてよいC₆-₁₀アリールを；Dはヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；EおよびLは、同一または異なって、C₃-₈シクロアルキルで置換されていてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキル等を；TはR⁷-X-またはR⁸-(R⁹)(R¹⁰)C-(R⁷およびR⁸は、同一または異なって、C₃-₈シクロアルキル、C₆-₁₀アリール等を；R⁹は水素等を；R¹⁰は水素、ハロゲン、アジド等を示す)を示す]で表される化合物；

50

式

【0008】

【化3】



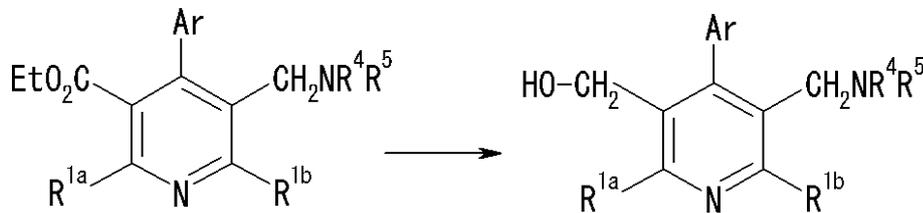
【0009】

[式中、Aはハロゲン等で置換されていてよいC₆-₁₀アリールを；DおよびEは、同一または異なって、ヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；VはO、SまたはNR⁵（R⁵は水素、炭素数6以下の直鎖または分枝状アルキルまたはフェニルを示す）を；R¹はC₃-₆シクロアルキル、C₆-₁₀アリール等を；LおよびTは、同一または異なって、トリフルオロメチル等を示す]で表される化合物；または

式

【0010】

【化4】



【0011】

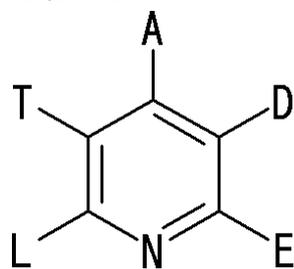
[式中、Arは置換されていてもよい芳香族またはヘテロ芳香族基を；R⁴およびR⁵は独立して水素、C₁-₆アルキル等を；R^{1a}およびR^{1b}は独立してトリフルオロメチル、C₁-₆アルキル等を示す]で表される化合物（特許文献2および3参照）。

【0012】

(3) CETP阻害作用を有する、式

【0013】

【化5】



【0014】

[式中、AおよびEは、同一または異なって、ハロゲン等で置換されていてよいC₆-₁₀アリールを；Dはヒドロキシで置換されてよい炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキルを；LはC₃-₈シクロアルキル、炭素数8以下の直鎖または分枝状アルキル等を；TはR³-X-またはR⁴-(R⁵)(R⁶)C-（R³およびR⁴は、同一または異なって、C₃-₈シクロアルキル、C₆-₁₀アリール等を；R⁵は水素等を；R⁶は水素、ハロゲン、アジド等を示す）を示す]で表される化合物またはその塩（特許文献4参照）。

(4) 除草作用を有する、式

【0015】

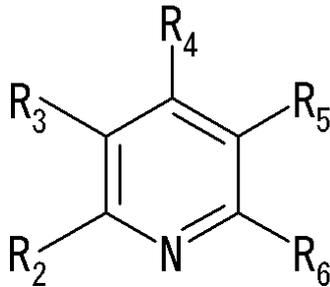
10

20

30

40

【化6】



【0016】

[式中、R₂およびR₆は独立してプロモアルキル、クロロアルキル等を；R₄はアルキル、シクロアルキルアルキル，アルキルチオアルキル，シクロアルキル，アルコキシアルキルまたはジアルキルアミノアルキルを；R₃およびR₅は、一方がCO-Y (Yはアルキルチオ，アルコキシまたは含N複素環基を示す)、他方が - (-C(R⁹)(R¹⁰)-)n - X (nは1 - 3の整数を；R⁹およびR¹⁰は独立して水素、アルキル等を；Xはハロゲン、OH等を示す)等を示す]で表される化合物またはその塩(特許文献5参照)。

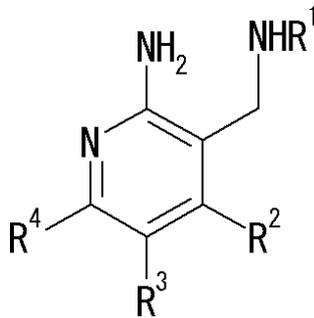
10

【0017】

(5) DPP - IV阻害作用を有する、式

【0018】

【化7】



20

【0019】

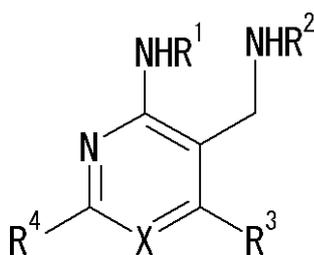
[式中、R¹は水素または低級アルキルを；R²は低級アルキル等でそれぞれ置換されていてよいヘテロ環基またはアールを示し；R³およびR⁴は、それらが結合する炭素原子と共に、ハロゲン等でそれぞれ置換されていてよいフェニル環等を形成する]で表される化合物またはその塩(特許文献6参照)。

30

(6) DPP - IV阻害作用を有する、式

【0020】

【化8】



40

【0021】

[式中、XはNまたはCR⁵ (R⁵は水素または低級アルキルを示す)を；R¹およびR²は独立して水素または低級アルキルを；R³は低級アルキル等でそれぞれ置換されていてよいヘテロ環基またはアールを示し；R⁴は低級アルキル等を示す]で表される化合物またはその塩(特許文献7参照)。

しかしながら、本発明の化合物についての報告はない。

【0022】

50

- 【特許文献 1】国際公開第WO99 / 41237号パンフレット
 【特許文献 2】国際公開第WO98 / 04528号パンフレット
 【特許文献 3】米国特許第6218431号明細書
 【特許文献 4】米国特許第5925645号明細書
 【特許文献 5】国際公開第WO92 / 20659号パンフレット
 【特許文献 6】国際公開第WO03 / 068748号パンフレット
 【特許文献 7】国際公開第WO03 / 068757号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0023】

ペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であり、かつ薬効、作用時間、特異性、低毒性等の点で優れた性質を有する化合物の開発が望まれている。

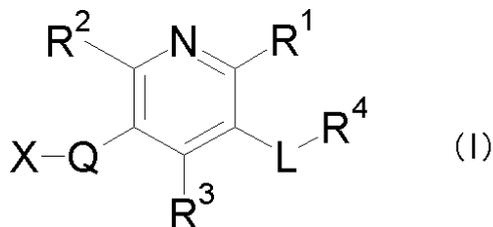
【課題を解決するための手段】

【0024】

本発明者らは、ピリジン環の3位に2価の鎖状炭化水素基を介して置換されていてもよいアミノ基が結合し、4位に置換されていてもよい芳香族基が結合している点に化学構造上の特徴を有する、式

【0025】

【化9】



【0026】

[式中、R¹およびR²は同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよいヒドロキシ基を、

R³は置換されていてもよい芳香族基を、

R⁴は置換されていてもよいアミノ基を、

Lは2価の鎖状炭化水素基を、

Qは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、および

Xは水素原子、シアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す。

ただし、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を示す]

で表される化合物(ただし、

2,6-ジイソプロピル-3-メチルアミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;

2,6-ジイソプロピル-3-アミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;

2,6-ジイソプロピル-3-(ジメチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン;

2,6-ジイソプロピル-3-(エチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン; および

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2,6-ジイソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(インドリル-5-アミノメチル)ピリジンを除く) またはその塩 [以下、化合物(I)

]と略記することがある]が優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用であることを初めて見出した。この知見に基づいて、本発明者らは、鋭意研究を行い、本発明を完成するに至った。

【0027】

10

20

30

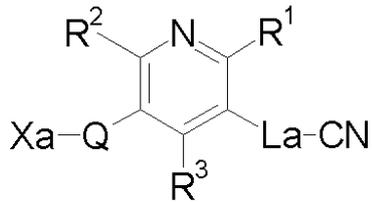
40

50

すなわち、本発明は

- 1) 化合物(I);
 - 2) R^1 および R^2 が同一または異なって、置換されていてもよい炭化水素基であり、かつ、Xがシアノ基、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよい環状基である化合物(I);
 - 3) Xで示されるアシル基がカルボキシル基である化合物(I);
 - 4) R^1 および R^2 が同一または異なって、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルキル基である化合物(I);
 - 5) R^3 が1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基である化合物(I);
 - 6) R^4 がアミノ基である化合物(I);
 - 7) Lが C_{1-10} アルキレン基である化合物(I);
 - 8) Qが結合手である化合物(I);
 - 9) Xがアシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基である化合物(I);
 - 10) Xがカルボキシル基である化合物(I);
 - 11) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸;
5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸;
3-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル};
{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン;
3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル;
N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソオキサゾール-4-カルボキサミド;またはそれらの塩である化合物(I);
 - 12) 化合物(I)のプロドラッグ;
 - 13) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなる医薬;
 - 14) 糖尿病、糖尿病性合併症、耐糖能不全または肥満症の予防・治療剤である前記13)記載の医薬;
 - 15) 化合物(I)またはそのプロドラッグを含有してなるペプチダーゼ阻害剤;
 - 16) ペプチダーゼがジペプチジルペプチダーゼ-IVである前記15)記載の阻害剤;
 - 17) 糖尿病、糖尿病性合併症、耐糖能不全または肥満症の予防・治療剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
 - 18) ペプチダーゼ阻害剤を製造するための、化合物(I)またはそのプロドラッグの使用;
 - 19) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物における糖尿病、糖尿病性合併症、耐糖能不全または肥満症の予防または治療方法;
 - 20) 化合物(I)またはそのプロドラッグを哺乳動物に投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるペプチダーゼの阻害方法;
 - 21) 式
- 【0028】

【化10】



(II)

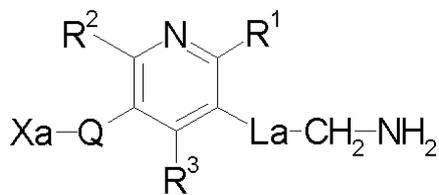
【0029】

[式中、R¹、R²、R³およびQは化合物(I)と同意義を、Laは結合手または2価の鎖状炭化水素基を、およびXaは水素原子、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す。]

で表される化合物またはその塩を還元反応に付すことを特徴とする、式

【0030】

【化11】



(I-a)

【0031】

[式中の記号は前記と同意義を示す]

で表される化合物またはその塩の製造方法；

などに関する。

【発明の効果】

【0032】

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0033】

以下、式(I)中の各記号の定義について詳述する。

R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基、C₈₋₁₃アリールアルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₆アルキル基などが挙げられる。

【0034】

ここで、C₁₋₁₀アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

C₂₋₁₀アルケニル基としては、例えば、エテニル、1-プロベニル、2-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-

10

20

30

40

50

ヘプテニル、1 - オクテニルなどが挙げられる。

C₂₋₁₀アルキニル基としては、例えば、エチニル、1 - プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、3 - ブチニル、1 - ペンチニル、2 - ペンチニル、3 - ペンチニル、4 - ペンチニル、1 - ヘキシニル、2 - ヘキシニル、3 - ヘキシニル、4 - ヘキシニル、5 - ヘキシニル、1 - ヘプチニル、1 - オクチニルなどが挙げられる。

【0035】

C₃₋₁₀シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニル、ビスクロ[3.3.1]ノニル、ビスクロ[4.2.1]ノニル、ビスクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。

10

C₃₋₁₀シクロアルケニル基としては、例えば、2 - シクロペンテン - 1 - イル、3 - シクロペンテン - 1 - イル、2 - シクロヘキセン - 1 - イル、3 - シクロヘキセン - 1 - イルなどが挙げられる。

C₄₋₁₀シクロアルカジエニル基としては、例えば、2, 4 - シクロペンタジエン - 1 - イル、2, 4 - シクロヘキサジエン - 1 - イル、2, 5 - シクロヘキサジエン - 1 - イルなどが挙げられる。

C₆₋₁₄アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ピフェニリルなどが挙げられる。なかでもフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチルなどが好ましい。

20

C₇₋₁₃アラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、ピフェニリルメチルなどが挙げられる。

C₈₋₁₃アリールアルケニル基としては、例えば、スチリルなどが挙げられる。

C₃₋₁₀シクロアルキル - C₁₋₆アルキル基としては、例えば、シクロヘキシルメチルなどが挙げられる。

【0036】

前記したC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基およびC₂₋₁₀アルキニル基は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、

- (1) C₃₋₁₀シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) ;
- (2) C₆₋₁₄アリール基 (例、フェニル、ナフチル) ;
- (3) カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC₁₋₆アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル) から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてよい芳香族複素環基 (例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、キノリル、インドリル) ;
- (4) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル) で置換されていてよい非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニル、オキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル、オキソオキサジアゾリル) ;
- (5) C₁₋₆アルキル基 (例、メチル、エチル)、C₁₋₆アルキル - カルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル) およびC₁₋₆アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル) から選ばれる置換基でモノあるいはジ置換されていてよいアミノ基 ;
- (6) C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ) ;
- (7) アミジノ基 ;
- (8) C₁₋₆アルキル - カルボニル基 (例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル) ;
- (9) C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル) ;

30

40

50

- (10) C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル) ;
- (11) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基 ;
- (12) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基 ;
- (13) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) でモノあるいはジ置換されていてもよいスルファモイル基 ;
- (14) カルボキシ基 ;
- (15) ヒドロキシ基 ;
- (16) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) ;
- (17) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基 (例、エテニルオキシ) ;
- (18) C_{3-10} シクロアルキルオキシ基 (例、シクロヘキシルオキシ) ;
- (19) C_{7-13} アラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) ;
- (20) C_{6-14} アリールオキシ基 (例、フェニルオキシ、ナフチルオキシ) ;
- (21) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 (例、アセチルオキシ、tert - ブチルカルボニルオキシ) ;
- (22) チオール基 ;
- (23) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基 (例、メチルチオ、エチルチオ) ;
- (24) C_{7-13} アラルキルチオ基 (例、ベンジルチオ) ;
- (25) C_{6-14} アリールチオ基 (例、フェニルチオ、ナフチルチオ) ;
- (26) スルホ基 ;
- (27) シアノ基 ;
- (28) アジド基 ;
- (29) ニトロ基 ;
- (30) ニトロソ基 ;
- (31) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;
- (32) C_{1-6} アルキルスルフィニル基 (例、メチルスルフィニル) ;
- などが挙げられる。

【 0 0 3 7 】

また、前記「炭化水素基」として例示した、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{4-10} シクロアルカジエニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基および C_{3-10} シクロアルキル - C_{1-6} アルキル基は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、

前記した C_{1-10} アルキル基等における置換基として例示した置換基 ;

ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル) ;

ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル基 (例、エテニル、1 - プロペニル) ;

C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジル) ;

などが挙げられる。

【0038】

R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」は、好ましくはC₁₋₁₀アルキル基、C₆₋₁₄アリール基およびC₇₋₁₃アラルキル基、さらに好ましくはC₁₋₁₀アルキル基である。

R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは

- (1) C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基；
- (2) ハロゲン原子、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基；および
- (3) C₇₋₁₃アラルキル基；

である。なかでも、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基が好ましい。

【0039】

R¹またはR²で示される「置換されていてもよいヒドロキシ基」のうち、「置換されたヒドロキシ基」としては、後述のXとして例示するものが用いられる。

R¹およびR²は、好ましくは「置換されていてもよい炭化水素基」、さらに好ましくはC₃₋₁₀シクロアルキル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基である。

【0040】

R³で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」としては、例えば芳香族炭化水素基、芳香族複素環基などが挙げられる。

該芳香族炭化水素基としては、例えば前記R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₆₋₁₄アリール基などが挙げられる。

該芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。該縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら5～7員の単環式芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

芳香族複素環基の好適な例としては、

フリル（例、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例、2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（例、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリミジニル（例、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル）、ピリダジニル（例、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピラジニル（例、2-ピラジニル）、ピロリル（例、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、ピラゾリル（例、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、チアゾリル（例、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチアゾリル、オキサゾリル（例、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）、チアジアゾリル（例、1,3,4-チアジアゾール-2-イル）、トリアゾリル（例、1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-2-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例、テトラゾール-1-イル、テトラゾール-5-イル）などの単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル）、キナゾリル（例、2-キナゾリル、4-キナゾリル）、キノキサリル（例、2-キノキサリル）、ベンゾフリル（

10

20

30

40

50

例、2 - ベンゾフリル、3 - ベンゾフリル)、ベンゾチエニル(例、2 - ベンゾチエニル、3 - ベンゾチエニル)、ベンゾオキサゾリル(例、2 - ベンゾオキサゾリル)、ベンゾチアゾリル(例、2 - ベンゾチアゾリル)、ベンズイミダゾリル(例、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル)、インドリル(例、インドール - 1 - イル、インドール - 3 - イル)、インダゾリル(例、1H - インダゾール - 3 - イル)、ピロロピラジニル(例、1H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 2 - イル、1H - ピロロ[2,3-b]ピラジン - 6 - イル)、イミダゾピリジニル(例、1H - イミダゾ[4,5-b]ピリジン - 2 - イル、1H - イミダゾ[4,5-c]ピリジン - 2 - イル)、イミダゾピラジニル(例、1H - イミダゾ[4,5-b]ピラジン - 2 - イル)などの縮合芳香族複素環基などが挙げられる。

10

【0041】

R³で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」は、好ましくは芳香族炭化水素基であり、より好ましくはC₆₋₁₄アリール基であり、さらに好ましくはフェニルである。

【0042】

R³で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

20

該置換基は、好ましくは

1 ~ 3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基；

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；

C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基；

カルボキシル基；

ヒドロキシ基；

1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基；

などであり、さらに好ましくは

1 ~ 3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)；

30

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；

などである。

R³で示される「置換されていてもよい芳香族基」は、好ましくは、1 ~ 3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(該C₆₋₁₄アリール基は好ましくはフェニル)である。

【0043】

R⁴で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基；アシル基などから選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。

40

ここで、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニル基としては、それぞれ前記R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが用いられる。

これらC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基、C₆₋₁₄アリール基、C₇₋₁₃アラルキル基およびC₈₋₁₃アリールアルケニ

50

ル基は、それぞれ置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；

C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル）；

C₁₋₆アルキル - カルボニル基；

シアノ基；

C₁₋₁₀アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル）でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

ヒドロキシ基；

カルボキシル基；

等が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

「置換されていてもよいアミノ基」の置換基として例示したアシル基としては、後述の X として例示するものが用いられる。なかでも、

(1) C₁₋₆アルキル - カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；

(2) C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル）；

(3) C₃₋₁₀シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(4) ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基（例、テトラゾリル、オキサジアゾリル）、非芳香族複素環基（例、オキソオキサジアゾリル）およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリーール - カルボニル基（例、ベンゾイル）；

(5) カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C₇₋₁₃アラールキルオキシ - カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）；

(6) カルバモイル基；

(7) モノ - またはジ - C₁₋₆アルキル - カルバモイル基（例、ジメチルカルバモイル）；

(8) C₁₋₆アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）；

(9) C₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリーールスルホニル基（例、フェニルスルホニル、メチルスルホニルフェニルスルホニル）；

(10) C₁₋₆アルキル基およびモノ - またはジ - (C₁₋₆アルキル - カルボニル) - アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - スルホニル基（例、2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - 5 - チアゾリルスルホニル）；

(11) C₇₋₁₃アラールキル - カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）；

(12) C₈₋₁₃アリーールアルケニル - カルボニル基（例、スチリルカルボニル）；

(13) C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₄アリーール基、C₇₋₁₃アラールキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノキサリニル） - カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ベンゾフリルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、キノキサリニルカルボニル）；

10

20

30

40

50

(14) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい）、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい含窒素複素環（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、オキソピペラジニル） - カルボニル基；

(15) C_{6-14} アリール - 含窒素複素環（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ） - カルボニル基；

(16) 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラニル - カルボニル基；

(17) テトラヒドロピラニルカルボニル基；

(18) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基；

(19) C_{7-13} アララルキル - カルバモイル基（例、ベンジルカルバモイル）；

(20) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - カルバモイル基（例、チアゾリルカルバモイル、オキサゾリルカルバモイル）；

などが好ましい。

置換されたアミノ基の好適な例としては、

(1) モノ - またはジ - C_{1-10} アルキルアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）；

(2) モノ - またはジ - C_{2-10} アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）；

(3) モノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキルアミノ基（例、シクロヘキシルアミノ）；

(4) C_{6-14} アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）；

(5) モノ - またはジ - (C_{1-6} アルキル - カルボニル) - アミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブタノイルアミノ、イソブタノイルアミノ、イソペンタノイルアミノ）；

(6) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基で置換されているもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ）；

(7) カルバモイル - C_{1-10} アルキルアミノ基（例、カルバモイルメチルアミノ）；

(8) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-10} アルキルアミノ基（例、メトキシカルボニルメチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ）；

(9) カルボキシ - C_{1-10} アルキルアミノ基（例、カルボキシメチルアミノ）；

(10) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニルアミノ基（例、シクロペンチルカルボニルアミノ、シクロヘキシルカルボニルアミノ）；

(11) ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されているもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基（例、テトラゾリル、オキサジアゾリル）、非芳香族複素環基（例、オキソオキサジアゾリル）およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{6-14} アリール - カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）；

(12) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されているもよい C_{7-13} アララルキルオキシ - カルボニルアミノ基（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）；

(13) カルバモイルアミノ基；

(14) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルアミノ基（例、ジメチルカルバモイルアミノ）；

(15) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ）；

(16) C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されているもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ、メチルスルホニルフェニルスルホニルアミノ）；

(17) C_{1-6} アルキル基およびモノ - またはジ - (C_{1-6} アルキル - カルボニル) - アミノ基

10

20

30

40

50

から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - スルホニルアミノ基（例、2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - 5 - チアゾリルスルホニルアミノ）；

(18) C_{7-13} アラルキル - カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ、フェネチルカルボニルアミノ）；

(19) C_{8-13} アリールアルケニル - カルボニルアミノ基（例、スチリルカルボニルアミノ）；

(20) C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノキサリニル） - カルボニルアミノ基；

(21) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素複素環（例、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、オキソピペラジニル） - カルボニルアミノ基；

(22) C_{6-14} アリール - 含窒素複素環（例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ） - カルボニルアミノ基；

(23) テトラヒドロピラニルカルボニルアミノ基；

(24) 4 - オキソ - 4,5,6,7 - テトラヒドロ - 1 - ベンゾフラニル - カルボニルアミノ基；

(25) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ - カルボニルアミノ基；

(26) C_{7-13} アラルキル - カルバモイルアミノ基（例、ベンジルカルバモイルアミノ）；

(27) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - カルバモイルアミノ基；

などが挙げられる。

R^4 で示される「置換されていてもよいアミノ基」は、好ましくは C_{1-6} アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル）でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基である。 R^4 は特に好ましくはアミノ基である。

【0045】

L または Q で示される「2 価の鎖状炭化水素基」としては、例えば炭素数 1 ~ 10 の 2 価の鎖状炭化水素基が挙げられ、具体的には、

(1) C_{1-10} アルキレン基（例、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CH(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$ ）；

(2) C_{2-10} アルケニレン基（例、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$ ）；

(3) C_{2-10} アルキニレン基（例、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ ）；

などが用いられる。

2 価の鎖状炭化水素基は、好ましくは C_{1-10} アルキレン基または C_{2-10} アルケニレン基、さらに好ましくは、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ などである。

【0046】

L は、好ましくは C_{1-10} アルキレン基であり、さらに好ましくは $-CH_2-$ などである。

10

20

30

40

50

Qは、好ましくは結合手、 C_{1-10} アルキレン基または C_{2-10} アルケニレン基であり、さらに好ましくは結合手、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ などである。Qは、特に好ましくは結合手である。

【0047】

Xで示される「アシル基」としては、例えば、式： $-COR^5$ 、 $-CO-OR^5$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SOR^5$ 、 $-PO_3R^5R^6$ 、 $-CO-NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-CS-NR^{5a}R^{6a}$ [式中、 R^5 および R^6 は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。 R^{5a} および R^{6a} は、同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示すか、 R^{5a} および R^{6a} は、隣接する窒素原子とともに、置換されていてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で表される基などが挙げられる。

R^5 、 R^6 、 R^{5a} または R^{6a} で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R^1 または R^2 として例示したものが用いられる。

【0048】

R^5 、 R^6 、 R^{5a} または R^{6a} で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

芳香族複素環基としては、前記 R^3 で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」として例示したものが用いられる。

非芳香族複素環基としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。該縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら5～7員の単環式非芳香族複素環基と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環とが縮合した基等が挙げられる。

非芳香族複素環基の好適な例としては、ピロリジニル(例、1-ピロリジニル)、ペリリジニル(例、ペリリジノ)、モルホリニル(例、モルホリノ)、チオモルホリニル(例、チオモルホリノ)、ピペラジニル(例、1-ピペラジニル)、ヘキサメチレンイミニル(例、ヘキサメチレンイミン-1-イル)、オキサゾリジニル(例、オキサゾリジン-3-イル)、チアゾリジニル(例、チアゾリジン-3-イル)、イミダゾリジニル(例、イミダゾリジン-3-イル)、オキソイミダゾリジニル(例、2-オキソイミダゾリジン-1-イル)、ジオキソイミダゾリジニル(例、2,4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル)、ジオキソオキサゾリジニル(例、2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-1-イル)、ジオキソチアゾリジニル(例、2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル、2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル)、ジオキソイソインドリル(例、1,3-ジオキソイソインドール-2-イル)、オキソオキサジアゾリル(例、5-オキソオキサジアゾール-3-イル)、オキソチアジアゾリル(例、5-オキソチアジアゾール-3-イル)、オキソピペラジニル(例、3-オキソピペラジン-1-イル)、ジオキソピペラジニル(例、2,3-ジオキソピペラジン-1-イル、2,5-ジオキソピペラジン-1-イル)、オキソジオキソリル(例、2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)、オキソジオキソラニル(例、2-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)、オキソ-2-ベンゾフラニル(例、3-オキソ-2-ベンゾフラン-1-イル)、オキソジヒドロオキサジアゾリル(例、5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イル、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル、テトラヒドロピラニル(例、4-テトラヒドロピラニル)、4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラニル(例、4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル)、1,3(2H,5H)-ジオキソ-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジニル、1,3(2H,5H)-ジオキソ-10,10a-ジヒドロイミダゾ[1,5-b]イソキノリニルなどが挙げられる。

【0049】

R^5 、 R^6 、 R^{5a} または R^{6a} で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複

10

20

30

40

50

素環基」は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記 R¹または R²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示した C₃₋₁₀シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくは

1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル）；

ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）；

C₆₋₁₄アリール基；

C₇₋₁₃アラルキル基；

ヒドロキシ基；

C₁₋₆アルコキシ基；

カルボキシル基；

C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基；

カルバモイル基；

カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換された C₁₋₆アルキル基；

モノ - またはジ - (C₁₋₆アルキル - カルボニル) - アミノ基；

などである。

【0050】

R^{5a}および R^{6a}が隣接する窒素原子とともに形成する「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 2 個含有していてもよい 5 ~ 7 員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環の好適な例としては、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、オキソピペラジンなどが挙げられる。

該含窒素複素環は、置換可能な位置に 1 ないし 3 個（好ましくは 1 または 2 個）の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、

ヒドロキシ基；

1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基；

1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C₇₋₁₃アラルキル基（例、ベンジル、ジフェニルメチル）；

1 ~ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C₆₋₁₄アリール基（例、フェニル）；

C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）；

カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換された C₁₋₆アルキル基；

カルボキシル基；

カルバモイル基；

などが挙げられる。

【0051】

「アシル基」の好適な例としては、

(1)ホルミル基；

(2)カルボキシル基；

(3)カルバモイル基；

(4)C₁₋₆アルキル - カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）；

(5)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基および C₁₋₆アルキル - カルボニルオキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置

10

20

30

40

50

換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル；カルボキシメトキシカルボニル、カルボキシエトキシカルボニル、カルボキシプロトキシカルボニル；カルバモイルメトキシカルボニル；チオカルバモイルメトキシカルボニル；エトキシカルボニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニルエトキシカルボニル、メトキシカルボニルプロトキシカルボニル、エトキシカルボニルプロトキシカルボニル；tert - ブチルカルボニルオキシメトキシカルボニル）；

(6)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、フリル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、インドリル） - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、ピリジルメトキシカルボニル；カルボキシチアゾリルメトキシカルボニル；カルバモイルチアゾリルメトキシカルボニル；エトキシカルボニルチアゾリルメトキシカルボニル）；

(7) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環（例、オキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル） - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メチルオキソジオキソリルメトキシカルボニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニルエトキシカルボニル）；

(8) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニル基（例、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル）；

(9)ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基（すなわち、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基）、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基（例、テトラゾリル、オキサジアゾリル）、非芳香族複素環基（例、オキソオキサジアゾリル）およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルボニル基（例、ベンゾイル、1 - ナフトイル、2 - ナフトイル）；

(10)カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）；

(11)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラールキルオキシ - カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル；カルボキシベンジルオキシカルボニル；メトキシカルボニルベンジルオキシカルボニル；ピフェニルメトキシカルボニル）；

(12)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、N - メトキシエチル - N - メチルカルバモイル）；

(13)1 ~ 3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基（例、カルバモイルメチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル）；

(14) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基（例、メトキシカルボニルメチルカルバモイル、エトキシカルボニル

10

20

30

40

50

- ルエチルカルバモイル、N - エトキシカルボニルメチル - N - メチルカルバモイル) ;
- (15) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基 (例、テトラゾリル、オキサジアゾリル)、非芳香族複素環基 (例、オキソオキサジアゾリル) およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル - カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル) ;
- (16) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、ジシクロヘキシルカルバモイル、N - シクロヘキシル - N - メチルカルバモイル) ;
- (17) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - カルバモイル基 (例、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、フェニルプロピルカルバモイル、ヒドロキシフェネチルカルバモイル、クロロベンジルカルバモイル、メトキシカルボニルベンジルカルバモイル、N - ベンジル - N - メチルカルバモイル) ;
- (18) カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 (例、ピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基 (例、インドリルエチルカルバモイル、ピリジルメチルカルバモイル、チエニルメチルカルバモイル、チアゾリルメチルカルバモイル) ;
- (19) カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 (例、メチルスルホニル、カルボキシメチルスルホニル) ;
- (20) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリアルスルホニル基 (例、フェニルスルホニル ; メチルフェニルスルホニル ; カルボキシフェニルスルホニル ; メトキシカルボニルフェニルスルホニル ; メチルスルホニルフェニルスルホニル) ;
- (21) ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、オキソピペラジニル) - カルボニル基 (例、ピロリジニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピペラジニルカルボニル、オキソピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル、メトキシカルボニルピロリジニルカルボニル) ;
- (22) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{6-14} アリアル - 含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ) - カルボニル基 (例、フェニルピペラジニルカルボニル、フェニルピペリジニルカルボニル) ;
- (23) 1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - 含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ) - カルボニル基 (例、ベンジルピペラジニルカルボニル) ;
- (24) C_{1-6} アルキル基およびモノ - またはジ - (C_{1-6} アルキル - カルボニル) - アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環 (例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) - スルホニル基 (例、2 - アセチルアミノ - 4 - メチル - 5 - チアゾリルスルホニル) ;
- (25) 非芳香族複素環 (例、オキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル) オキシ - カルボニル基 (例、オキソジオキソラニルオキシカルボニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニルオキシカルボニル) ;

10

20

30

40

50

- (26) C_{1-6} アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル）；
- (27) チオカルバモイル基；
- (28) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基（例、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ）；
- (29) C_{7-13} アラルキル - カルボニル基（例、ベンジルカルボニル、フェネチルカルボニル）；
- (30) C_{8-13} アリールアルケニル - カルボニル基（例、スチリルカルボニル）；
- (31) C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノキサリニル） - カルボニル基（例、フリルカルボニル、チエニルカルボニル、チアゾリルカルボニル、ピラゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、ピラジニルカルボニル、ベンゾフリルカルボニル、ベンゾチエニルカルボニル、キノキサリニルカルボニル）；
- (32) テトラヒドロピラニルカルボニル基；
- (33) 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラニル - カルボニル基；
- (34) カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、シクロヘキシルメトキシカルボニル）；
- (35) 芳香族複素環（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、キノリル、インドリル） - C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基（例、テトラゾリルベンジルオキシカルボニル）；
- (36) カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、チエニル、フリル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - カルバモイル基（例、チエニルカルバモイル、フリルカルバモイル、チアゾリルカルバモイル、オキサゾリルカルバモイル）；

などが挙げられる。

【0052】

Xで示される「アシル基」は、好ましくは、

- (1) カルボキシ基；
- (2) カルバモイル基；
- (3) カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニル；カルボキシメトキシカルボニル、カルボキシエトキシカルボニル、カルボキシプロトキシカルボニル；カルバモイルメトキシカルボニル；チオカルバモイルメトキシカルボニル；エトキシカルボニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニルエトキシカルボニル、メトキシカルボニルプロトキシカルボニル、エトキシカルボニルプロトキシカルボニル；tert - ブチルカルボニルオキシメトキシカルボニル）；
- (4) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、トリフルオロエチルカルバモイル、N - メトキシエチル - N - メチルカルバモイル）；
- (5) 1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基（例、カルバモイル

10

20

30

40

50

メチルカルバモイル、カルバモイルエチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイルエチルカルバモイル)；
 などである。これらのなかでも、カルボキシル基が好ましい。

【0053】

Xで示される「置換されたヒドロキシ基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル)、5または6員芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル)、縮合芳香族複素環基(例、インドリル)などから選ばれる置換基で置換されたヒドロキシ基が挙げられる。

10

ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが用いられる。

前記した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル-カルボニル基、5または6員芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば、

20

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)；

ヒドロキシ基；

シアノ基；

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル)およびカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基；

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、tert-ブトキシカルボニル)から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基；

30

C_{1-6} アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ)；

C_{1-6} アルキル-カルボニル基；

カルボキシル基；

C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)；

C_{1-10} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル)でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

C_{1-10} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ネオペンチル)でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基；

C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基；

C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基(例、フリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル)；

40

C_{1-6} アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル)；

C_{1-6} アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル)；

等が挙げられる。

【0054】

「置換されたヒドロキシ基」の好適な例としては、

(1) C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ基；

(2)ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル

50

- 基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基；
- (3) ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基および C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；
- (4) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員芳香族複素環オキシ基（好ましくはチエニルオキシ、チアゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジニルオキシ）；
- (5) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい縮合芳香族複素環オキシ基（好ましくはインドリルオキシ）；
- (6) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（好ましくはピリジル） - C_{1-6} アルコキシ基；
- (7) 芳香族複素環（好ましくはテトラゾリル） - C_{6-14} アリールオキシ基；
- などが挙げられる。

【0055】

X で示される「置換されていてもよいチオール基」としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基（例、アセチル、イソブタノイル、イソペンタノイル）、5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、ピラゾリル、ピリミジニル）、縮合芳香族複素環基（例、インドリル）などから選ばれる置換基で置換されていてもよいチオール基が挙げられる。

ここで、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基および C_{8-13} アリールアルケニル基としては、それぞれ前記 R^1 または R^2 で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが用いられる。

前記した C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルケニル基、 C_{6-14} アリール基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{8-13} アリールアルケニル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基、5 または 6 員芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基は、それぞれ置換可能な位置に 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記 X で示される「置換されたヒドロキシ基」に関し、 C_{1-10} アルキル基などにおける置換基として例示したものが用いられる。

【0056】

「置換されていてもよいチオール基」の好適な例としては、

- (1) ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；
- (2) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基；
- (3) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい 5 または 6 員芳香族複素環チオ基（好ましくはチエニルチオ、チアゾリルチオ、オキサゾリルチオ、イミダゾリル

チオ、トリアゾリルチオ、ピラゾリルチオ、ピリジルチオ、ピリミジニルチオ) ;
 などが挙げられる。

【 0 0 5 7 】

Xで示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記R⁴として例示したものが用いられる。

【 0 0 5 8 】

Xで示される「置換されていてもよい環状基」における「環状基」としては、例えば芳香族炭化水素基、非芳香族環状炭化水素基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

芳香族炭化水素基および芳香族複素環基としては、前記R³で示される「置換されていてもよい芳香族基」における「芳香族基」として例示したものが用いられる。

また、非芳香族複素環基としては、前記R⁵で示される「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」として例示したものが用いられる。

非芳香族環状炭化水素基としては、例えばベンゼン環とそれぞれ縮合していてもよい、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基およびC₄₋₁₀シクロアルカジエニル基などが挙げられる。

ここで、C₃₋₁₀シクロアルキル基、C₃₋₁₀シクロアルケニル基およびC₄₋₁₀シクロアルカジエニル基としては、前記R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したものが用いられる。

Xで示される「置換されていてもよい環状基」における「環状基」は、置換可能な位置に1ないし3個の置換基を有していてもよい。

このような置換基としては、例えば、前記R¹またはR²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」として例示したC₃₋₁₀シクロアルキル基における置換基として例示したものが挙げられる。

該置換基は、好ましくはハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルバモイル基、カルボキシル基およびC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル) ;

ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) ;

カルボキシル基 ;

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

カルバモイル基 ;

などである。

【 0 0 5 9 】

Xは好ましくは、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基または置換されていてもよいアミノ基であり、さらに好ましくはアシル基である。なかでも

(1)カルボキシル基 ;

(2)カルバモイル基 ;

(3)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基およびC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

(4)ハロゲン原子およびC₁₋₆アルコキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基 ;

(5)1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基 ;

などが好ましく、とりわけカルボキシル基が好ましい。

【 0 0 6 0 】

化合物(I)中、Xがエトキシカルボニル基であるとき、Qは2価の鎖状炭化水素基を

10

20

30

40

50

示す。

また、化合物 (I) は、

2,6-ジイソプロピル-3-メチルアミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン [本化合物は、{[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-ペンチルピリジン-3-イル]メチル}メチルアミンとも称される] ;

2,6-ジイソプロピル-3-アミノメチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン [本化合物は、{[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-ペンチルピリジン-3-イル]メチル}アミンとも称される] ;

2,6-ジイソプロピル-3-(ジメチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン [本化合物は、1-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-ペンチルピリジン-3-イル]-N,N-ジメチルメタンアミンとも称される] ;

2,6-ジイソプロピル-3-(エチルアミノ)メチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-ペンチルピリジン [本化合物は、N-{[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-ペンチルピリジン-3-イル]メチル}エタンアミンとも称される] ; および

3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-2,6-ジイソプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(インドリル-5-アミノメチル)ピリジン [本化合物は、N-{[5-({[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}メチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピルピリジン-3-イル]メチル}-1H-インドール-5-アミンとも称される] を含まない。

【 0 0 6 1 】

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 A]

R¹およびR²が、同一または異なって、C₃₋₁₀シクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基(好ましくはメトキシカルボニル)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基(好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオペンチル) ;

R³が、1~3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(該C₆₋₁₄アリール基は好ましくはフェニル) ;

R⁴が、C₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基 ;

Lが、C₁₋₁₀アルキレン基(好ましくは-CH₂-) ;

Qが、結合手、C₁₋₁₀アルキレン基またはC₂₋₁₀アルケニレン基(好ましくは結合手、-CH₂-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-) ; および

Xが、カルボキシル基 ;

カルバモイル基 ;

C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基 ;

1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基 ; または

1~3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基 ; である化合物。

【 0 0 6 2 】

[化合物 B]

R¹およびR²が、同一または異なって、

(1) C₃₋₁₀シクロアルキル基(好ましくはシクロプロピル)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、C₁₋₆アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アルキル基 ;

(2) ハロゲン原子、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル基、カルバモイル基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリール基(好ま

10

20

30

40

50

しくはフェニル) ; または

(3) C_{7-13} アラルキル基(好ましくはベンジル) ;

R^3 が、1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、カルボキシル基、ヒドロキシ基、1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基などから選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基(該 C_{6-14} アリール基は好ましくはフェニル) ;

R^4 が、 C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基(好ましくはアミノ基) ;

Lが、 C_{1-10} アルキレン基(好ましくは - CH_2 -) ;

Qが、結合手、 C_{1-10} アルキレン基または C_{2-10} アルケニレン基(好ましくは結合手、 - CH_2 - 、 - $(CH_2)_2$ - 、 - $CH=CH$ -) ; および

Xが、

(1)水素原子 ;

(2)シアノ基 ;

(3)(3a)カルボキシル基 ;

(3b)カルバモイル基 ;

(3c)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 ;

(3d)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環(好ましくはピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 ;

(3e) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環(好ましくはオキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル) - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 ;

(3f)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基 ;

(3g)1 ~ 3個のハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基 ;

(3h)1 ~ 3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基 ;

(3i) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基 ;

(3j) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基 ;

(3k)ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - カルバモイル基 ;

(3l)芳香族複素環(好ましくはピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基 ;

(3m)カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基 ;

(3n) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基 ;

(3o)ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよい含窒素複素環(好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) - カルボニル基 ;

(3p)ハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - 含窒素複素環(好ましく

10

20

30

40

50

はピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) - カルボニル基；

(3q)ハロゲン原子で置換されていてもよいC₇₋₁₃アラルキル - 含窒素複素環（好ましくはピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ) - カルボニル基；

(3r)非芳香族複素環（好ましくはオキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル）オキシ - カルボニル基；または

(3s)C₁₋₆アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基；

(4)C₁₋₆アルキル - カルボニルオキシ基；

(5)(5a)カルボキシル基、カルバモイル基およびC₁₋₆アルコキシ - カルボニル基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ基；

(5b)カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基およびC₁₋₆アルキルチオ基から選ばれる置換基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールチオ基（好ましくはフェニルチオ）；または

(5c)C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい5員芳香族複素環チオ基（好ましくはチアゾリルチオ、オキサゾリルチオ、トリアゾリルチオ）；

(6)(6a)アミノ基；

(6b)C₁₋₆アルコキシ - カルボニル - C₁₋₁₀アルキルアミノ基（好ましくはメトキシカルボニルメチルアミノ、エトキシカルボニルメチルアミノ、tert - ブトキシカルボニルメチルアミノ）；

(6c)カルボキシ - C₁₋₁₀アルキルアミノ基；

(6d)C₇₋₁₃アラルキルオキシ - カルボニルアミノ基；

(6e)カルバモイルアミノ基；

(6f)モノ - またはジ - C₁₋₆アルキル - カルバモイルアミノ基；

(6g)C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ基；

(6h)C₁₋₆アルキルスルホニル基で置換されていてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ基；または

(6i)C₁₋₆アルキル基およびモノ - またはジ - (C₁₋₆アルキル - カルボニル) - アミノ基から選ばれる置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - スルホニルアミノ基；または

(7)テトラゾリル、オキソイミダゾリジニル（好ましくは2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル）、ジオキソイミダゾリジニル（好ましくは2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 3 - イル）、オキソピペラジニル（好ましくは3 - オキソピペラジン - 1 - イル）、ジオキソピペラジニル（好ましくは2, 3 - ジオキソピペラジン - 1 - イル、2, 5 - ジオキソピペラジン - 1 - イル）またはオキソジヒドロオキサジアゾリル（好ましくは5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル）；

である化合物。

【0063】

[化合物C]

前記化合物Bのうち、R⁴がアミノ基であり、Xが、前記(3a) ~ (3s)のいずれかである化合物。

【0064】

[化合物D]

R¹、R²、R³、R⁴、L、Qが前記化合物Bと同一であり、Xが、

(1)水素原子；

(2)シアノ基；

(3)(3a)カルボキシル基；

(3b)カルバモイル基；

(3c)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、C₁₋₆アルコキシ - カルボニル基およびC₁₋₆アルキル - カルボニルオキシ基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ - カルボニル基；

(3d)カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基およびC₁₋₆アルコキシ -

10

20

30

40

50

カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、インドリル） - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(3e) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環（好ましくはオキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル） - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(3f) カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基および C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基；

10

(3g) ハロゲン原子および C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基；

(3h) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいカルバモイル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；

(3i) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；

(3j) C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよいモノ - またはジ - C_{3-10} シクロアルキル - カルバモイル基；

20

(3k) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - カルバモイル基；

(3l) カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（好ましくはピリジル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル） - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基；

(3m) カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基；

(3n) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基および C_{1-6} アルキルスルホニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニル基；

30

(3o) ヒドロキシ基、カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい含窒素複素環（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ） - カルボニル基；

(3p) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - 含窒素複素環（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ） - カルボニル基；

(3q) 1 ないし 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{7-13} アラルキル - 含窒素複素環（好ましくはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ） - カルボニル基；

40

(3r) 非芳香族複素環（好ましくはオキソジオキソリル、オキソジオキソラニル、オキソ - 2 - ベンゾフラニル）オキシ - カルボニル基；

(3s) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいホスホノ基；

(3t) 芳香族複素環（好ましくはテトラゾリル） - C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基；

(3u) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル - C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基；

(3v) C_{1-6} アルキル基でモノあるいはジ置換されていてもよいアミノ基、カルボキシル

50

基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基（好ましくはテトラゾリル、オキサジアゾリル）、非芳香族複素環基（好ましくはオキソオキサジアゾリル）およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール - カルバモイル基；または

(3w)カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（好ましくはチエニル、フリル） - カルバモイル基；

(4)(4a) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基；

(4b)ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-10} アルコキシ基；

(4c)ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基、カルバモイル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスフィニル基および C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールオキシ基；

(4d) C_{1-6} アルキル基（該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよい）、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員芳香族複素環オキシ基（好ましくはチエニルオキシ、チアゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イミダゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、ピリジルオキシ、ピリミジニルオキシ）；

(4e)カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい縮合芳香族複素環オキシ基（好ましくはインドリルオキシ）；

(4f)カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環（好ましくはピリジル） - C_{1-6} アルコキシ基；または

(4g)芳香族複素環（好ましくはテトラゾリル） - C_{6-14} アリールオキシ基；

(5)(5a)ヒドロキシ基、カルボキシル基、カルバモイル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基；

(5b)カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、 C_{1-6} アルキルチオ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールチオ基；または

(5c) C_{1-6} アルキル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい5または6員芳香族複素環チオ基（好ましくはチエニルチオ、チアゾリルチオ、オキサゾリルチオ、イミダゾリルチオ、トリアゾリルチオ、ピラゾリルチオ、ピリジルチオ、ピリミジニルチオ）；

(6)(6a)アミノ基；

(6b) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル - C_{1-10} アルキルアミノ基；

(6c)カルボキシ - C_{1-10} アルキルアミノ基；

(6d)カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{7-13} アラキルオキシ - カルボニルアミノ基；

(6e)カルバモイルアミノ基；

(6f)モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルアミノ基；

(6g) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基；

(6h) C_{1-6} アルキルスルホニル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ基；

10

20

30

40

50

(6i) C_{1-6} アルキル基およびモノ - またはジ - (C_{1-6} アルキル - カルボニル) - アミノ基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい芳香族複素環 (例、ピリジル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル) - スルホニルアミノ基 ;

(6j) モノ - またはジ - (C_{1-6} アルキル - カルボニル) - アミノ基 ;

(6k) C_{3-10} シクロアルキル - カルボニルアミノ基 ;

(6l) ハロゲン原子、シアノ基、ハロゲン化されていてよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、芳香族複素環基 (好ましくはテトラゾリル、オキサジアゾリル)、非芳香族複素環基 (好ましくはオキソオキサジアゾリル) およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C_{6-14} アリアル - カルボニルアミノ基 ;

10

(6m) C_{7-13} アラルキル - カルボニルアミノ基 ;

(6n) C_{8-13} アリアルアルケニル - カルボニルアミノ基 ;

(6o) C_{1-6} アルキル基、 C_{6-14} アリアル基、 C_{7-13} アラルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい芳香族複素環 (好ましくはフリル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、キノキサリニル) - カルボニルアミノ基 ;

(6p) C_{1-6} アルキル基 (該 C_{1-6} アルキル基は、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい)、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい含窒素複素環 (好ましくはピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、モルホリノ) - カルボニルアミノ基 ;

20

(6q) C_{6-14} アリアル - 含窒素複素環 (例、ピロリジニル、ペリリジニル、ペラジニル、モルホリノ) - カルボニルアミノ基 ;

(6r) テトラヒドロピラニルカルボニルアミノ基 ;

(6s) 4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラニル - カルボニルアミノ基 ;

(6t) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基で置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ - カルボニルアミノ基 ;

(6u) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C_{6-14} アリアルオキシ - カルボニルアミノ基 ;

30

(6v) C_{7-13} アラルキル - カルバモイルアミノ基 ; または

(6w) カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基およびカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい芳香族複素環 (好ましくはチアゾリル、オキサゾリル) - カルバモイルアミノ基 ; または

(7) (7a) テトラゾリル ;

(7b) オキソイミダゾリジニル (好ましくは 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) ;

(7c) カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基で置換されていてよい C_{1-6} アルキル基で置換されていてよいジオキソイミダゾリジニル (好ましくは 2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 3 - イル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 1 - イル) ;

40

(7d) オキソペラジニル (好ましくは 3 - オキソペラジン - 1 - イル) ;

(7e) ジオキソペラジニル (好ましくは 2, 3 - ジオキソペラジン - 1 - イル、2, 5 - ジオキソペラジン - 1 - イル) ;

(7f) オキソジヒドロオキサジアゾリル (好ましくは 5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) ;

(7g) ジオキソイソインドリル ;

(7h) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基で置換されていてよいオキサゾリル ;

(7i) カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基から選ばれる 1 ないし 3 個

50

の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、ジオキソオキサゾリジニル（好ましくは2,4-ジオキソオキサゾリジン-5-イル）またはジオキソチアゾリジニル（好ましくは2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イル）；

(7j)カルボキシル基および C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基でそれぞれ置換されていてもよい、4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イルまたは4-オキソ-2-チオキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル；

(7k)1,3(2H,5H)-ジオキソ-テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジニル；

(7l)1,3(2H,5H)-ジオキソ-10,10a-ジヒドロイミダゾ[1,5-b]イソキノリニル；または

(7m) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基；

である化合物。

【0065】

[化合物E]

前記化合物Dのうち、

R^1 および R^2 が、同一または異なって C_{1-10} アルキル基（好ましくは、 R^1 がイソブチルまたはネオペンチル、 R^2 がメチル）；

R^3 が、 C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい C_{6-14} アリール基（ R^3 は好ましくは4-メチルフェニル）；

R^4 が、アミノ基；および

Xが、前記した(3a)、(3c)、(3f)、(3o)、(3v)、(4d)、(5b)、(6l)または(6o) [好ましくは(3a)、(3o)、(3v)、(4d)または(6o)]

である化合物。

【0066】

[化合物F]

5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸（実施例22）；

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸（実施例40）；

3-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル（実施例305）；

{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン（実施例312）；

3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル（実施例336）；

N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソオキサゾール-4-カルボキサミド（実施例350）；またはそれらの塩（好ましくは塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩）

【0067】

化合物(I)の塩としては、薬理的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン[トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩

10

20

30

40

50

が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でも無機酸との塩および有機酸との塩が好ましく、さらに塩酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩などが好ましい。

10

【0068】

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物である。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、化合物(I)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など)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、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-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。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

20

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

30

また、化合物(I)は、同位元素(例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など)などで標識されていてもよい。

さらに、化合物(I)は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0069】

化合物(I)またはそのプロドラッグ(以下、単に本発明化合物と略記することがある)は、毒性が低く、そのまま、または薬理的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等)に対して、後述する各種疾患の予防または治療剤として用いることができる。

40

ここにおいて、薬理的に許容し得る担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、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ナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

50

滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤の好適な例としては、化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、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ナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、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、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、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、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

10

【0070】

溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

20

等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

30

無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

防腐剤の好適な例としては、パラオ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、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素）、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。

甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

40

【0071】

前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤（舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤など）、外用剤（例、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、経鼻剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。

これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）であってもよい。

医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法等

50

により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形、本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、約0.1～100重量%である。

【0072】

例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスクング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

10

該コーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、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、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

20

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル-メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

30

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0073】

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

40

【0074】

本発明化合物は、毒性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、癌原

50

性)が低く、副作用も少なく、哺乳動物(例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラット等、特にヒト)に対し、各種疾患の予防または治療剤、または診断薬として用いることができる。

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、ペプチドホルモン、サイトカイン、神経伝達物質等の生理活性物質のペプチダーゼによる分解を抑制することができる。

該ペプチドホルモンとしては、例えば、グルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)、グルカゴン様ペプチド-2(GLP-2)、GIP、成長ホルモン放出ホルモン(GHRH)等が挙げられる。

サイトカインとしては、例えば、ランテス(RANTES)のようなケモカイン等が挙げられる。

神経伝達物質としては、例えば、ニューロペプチドY(neuropeptide Y)等が挙げられる。

【0075】

ペプチダーゼとしては、例えば、生化学国際連合命名委員会が分類するところの、EC 3.4.11.1 (Leucyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.2 (Membrane alanine aminopeptidase)、EC 3.4.11.3 (Cystinyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.4 (Tripeptide aminopeptidase)、EC 3.4.11.5 (Prolyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.6 (Aminopeptidase B)、EC 3.4.11.7 (Glutamyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.9 (Xaa-Pro aminopeptidase)、EC 3.4.11.10 (Bacterial leucyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.13 (Clostridial aminopeptidase)、EC 3.4.11.14 (Cytosol alanyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.15 (Lysyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.16 (Xaa-Trp aminopeptidase)、EC 3.4.11.17 (Tryptophanyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.18 (Methionyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.19 (D-stereospecific aminopeptidase)、EC 3.4.11.20 (Aminopeptidase Ey)、EC 3.4.11.21 (Aspartyl aminopeptidase)、EC 3.4.11.22 (Aminopeptidase I)、EC 3.4.13.3 (Xaa-His dipeptidase)、EC 3.4.13.4 (Xaa-Arg dipeptidase)、EC 3.4.13.5 (Xaa-methyl-His dipeptidase)、EC 3.4.13.7 (Glu-Glu dipeptidase)、EC 3.4.13.9 (Xaa-Pro dipeptidase)、EC 3.4.13.12 (Met-Xaa dipeptidase)、EC 3.4.13.17 (Non-stereospecific dipeptidase)、EC 3.4.13.18 (Cytosol nonspecific dipeptidase)、EC 3.4.13.19 (Membrane dipeptidase)、EC 3.4.13.20 (Beta-Ala-His dipeptidase)、EC 3.4.14.1 (Dipeptidyl-peptidase I)、EC 3.4.14.2 (Dipeptidyl-peptidase II)、EC 3.4.14.4 (Dipeptidyl-peptidase III)、EC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV)、EC 3.4.14.6 (Dipeptidyl-dipeptidase)、EC 3.4.14.9 (Tripeptidyl-peptidase I)、EC 3.4.14.10 (Tripeptidyl-peptidase II)、EC 3.4.14.11 (Xaa-Pro dipeptidyl-peptidase)等が挙げられる。また、ペプチダーゼとしては、FAP、DP P8、DPP9等も挙げられる。

これらのなかでも、EC 3.4.14.1、EC 3.4.14.2、EC 3.4.14.4、EC 3.4.14.5、EC 3.4.14.6、EC 3.4.14.9、EC 3.4.14.10、EC 3.4.14.11が好ましく、とりわけEC 3.4.14.5 (Dipeptidyl-peptidase IV)が好ましい。

本発明化合物は、ペプチダーゼ阻害作用に加えて、グルカゴンアンタゴニスト作用あるいはCETP阻害作用を併有していてもよい。本発明化合物がこれらの作用を併有する場合は、本発明化合物は、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)および高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)の予防・治療剤として、より効果的である。

【0076】

本発明化合物は、糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)の予防・治療剤；高脂血症(例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)の予防・治療剤；動脈硬化の予防・治療剤；耐糖能不全[IGT (Impaired Glucose Tolerance)]の予防・治療剤；インスリン分泌促進剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。

10

20

30

40

50

この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上、75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl未満または75 g経口ブドウ糖負荷試験（75 g OGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。

これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl以上であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200 mg/dl以上を示す状態である。

【0077】

また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126 mg/dl未満であり、かつ、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl以上200 mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110 mg/dl以上126 mg/dl未満の状態をIFG（Impaired Fasting Glucose）と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG（Impaired Fasting Glucose）のうち、75 g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140 mg/dl未満である状態をIFG（Impaired Fasting Glycemia）と呼ぶ。

本発明化合物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）およびIFG（Impaired Fasting Glycemia）の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物は、境界型、耐糖能不全、IFG（Impaired Fasting Glucose）またはIFG（Impaired Fasting Glycemia）から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0078】

本発明化合物は、例えば、糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満症、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、アルツハイマー病、パーキンソン病、不安症、痴呆症、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、膵炎、腸炎、炎症性腸疾患（炎症性大腸疾患を含む）、潰瘍性大腸炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）等）、小腸粘膜損傷、吸収不良、精巣機能障害、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。

本発明化合物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、酸化LDL産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防または治療、心不全合併症の予防または治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防または治療、多毛症の予防または治療、高アンドロゲン血症の予防または治療、膵（細胞）機能

10

20

30

40

50

改善、膵（細胞）再生、膵（細胞）再生促進、食欲調節などにも用いられる。

本発明化合物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の2次予防および進展抑制にも用いられる。

【0079】

本発明化合物は、高血糖の患者（例えば、空腹時血糖値が126mg/dl以上または75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値が140mg/dl以上である患者など）において、選択的にインスリン分泌促進作用を発揮する、グルコース依存性インスリン分泌促進剤である。したがって、本発明化合物は、インスリンの弊害である血管合併症や低血糖誘発などの危険性の低い、安全な糖尿病の予防・治療剤として有用である。

10

【0080】

本発明化合物は、スルホニルウレア2次無効糖尿病治療剤としても有用であり、スルホニルウレア化合物や速効性インスリン分泌促進薬ではインスリン分泌効果が得られず、したがって十分な血糖低下効果が得られない糖尿病患者においても、優れたインスリン分泌効果および血糖低下効果を奏する。

ここで、スルホニルウレア化合物としては、スルホニルウレア骨格を有する化合物またはその誘導体、例えばトルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロバミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾールなどが挙げられる。

また、速効性インスリン分泌促進薬としては、スルホニルウレア骨格を有さないが、スルホニルウレア化合物と同様に膵細胞からのインスリン分泌を促進する化合物、例えばレパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物などのグリニド系化合物などが挙げられる。

20

【0081】

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人の糖尿病患者に経口投与する場合、通常1回量として約0.01~100mg/kg体重、好ましくは0.05~30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1~10mg/kg体重であり、この量を1日1回~3回投与するのが望ましい。

【0082】

本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、抗血栓剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤、排尿困難治療剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差を置いて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む単一の製剤として投与されてもよい。

30

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。

40

【0083】

なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌またはイーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤；インスリン亜鉛；プロタミンインスリン亜鉛；インスリンのフラグメントまたは誘導体（例、INS-1等）、経口インスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、ピオグリタゾンまたはその塩（好ましくは塩酸塩）、ロシグリタゾンまたはその塩（好ましくはマレイン酸塩）、レグリキサ（Reglixane）(JTT-501)、GI-262570、ネトグリタゾン（Netoglitazone）(MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13.1258、KRP-297、R-119702、リボグリタゾン（Rivoglitazone）(CS-011)、FK-614、W099/58510に記載の化合物（例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-

50

フェニル酪酸)、W001/38325に記載の化合物、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、ムラグリタザール(Muraglitazar)(BMS-298585)、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929、バラグリタゾン(Balaglitazone)(NN-2344)、T-131またはその塩、THR-0921等)、PPAR アゴニスト、PPAR アンタゴニスト、PPAR / デュアルアゴニスト、 α -グルコシダーゼ阻害剤(例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンまたはそれらの塩(例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩)等)、インスリン分泌促進剤[スルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等)、レパグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物]、GPR40アゴニスト、GLP-1受容体アゴニスト[例、GLP-1、GLP-1MR剤、NN-2211、AC-2993(exendin-4)、BIM-51077、Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂、CJC-1131]、アミリンアゴニスト(例、プラムリンチド等)、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤(例、パナジン酸ナトリウム等)、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤(例、NVPP-DPP-278、PT-100、P32/98、LAF-237、P93/01、TS-021、MK-431、BMS-477118等)、 β 3アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等)、糖新生阻害剤(例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等)、SGLT(sodium-glucose cotransporter)阻害剤(例、T-1095等)、11 β -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬(例、BVT-3498等)、アジポネクチンまたはその作動薬、IKK阻害薬(例、AS-2868等)、レプチン抵抗性改善薬、ソマトスタチン受容体作動薬(W001/25228、W003/42204、W098/44921、W098/45285、W099/22735記載の化合物等)、グルコキナーゼ活性化薬(例、Ro-28-1675)等が挙げられる。

【0084】

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット(SNK-860)、CT-112等)、神経栄養因子およびその増加薬(例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤(例えば、4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど)等)、神経再生促進薬(例、Y-128等)、PKC阻害剤(例、ルボキシスタウリン メシレート(ruboxistaurin mesylate; LY-333531)等)、AGE阻害剤(例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム プロマイド(ALT766)、ALT-711、EX0-226、ピリドリル(Pyridorin)、ピリドキサミン)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チアプリド、メキシレチン等)、ソマトスタチン受容体作動薬(BIM23190)、アポトーシスシグナルレギュレーションキナーゼ-1(ASK-1)阻害薬が挙げられる。

抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンまたはそれらの塩(例、ナトリウム塩、カルシウム塩)等)、スクアレン合成酵素阻害剤(例、W097/10224に記載の化合物、例えば、N-[[(3R,5S)-1-(3-アセトキシ-2,2-ジメチルプロピル)-7-クロロ-5-(2,3-ジメトキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4,1-ベンゾオキサゼピン-3-イル]アセチル]ピペリジン-4-酢酸など)、フィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)、ACAT阻害剤(例、アバシマイブ(Avasimibe)、エフルシマイブ(Eflucimibe)など)、陰イオン交換樹脂(例、コレステラミンなど)、プロブコール、ニコチン酸系薬剤(例、ニコモール(nicomol)、ニセリトロール(niceritrol)など)、イコサペント酸エチル、

10

20

30

40

50

植物ステロール（例、ソイステロール(soysterol)、ガンマオリザノール(γ-oryzanol) など）等が挙げられる。

【0085】

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシンII拮抗剤（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、1-[[2'-(2,5-ジヒドロ-5-オキソ-4H-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-2-エトキシ-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、カリウムチャンネル開口薬（例、レブクロマカリム、L-27152、AL 0671、NIP-121など）、クロニジン等が挙げられる。

10

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス；MCH受容体拮抗薬（例、SB-568849；SNAP-7941；WO01/82925およびWO01/87834に含まれる化合物等）；ニューロペプチドY拮抗薬（例、CP-422935等）；カンナビノイド受容体拮抗薬（例、SR-141716、SR-147778等）；グレリン拮抗薬；11β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ阻害薬（例、BVT-3498等）等）、膵リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット、ATL-962等）、α3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ 40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）、摂食抑制薬（例、P-57等）等が挙げられる。

20

【0086】

利尿剤としては、例えば、キサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオプロミン、サリチル酸カルシウムテオプロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

30

化学療法剤としては、例えば、アルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メソトレキセート、5-フルオロウラシルまたはその誘導体等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

免疫療法剤としては、例えば、微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、なかでもIL-1、IL-2、IL-12などのインターロイキンが好ましい。

40

【0087】

抗血栓剤としては、例えば、ヘパリン（例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ダルテパリンナトリウム(dalteparin sodium)など）、ワルファリン（例、ワルファリンカリウムなど）、抗トロンピン薬（例、アルガトロパン(aragatroban)など）、血栓溶解薬（例、ウロキナーゼ(urokinase)、チソキナーゼ(tisokinase)、アルテプラナーゼ(alteplase)、ナテプラナーゼ(nateplase)、モンテプラナーゼ(montepase)、パミテプラナーゼ(pamiteplase)など）、血小板凝集抑制薬（例、塩酸チクロピジン(ticlopidine hydrochloride

50

)、シロスタゾール(cilostazol)、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム(beraprost sodium)、塩酸サルポグレラート(sarpogrelate hydrochloride)などが挙げられる。

骨粗鬆症治療剤としては、例えば、アルファカルシドール(alfacalcidol)、カルシトリオール(calcitriol)、エルカトニン(elcatonin)、サケカルシトニン(calcitonin salmon)、エストリオール(estriol)、イプリフラボン(ipriflavone)、パミドロン酸二ナトリウム(pamidronate disodium)、アレンドロン酸ナトリウム水和物(alendronate sodium hydrate)、インカドロン酸二ナトリウム(incadronate disodium)等が挙げられる。

抗痴呆剤としては、例えば、タクリン(tacrine)、ドネペジル(donepezil)、リバスチグミン(rivastigmine)、ガランタミン(galanthamine)等が挙げられる。

勃起不全改善剤としては、例えば、アポモルフィン(apomorphine)、クエン酸シルデナフィル(sildenafil citrate)等が挙げられる。

尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば、塩酸フラボキサート(flavoxate hydrochloride)、塩酸オキシブチニン(oxybutynin hydrochloride)、塩酸プロピペリン(propiverine hydrochloride)等が挙げられる。

排尿困難治療剤としては、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害薬(例、ジスチグミン)等が挙げられる。

【0088】

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

【0089】

併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)などである。

上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば、以下の組み合わせが挙げられる。

- 1) インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 2) インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)およびビグアナイド剤；
- 3) インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)、ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 4) インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 5) インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤；
- 6) インスリン抵抗性改善剤、ビグアナイド剤および α -グルコシダーゼ阻害剤。

本発明化合物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考へて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤(好ましくはスルホニルウレア剤)およびビグアナイド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。

【0090】

以下、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する方法、あるいはこれに準ずる方法にしたがって製造することができる。

式(I)中、LがLa-CH₂- (Laは結合手または2価の鎖状炭化水素基を示す)であり、XがXa (Xaは水素原子、ニトロ基、アシル基、置換されたヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい環状基を示す)であり、R⁴がアミノ基である化合物(I-a)は、下記A法あるいはこれに準ずる方法により製造できる。

ここで、Laで示される「2価の鎖状炭化水素基」としては、前記Lとして例示した「2価の鎖状炭化水素基」と同様のものが挙げられる。Laは、好ましくは、結合手またはC₁₋₉アルキレン基である。

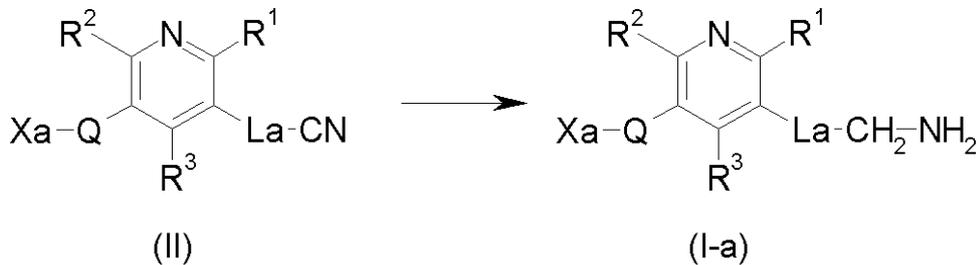
また、Xaで示される「アシル基」、「置換されたヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」および「置換されていてもよい環状基」としては、それぞれ前記Xとして例示したものが用いられる。

Xaがエトキシカルボニル基であるとき、Qは好ましくは2価の鎖状炭化水素基である。

[A法]

【0091】

【化12】



【0092】

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0093】

本法では、化合物(II)を還元反応に付すことによって化合物(I-a)を製造する。

還元反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

還元剤としては、例えば、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物；水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウムナトリウム等の金属水素錯化合物；などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物(II)に対して、通常、0.1ないし20当量である。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル、酢酸tert-ブチル等のエステル類；ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が用いられる。これらの溶媒は、2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

反応温度は、通常、-70~150、好ましくは-20~100である。

反応時間は、通常、0.1~100時間、好ましくは0.1~40時間である。

【0094】

また、還元反応は、パラジウム-炭素、パラジウム黒、塩化パラジウム、酸化白金、白金黒、白金-パラジウム、ラネーニッケル、ラネーコバルトなどの金属触媒および水素源

10

20

30

40

50

の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物(II)に対して、通常、0.001~1000当量、好ましくは0.01~100当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩、ホスフィン酸塩、ヒドラジンなどが挙げられる。

反応に悪影響をおよぼさない溶媒としては、前記還元剤を用いる還元反応において例示したものが挙げられる。

反応温度および反応時間は、前記還元剤を用いる還元反応と同様である。

本反応は、必要によりアンモニア(例、アンモニア水、アンモニア-エタノールなど)の存在下に行ってもよい。アンモニアの存在下に反応を行うことにより、副反応が抑制され、化合物(I-a)を高収率で製造することができる。

このようにして得られる化合物(I-a)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0095】

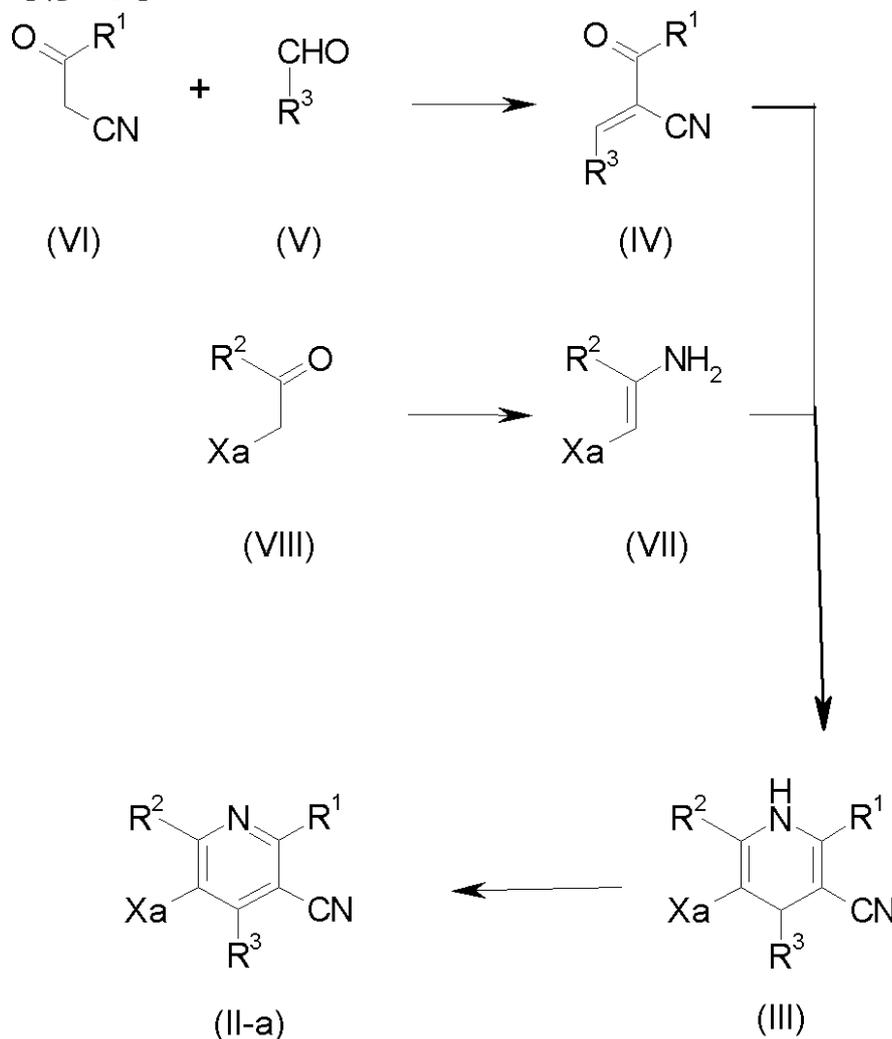
上記A法において原料化合物として用いられる化合物(II)は、自体公知の方法に従って製造することができる。

例えば、式(II)中、QおよびLaが結合手、Xaがアシル基である化合物(II-a)は、下記B法により製造することができる。

[B法]

【0096】

【化13】



【0097】

10

20

30

40

50

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【 0098 】

化合物 (I I - a) は、自体公知の方法、例えば化合物 (I I I) と、希硝酸や硝酸二アンモニウムセリウムなどの酸化剤とを、1,4-ジオキサンやアセトンなどの反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で反応させることによって製造することができる。

該化合物 (I I I) は、自体公知の方法、例えば、丸善出版 1978 年刊「新実験化学講座 (日本化学会編) 」第 14 巻有機化合物の合成と反応 I V . 2057 頁に記載の H a n t z c h のピリジン合成法あるいはそれに準ずる方法により、例えば化合物 (I V) と化合物 (V I I) とから製造することができる。

化合物 (I V) は、自体公知の方法、例えば、化合物 (V I) と化合物 (V) とを公知の K n o e v e n a g e l 法に付すことによって製造することができる。

化合物 (V I I) は、自体公知の方法、例えば Synthesis, (1999年), 11巻, 1951-1960 頁; Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1, (2002年), 1663-1671 頁などに記載の方法、またはそれに準ずる方法に従って、化合物 (V I I I) から製造することができる。

前記した化合物 (V)、化合物 (V I) および化合物 (V I I I) は、自体公知の方法にしたがって製造することができる。

【 0099 】

式 (I) 中、 R^4 が C_{1-10} アルキル基でモノあるいはジ置換されたアミノ基である化合物 (I - b) は、式 (I) 中、 R^4 がアミノ基である化合物 (I - c) をアルキル化反応に付すことにより製造できる。

本反応は、常法にしたがい、(1) 必要により塩基の存在下、アルキル化剤を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で、あるいは (2) 必要により還元剤の存在下、カルボニル化合物を用いて反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行われる。

ここで、アルキル化剤としては、例えば C_{1-10} アルキルハライド、 C_{1-10} アルキルスルホン酸エステルなどが挙げられる。

カルボニル化合物としては、例えばアルデヒド、ケトンなどが挙げられる。

アルキル化剤およびカルボニル化合物の使用量は、化合物 (I - c) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 当量である。

塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩; ピリジン、トリエチルアミンなどのアミン類; 水素化ナトリウムなどの金属水素化物; ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドなどが挙げられる。

塩基の使用量は、化合物 (I - c) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 当量である。

還元剤としては、例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等の金属水素化合物; シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の金属水素錯化合物; などが挙げられる。

還元剤の使用量は、化合物 (I - c) に対して、通常、0.1 ないし 20 当量である。

また、前記カルボニル化合物を用いる反応は、還元剤を用いずに、パラジウム - 炭素などの金属触媒および水素源の存在下、反応に悪影響をおよぼさない溶媒中で行うこともできる。

金属触媒の使用量は、化合物 (I - c) に対して、好ましくは 0.01 ~ 100 当量である。

水素源としては、例えば水素ガス、ギ酸、ギ酸アミン塩などが挙げられる。

アルキル化反応に用いられる「反応に悪影響をおよぼさない溶媒」としては、例えばトルエンなどの芳香族炭化水素類; テトラヒドロフランなどのエーテル類; クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類; N, N - ジメチルホルムアミドなどのアミド類; ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

アルキル化反応において、反応温度は、好ましくは約 - 10 ~ 約 100 である。

アルキル化反応において、反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

10

20

30

40

50

このようにして得られる化合物 (I - b) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【 0 1 0 0 】

本発明化合物を製造する際、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ基またはカルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert - ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル基、 C_{7-13} アラルキル - カルボニル基 (例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-13} アラルキルオキシ - カルボニル基 (例、ベンジルオキシカルボニル、9 - フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル基、フタロイル基、N, N - ジメチルアミノメチレン基、シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、1 - アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロ基などで置換されていてもよい。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチルなど)、 C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジルなど)、フェニル基、トリチル基、シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、1 - アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロ基などで置換されていてもよい。

【 0 1 0 1 】

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert - ブチルなど)、フェニル基、トリチル基、 C_{7-13} アラルキル基 (例、ベンジルなど)、ホルミル基、 C_{1-6} アルキル - カルボニル基 (例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル基、 C_{7-13} アラルキル - カルボニル基 (例、ベンジルカルボニルなど)、2 - テトラヒドロピラニル基、2 - テトラヒドロフラン基、シリル基 (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert - ブチルジメチルシリル、tert - ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル基 (例、1 - アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロ基などで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール (例、1, 3 - ジオキサンなど)、非環状アセタール (例、ジ - C_{1-6} アルキルアセタールなど) などが挙げられる。

また、これらの保護基の導入あるいは除去は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N - メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド (例、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミドなど) などを使用方法、還元法などが用いられる。

また、本発明化合物の製造において、原料化合物が塩を形成し得る場合、該化合物を塩として用いてもよい。このような塩としては、例えば、化合物 (I) の塩として例示した

ものが用いられる。

【0102】

化合物(I)が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合には、これらも化合物(I)として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物(I)に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物(I)に包含される。

光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物(例えば、(+)-マンデル酸、(-)-マンデル酸、(+)-酒石酸、(-)-酒石酸、(+)-1-フェネチルアミン、(-)-1-フェネチルアミン、シンコニン、(-)-シンコニジン、ブルシンなど)との塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム(キラルカラム)にかけて分離する方法。例えば、液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM(トーソー社製)あるいは、ダイセル社製 CHIRALシリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液(例、リン酸緩衝液)、有機溶媒(例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど)を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DEX CB(ジーエルサイエンス社製)などのキラルカラムを使用して分離する。

【0103】

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシ基または1級もしくは2級アミノ基を有する場合、該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔-メトキシ-(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等)などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物(I)がカルボキシル基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0104】

化合物(I)は、結晶であってもよい。

化合物(I)の結晶(以下、本発明の結晶と略記することがある)は、化合物(I)に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

ここで、結晶化法としては、例えば、溶液からの結晶化法、蒸気からの結晶化法、溶融体からの結晶化法などが挙げられる。

該「溶液からの結晶化法」としては、化合物の溶解度に関する因子(溶媒組成、pH、温度、イオン強度、酸化還元状態等)または溶媒の量を変化させることにより、飽和していない状態から過飽和状態に移行させる方法が一般的であり、具体的には、例えば、濃縮法、除冷法、反応法(拡散法、電解法)、水熱育成法、融剤法などが挙げられる。用

10

20

30

40

50

いられる溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素類（例、ジクロロメタン、クロロホルム等）、飽和炭化水素類（例、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサン等）、エーテル類（例、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等）、ニトリル類（例、アセトニトリル等）、ケトン類（例、アセトン等）、スルホキシド類（例、ジメチルスルホキシド等）、酸アミド類（例、N, N - ジメチルホルムアミド等）、エステル類（例、酢酸エチル等）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等）、水などが用いられる。これらの溶媒は単独あるいは2種以上を適当な割合（例、1 : 1ないし1 : 100（容積比））で混合して用いられる。

該「蒸気からの結晶化法」としては、例えば、気化法（封管法、気流法）、気相反応法、化学輸送法などが挙げられる。

10

該「溶融体からの結晶化法」としては、例えば、ノルマルフリージング法（引上げ法、温度傾斜法、ブリッジマン法）、帯溶融法（ゾーンレベリング法、フロートゾーン法）、特殊成長法（VLS法、液相エピタキシー法）などが挙げられる。

結晶化法の好適な例としては、化合物（I）を20～120の温度下に、適当な溶媒（例、メタノール、エタノールなどのアルコール類など）に溶解し、得られる溶液を溶解時の温度以下（例えば、0～50、好ましくは0～20）に冷却する方法などが挙げられる。

このようにして得られる本発明の結晶は、例えば、ろ過などによって単離することができる。

20

【0105】

本明細書中、融点は、例えば、微量融点測定器（ヤナコ、MP-500D型またはBuchii、B-545型）またはDSC（示差走査熱量分析）装置（SEIKO、EXSTAR6000）等を用いて測定される融点を意味する。

一般に、融点は、測定機器、測定条件などによって変動する場合がある。本明細書中の結晶は、通常の誤差範囲内であれば、本明細書に記載の融点と異なる値を示す結晶であってもよい。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性など）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現など）に優れ、医薬として極めて有用である。

30

【実施例】

【0106】

本発明は、以下の実施例、実験例および製剤例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

なお、実施例中の略号は次の意味を有する。

s : シングレット、d : ダブルレット、t : トリプレット、q : クワルテット、m : マルチプレット、brs : 幅広いシングレット、J : カップリング定数、

4-Me-Phenyl : 4 - メチルフェニル、4-F-Phenyl : 4 - フルオロフェニル、2,6-di-F-Phenyl : 2,6 - ジフルオロフェニル

40

また、実施例中、室温とは1～30を意味し、%は特記しない限り重量%を示す。

【0107】

実施例1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 水素化ナトリウム(60%油性, 8.0 g, 0.2 mol)のテトラヒドロフラン(80 mL)懸濁液を激しく攪拌しながら加熱還流した。得られた懸濁液に、イソ吉草酸メチル(11.6 g, 0.1 mol)、アセトニトリル(10.5 mL, 0.2 mol)、およびテトラヒドロフラン(25 mL)の混合物を30分間かけて滴下し、5時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、2-プロパノール(5 mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を水(100 mL)に溶解して、ヘキサン次いでヘキサン - ジエチルエーテル混合液で洗浄した。水層を濃塩酸で

50

酸性にした後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(12.6 g, 収率100%)を淡黄色油状物として得た。得られた淡黄色油状物は、更なる精製をせず次工程で使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.50 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.43 (2H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)、ピペリジン(0.34 g, 4.0 mmol)、酢酸(0.48 g, 8.0 mmol)、およびトルエン(200 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.45 g, 収率57%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.68 (1H, brs), 7.00-7.20 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.3 g, 22.5 mmol)を1,4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、2規定硝酸(100 mL)を加えて70 °Cで1時間撹拌した。反応液を氷浴中撹拌し、酢酸エチル(100 mL)と2規定水酸化ナトリウム水溶液(100 mL)とを加えた。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。有機層と抽出液とを合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(5.94 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.60 (3H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.00 g, 3.10 mmol)と、ラネーニッケル(4 mL)、25%アンモニア水 (6 mL)、テトラヒドロフラン (15 mL)およびメタノール (45 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。反応液をろ過したろ液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.97 g, 収率95%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.50 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

融点56-57

【 0 1 0 8 】

実施例 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.90 g, 2.76 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.76 mL, 3.31 mmol)を加え、室温で12時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.16 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.

39 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.50 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.24 (1H, t, J = 4.9 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(1.0 g, 2.34 mmol)のメタノール(30 mL)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に戻し、0.5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を水-メタノールから結晶化させて、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.58 g, 収率60%)を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.87 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 1.95-2.10 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.13 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.30 (1H, t, J = 4.7 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

3) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.20 g, 0.48 mmol)の1,4-ジオキサソ(4 mL)溶液に、4規定塩化水素-1,4-ジオキサソ溶液(4 mL, 16 mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩(0.18 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.45 (3H, brs).

20

実施例3 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.11 g, 0.27 mmol)と、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾールアンモニウム塩(0.10 g, 0.65 mmol)、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(0.13 g, 0.65 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)からなる混合物を室温で2.5日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)と0.1M ぐえん酸水溶液(50 mL)とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-(アミノカルボニル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.090 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 5.22 (1H, brs), 5.41 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) {[5-(アミノカルボニル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.065 g, 0.16 mmol) から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩(0.050 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.05-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.20-7.35 (4H, m), 7.54 (1H, brs), 7.84 (1H, brs), 8.32 (3H, brs).

【0109】

実施例4 5-(アミノメチル)-N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.12 g, 0.29 mmol)と、 -アラニンアミド 塩酸塩(0.055 g, 0

50

.44 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(0.059 g, 0.44 mmol)、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(0.084 g, 0.44 mmol)、トリエチルアミン(0.061 mL, 0.44 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)からなる混合物を室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1, 100 mL)と0.1M ぐえん酸水溶液(100 mL)とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-[(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ]カルボニル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (0.075 g, 収率54%)を白色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.98 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.36 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 4.11 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.23 (1H, brs), 5.23 (1H, brs), 5.38 (1H, brs), 6.22 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) {[5-[(3-アミノ-3-オキソプロピル)アミノ]カルボニル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.050 g, 0.10 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-N-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩(0.048 g, 99%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.98 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 2.10-2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.96 (2H, brs), 3.09 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 6.82 (1H, brs), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (1H, brs), 8.24 (3H, brs), 8.36 (1H, brs).

実施例5 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.4 g, 7.9 mmol)のトルエン(80 mL)懸濁液を-78 に冷却し、0.95M水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液(33 mL, 32 mmol)を15分間かけて滴下した。混合液を-78 で1.5時間攪拌した後、0 に昇温して、更に30分間攪拌した。反応液にメタノール(1 mL)を添加し、硫酸ナトリウム10水和物(10.2 g, 32 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.9 g, 収率60%)を油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.05 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.19 (1H, brs), 4.36 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24-7.26 (2H, m).

2) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.3 mmol)と、トリエチルアミン(0.35 mL, 2.5 mmol)、およびテトラヒドロフラン(10 mL)からなる混合物を0 に冷却し、メタンホルホニルクロリド(0.22 g, 1.9 mmol)を滴下して加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジメチルスルホキシド(5 mL)に溶解し、シアン化カリウム(0.41 g, 6.3 mmol)を加えて、60 で30分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.36 g, 収率72%)を油状物として得た。

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.31 (2H, s), 4.07 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

3) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.11 g, 0.27 mmol)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で15分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトニトリル(0.084 g, 収率99%)を油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.11-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.74 (2H, brs), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

【0110】

実施例6 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.90 g, 2.2 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL, 11 mmol)を添加して、2時間加熱還流した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して、{[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 収率27%)を無色固体として得た。

20

2) {[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 0.59 mmol)にトリフルオロ酢酸(5 mL)を加え、室温で20分間攪拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物に4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(4 mL, 16 mmol)を添加し、減圧下溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩(0.19 g, 収率81%)を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.09-1.13 (6H, m), 2.09-2.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.77-2.80 (3H, m), 3.00-3.09 (2H, m), 3.51-3.55 (2H, m), 4.08 (2H, brs), 7.15-7.22 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例7 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.90 g, 2.2 mmol)のエタノール(20 mL)溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5.5 mL, 11 mmol)を添加して、1.5日間加熱還流した。反応液に6規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に溶解し、よう化メチル(0.65 g, 4.4 mmol)と炭酸カリウム(0.61 g, 4.4 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.097 g, 収率10%)を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.36 (2H, s), 3.61 (3H, s), 4.04-4.05 (2H, m), 4.27 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.$

50

8 Hz).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.097 g, 0.22 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル 二塩酸塩(0.069 g, 収率76%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.09-1.13 (6H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.12 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.29-3.31 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.08 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.7 Hz).

【0111】

実施例8 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル

10

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.95 g, 4.9 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に、二酸化マンガン(4.9 g, 56 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.25 g, 収率65%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.35 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.15 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.38 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 9.71 (1H, s).

20

2) ホスホ酢酸トリエチル(0.033 g, 1.5 mmol)のテトラヒドロフラン(10 mL)溶液に、0 で水素化ナトリウム(60%油性, 0.060 g, 1.5 mmol)を添加し、20分間攪拌した。反応液に、{[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.38 g, 0.98 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液を添加し、混合物を室温で45分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水と、飽和塩化アンモニウム水溶液、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.44 g, 収率96%)を油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.08-4.17 (4H, m), 4.21 (1H, brs), 5.76 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.95 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 16.4 Hz).

3) (2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.12 g, 0.25 mmol)と4規定塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(5 mL, 20 mmol)との混合物を、室温で10分間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-テトラヒドロフランと飽和重曹水とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチル-テトラヒドロフランで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.059 g, 収率64%)を得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.30 (2H, brs), 2.18-2.33 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.60 (2H, s), 4.13 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.76 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 16.4 Hz).

実施例9 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸 二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(0.32 g, 0.69 mmol)のテトラヒ

50

ドロフラン(10 mL)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3.4 mL, 3.4 mmol)を添加し、60 で12時間攪拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.28 g, 収率93%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 2.10-2.20 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.00-4.20 (2H, m), 4.34 (1H, brs), 5.76 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.4 Hz).

10

2) (2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.093 g, 0.21 mmol)から、実施例 2 - 3)と同様の方法により、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸 二塩酸塩(0.077 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.10 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.27 (1H, m), 2.46 (3H, brs), 2.84 (3H, s), 3.05 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.13 (2H, s), 5.98 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.25 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【 0 1 1 2 】

実施例 10 (2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリルアミド 二塩酸塩

20

1) (2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸(0.19 g, 0.43 mmol)から、実施例 3 - 1)と同様の方法により、{{[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.19 g, 収率99%)を得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.09-2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.99 (2H, s), 4.34 (1H, brs), 6.00 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.28 (3H, m).

2) {{[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.083 g, 0.19 mmol)から、実施例 2 - 3)と同様の方法により、(2E)-3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリルアミド 二塩酸塩(0.078 g, 収率99%)を得た。

30

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.11 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.10 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.15 (2H, s), 6.12 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.11 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.9 Hz).

実施例 11 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、ベンズアルデヒド(4.2 g, 40 mmol)、3-アミノクロトン酸メチル(4.6 g, 40 mmol)とから、実施例 1 - 2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(10.7 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.82-1.97 (1H, m), 2.18-2.34 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.61 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 7.18-7.32 (5H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(10.7 g, 34 mmol)から、実施例 1 - 3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.4 g, 収率80%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.21-2.35 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.57 (3H, s), 7.33-7.39 (2H, m), 7.44-7.50 (3H, m).

50

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.4 g, 27 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(0.21 g, 収率2.5%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.33 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.46 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.38-7.46 (3H, m).

【0113】

実施例12 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル

1) 3-オキソヘキサノ酸メチル(7.2 g, 50 mmol)と、酢酸アンモニウム(19.3 g, 250 mmol)、酢酸(3.0 g, 50 mmol)、およびトルエン(500 mL)とからなる混合物をDean-Starkトラップを用いて11時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと飽和食塩水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して3-アミノヘキサ-2-エン酸メチルを無色油状物として得た。

5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)と、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記した3-アミノヘキサ-2-エン酸メチルの無色油状物とから、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.8 g, 収率84%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93-1.05 (6H, m), 1.26 (3H, q, $J = 7.2$ Hz), 1.59-1.69 (2H, m), 1.83-1.96 (1H, m), 2.23-2.47 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 3.57 (3H, s), 4.58 (1H, s), 5.65 (1H, brs), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.8 g, 33 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(9.4 g, 収率80%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.73-1.85 (2H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.78 (2H, m), 2.96 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.58 (3H, s), 7.23-7.32 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.88 g, 2.6 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.78 g, 収率88%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94-0.99 (9H, m), 1.70-1.83 (2H, m), 2.18-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69-2.74 (2H, m), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.48 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例13 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸メチル(0.25 g, 0.56 mmol)のテトラヒドロフラン(15 mL)溶液に、エタノール(10 mL)と8規定水酸化ナトリウム水溶液(3.0 mL, 24 mmol)を加えて、3時間加熱還流した。反応液を6規定塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.16 g, 収率65%)を白色粉末として得た。

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(0.16 g, 0.36 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸二塩酸塩(0.15 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.10 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.09-2.25 (1H, m), 2.48 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.60 (2H, s), 4.09 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.9 Hz).

【 0 1 1 4 】

実施例 1 4 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 実施例 1 2 - 1) と同様の方法により、1,3-アセトンジカルボン酸ジメチル(7.0 g, 40 mmol)から3-アミノペンタ-2-エン二酸ジメチルを得た。

得られた3-アミノペンタ-2-エン二酸ジメチル、および5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)とから、5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル (11.5 g, 収率75%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.94 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.85-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.58 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.85-4.10 (2H, m), 4.59 (1H, s), 7.01 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(11.5 g, 30 mmol)から、実施例 1 - 3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.2 g, 収率28%)を黄橙色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.97 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.54 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.04 (2H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.2 g, 8.4 mmol)から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(2.5 g, 収率77%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.45 (3H, s), 3.67 (2H, s), 3.70 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.05-7.25 (4H, m).

実施例 1 5 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキシヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (17.0 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例 1 - 2) と同様の方法により、5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(14.8 g, 収率36%)を黄色結晶で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95-1.05 (6H, m), 1.80-2.05 (1H, m), 2.10-2.45 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.56 (3H, s), 5.21 (1H, s), 5.87 (1H, brs), 6.75-6.90 (2H, m), 7.05-7.25 (1H, m).

2) 5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(14.8 g, 43 mmol)から、実施例 1 - 3) と同様の方法により、5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.7 g, 収率80%)を黄色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.15 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.97 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.65 (3H, s), 6.95-7.10 (2H, m), 7.35-7.55 (1H, m).

3) 5-シアノ-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.7 g, 34 mmol)から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(9.8 g, 収率83%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.51 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.83 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.56 (3H, s), 3.62 (2H, s), 6.95-7.05 (2H, m), 7.35-7.50 (1H, m).

融点48-49

【 0 1 1 5 】

実施例 1 6 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、4-フルオロベンズアルデヒド(14.9 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、実施例 1 - 2)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(27.4 g, 収率70%)を黄色油状物として得た。

2) 5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(27 g, 82 mmol)から、実施例 1 - 3)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(24.0 g, 収率61%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.40 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.96 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.61 (3H, s), 7.10-7.40 (4H, m).

3) 5-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(13.0 g, 40 mmol)から、実施例 1 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(11.2 g, 収率85%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.51 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.00-7.30 (4H, m).

融点55-57

実施例 1 7 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.78 g, 2.2 mmol)から、実施例 2 - 1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.71 g, 収率71%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94-0.99 (9H, m), 1.39 (9H, s), 1.70-1.83 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.70-2.75 (2H, m), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.48 (3H, s), 4.14 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (1H, brs), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(0.71 g, 1.6 mmol)から、実施例 2 - 2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸(0.59 g, 収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94-1.05 (9H, m), 1.39 (9H, s), 1.72-1.84 (2H, m), 2.12-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.81-2.92 (4H, m), 4.40-4.09 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸(0.59 g, 1.3 mmol)から、実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩(0.50 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.04-1.13 (9H, m), 1.76-1.91 (2H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.01-3.18 (4H, m), 4.20 (2H, brs), 7.28-7.36 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

10

20

30

40

50

【 0 1 1 6 】

実施例 18 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸 二塩酸塩
1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(8.5 g, 27
mmol)から、実施例 2 - 1)と同様の方法により、5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ
]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸メチル(9.4 g, 収率83%)を白色
固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.20 (1H, m), 2.
55 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.46 (3H, s), 4.14 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.
24 (1H, brs), 7.14-7.21 (2H, m), 7.37-7.44 (3H, m).

2) 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル
ニコチン酸メチル(1.0 g, 2.4 mmol)から、実施例 2 - 2)と同様の方法により、5-[[te
rt-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸(
0.39 g, 収率40%)を白色固体として得た。

3) 5-[[tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニル
ニコチン酸(0.39 g, 0.98 mmol)から、実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメ
チル)-6-イソブチル-2-メチル-4-フェニルニコチン酸 二塩酸塩(0.25 g, 収率86%)を白色
粉末として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.04-1.15 (6H, m), 2.12-2.28 (1H, m), 2.78-2.89 (3H, m), 3.01
-3.14 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 7.38-7.47 (2H, m), 7.56-7.63 (3H, m).

実施例 19 5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル
)ニコチン酸メチル

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(0.50
g, 1.6 mmol)と、ぎ酸(5 mL)、およびホルマリン(5 mL)からなる混合物を100 で12時間
撹拌した。反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネ
シウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーで精製して、5-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェ
ニル)ニコチン酸メチル(0.10 g, 収率19%)で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.97 (6H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.
39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.23 (2H, s), 3.48 (3H, s),
7.04 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.0 Hz).

【 0 1 1 7 】

実施例 20 5-(アミノメチル)-2-メチル-6-イソブチル-[4,4'-ピピリジン]-3-カルボン
酸メチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(15.0 g, 120 mmol)と、イソニコチンアルデヒ
ド(12.8 g, 120 mmol)、および3-アミノクロトン酸メチル(13.8 g, 120 mmol)とから、
実施例 1 - 2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロ-4,
4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチル(26.4 g, 収率71%)を黄色油状物として得た。

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロ-4,4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチ
ル(20 g, 64 mmol)のアセトン(150 mL)溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム(45 g, 82 m
mol)を添加し、室温で1時間撹拌した。反応液を0 に冷却し、酢酸エチルと2規定水酸化
ナトリウムとに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラム
クロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4,4'-ピピリジン-3-
カルボン酸メチル(10.2 g, 収率51%)を黄色油状物として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4,4'-ピピリジン-3-カルボン酸メチル(15.0 g, 48
mmol)から、実施例 1 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-6-イソブ
チル-[4,4'-ピピリジン]-3-カルボン酸メチル(10.9 g, 収率72%)を淡黄色固体として得た
。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.33 (2H, brs), 2.15-2.40 (1H, m),
2.57 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.49 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.15-7.25 (2

10

20

30

40

50

H, m), 8.65-8.70 (2H, m).

融点63-65

【 0 1 1 8 】

実施例 2 1 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル

1) 3,3-ジメチルブタン酸メチル(86.0 g, 0.66 mol)から、実施例 1 - 1)と同様の方法により、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(92.0 g, 収率 99%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05 (9H, s), 2.49 (2H, s), 3.43 (2H, s).

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(22.0 g, 158 mmol)、p-トルアルデヒド (19 g, 158 mmol)、ピペリジン(1.3 g, 15.8 mmol)、酢酸(1.9 g, 31.6 mmol)、およびトルエン(300 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(50 mL)に溶解し、3-アミノクロトン酸メチル(18.2 g, 158 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(23 g, 収率43%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (9H, s), 0.98 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.14-2.41 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.37 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.57 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.06-7.16 (4H, m).

3) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(20 g, 59.4 mmol)から、実施例 1 - 3)と同様の方法により、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(12 g, 収率60%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.06 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.01 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.26 (4H, m).

融点139-140

4) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(4 g, 11.9 mmol)から、実施例 1 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(2.3 g, 収率56%)を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.44 (2H, brs), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.50 (3H, s), 3.72 (2H, s), 7.12 (2H, m), 7.21 (2H, m).

融点119-120

実施例 2 2 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(1.0 g, 2.9 mmol)のテトラヒドロフラン(25 mL)溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.65 g, 3.0 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に8規定水酸化ナトリウム水溶液(2 mL)およびメタノール(10 mL)を加えて、3日間加熱還流した。反応液を室温に戻し、1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をジイソプロピルエーテルから結晶化させて、5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.5 g, 収率42%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.88 (9H, s), 1.36 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.88 (2H, s), 4.21 (2H, brs), 4.29 (1H, brs), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.3 Hz).

融点216-217

2) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-

ネオペンチルニコチン酸(0.30 g, 0.7 mmol)に4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサン溶液(5 mL)を加えて、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をジエチルエーテルで洗浄し、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.2 g, 収率71%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.04 (2H, s), 3.86 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.24 (3H, brs).

【 0 1 1 9 】

実施例 2 3 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル

10

1) アセト酢酸 tert-ブチル(580 mL, 3.5 mol)、25%アンモニア水(1200 mL)およびメタノール(1000 mL)からなる混合物を室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(550 g, 収率99%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (9H, s), 1.87 (3H, s), 4.46 (1H, s).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.0 g, 32 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(4.5 g, 32 mmol)、および3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(5.0 g, 32 mmol)から、実施例 1 - 2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(7.6 g, 収率62%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.29 (9H, s), 1.80-1.95 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.34 (3H, s), 4.54 (1H, s), 5.56 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

融点185-186

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(7.6 g, 20 mmol)のアセトン(200 mL)溶液に、硝酸二アンモニウムセリウム(27 g, 49 mmol)の水溶液(40 mL)を室温で5分間かけて添加した。反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層と、水層から酢酸エチルで抽出した抽出液とを合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(7.2 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.27 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.65 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

融点70-72

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(1.0 g, 2.6 mmol)、ラネーコバルト(4 mL)、25%アンモニア水(2 mL)、テトラヒドロフラン(20 mL)およびメタノール(40 mL)からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残留物を酢酸エチルと10%炭酸カリウム水溶液とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(0.98 g, 収率97%)を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.22 (9H, s), 1.42 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.61 (2H, s), 7.21 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

融点81-83

実施例 2 4 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(0.60 g, 1.5 mmol)とトリフルオロ酢酸(4 mL)との混合物を50 で4時間攪拌した。

50

反応液を減圧下濃縮し、残留物を1,4-ジオキサソ(4 mL)に溶解した。得られた溶液に4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサソ溶液(4 mL, 16 mmol)を加えた後、減圧下濃縮した。残留物をジイソプロピルエーテルで洗浄して、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩(0.63 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

2) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩(0.63 g, 1.5 mmol)をイソプロパノール(10 mL)に溶解し、プロピレンオキシド(0.27 g, 4.6 mmol)を添加して、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた油状物をイソプロパノール - ジイソプロピルエーテルから結晶化させて5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩(0.43 g, 76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.49 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.34 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.43 (1H, brs).

【 0 1 2 0 】

実施例 2 5 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸(14.41 g, 0.1 mol)とピリジン(16.2 mL, 0.2 mol)のジクロロメタン(100 mL)溶液に塩化イソブチリル(13.4 mL, 0.11 mol)を0 で30分間かけて滴下し、0 で2時間攪拌した。反応液を0.5規定塩酸に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物、tert-ブタノール(11.2 g, 150 mmol)およびトルエン(100 mL)からなる混合物を6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-メチル-3-オキソペンタン酸 tert-ブチルを粗生成物(9.31 g)として得た。該粗生成物(9.31 g)、25%アンモニア水(100 mL)およびメタノール(100 mL)からなる混合物を室温で12時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物(9.26 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルの粗生成物(9.26 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(12.11 g, 収率76%)を無色結晶として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(3.94 g, 10 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.88 g, 収率73%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (9H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.26-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.14-3.23 (1H, m), 7.26-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.74 g, 7 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル(2.15 g, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.18 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (2H, brs), 2.26-2.35 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.04-3.14 (1H, m), 3.60 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

実施例 2 6 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert

10

20

30

40

50

-ブチル(0.40 g, 1 mmol)から実施例 2 4 - 1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩(0.37 g, 収率90%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.03 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.23-2.37 (4H, m), 2.85 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.04-3.13 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (3H, brs).

実施例 2 7 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル(2.6 g, 18.0 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(2.3 g, 16.0 mmol)および3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(2.5 g, 16.0 mmol)から、実施例 1 - 2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.5 g, 収率38%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (9H, s), 1.29 (9H, s), 2.17 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.35 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 4.55 (1H, s), 5.46 (1H, brs), 7.10-7.35 (4H, m).

融点208-210

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.4 g, 5.9 mmol)から、実施例 2 3 - 3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(2.1 g, 収率90%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.06 (9H, s), 1.28 (9H, s), 2.65 (3H, s), 3.00 (2H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

融点94-95

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(1.0 g, 2.5 mmol)から、実施例 2 3 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.93 g, 収率92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.22 (9H, s), 1.43(2H, brs), 2.55 (3H, s), 2.86 (2H, s), 3.66 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

融点116-118

【 0 1 2 1 】

実施例 2 8 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.95 g, 2.4 mmol)から、実施例 2 4 - 1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-メチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(1.0 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (9H, s), 2.56 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.84 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 8.20 (3H, brs).

融点246-248

実施例 2 9 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) ピペリジン (0.94 g, 11 mmol) と酢酸 (0.66 g, 11 mmol) のイソプロパノール溶液 (30 ml) に、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル (17.0 g, 110 mmol) と p-クロロベンズアルデヒド (15.5 g, 110 mmol) のイソプロパノール溶液 (300 ml) を室温で 30 分間かけて滴下し、3日間攪拌した。減圧下溶媒留去し、残留物を酢酸エチルと飽和食塩水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して、3-(4-クロロフェニル)-2-(3,3-ジメチルブタノイル)アクリロニトリルを粗生成物(35.2 g)として得た。

10

20

30

40

50

2) メルドラム酸 (8.65 g, 60 mmol) と tert-ブチルアセチルクロリド (9.2 ml, 66 mmol) とから、実施例 25 - 1) と同様の方法により、3-アミノ-5,5-ジメチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物 (13 g) として得た。

3) 前記 1) で得られた粗生成物 (11.7 g) と、前記 2) で得られた粗生成物 (13.0 g) とから、実施例 1 - 2) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (2.03 g, 収率 15%) を黄色油状物として得た。即ち、前記した 2 種の粗生成物をメタノール (40 mL) に溶解し、3.5 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.29 (9H, s), 2.24 (4H, s), 4.58 (1H, brs), 5.37 (1H, brs), 7.20-7.32 (4H, m).

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (2.03 g, 4.44 mmol) から、実施例 23 - 3) と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.75 g, 収率 38%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.04 (9H, s), 1.07 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.84 (2H, s), 3.00 (2H, s), 7.31 (2H, d, J = 8.67 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.67 Hz).

5) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.75 g, 1.65 mmol) から、実施例 23 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.35 g, 収率 46%) を淡黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.18 (9H, s), 2.74 (2H, s), 2.86 (2H, s), 3.64 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.48 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.48 Hz).

実施例 30 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.30 g, 0.653 mmol) から、実施例 24 - 1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸二塩酸塩 (0.21 g, 収率 69%) を白色固体として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (9H, s), 1.03 (9H, s), 2.77 (2H, s), 2.91 (2H, s), 3.83 (2H, d, J = 5.65 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.48 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.29 Hz), 8.12 (2H, brs).

【 0 1 2 2 】

実施例 31 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸ヘミフマル酸塩 (本明細書中、ビス[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸] フマル酸塩と称することがある)

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸二塩酸塩 (5.99 g, 15.0 mmol)、テトラヒドロフラン (50 mL) および 1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) の混合物にクロロギ酸ベンジル (95%, 2.48 mL, 16.5 mmol) を室温で滴下した。得られた混合物を 2 時間攪拌した後、0.1 M 塩酸 (100 mL) を加え、酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) で抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。残留物をテトラヒドロフランから再結晶して、5-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (5.57 g, 81%) を無色粉末状結晶として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.70 (2H, s), 3.97 (2H, d, J = 4.1 Hz), 4.98 (2H, s), 7.15-7.20 (4H, m), 7.27-7.42 (6H, m), 12.96 (1H, brs).

2) 5-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (5.5 g, 12 mmol)、5%パラジウム-炭素 (11.0 g)、テト

50

ラヒドロフラン (100 mL) およびエタノール (100 mL) の混合物を水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をメタノールから再結晶して、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (2.46 g, 63%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.76 (2H, s), 3.56 (2H, s), 7.12-7.18 (4H, m).

3) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (1.14 g, 3.50 mmol) とフマル酸 (0.203 g, 1.75 mmol) を加熱しながら水 (150 mL) に溶解し、得られた水溶液を減圧濃縮した。残留物をエタノールで洗浄した後、水から再結晶して、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸ヘミフマル酸塩 (0.902 g, 67%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.65 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.14-7.21 (4H, m).

実施例 3 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル

1) 3-アミノクロトン酸 tert-ブチル (253 g, 1.60 mol) から実施例 1 - 2) と同様の方法により5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (159 g, 収率27%) を白色固体として得た。次に、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (41.0 g, 112 mmol) から実施例 2 3 - 3) と同様の方法により5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (40.8 g, 収率99%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.26 (9H, s), 2.21-2.32 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.93 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.18-7.32 (4H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (515 g, 1.42 mmol) から実施例 1 - 4) と同様の方法により5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (502 g, 収率96%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19 (9H, s), 2.13-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.64 (2H, brs), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

実施例 3 3 ({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)酢酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (510 mg, 1.24 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) にプロモ酢酸ベンジル (568 mg, 2.48 mmol) と炭酸カリウム (343 mg, 2.48 mmol) を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(ベンジロキシ)-2-オキソエチル (690 mg, 収率99%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.11-4.17 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 4.40 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29-7.39 (5H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(ベンジロキシ)-2-オキソエチル (690 mg, 1.23 mmol) と、パラジウム-炭素 (10%, dry) (132 mg, 0.124 mmol) およびエタノール (10 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で30分間撹拌した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して({[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル

)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)酢酸を粗生成物(580 mg)として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.11-4.17 (2H, m), 4.30 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.7 Hz).

3)前記2)で得られた粗生成物(580 mg)から、実施例2-3)と同様の方法により({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)酢酸 二塩酸塩(517 mg, 収率94%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.11 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.27 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.94 (3H, s), 3.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.20 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.9 Hz).

10

【0123】

実施例34 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキソエチル

1)5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(500 mg, 1.22 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(10 ml)に2-ヨードアセトアミド(673 mg, 3.64 mmol)と炭酸カリウム(337 mg, 2.44 mmol)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 ml)で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキソエチル(570 mg, 収率99%)を油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.13-4.18 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.40 (2H, s), 5.12 (2H, brs), 7.12 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2)5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキソエチル(570 mg, 1.21 mmol)から、実施例8-3)と同様の方法により5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-オキソエチル(370 mg, 収率82%)を油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.32 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.70 (2H, s), 4.39 (2H, s), 5.20 (2H, brs), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz).

30

実施例35 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル 二塩酸塩

1)5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.41 g, 1.0 mmol)、4-ブromo酪酸エチル(0.21 g, 1.1 mmol)、炭酸カリウム(0.15 g, 1.1 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)からなる混合物を室温で1時間攪拌し、反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル(0.45 g, 収率85%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.08 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.95 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.11 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.53 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.23 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.0 Hz).

2)5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル(0.13 g, 0.25 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニ

50

ル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル 二塩酸塩(0.12 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45-1.60 (2H, m), 2.05 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (3H, brs), 2.85 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.82 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.03 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.28 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (3H, brs).

融点193-195

実施例 3 6 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)ブタン酸 二塩酸塩

10

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-エトキシ-4-オキソブチル(0.30 g, 0.57 mmol)をエタノール(20 mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(4.0 mL)を添加して、室温で1時間攪拌した。反応液を0.5規定塩酸(20 mL)にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた粗結晶をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)ブタン酸(0.23 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.39 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.75 (3H, brs), 2.85-3.20 (2H, m), 4.00 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.20 (2H, d, J = 3.6 Hz), 4.37 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.7 Hz).

20

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)ブタン酸(0.20 g, 0.40 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)ブタン酸 二塩酸塩(0.20 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.40-1.55 (2H, m), 2.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, brs), 2.80-2.95 (2H, m), 3.83 (2H, d, J = 4.3 Hz), 3.92 (2H, t, J = 6.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.29 (3H, brs).

30

融点221-223

【 0 1 2 4 】

実施例 3 7 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル 三塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(1.00 g, 2.42 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(15 mL)に2-(プロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩(0.92 g, 3.64 mmol)と炭酸カリウム(66.9 mg, 4.84 mmol)を加えて30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後に飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル(1.20 g, 収率98%)を淡桃色固体として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.14 (2H, brs), 4.25 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.7 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル(1.20 g, 2.38 mmol)から実施例 2 - 3

50

)と同様の方法により5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル 三塩酸塩 (1.22 g, 収率99%)を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.17-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.81 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.20 (2H, s), 7.19 (4H, s), 7.23 (1H, brs), 7.62-7.66 (1H, m), 8.06 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8.39 (3H, brs), 8.68 (1H, d, $J = 4.9$ Hz).

実施例 3 8 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル 二塩酸塩

1) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(0.5 g, 1.2 mmol)と2-プロモプロピオン酸エチル(0.43 g, 2.4 mmol)から実施例 3 3 - 1)と同様の方法により5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル(0.35 g, 収率56%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.11 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.62 (3H, d, $J = 4.9$ Hz), 2.83-2.93 (2H, m), 4.17 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.21 (3H, s), 4.82 (1H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.04-7.12 (2H, m), 7.19-7.21 (2H, m).

2) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル(0.2 g, 0.38 mmol)から実施例 2 2 - 2)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸2-エトキシ-1-メチル-2-オキシエチル 二塩酸塩(0.16 g, 収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (9H, s), 1.06 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.16 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.95 (2H, s), 3.88 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.77 (1H, q, $J = 7.1$ Hz) 7.13-7.16 (1H, m), 7.23-7.32 (3H, m), 8.24 (3H, s).

実施例 3 9 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩

1) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(1.0 g, 2.3 mmol)と4-クロロメチル-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(0.42 g, 2.8 mmol)から実施例 3 3 - 1)と同様の方法により5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル(0.9 g, 収率73%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (9H, s) 1.36 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.88 (2H, s), 4.16 (3H, s), 4.74 (2H, s), 7.02 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

2) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (0.8 g, 1.5 mmol)の酢酸エチル溶液(2 mL)に4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液(8 mL)を加え室温で4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた白色固体をメタノール-酢酸エチルから再結晶して、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩(0.6 g, 収率77%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (9H, s), 1.99 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.83 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.93 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.18 (3H, s).

【 0 1 2 5 】

実施例 4 0 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン

酸 ヘミフマル酸塩 (本明細書中、ビス[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸] フマル酸塩と称することがある)

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(53.7 g, 130 mmol)と4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサン溶液(400 mL)の混合溶液を室温で3時間攪拌した。析出した固体をろ取り、ジイソプロピルエーテル(200 ml)で洗浄した。得られた白色個体をイソプロパノール(500 ml)に溶解し、50で30分間攪拌した。得られた混合液を室温まで冷却した後、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、イソプロパノール(50 ml)で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩のプロパン-2-オール(1:1)溶媒和物(46.5 g, 収率80%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.04 (6H, d, J = 6.0 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.90 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.73-3.86 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.26 (3H, brs).

2) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩のプロパン-2-オール(1:1)溶媒和物(35.6 g, 80 mmol)を水(80 ml)に懸濁した後、室温で一規定水酸化ナトリウム水溶液(160 ml, 160 mmol)を加えて1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、エタノール(10 ml)で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(13.3 g, 収率53%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.70 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.49 (2H, s), 7.14-7.20 (4H, m).

3) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(15.4 g, 49.3 mmol)を水(400 ml)に懸濁させ、加熱還流下30分間攪拌した。得られた懸濁液にフマル酸(3.43 g, 29.6 mmol)を加えた後、室温で1時間攪拌した。析出した固体をろ取り、水(50 ml)で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 ヘミフマル酸塩(13.9 g, 収率76%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.93 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.26-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.72 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.55 (2H, s), 6.49 (1H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz).

実施例 4 1 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオンアミド 二塩酸塩

{[5-[(1E)-3-アミノ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(97.6 mg, 0.223 mmol)と、10%パラジウム - 炭素(24 mg, 0.0223 mmol)およびエタノール(5 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧下留去して{[5-(3-アミノ-3-オキソプロピル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチルを粗生成物として得た。該粗生成物を4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサン溶液(10 ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオンアミド 二塩酸塩(72.7 mg, 収率79%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.09 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.07-2.19 (1H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.84 (2H, t, J = 7.8 Hz), 2.90 (3H, s), 3.06 (2H, d, J = 7.7 Hz), 4.04 (2H, s), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.50 (2H, d, J = 7.7 Hz).

実施例 4 2 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸エチル 二塩酸塩

1) (2E)-3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アクリル酸エチル(700 mg, 1.50 mmol)、10%パラジウム - 炭素(160 mg, 0.15 mmol)およびエタノール(15 ml)の混合物を水素雰囲気下、室温で一時間攪拌した。ろ過後、溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲル

10

20

30

40

50

カラムクロマトグラフィーで精製して3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸エチル(480 mg, 収率68%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.11-2.30 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 2.72 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.96-4.07 (4H, m), 4.18 (1H, brs), 6.98 (2H, d, $J = 7.91$), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸エチル(73.0 mg, 0.156 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸エチル二塩酸塩(58.3 mg, 収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.08 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.08-2.21 (1H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.82-2.85 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.05 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.00-4.07 (4H, m), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

【0126】

実施例43 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸二塩酸塩

1) 3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸エチル(407 mg, 0.868 mmol)のテトラヒドロフラン混合溶液(10 ml)に1規定水酸化ナトリウム水溶液(4.30 ml, 4.30 mmol)を加えて50 で5時間攪拌した。反応液を6規定塩酸(0.8 ml)で中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸(255 mg, 収率60%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.04 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.05-2.17 (1H, m), 2.26-2.36 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.75-2.87 (5H, m), 2.97 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.05 (2H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

2) 3-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸(100 mg, 0.234 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロピオン酸二塩酸塩(94.2 mg, 収率97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.09 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.09-2.22 (1H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.48 (3H, s), 2.80-2.88 (2H, m), 2.90 (3H, s), 3.05 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.05 (2H, s), 7.26 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例44 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルピリジン-3-イル]アセトアミド

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルニコチン酸メチル(2.50 g, 5.50 mmol)から、実施例5-1)と同様の方法により、{[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.40 g, 収率60%)を淡桃色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 2.14-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.88-2.93 (2H, m), 4.04 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.20 (1H, brs), 4.36 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.35$ Hz).

2) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-

10

20

30

40

50

3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.20 g, 2.81 mmol)から、実施例5-2)と同様の方法により、{[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.82 g, 収率67%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.05 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.78-1.90 (2H, m), 2.18-2.27 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.81-2.86 (2H, m), 3.33 (2H, s), 4.05-4.06 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 7.05 (2H, d, 7.9 Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.7$ Hz),

3) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.82 g, 1.88 mmol)から、実施例6-1)と同様の方法により{[5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(814 mg, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.98-1.05 (9H, m), 1.38 (9H, s), 1.66-1.77 (2H, m), 2.08-2.19 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.76-2.80 (4H, m), 3.37 (2H, s), 3.92-3.97 (2H, m), 4.59 (1H, brs), 7.70 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

4) {[5-(2-アミノ-2-オキソエチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(300 mg, 0.84 mmol)から、実施例8-3)と同様の方法により2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-プロピルピリジン-3-イル]アセトアミド(31 mg, 収率10%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.63-1.71 (2H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.71-2.76 (2H, m), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.33 (2H, s), 3.53 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

実施例45 5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル

1) メルドラム酸(14.41 g, 100 mmol)と塩化イソバレリル(11.5 ml, 110 mmol)から、実施例25-1)と同様の方法により、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸tert-ブチルを粗生成物(10 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた粗生成物(9.96 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(12.11 g, 収率74%)を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(4.09 g, 10 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(3.39 g, 収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.23 (9H, s), 2.19-2.33 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.94 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.20-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(3.25 g, 8 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(2.85 g, 収率86%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (9H, s), 1.38 (2H, brs), 2.16-2.30 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.67 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.62 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

【0127】

実施例46 5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二

10

20

30

40

50

塩酸塩

5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(0.41 g, 1 mmol)から、実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2,6-ジイソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸二塩酸塩(0.39 g, 収率92%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.29 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.68 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.88 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.12 (3H, brs).

実施例47 ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン p-トルエンスルホン酸塩 10

1) p-トルエンスルフィン酸ナトリウム(9.0 g, 50.5 mmol)のエタノール(50 mL)懸濁液に、プロモアセトン(6.92 g, 50.5 mmol)を滴下して加えた。得られた混合物を30分間加熱還流し、室温に冷却後、酢酸エチルと水とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アセトン(8.0 g, 収率75%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.37 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz).

2) 1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アセトン(2.0 g, 9.4 mmol)、p-トルアルデヒド(1.14 g, 9.4 mmol)、ピペリジン(0.093 mL, 0.94 mmol)、酢酸(0.11 mL, 1.9 mmol)およびトルエン(100 mL)からなる混合物を、Dean-Starkトラップを用いて3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-(4-メチルフェニル)-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ブタ-3-エン-2-オンを粗生成物(3.5 g)として得た。

3) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(14.3 g, 100 mmol)と酢酸(6.0 g, 10 mmol)、酢酸アンモニウム(38.5 g, 500 mmol)およびトルエン(200 mL)の混合物をDean-Starkトラップを用いて17時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エンニトリルを混合物(8.2 g)として得た。該混合物(0.65 g)と、前記2)で得られた粗生成物(1.7 g)をエタノール(50 mL)に溶解し、12時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(1.3 g, 収率64%)を白色粉末として得た。

EIMS (M+1) : 421

4) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(1.13 g, 2.7 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ニコチノニトリル(0.77 g, 収率68%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.91 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.07 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (4H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点129-131

5) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ニコチノニトリル(0.69 g, 1.6 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン(0.64 g, 収率93%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (2H, brs), 2.20-2.35 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.96 (3H, s), 3.40 (2H, s), 6.76 (2H, d,

10

20

30

40

50

J = 8.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz).

6) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン (0.64 g, 1.5 mmol)のエタノール(5 mL)溶液に、室温でp-トルエンスルホン酸1水和物 (0.29 g, 1.5 mmol)のエタノール(5 mL)溶液を滴下した。析出した結晶をろ取り、冷エタノールで洗浄して、乾燥することにより、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン p-トルエンスルホン酸塩(0.57 g, 収率63%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.84 (3H, s), 3.57 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.30 (4H, m), 7.47 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.76 (3H, brs).

10

融点234-235

実施例 4 8 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) とフェニルアセチルクロリド (14.5 ml, 110 mmol) から、実施例 2 5 - 1) と同様の方法により、3-アミノ-4-フェニルブタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物(16 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.8 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗生成物(16 g)から、実施例 1 - 2) と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(14.1 g, 収率79%)を油状物として得た。

20

3) 2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (4.43 g, 10 mmol) から、実施例 2 3 - 3) と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (2.92 g, 収率66%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.10 (9H, s), 2.19-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.94 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.28 (2H, s), 7.16-7.32 (9H, m).

4) 2-ベンジル-5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (4.40 g, 10 mmol) から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (2.45 g, 収率55%)を油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.05 (9H, s), 1.26 (2H, brs), 2.21-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.62 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.11-7.31 (9H, m).

【 0 1 2 8 】

実施例 4 9 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (0.44 g, 1 mmol) から、実施例 2 4 - 1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (0.38 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.93 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.16-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.77 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.13 (2H, s), 7.15-7.31 (9H, m), 8.16 (3H, brs).

実施例 5 0 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸 二塩酸塩

1) 3-オキソ-3-フェニルプロパン酸エチル (9.61 g, 50 mmol) と酢酸アンモニウム (19.27 g, 250 mmol) から、実施例 1 2 - 1) と同様の方法により、3-アミノ-3-フェニルアクリル酸エチルを粗生成物(9.5 g)として得た。

50

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた粗生成物(9.5 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチル(9.52 g, 収率59%)を油状物として得た。

3) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチル(4.81 g, 12 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル(4.11 g, 収率85%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.85 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.29-2.44 (4H, m), 3.05 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.91 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.26-7.33 (4H, m), 7.43-7.48 (3H, m), 7.624-7.69 (2H, m).

10

4) 5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル(4.40 g, 10 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル(3.63 g, 収率90%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.80 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.03 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.36 (2H, bs), 2.29-2.42 (4H, m), 2.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.70 (2H, s), 3.81 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35-7.43 (3H, m), 7.62-7.65 (2H, m).

5) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸エチル(0.80 g, 2 mmol)と6規定塩酸(20 mL)および酢酸(10 mL)からなる混合物を、3日間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物にテトラヒドロフラン(20 mL)と1規定水酸化ナトリウム水溶液(30 mL)を加えた。得られた混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(0.55 mL, 2.4 mmol)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を1規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸(0.38 g, 0.8 mmol)を油状物として得た。該油状物から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-2-フェニルニコチン酸二塩酸塩(0.31g, 収率88%)を白色粉末として得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.24-2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.93 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.26-7.32 (4H, m), 7.44-7.52 (3H, m), 7.66-7.69 (2H, m), 8.38 (3H, brs).

実施例51 5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 3-オキソペンタン酸メチル(6.50 g, 50 mmol)と酢酸アンモニウム(19.27 g, 250 mmol)から、実施例12-1)と同様の方法により、3-アミノペンタ-2-エン酸メチルを粗生成物(6.4 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.0 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた粗生成物(3.2 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 メチル(4.12 g, 収率48%)を油状物として得た。

40

3) 5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 メチル(4.06 g, 12 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(3.41 g, 収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.24-2.36 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.85 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.96 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.59 (3H, s), 7.24-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(4.40 g,

50

10 mmol) から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (2.49 g, 収率73%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.18-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.77 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.49 (3H, s), 3.65 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【 0 1 2 9 】

実施例 5 2 5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル (0.34 g, 1 mmol) から、実施例 5 0 - 5) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (0.30 g, 収率82%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.89 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 3.00 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 3.81 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例 5 3 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 マレイン酸塩

5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (114 mg, 0.350 mmol)、アセトニトリル (2 mL) および水 (2 mL) の混合溶液にマレイン酸 (40.6 mg, 0.350 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。マレイン酸が溶解した後、アセトニトリル (8 mL) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮後、残留物にアセトニトリル (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 マレイン酸塩 (92.6 mg, 60%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.81 (2H, s), 3.84 (2H, s), 6.01 (2H, s), 7.17-7.21 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m).

実施例 5 4 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 酒石酸塩

5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (114 mg, 0.350 mmol)、アセトニトリル (2 mL) および水 (2 mL) の混合溶液に酒石酸 (40.6 mg, 0.350 mmol) を加えた後、室温で攪拌した。酒石酸が溶解した後、アセトニトリル (8 mL) を加え、さらに室温で1時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮後、残留物にアセトニトリル (10 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取して、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 酒石酸塩 (129 mg, 77%) を無色粉末状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.75 (2H, s), 3.96 (2H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m).

実施例 5 5 5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化イソバレリル (11.5 ml, 110 mmol) から、実施例 2 5 - 1) と同様の方法により、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物 (10 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗生成物 (10 g) から、実施例 1 - 2) と同様の方法により、5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.75 g, 収率22%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (3.38 g, 10 mmol) から、実施例 2 3 - 3) と同様の方法

10

20

30

40

50

により、5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.66 g, 収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.06 (9H, s), 1.24 (9H, s), 2.22-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.00 (2H, s), 7.19-7.35 (4H, m).

4) 5-シアノ-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(3.25 g, 8 mmol) から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.34 g, 収率89%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (9H, s), 1.17 (9H, s), 1.24 (2H, brs), 2.22-2.31 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.66 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0130】

実施例56 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸(14.41 g, 100 mmol)とフェニルアセチルクロリド(14.5 ml, 110 mmol)から、実施例25-1)と同様の方法により、3-アミノ-4-フェニルブタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物(16 g)として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.81 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた粗生成物(11.6 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(12.5 g, 収率68%)を油状物として得た。

3) 2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(6.8 g, 10 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(6.8 g, 収率100%)を得た。

4) 2-ベンジル-5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(3.18 g, 7 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.48 g, 収率15%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (9H, s), 1.07 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.67 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.11-7.32 (9H, m).

実施例57 5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸(14.41 g, 100 mmol)と塩化プロピオニル(9.6 ml, 110 mmol)から、実施例25-1)と同様の方法により、3-アミノペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物(8.5 g)として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.81 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた粗生成物(8.5 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(6.0 g, 収率38%)を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(5.92 g, 15 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(2.58 g, 収率43%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (9H, s), 1.26 (9H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.41 (3H, s), 2.89 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, s), 7.20-7.29 (4H, m).

4) 5-シアノ-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(2.36 g, 6 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(1.56 g, 収率65%)

)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.03 (9H, s), 1.19 (9H, s), 1.28 (2H, brs), 1.32 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.80 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例 58 5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル (0.39 g, 1 mmol) から、実施例 24 - 1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-エチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩 (0.37 g, 収率90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.02 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.78 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.92 (2H, s), 3.83 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.13 (3H, brs).

【 0 1 3 1 】

実施例 59 5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化ブチリル (11.4 ml, 110 mmol) から、実施例 25 - 1) と同様の方法により、3-アミノヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物 (9.2 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル (5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、および前記 1) で得られた粗生成物 (16 g) から、実施例 1 - 2) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (10.1 g, 収率61%) を油状物として得た。

3) 5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル (9.8 g, 24 mmol) から、実施例 23 - 3) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (5.74 g, 収率58%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.06 (9H, s), 1.26 (9H, s), 1.75-1.88 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.81-2.86 (2H, m), 3.00 (2H, s), 7.18-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (4.47 g, 11 mmol) から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (3.36 g, 収率74%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (9H, s), 1.14 (2H, brs), 1.14 (9H, s), 1.73-1.86 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.72-2.77 (2H, m), 2.87 (2H, s), 3.68 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

実施例 60 5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 tert-ブチル (0.41 g, 1 mmol) から、実施例 24 - 1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-2-プロピルニコチン酸 二塩酸塩 (0.38 g, 収率90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.02 (9H, s), 1.69-1.81 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.74-2.79 (2H, m), 2.94 (2H, brs), 3.84 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.14 (3H, brs).

実施例 61 5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) メルドラム酸 (14.41 g, 100 mmol) と塩化イソブチリル (11.4 ml, 110 mmol) から、実施例 25 - 1) と同様の方法により、3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチルを粗生成物 (9.2 g) として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.57 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド(4.81 g, 40 mmol)、および前記1)で得られた粗生成物(9.2 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(4.91 g, 収率30%)を油状物として得た。

3) 5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(4.90 g, 12 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(2.48 g, 収率50%)を得た。

4) 5-シアノ-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(3.25 g, 8 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(1.26 g, 収率51%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 (9H, s), 1.18 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.32 (2H, brs), 2.39 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.04-3.13 (1H, m), 3.66 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

【0132】

実施例62 5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.42 g, 1 mmol)から、実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソプロピル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.37 g, 収率88%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.04 (9H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.81 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.18 (3H, brs).

実施例63 5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.42 g, 1 mmol)から、実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.41 g, 収率93%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.89 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.02 (9H, s), 2.18-2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.91 (2H, s), 3.84 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (3H, brs).

実施例64 5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.45 g, 1 mmol)から、実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-ベンジル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.43 g, 収率91%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.95 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.89 (2H, s), 3.82 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 4.14 (2H, s), 7.18-7.31 (9H, m), 8.17 (3H, brs).

実施例65 5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル 二塩酸塩

1) 3-オキソヘブタンニトリル(64 g, 500 mmol)から実施例1-2)と同様の方法により、6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(39 g, 収率24%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.30-1.42 (2H, m), 1.49-1.60 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.34-2.39 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.56 (1H, s), 5.77 (1H, s), 7.07-7.14 (4H, m)

10

20

30

40

50

2) 6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(25 g, 77 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(25 g, 収率65%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40-1.52 (2H, m), 1.74-1.84 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.04-3.09 (2H, m), 3.60 (3H, s), 7.23-7.29 (4H, m)

3) 6-ブチル-5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(4 g, 11.9 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(17 g, 収率68%)を油状物として得た。該油状物(3 g)を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。混合物を減圧下濃縮し、5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル 二塩酸塩を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.95 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.98-3.03 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.38 (3H, s).

【0133】

実施例66 5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(14 g, 42.9 mmol)から実施例2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(16.3 g, 収率89%)を結晶として得た。

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(2.0 g, 4.7 mmol)から実施例2-2)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(1.5 g, 収率77%)を結晶として得た。

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.7 g, 1.7 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩(0.56 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.03-3.08 (2H, m), 3.81 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.40 (3H, s).

実施例67 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル 二塩酸塩

1) 3-オキソヘキサニトリル(60 g, 500 mmol)から実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(60 g, 収率39%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.54-1.66 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.32-2.41 (2H, m), 2.35 (3H, s), 3.58 (3H, s), 4.56 (1H, s), 5.80 (1H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(60 g, 193 mmol)から、実施例1-3)と同様の方法により、5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル(34.8 g, 収率58%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.79-1.91 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.02-3.07 (2H, m), 3.60 (3H, s), 7.23-7.29 (4H, m).

3) 5-シアノ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル(22 g, 71.3 mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メ

10

20

30

40

50

チルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル(15 g, 収率67%)を油状物として得た。該油状物(2 g)を酢酸エチル(10 mL)に溶解し、4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液(10 mL)を加えた。混合物を減圧下濃縮し、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル 二塩酸塩を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.69-1.82 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.96-3.02 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.38 (3H, s).

実施例 6 8 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル(13 g, 41.6 mmol)から実施例 2 - 1)と同様の方法により、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル(12 g, 収率70%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.03 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39 (9H, s), 1.72-1.79 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.84-2.90 (2H, m), 3.49 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.25 (1H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸メチル(2 g, 4.8 mmol)から実施例 2 - 2)と同様の方法により、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸(1.6 g, 収率83%)を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.35 (9H, s), 1.64-1.76 (2H, m), 2.33 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.67-2.72 (2H, m), 3.87 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.99 (1H, s), 7.16-7.22 (4H, m), 12.92 (1H, s).

3) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸(0.7 g, 2.1 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-プロピルニコチン酸 二塩酸塩(0.75 g, 収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.69-1.82 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.01-3.07 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.41 (3H, s).

【 0 1 3 4 】

実施例 6 9 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(2.00 g, 6.05 mmol)から実施例 2 - 1)と同様の方法により5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(2.60 g, 収率99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.51 (3H, s), 4.08-4.17 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 7.07-7.20 (4H, m).

2) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル(2.60 g, 6.24 mmol)から実施例 2 - 2)と同様の方法により、5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸(2.01 g, 収率79%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) : 1.04 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.12-2.22 (1H, m), 2.71 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, s), 7.17-7.25 (2H, m), 7.32-7.39 (2H, m).

3) 5- $\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}$ -4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸(0.28 g, 0.673 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩

10

20

30

40

50

酸塩 (0.20 g, 収率76%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.04-1.13 (6H, m), 2.13-2.28 (1H, m), 2.78-2.86 (3H, m), 3.02-3.11 (2H, m), 4.13-4.20 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.42-7.51 (2H, m).

実施例 70 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.00 g, 6.38 mmol) から実施例 2 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.49 g, 収率87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.57 (3H, s), 4.13 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.36 (1H, brs), 6.97-7.02 (2H, m), 7.34-7.44 (1H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸メチル (2.49 g, 5.55 mmol) から実施例 2 - 2) と同様の方法で5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 (2.22 g, 収率92%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.11-2.26 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.37 (1H, brs), 6.96-7.01 (2H, m), 7.34-7.43 (1H, m).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 (0.28 g, 0.635 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法で5-(アミノメチル)-4-(2,6-ジフルオロフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (185 mg, 収率70%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.08 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19-2.29 (1H, m), 2.81-2.88 (3H, m), 2.98-3.08 (2H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 7.20-7.27 (2H, m), 7.64-7.72 (1H, m).

実施例 71 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル (4.0 g, 32 mmol) および4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (5.6 g, 32 mmol) から、実施例 29 - 1) と同様の方法により、2-(3-メチルブタノイル)-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]アクリロニトリルの粗生成物 (9.8 g) を得た。

2) 前記 1) で得られた粗生成物 (9.8 g) と、3-アミノクロトン酸 tert-ブチル (5.47 g, 35 mmol) から、実施例 1 - 2) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (4.8 g, 収率36%) を白色粉末として得た。即ち、前記した粗生成物及び3-アミノクロトン酸 tert-ブチルをメタノール (200 mL) に溶解し、1時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.28 (9H, s), 1.75-2.00 (1H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.36 (3H, s), 4.64 (1H, s), 5.60 (1H, brs), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点 199-201

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル (4.7 g, 11 mmol) から、実施例 23 - 3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸tert-ブチル (3.5 g, 収率76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.23 (9H, s), 2.20-2.40 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

融点108-110

4) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 tert-ブチル(3.5 g, 8.2 mmol)から、実施例 1 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 tert-ブチル(3.3 g, 収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (9H, s), 1.38 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.60 (2H, s), 7.42 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.70 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

融点88-90

【0135】

実施例 7 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 塩酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 tert-ブチル(1.0 g, 2.3 mmol)から、実施例 2 4と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ニコチン酸 塩酸塩(0.51 g, 収率53%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.35 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (2H, s), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.01 (2H, brs).

実施例 7 3 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.0 g, 32 mmol)および4-ホルミル安息香酸メチル(5.3 g, 32 mmol)から、実施例 2 9 - 1)と同様の方法により、4-(2-シアノ-5-メチル-3-オキソヘキサ-1-エン-1-イル)安息香酸メチルを粗生成物(10.1 g)として得た。

2) 前記 1) で得られた粗生成物(10.1 g)と、3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(5.25 g, 33 mmol)から、実施例 1 - 2)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(5.9 g, 収率45%)を白色粉末として得た。即ち、前記した粗生成物及び3-アミノクロトン酸 tert-ブチルをメタノール(200 mL)に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-シアノ-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (9H, s), 1.75-2.00 (1H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.36 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.63 (1H, s), 5.69 (1H, brs), 7.32 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

融点191-193

3) 5-シアノ-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(5.7 g, 14 mmol)から、実施例 2 3 - 3)と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(5.4 g, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.23 (9H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.96 (3H, s), 7.40-7.50 (2H, m), 8.10-8.20 (2H, m).

融点108-109

4) 5-シアノ-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(5.3 g, 13 mmol)から、実施例 1 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(5.0 g, 収率94%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (9H, s), 1.49 (2H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.96 (3H, s)

10

20

30

40

50

, 7.30-7.40 (2H, m), 8.05-8.15 (2H, m).

融点77-81

実施例 7 4 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 塩酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(0.80 g, 1.9 mmol)から、実施例 2 4 と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]-2-メチルニコチン酸 塩酸塩(0.50 g, 収率66%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.93 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.05-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

10

実施例 7 5 5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.0 g, 32 mmol)および4-エチルベンズアルデヒド (4.3 g, 32 mmol)から、実施例 2 9 - 1) と同様の方法により、3-(4-エチルフェニル)-2-(3-メチルブタノイル)アクリロニトリルの粗生成物(8.8 g)を得た。

2) 前記 1) で得られた粗生成物(8.8 g)と、3-アミノクロトン酸 tert-ブチル(5.47 g, 35 mmol)から、実施例 1 - 2) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(7.8 g, 収率64%)を白色粉末として得た。即ち、前記した粗生成物及び3-アミノクロトン酸 tert-ブチルをメタノール(200 mL)に溶解し、4時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.5$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.28 (9H, s), 1.80-2.00 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.61 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 4.52 (1H, s), 5.55 (1H, brs), 7.10 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

融点165-166

3) 5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(7.8 g, 21 mmol)から、実施例 2 3 - 3) と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(5.2 g, 収率67%)を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.23 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.71 (2H, q, $J = 7.6$ Hz), 2.94 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.20-7.35 (4H, m).

融点85-86

4) 5-シアノ-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(7.2 g, 19 mmol)から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(7.0 g, 収率97%)を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (9H, s), 1.25 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.69 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.63 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

融点50-52

【 0 1 3 6 】

実施例 7 6 5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-エチルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 tert-ブチル(0.70 g, 1.8 mmol)から、実施例 2 4 と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-エチ

50

ルフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 塩酸塩(0.52 g, 収率79%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.95 (6H, d, $J = 7.5$ Hz), 1.23 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.67 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.77 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.74 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.81 (1H, brs).
実施例 77 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル

1) 3-オキソペンタン酸メチル (13 g, 100 mmol)と酢酸アンモニウム (38.5 g, 500 mmol) から、実施例 12-1)と同様の方法により、3-アミノペンタ-2-エン酸メチルを粗生成物(20 g)として得た。

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(5.1 g, 32 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド (4.5 g, 32 mmol)、および前記 1) で得られた粗生成物(3.2 g)から、実施例 1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.4 g, 収率23%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95-1.05 (3H, m), 1.01 (9H, s), 2.20 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.37 (1H, d, $J = 13.8$ Hz), 2.77 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.58 (3H, s), 4.60 (1H, s), 5.63 (1H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(1.4 g, 3.7 mmol)から、実施例 23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.58 g, 収率43%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (9H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 3.03 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m).

融点120-121

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.57 g, 1.5 mmol)から、実施例 23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.49 g, 収率85%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.03 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.42 (2H, brs), 2.77 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.89 (2H, s), 3.51 (3H, s), 3.69 (2H, s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

実施例 78 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.42 g, 1.1 mmol)から、実施例 2-1)と同様の方法により、5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.52 g, 収率97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.78 (2H, q, $J = 7.5$ Hz), 2.87 (2H, s), 3.51 (3H, s), 4.18 (3H, brs), 7.10-7.20 (2H, m), 7.30-7.45 (2H, m).

2) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(0.47 g, 0.99 mmol)から、実施例 2-2)と同様の方法により、5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸(0.37 g, 収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (9H, s), 1.24 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.33 (9H, s), 2.73 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.73 (2H, s), 3.92 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.96 (1H, t, $J = 4.5$ Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 13.05 (1H, brs).

融点71-72

3) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸(0.30 g, 0.65 mmol)から、実施例 2-3)と同様の方法により

、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.24 g, 収率83%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.03 (9H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.79 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 2.90 (2H, brs), 3.83 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.12 (3H, brs).

融点230-235

【 0 1 3 7 】

実施例 7 9 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル) -2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(5.67 g, 36.7 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(5.16 g, 36.7 mmol)、および3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチル(5.98 g, 30 mmol) から実施例 1 - 2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソプロピル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.00 g, 収率16%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.04 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (9H, s), 2.20 (1H, d, $J = 13.9$ Hz), 2.33 (1H, d, $J = 14.1$ Hz), 4.07-4.30 (1H, m), 4.55 (1H, s), 5.65 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.35 (2H, m).

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソプロピル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(2.00 g, 4.66 mmol) から実施例 2 3 - 3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.91 g, 収率96%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.06 (9H, s), 1.27 (9H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.00 (2H, s), 3.13-3.25 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.80 g, 4.27 mmol) から実施例 2 3 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル) -2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(1.24 g, 収率67%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 (9H, s), 1.21 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.85 (2H, s), 3.01-3.16 (1H, m), 3.64 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

実施例 8 0 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル) -2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル) -2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸tert-ブチル(406 mg, 0.941 mmol) から実施例 2 4 - 1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル) -2-イソプロピル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(393 mg, 収率93%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.04 (9H, s), 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.88 (2H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.81 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.11 (3H, brs).

実施例 8 1 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル

1) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル(4.14 g, 33 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(4.64 g, 33 mmol)、および3-アミノ-4-メチルペンタ-2-エン酸 tert-ブチル(5.98 g, 30 mmol) から実施例 1 - 2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(6.18 g, 収率50%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz), 1.14 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.28 (9H, s), 1.81-1.98 (1H, m), 2.25 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.09-4.26 (1H, m), 4.55 (1H, s), 5.71 (1H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25-7

10

20

30

40

50

.27 (2H, m).

2) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(6.16 g, 14.8 mmol)から実施例23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル(6.10 g, 収率99%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.26 (9H, s), 1.32 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.22-2.39 (1H, m), 2.95 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.19-3.25 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル(6.10 g, 1.48 mmol)から実施例23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル(5.52 g, 収率89%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21 (9H, s), 1.30 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.23-2.39 (1H, m), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.01-3.16 (1H, m), 3.59 (1H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

【0138】

実施例82 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸tert-ブチル(404 mg, 0.969 mmol)から実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-6-イソブチル-2-イソプロピルニコチン酸二塩酸塩(263 mg, 収率62%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20-2.39 (1H, m), 2.83 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.01-3.19 (1H, m), 3.77 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.36 (2H, d, 8.5 Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.14 (3H, brs).

実施例83 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸tert-ブチル

1) メルドラム酸(17.3 g, 120 mmol)と塩化イソバレリル(15.8 ml, 132 mmol)から、実施例25-1)と同様の方法により、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸tert-ブチルを粗生成物(20.2 g)として得た。

2) 5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(4.1 g, 33 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(4.6 g, 33 mmol)および前記1)で得られた粗生成物(10.1 g)から、実施例1-2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(10.2 g, 収率72%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95-1.05 (12H, m), 1.29 (9H, s), 1.80-2.05 (2H, m), 2.15-2.35 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m), 4.60 (1H, s), 5.51 (1H, brs), 7.15-7.25 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

融点166-168

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸tert-ブチル(9.8 g, 23 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチルニコチン酸tert-ブチル(9.6 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (9H, s), 2.15-2.40 (2H, m), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

4) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジイソブチルニコチン酸tert-ブチル(1.0 g, 2.3 mmol)から、実施例23-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸tert-ブチル(0.97 g, 収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.20 (9H,

10

20

30

40

50

s), 1.48 (2H, brs), 2.15-2.35 (2H, m), 2.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.80 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.61 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

実施例 8 4 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 tert-ブチル(0.90 g, 2.1 mmol)から、実施例 2 4 - 1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2,6-ジイソブチルニコチン酸 二塩酸塩(0.92 g, 収率98%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.10-2.35 (2H, m), 2.66 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.84 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50-7.60 (2H, m), 8.17 (3H, brs).

10

融点205 (分解)

実施例 8 5 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル

1) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(4.6 g, 33 mmol)、4-クロロベンズアルデヒド(4.6 g, 33 mmol)および実施例 8 3 - 1)で得られた3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エン酸 tert-ブチルの粗生成物(10.1 g)から、実施例 1 - 2)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソブチル-6-ネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルを粗生成物(7.9 g)として得た。

2) 前記 1)で得られた粗生成物(7.9 g)から、実施例 2 3 - 3)と同様の方法により、4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(5.5 g, 収率37%)を白色粉末として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.06 (9H, s), 1.26 (9H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.01 (2H, s), 7.30-7.35 (2H, m), 7.40-7.50 (2H, m).

3) 4-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(5.2 g, 12 mmol)から、実施例 2 3 - 4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(4.5 g, 収率86%)を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.02 (9H, s), 1.20 (9H, s), 1.86 (2 H, brs), 2.15-2.35 (1H, m), 2.67 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.87 (2H, s), 3.71 (2H, s), 7.20-7.25 (2H, m), 7.35-7.45 (2H, m).

30

【 0 1 3 9 】

実施例 8 6 5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩

5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 tert-ブチル(0.50 g, 1.1 mmol)から、実施例 2 4 - 1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-クロロフェニル)-2-イソブチル-6-ネオペンチルニコチン酸 二塩酸塩(0.29 g, 収率56%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.02 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.66 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.91 (2H, s), 3.84 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.50-7.60 (2H, m), 8.12 (3H, brs).

40

融点251 (分解)

実施例 8 7 [5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトニトリル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸メチル(10 g, 22.7 mmol)から実施例 5 - 1)と同様の方法により、[5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(4.5 g, 収率48%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.84

50

(2H, s), 4.10 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.16 (1H, s), 4.36 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) {[5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.9 g, 2.2 mmol)、トリエチルアミン(0.4 g, 4.0 mmol)、およびテトラヒドロフラン(30 mL)からなる混合物を0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド(0.3 g, 2.6 mmol)を滴下して加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.85 g, 収率79%)を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.86 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.17 (1H, s), 4.91 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz).

3) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.84 g, 1.7 mmol)をジメチルスルホキシド(10 mL)に溶解し、シアン化カリウム(0.14 g, 2.0 mmol)を加えて、60 で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.45 g, 収率63%)を粉末として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.85 (2H, s), 3.30 (2H, s), 4.11 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.17 (1H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz).

4) {[5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.4 g, 0.95 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトニトリル 二塩酸塩(0.28 g, 76%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (9H, s), 2.42 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.06 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.80 (2H, d, J = 5.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (3H, s).

30

実施例88 2-[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.35 g, 0.83 mmol)から実施例6-1)と同様の方法により、{[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.3 g, 82%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.30 (2H, s), 4.10 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.19 (1H, s), 5.15 (1H, s), 5.20 (1H, s), 7.00 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz).

40

2) {[5-(2-アミノ-2-オキシエチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.22 g, 0.5 mmol)から実施例6-2)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩(0.18 g, 85%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.28 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (1H, s), 8.24 (3H, s).

【0140】

実施例89 酢酸[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル 二塩酸塩

50

1) {5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.3 g, 0.73 mmol)、トリエチルアミン(0.1 g, 1.0 mmol)、およびテトラヒドロフラン(20 mL)からなる混合物を0 に冷却し、アセチルクロリド(0.06 g, 0.8 mmol)を滴下して加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、酢酸[5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.26 g, 収率76%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.00 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.85 (2H, s), 4.11 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.17 (1H, s), 4.76 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz).

10

2) 酢酸[5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.12 g, 0.26 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、酢酸[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル 二塩酸塩(99 mg, 90%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.02 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.82 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.23 (3H, s).

実施例90 {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルチオ)フェニル]チオ)メチル}ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

20

1) {5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(3.06 g, 7.68 mmol)と、トリエチルアミン(1.8 mL, 12.9 mmol)、およびテトラヒドロフラン(30 mL)からなる混合物を0 に冷却し、メタンスルホンクロリド(0.89 mL, 11.5 mmol)を滴下して加えた。室温で30分間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗生成物として得た。該粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解し、炭酸カリウム(1.77 g, 12.8 mmol)と4-(メチルチオ)ベンゼンチオール(1.00 g, 6.40 mmol)を加えて50 で1時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルチオ)フェニル]チオ)メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(3.43 g, 収率99%)を黄色固体として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.75 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.18 (1H, brs), 6.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルチオ)フェニル]チオ)メチル}ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(508 mg, 0.947 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、{2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルチオ)フェニル]チオ)メチル}ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩(380 mg, 収率79%)を黄色固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.11 (2H, brs), 3.76 (2H, d, J = 4.5 Hz), 3.87 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例91 {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルスルホン)フェニル]スルホン)メチル}ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) {2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-([4-(メチルチオ)フェニル]チ

50

オ}メチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.10 g, 2.05 mmol)のメタノール(15 ml)、水(1.5 ml)、テトラヒドロフラン(1.5 ml)混合溶液に硫酸(121 mg, 1.23 mmol)とオキソン(登録商標)(3.78 g, 6.15 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 ml)で希釈した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた白色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}メチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.06 g, 収率86%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.09 (3H, s), 4.00 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.19 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz).

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}メチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(511 mg, 0.851 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-({[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル}メチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩(480 mg, 収率98%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.81 (3H, brs), 3.00 (2H, brs), 3.34 (3H, s), 3.68 (2H, brs), 7.03 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.26 (3H, brs).

【0141】

実施例92 (6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{{(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ}メチル}-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチルアミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.35 g, 0.71 mmol)と4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール(99 mg, 0.86 mmol)から、実施例33-1)と同様の方法により[(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{{(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ}メチル}-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.28 g, 77%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.41 (3H, s), 4.07 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.17 (3H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, s).

2) [(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{{(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ}メチル}-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.18 g, 0.35 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{{(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ}メチル}-2-ネオペンチルピリジン-3-イル)メチルアミン 二塩酸塩(0.12 g, 72%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.02 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.41 (3H, s), 3.79 (2H, s), 4.05 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.25 (3H, s), 8.74 (1H, s).

実施例93 {6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(0.35 g, 0.71 mmol)と2-メルカプトチアゾール(100 mg, 0.86 mmol)から、実施例33-1)と同様の方法により({6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 69%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.84 (2H, s), 4.08 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.17 (3H, s), 7.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.18

10

20

30

40

50

(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.4 Hz).

2) {(6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(0.15 g, 0.29 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、{6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1,3-チアゾール-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 二塩酸塩(0.11 g, 80%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.20 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.17 (3H, s).

実施例 9 4 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル 二塩酸塩

10

1) {[5-(アミノカルボニル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(1750 mg, 4.2 mmol)のジクロロメタン溶液(20 ml)にトリエチルアミン(1.2 ml, 8.4 mmol)を加え、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(780 μL, 8.4 mmol)を氷冷下滴下し、その後30分間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[5-シアノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(1130 mg, 収率68%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.40 (9H, s), 2.20-2.29 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.77 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.18 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 6.0 Hz).

20

2) {[5-シアノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(100 mg, 0.25 mmol)から、実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル 二塩酸塩(81 mg, 収率88%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.21-2.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.82 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.33-7.40 (4H, m), 8.50 (3H, brs).

【 0 1 4 2 】

30

実施例 9 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]尿素 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(412 mg, 1.0 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(3 ml)にトリエチルアミン(170 μL, 1.5 mmol)を加え、ジフェニルホスホリルアジド(260 μL, 1.5 mmol)を氷冷下滴下し、その後30分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をトルエン(3 ml)に溶解し加熱還流下1時間攪拌した。反応液に25%アンモニア水(3 ml)を加えさらに100 で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[5-[(アミノカルボニル)アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(101 mg, 収率24%)を白色結晶として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.10 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 4.38 (2H, s), 5.50 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.5 Hz).

2) {[5-[(アミノカルボニル)アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(100 mg, 0.23 mmol)から、実施例 2

50

- 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]尿素 二塩酸塩 (84 mg, 収率92%) を白色粉末として得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 5.4 Hz), 2.14-2.19 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.0. (2H, brs), 3.80 (2H, brs), 3.83 (1H, brs), 5.94 (1H, brs), 7.20 (2H, d, J = 7.8Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.28 (3H, brs).

実施例 9 6 N'-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル尿素 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と 2 M ジメチルアミン - テトラヒドロフラン溶液 (0.6 mL, 1.2 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、{[5-{{(ジメチルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (158 mg, 収率35%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.71 (6H, s), 2.75 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.08 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.23 (1H, brs), 5.32 (1H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) {5-{{(ジメチルアミノ)カルボニル}アミノ}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (158 mg, 0.35 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N'-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N,N-ジメチル尿素 二塩酸塩 (108 mg, 収率73%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.17-2.20 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.64 (9H, s), 3.09 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, brs), 8.39 (3H, brs).

実施例 9 7 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (3700 mg, 8.9 mmol) とベンジルアルコール(2.3 mL, 10.7 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (1600 mg, 収率35%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.16 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, s), 4.22 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 5.70 (1H, brs), 6.95 (2H, brs), 7.17 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.36 (3H, m).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (75 mg, 0.14 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル 二塩酸塩 (54 mg, 収率76%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.15-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.79 (2H, s), 5.00 (2H, s), 7.14-7.18 (4H, m), 7.29-7.35 (5H, m), 8.29 (3H, brs), 9.08 (1H, brs).

【 0 1 4 3 】

実施例 9 8 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンアミン 三塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸ベンジル (1500 mg, 2.9 mmol) のエタノール溶液 (100 ml) に5%パラジウム - 炭素 (150 mg) を加えて水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィーで精製して、{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1000 mg, 収率90%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.09-2.16 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.65 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.28 (2H, s), 4.02 (2H, brs), 4.22 (1H, brs), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.7 Hz).

2) {[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(50 mg, 0.13 mmol)から、実施例2-3と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-3-ピリジンアミン三塩酸塩(34 mg, 収率62%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.97-2.08 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.99 (2H, s), 3.69 (2H, s), 5.40 (3H, brs), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例99 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(100 mg, 0.26 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液にトリエチルアミン(54 μL, 0.39 mmol)を加え、メタンスルホニルクロリド(30 μL, 0.39 mmol)を室温に加え、その後3時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。該油状物の酢酸エチル(1 mL)溶液に、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液(1 mL)を加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンから結晶化し、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メタンスルホンアミド 二塩酸塩(25mg, 収率22%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.24 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.96 (2H, s), 3.79 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 6.9 Hz), 8.32 (3H, brs), 9.27 (1H, brs).

実施例100 N-[5-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(100 mg, 0.26 mmol)と2-(アセチルアミノ)-4-メチル-1,3-チアゾール-5-スルホニルクロリド(76 mg, 0.3 mmol)から、実施例99と同様の方法により、N-[5-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}スルホニル)-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル]アセトアミド 二塩酸塩(58 mg, 収率39%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.94 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.02 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.18-2.23 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.84 (2H, brs), 3.69 (2H, brs), 6.92-6.97 (4H, m), 8.10 (3H, brs), 9.89 (1H, brs).

【0144】

実施例101 {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 三塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.16 g, 2.91 mmol)、トリエチルアミン(0.8 mL, 5.82 mmol)、およびテトラヒドロフラン(15 mL)からなる混合物を0℃に冷却後、メタンスルホニルクロリド(500 mg, 4.37 mmol)を滴下した。室温で30分間撹拌した後、反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-({(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗生成物

として得た。該粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (379 mg, 5.82 mmol) を加えて80 °Cで30分間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物と10%パラジウム-炭素 (304 mg, 0.291 mmol) およびエタノール (15 mL) の混合物を水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。その後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (690 mg, 収率60%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.41 (2H, brs), 2.14-2.23 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.18 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.0 Hz).

10

2) {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (200 mg, 0.503 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、{[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 三塩酸塩 (204 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.24 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.98 (2H, brs), 3.76 (4H, brs), 7.34-7.45 (4H, m), 8.51 (6H, brs).

実施例 102 N-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩

1) {[5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (290 mg, 0.729 mmol)、トリエチルアミン (0.15 mL, 1.09 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に塩化4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホニル (223 mg, 0.875 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル]アミノ}メチル)ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル (391 mg, 収率87%) を黄色粉末として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (9H, s), 2.13-2.22 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.08 (3H, s), 3.83 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.97 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.11-4.20 (2H, m), 6.84 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.5 Hz).

30

2) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[[4-(メチルスルホニル)フェニル]スルホニル]アミノ}メチル)ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル (391 mg, 0.635 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド 二塩酸塩 (370 mg, 収率99%) を黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.19 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.70-2.82 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.66 (2H, brs), 3.72 (2H, brs), 7.11-7.21 (4H, m), 7.83 (2H, dd, J = 8.3, 1.3 Hz), 8.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.31 (3H, brs).

40

実施例 103 ({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸エチル 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (300 mg, 0.63 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (223 μL, 1.6 mmol) とグリシンエチルエステル塩酸塩 (100 mg, 0.7 mmol) を加え、60 °Cで3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-

50

メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸エチル (185 mg, 収率61%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.22 (3H, t, J = 6.9Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.22 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.2Hz), 3.18 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.02 (2H, s), 4.09 (2H, q, J = 6.9Hz), 4.18 (1H, brs), 7.03 (2H, d, J =7.8Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) ({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸エチル (60 mg, 0.12 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸エチル 三塩酸塩 (57 mg, 収率9 10 5%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.18 (3H, t, J = 6.9 Hz), 2.11-2.2 4 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.92 (3H, brs), 3.03 (2H, brs), 3.61 (2H, s), 3.72 (2H, brs), 4.06 (2H, s), 4.08 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.35 (2H, d, J =8.1Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.43 (3H, brs).

【 0 1 4 5 】

実施例 1 0 4 ({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸 三塩酸塩

1) ({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸エチル (100 mg, 0.2 mmol) のエタ 20 ノール (3 mL) 溶液に8規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を加え、80 で15時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加え中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して ({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸 (92 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.91 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.35 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.54 (2H, s), 2.57 (3H, s), 2.97 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.78 (1H, brs), 7.18 (2H, d, J =7.8Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) ({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸 (90 mg, 0.2 mmol) から、実施例 2 30 - 3) と同様の方法により、({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミノ)酢酸 三塩酸塩 (75 mg, 収率80%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.21 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.01 (2H, brs), 3.52 (2H, s), 3.72 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.35 (2H, d, J =8.1 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.37 (3H, brs), 9.29 (1H, brs).

実施例 1 0 5 4-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ピペラジノン 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (300 mg, 0.63 mmol) と2-ピペラジノン (65 mg, 0.65 mmol) から、実施例 1 0 3 - 1) と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(3-オキソ-1-ピペラジニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (78 mg, 収率77%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.23 (1H, m), 2.49 (5H, s), 2.64 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.2Hz), 2.89 (2H, s), 3.22 (2H, brs), 3.28 (2H, s), 4.01 (2H, d, J = 5.1Hz), 4.20 (1H, brs), 5.69 (1H, brs), 6.96 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(3-オキソ-1-ピペラジニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (75 mg, 0.15 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4- 50

メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2-ピペラジノン 三塩酸塩 (64 mg, 収率87%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.91 (2H, s), 2.09-2.14 (1H, m), 2.42 (3H, s), 3.00 (3H, brs), 3.18 (4H, brs), 3.75 (2H, brs), 7.30 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.41 (1H, brs), 8.52 (3H, brs).

実施例 106 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.25 mmol) とヒダントイン (38 mg, 0.38 mmol) とトリブチルフォスフィン (95 μL, 0.38 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液に、1,1'- (アゾジカルボニル)ジピペリジン (96 mg, 0.38 mmol) を加え、室温で4時間 10
 攪拌した。反応溶液を濃縮後、不溶物をろ過して除き、ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[5-[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (68 mg, 収率57%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.11-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.77 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.23 (1H, brs), 4.46 (2H, s), 5.10 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) {[5-[(2,5-ジオキソ-1-イミダゾリジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,4-イミダゾリジンジオン 二塩酸塩 (54 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。 20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.19 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.11 (2H, brs), 3.71 (4H, s), 4.35 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.00 (1H, brs), 8.30 (1H, brs).

【0146】

実施例 107 1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,5-ピペラジンジオン 二塩酸塩 30

1) Z-グリシン (1.2 g, 6 mmol) および N,N-ジメチルホルムアミド (10 μL) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に塩化オキサリル (530 μL, 6 mmol) を加え、室温で30分攪拌した。反応液を、([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)アミノ)酢酸エチル (1.4 g, 3 mmol), ピリジン (970 μL, 12 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (5 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に氷冷下滴下後、3時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた油状物をエタノール (10 mL) に溶解した。5%パラジウム - 炭素 (100 mg) を加えて水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた 40
 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (35 mg, 収率2.4%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 3.47 (2H, s), 3.93 (2H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 4.51 (2H, s), 5.88 (1H, brs), 6.98 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.5 Hz).

2) {[5-[(2,5-ジオキソ-1-ピペラジニル)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-2,5-ピペラジンジオン 二塩酸塩 (14 mg, 収率60%) を白色粉 50

末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.19 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.69 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.73 (2H, brs), 4.31 (2H, s), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.06 (1H, brs), 8.24 (3H, brs).

実施例 108 { [2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) アセトフェノン (8.40 g, 70 mmol) および p-トルアルデヒド (8.40 g, 70 mmol) のエタノール溶液 (140 mL) に水酸化ナトリウム (7.0 g, 175 mmol) を加えて3日間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、(2E)-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニルプロパ-2-エン-1-オン (9.12 g, 収率59%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.40 (3H, s), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.47-7.62 (6H, m), 7.80 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 8.00-8.03 (2H, m).

2) 5-メチル-3-オキソヘキサニトリル (5.0 g, 40 mmol) と酢酸 (2.3 mL, 40 mmol)、酢酸アンモニウム (15.4 g, 200 mmol) およびトルエン (250 mL) の混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して残留物 (4.5 g) を得た。該残留物 (2.25 g) をエタノール (100 mL) に溶解し、(2E)-3-(4-メチルフェニル)-1-フェニルプロパ-2-エン-1-オン (3.69 g, 16.6 mmol) と水酸化ナトリウム (0.8 g, 20 mmol) を添加して3時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和塩化アンモニウム水で洗浄して有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルニコチノニトリル (2.68 g, 収率49%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.07 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.35-2.48 (4H, m), 3.06 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.49-7.56 (5H, m), 7.67 (1H, s), 8.07-8.13 (1H, m).

3) 2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルニコチノニトリル (2.65 g, 8.12 mmol) から実施例 1 - 4) と同様の方法により、{ [2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]メチル}アミン (1.70 g, 収率63%) を黄色油状物として得た。該油状物を4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) に溶解した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、{ [2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (1.99 g, 収率96%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.03 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.34-2.41 (4H, m), 2.94 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.00 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.47-7.54 (3H, m), 7.70 (1H, s), 8.15 (2H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 8.43 (3H, brs).

実施例 109 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 マレイン酸塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 4.80 mmol) を水 (15 mL)、アセトニトリル (15 mL) の混合溶媒に加熱還流下10分間撹拌して溶解した。得られた溶液にマレイン酸 (558 mg, 4.80 mmol) を加えた後、同温度で10分間撹拌した。得られた溶液にアセトニトリル (200 mL) を加えた後、室温まで放冷し、0 で30分間撹拌した。析出した固体をろ取り、アセトニトリル (30 mL) で洗浄して5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 マレイン酸塩 (667 mg, 収率32%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (2H, s), 6.01 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7

10

20

30

40

50

.29 (2H, d, J = 7.5 Hz).

【 0 1 4 7 】

実施例 1 1 0 5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩

1) 4-メトキシアセト酢酸メチル (5.85 g, 40 mmol)、p-トルアルデヒド (4.81 g, 40 mmol)、ピペリジン (340 mg, 4 mmol) および酢酸 (240 mg, 4 mmol) のイソプロパノール溶液 (40 mL) を室温で3日間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物と3-アミノクロトン酸 tert-ブチル (4.71 g, 30.0 mol) から実施例 1 - 2) と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチル 5-tert-ブチル (5.85 g, 収率50%) を黄色油状物として得た。即ち、
10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.45-3.46 (3H, m), 3.62-3.63 (3H, m), 4.55-4.76 (2H, m), 4.89-4.95 (1H, m), 6.94 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチル 5-tert-ブチル (5.85 g, 15.1 mmol) から実施例 2 3 - 3) と同様の方法により、2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチル 5-tert-ブチル (3.78 g, 収率65%) を黄色油状物として得た。
20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.54 (3H, s), 4.66 (2H, s), 7.13-7.15 (2H, m), 7.17-7.19 (2H, m).

3) 2-(メトキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メチル 5-tert-ブチル (3.78 g, 9.81 mmol) のトルエン (50 mL) 懸濁液を -78 に冷却し、1.50M水素化ジイソブチルアルミニウム - トルエン溶液 (25 mL, 24.5 mmol) を15分間かけて滴下した。混合液を -78 で30分間攪拌した後、0 に昇温して、更に10分間攪拌した。反応液にメタノール (0.5 mL) を添加し、硫酸ナトリウム10水和物 (8.1 g, 9.8 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(ヒドロキシメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (810 mg, 収率23%) を黄色油状物として得た。
30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.50 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.76 (2H, s), 7.21 (4H, s).

4) 5-(ヒドロキシメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (810 mg, 2.27 mmol) と、トリエチルアミン (0.63 mL, 4.54 mmol)、およびテトラヒドロフラン (30 mL) からなる混合物を 0 に冷却後、メタンスルホニルクロリド (0.26 mL, 3.40 mmol) を滴下した。室温で30分間攪拌した後、反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) に溶解し、アジ化ナトリウム (296 mg, 4.54 mmol) を加えて、80 で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物と10%パラジウム - 炭素 (242 mg, 0.227 mmol) のエタノール (30 mL) 混合物を水素雰囲気下室温で30分間攪拌した。ろ過後、減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチル (600 mg, 収率74%) を黄色油状物として得た。
40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.19 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.7 Hz).

5) 5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 t
50

ert-ブチル (600 mg, 1.69 mmol) から実施例 2 4 - 1) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-(メトキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 二塩酸塩 (533 mg, 収率84%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.86 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.76 (2H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.10 (3H, brs).

実施例 1 1 1 5,6-ビス(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 三塩酸塩

1) 4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-オキソブタン酸エチル (5.4 g, 22.0 mmol) から実施例 1 0 8 - 2) と同様の方法により、3-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタ-2-エン酸エチル (5.37g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.46 (9H, s), 3.77 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.55 (1H, s).

2) アセト酢酸tert-ブチル (4.75 g, 30 mmol)、p-トルアルデヒド (4.51 g, 37.5 mmol)、ピペリジン (0.30 ml, 3.00 mmol)、およびエタノール (0.2 ml) からなる混合物を室温で1日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物と3-アミノ-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタ-2-エン酸エチル (5.37 g, 22.0 mmol) を80 °Cで30分間加熱攪拌した後、さらに130 °Cで3時間加熱攪拌した。得られた混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-エチル 5-tert-ブチル (1.95 g, 収率18%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22-1.28 (3H, m), 1.40 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.27 (6H, s), 4.04-4.18 (3H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 4.87 (1H, s), 5.35 (1H, brs), 7.01 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

3) 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-エチル 5-tert-ブチル (1.95 g, 4.01 mmol) から実施例 2 3 - 3) と同様の方法により、2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸3-エチル 5-tert-ブチル (1.94 g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.93 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23 (9H, s), 1.47 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.61 (3H, s), 4.02 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.50 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 5.87 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

4) 2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3,5-ジカルボン酸3-エチル 5-tert-ブチル (1.94 g, 4.00 mmol) から実施例 1 1 0 - 3) と同様の方法により、6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (1.45 g, 収率82%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.20 (9H, s), 1.46 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.38 (1H, brs), 4.46 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.54 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.87 (1H, brs), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

5) 6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (1.45 g, 3.28 mmol) から実施例 1 1 0 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (580 mg, 収率40%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.18 (9H, s), 1.49 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.58 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 6.22 (1H, brs), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

6) 5-(アミノメチル)-6-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(580 mg, 1.31 mmol)から実施例24-1)と同様の方法により、5,6-ビス(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸三塩酸塩(510 mg, 収率99%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.84-3.89 (2H, m), 4.51-4.61 (2H, m), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.42 (3H, brs), 8.54 (3H, brs).

【0148】

実施例112 5-(アミノメチル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸塩酸塩

1) アセト酢酸tert-ブチル(4.75 g, 30 mmol)、p-トルアルデヒド(4.51 g, 37.5 mmol)、ピペリジン(0.30 mL, 3.00 mmol)、およびエタノール(0.2 mL)からなる混合物を、室温で1日間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物とシアノ酢酸エチル(6.79 g, 60.0 mmol)、酢酸アンモニウム(11.6 g, 150 mmol)を140℃で3時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、飽和重曹水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(0.87 g, 収率9%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.19 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.57 (3H, s), 7.24-7.31 (4H, m).

2) 5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.54 mmol)から実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチルを白色固体として得た。続いて実施例2-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(210 mg, 収率32%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.13 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.43 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 12.39 (1H, brs).

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル(210 mg, 0.490 mmol)から実施例24-1)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-ヒドロキシ-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸塩酸塩(167 mg, 収率99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 2.33 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.51 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.94 (3H, brs), 12.42 (1H, s), 12.74 (1H, s).

実施例113 5-(アミノメチル)-N,6-ジイソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド ニトリフルオロ酢酸塩

5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(23.9 mg, 0.06 mmol)、イソブチルアミン(5.3 mg, 0.072 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール(11.0 mg, 0.072 mmol)および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(13.8 mg, 0.072 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.25 mL)-ジクロロメタン(0.4 mL)混合溶媒に溶解し、50℃で2日間攪拌した。反応液をジクロロメタン(3 mL)で希釈した後、飽和重曹水(0.5 mL)、飽和食塩水(0.5 mL)で順次洗浄した。有機層にトリフルオロ酢酸(2 mL)を加えて2時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去した。残留物を分取HPLCで精製して5-(アミノメチル)-N,6-ジイソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド ニトリフルオロ酢酸塩(22.4 mg, 収率63%)を黄色油状物として得た。

EIMS (M+1) : 368

【0149】

実施例114~168の化合物は、以下の表1~4に対応するニコチン酸類とアミン類か

10

20

30

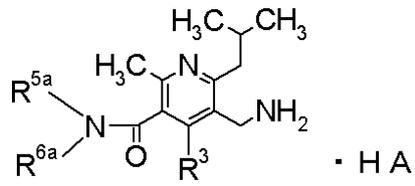
40

50

ら、実施例 1 1 3 と同様の方法により合成した。ただし、実施例 1 6 2 ~ 1 6 4 の化合物は、得られたニコチンアミド類のトリフルオロ酢酸塩を飽和重曹水で中和することにより、フリー体として得た。

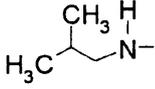
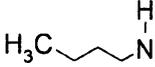
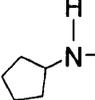
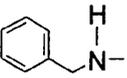
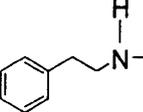
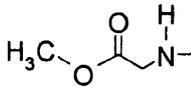
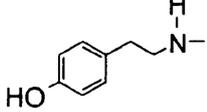
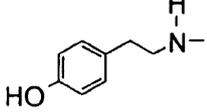
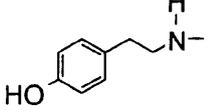
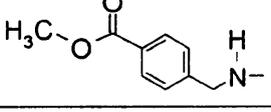
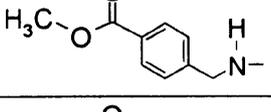
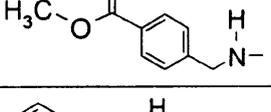
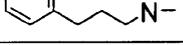
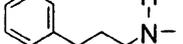
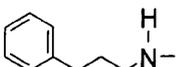
【 0 1 5 0 】

【 化 1 4 】



【 0 1 5 1 】

【表 1】

実施例	$-NR^{5a}R^{6a}$	$-R^3$	EIMS (M+1)	HA
113		4-Me-Phenyl	368	2CF ₃ COOH
114		4-Me-Phenyl	368	2CF ₃ COOH
115		4-Me-Phenyl	380	2CF ₃ COOH
116		4-Me-Phenyl	402	2CF ₃ COOH
117		4-Me-Phenyl	416	2CF ₃ COOH
118		4-Me-Phenyl	384	2CF ₃ COOH
119		4-Me-Phenyl	432	2CF ₃ COOH
120		4-F-Phenyl	436	2CF ₃ COOH
121		2,6-di-F-Phenyl	454	2CF ₃ COOH
122		4-Me-Phenyl	460	2CF ₃ COOH
123		4-F-Phenyl	464	2CF ₃ COOH
124		2,6-di-F-Phenyl	482	2CF ₃ COOH
125		4-Me-Phenyl	430	2CF ₃ COOH
126		4-F-Phenyl	434	2CF ₃ COOH
127		2,6-di-F-Phenyl	452	2CF ₃ COOH

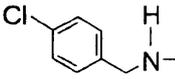
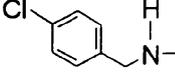
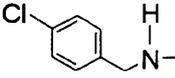
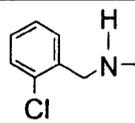
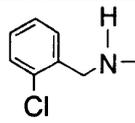
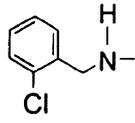
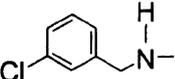
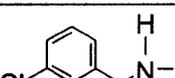
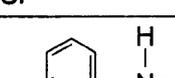
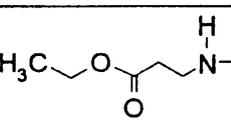
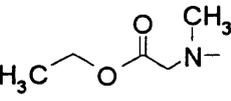
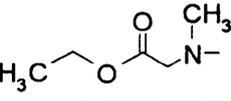
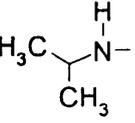
10

20

30

40

【表 2】

実施例	$-NR^{5a}R^{6a}$	$-R^3$	EIMS (M+1)	HA
128		4-Me-Phenyl	437	2CF ₃ COOH
129		4-F-Phenyl	440	2CF ₃ COOH
130		2,6-di-F-Phenyl	458	2CF ₃ COOH
131		4-Me-Phenyl	437	2CF ₃ COOH
132		4-F-Phenyl	440	2CF ₃ COOH
133		2,6-di-F-Phenyl	458	2CF ₃ COOH
134		4-Me-Phenyl	437	2CF ₃ COOH
135		4-F-Phenyl	440	2CF ₃ COOH
136		2,6-di-F-Phenyl	458	2CF ₃ COOH
137		4-Me-Phenyl	412	2CF ₃ COOH
138		4-Me-Phenyl	412	2CF ₃ COOH
139		2,6-di-F-Phenyl	434	2CF ₃ COOH
140		4-Me-Phenyl	354	2CF ₃ COOH
141		4-Me-Phenyl	366	2CF ₃ COOH
142		4-F-Phenyl	370	2CF ₃ COOH
143		2,6-di-F-Phenyl	388	2CF ₃ COOH

【表 3】

実施例	$-NR^{5a}R^{6a}$	$-R^3$	EIMS (M+1)	HA
144		4-Me-Phenyl	368	2CF ₃ COOH
145		4-Me-Phenyl	382	2CF ₃ COOH
146		4-F-Phenyl	386	2CF ₃ COOH
147		2,6-di-F-Phenyl	404	2CF ₃ COOH
148		4-Me-Phenyl	384	2CF ₃ COOH
149		2,6-di-F-Phenyl	406	2CF ₃ COOH
150		4-Me-Phenyl	408	2CF ₃ COOH
151		2,6-di-F-Phenyl	430	2CF ₃ COOH
152		4-Me-Phenyl	416	2CF ₃ COOH
153		4-Me-Phenyl	424	2CF ₃ COOH
154		4-F-Phenyl	428	2CF ₃ COOH
155		2,6-di-F-Phenyl	446	2CF ₃ COOH
156		4-Me-Phenyl	457	3CF ₃ COOH
157		4-F-Phenyl	461	3CF ₃ COOH
158		4-Me-Phenyl	471	3CF ₃ COOH

【表4】

実施例	-NR ^{5a} R ^{6a}	-R ³	EIMS (M+1)	HA
159		4-Me-Phenyl	492	3CF ₃ COOH
160		4-F-Phenyl	496	3CF ₃ COOH
161		4-Me-Phenyl	354	2CF ₃ COOH
162		4-Me-Phenyl	455	
163		4-F-Phenyl	459	
164		2,6-di-F-Phenyl	477	
165		4-F-Phenyl	384	2CF ₃ COOH
166		2,6-di-F-Phenyl	402	2CF ₃ COOH
167		4-F-Phenyl	344	2CF ₃ COOH
168		2,6-di-F-Phenyl	362	2CF ₃ COOH

【0155】

実施例169 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.00 g, 4.85 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に4-(プロモメチル)安息香酸メチル (1.22 g, 5.33 mmol) と炭酸カリウム (1.01 g, 7.28 mmol) を加え、室温で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル (2.50 g, 収率92%) を無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.21 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル (0.50 g, 0.892 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル 二塩酸塩 (427 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.85 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.87 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.13-7.16 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.22 (3H, brs).
実施例 170 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル (1.10 g, 1.96 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]安息香酸 (340 mg, 収率32%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.12 (2H, s), 4.22 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 7.02 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.06-7.14 (4H, m), 7.99 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]安息香酸 (370 mg, 0.677 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]安息香酸 二塩酸塩 (326 mg, 収率93%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.95 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 5.06 (2H, s), 7.10-7.14 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.10 (3H, brs).

実施例 171 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (3.00 g, 7.27 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (50 mL) にプロモアセトニトリル (0.66 mL, 9.45 mmol) と炭酸カリウム (1.51 g, 10.9 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸シアノメチル (2.78 g, 収率85%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.24 (1H, brs), 4.50 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸シアノメチル (2.78 g, 6.16 mmol) とトリエチルアミン (0.94 mL, 6.77 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (25 mL) に硫化水素を1時間吹き込んだ。減圧下溶媒を留去した後、残留物を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソ

10

20

30

40

50

ブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (2.81 g, 収率94%) を黄褐色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.22 (1H, brs), 4.80 (2H, s), 6.21 (1H, brs), 6.98 (1H, brs), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.5 Hz).

3) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (200 mg, 0.412 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル 二塩酸塩 (133 mg, 収率70%) を黄色固体として得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.83 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.45 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (3H, brs), 8.98 (1H, brs), 9.85 (1H, brs).

【 0 1 5 6 】

実施例 1 7 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩

1) 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル 二塩酸塩 (2.02 g, 4.41 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) - 飽和重曹水 (10 ml) 混合溶液にクロロギ酸ベンジル (903 mg, 5.30 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(ベンジルオキシ)カルボニル}アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (2.00 g, 収率87%) を淡黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.43 (1H, brs), 4.79 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.23 (1H, brs), 6.97 (1H, brs), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29-7.36 (5H, m).

30

2) 5-{{(ベンジルオキシ)カルボニル}アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-アミノ-2-チオキソエチル (2.00 g, 3.85 mmol) とプロモピルビン酸エチル (1.08 g, 5.00 mmol) のエタノール溶液 (70 mL) を1時間加熱還流した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈した後、飽和重曹水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(ベンジルオキシ)カルボニル}アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (2.37 g, 収率100%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.41 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.26 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.44 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.03 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22-7.38 (5H, m), 8.15 (1H, s).

40

3) 5-{{(ベンジルオキシ)カルボニル}アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (2.37 g, 3.85 mmol) を30%臭化水素-酢酸溶液 (30 mL) に溶解し、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物を、飽和重曹水 (30 mL) とテトラヒドロフラン (50 mL) を加えて溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.02 g, 4.66 mmol) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル

50

}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (1.72 g, 収率78%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.42 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.22 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, s).

4) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (373 mg, 0.643 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩 (322 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.32 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.80-2.92 (2H, m), 3.79 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.30 (2H, s), 7.12 (4H, s), 8.25 (3H, brs), 8.56 (1H, s).

実施例 173 2-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩 (1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(エトキシカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (1.34 g, 2.30 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-[[{5-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (1.21 g, 収率95%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.61 (3H, brs), 2.85 (2H, brs), 4.11-4.19 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.24 (1H, s).

2) 2-[[{5-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (460 mg, 0.831 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩 (362 mg, 収率83%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.85 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.80 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.29 (2H, s), 7.12 (4H, s), 8.21 (3H, brs), 8.48 (1H, s).

【 0 1 5 7 】

実施例 174 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩

1) 2-[[{5-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 (602 mg, 1.09 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (420 mg, 収率70%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.18-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.17 (2H, s), 5.64 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.13 (1H, s).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル (460 mg,

0.832 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(アミノカルボニル)-1,3-チアゾール-2-イル]メチル 二塩酸塩 (208 mg, 収率48%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.79-2.89 (2H, m), 3.79 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.28 (2H, s), 7.12 (4H, s), 7.62 (1H, brs), 7.66 (1H, brs), 8.22 (3H, brs), 8.48 (1H, s).

実施例 175 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 ml) にピバル酸クロロメチル (0.59 ml, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.93 g, 6.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 ml) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (1.68 g, 収率95%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.16 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.21 (1H, brs), 5.57 (2H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル (1.68 g, 3.19 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[(2,2-ジメチルプロパノイル)オキシ]メチル 二塩酸塩 (1.58 g, 収率99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.09 (9H, s), 2.17-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.84 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.78 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.61 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.20 (3H, brs).

実施例 176 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) に4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン (0.60 g, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.93 g, 6.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (1.50 g, 収率85%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 1.97 (3H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.09 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (1.50 g, 2.86 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩 (1.21 g, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.97 (3H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.79 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.93 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.15 (3H, brs).

【 0 1 5 8 】

実施例 1 7 7 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) に3-クロロ-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (0.86 g, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.93 g, 6.72 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル (1.83 g, 収率99%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, s), 6.98-7.08 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, s), 7.59-7.64 (2H, m), 7.83-7.88 (1H, m).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル (1.83 g, 3.36 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-1-イル 二塩酸塩を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.07-7.15 (3H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.73-7.75 (1H, m), 7.79-7.84 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.12 (3H, brs).

実施例 1 7 8 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (380 mg, 0.853 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に(3E)-3-(2-クロロエチリデン)-2-ベンゾフラン-1(3H)-オン (170 mg, 0.711 mmol) と炭酸カリウム (147 mg, 1.07 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル (270 mg, 収率55%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.26 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, s), 4.21 (1H, brs), 4.85 (2H, d, J = 7.4 Hz), 5.25 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55-7.64 (2H, m), 7.72-7.78 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル (270 mg, 0.473 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(2E)-2-(3-オキソ-2-ベンゾフラン-1(3H)-イリデン)エチル 二塩酸塩 (204 mg, 収率79%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.07 (3H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.79 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.81 (2H, d, J = 7.5 Hz), 5.68 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.14 (4H, s), 7.71-7.77 (1H, m), 7.90-8.00 (3H, m), 8.06 (3H, brs).

実施例 1 7 9 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチ

ン酸ベンジル

5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (3.00 g, 6.73 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) にベンジルプロミド (0.80 ml, 6.73 mmol) と炭酸カリウム (1.85 g, 13.4 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をトリフルオロ酢酸 (50 mL) に溶解し、室温で3時間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去した後、残留物を飽和重曹水で中和して酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ベンジル (2.70 g, 収率99%) を黄色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.07-2.18 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.72 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.84 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.02-7.12 (6H, m), 7.24-7.31 (3H, m).

【 0 1 5 9 】

実施例 1 8 0 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル 二塩酸塩

1) 5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.50 g, 3.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (30 mL) に4-クロロ-1,3-ジオキサラン-2-オン (0.55 g, 4.04 mmol) と炭酸カリウム (0.70 g, 5.05 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル (1.39 g, 収率83%) を無色油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 10.2, 1.5$ Hz), 4.16 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.22 (1H, brs), 4.31 (1H, dd, $J = 10.0, 5.7$ Hz), 4.63-4.82 (1H, m), 6.41-6.46 (1H, m), 7.01-7.10 (2H, m), 7.19-7.26 (2H, m).

30

2) 5-[[*tert*-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル (1.39 g, 2.79 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル 二塩酸塩 (1.31 g, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.85 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.83 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.04 (1H, dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz), 4.59 (1H, dd, $J = 10.1, 5.7$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 5.4$ Hz), 7.14-7.20 (2H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 8.23 (3H, brs).

実施例 1 8 1 5-(アミノメチル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

40

1) 4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド (12.8 g, 60.4 mmol) から実施例 1 - 2) と同様の方法により、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸*tert*-ブチル (21.4 g, 収率77%) を淡桃色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 0.99 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.28 (9H, s), 1.80-1.96 (1H, m), 2.14-2.29 (2H, m), 2.32 (3H, s), 4.51 (1H, s), 5.03 (2H, s), 5.49 (1H, s), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29-7.46 (5H, m).

2) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-1,4-ジヒドロピ

50

リジン-3-カルボン酸tert-ブチル (2.33 g, 5.08 mmol) から実施例 2 3 - 3) と同様の方法により、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (2.18 g, 収率94%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (9H, s), 2.17-2.33 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.93 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 5.12 (2H, s), 7.06 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.39-7.49 (5H, m).

3) 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (2.13 g, 4.67 mmol) から実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチルを粗生成物として得た。該粗生成物から実施例 2 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (1.35 g, 収率61%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.22 (9H, s), 1.40 (9H, s), 2.12-2.27 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.14 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.25 (1H, brs), 5.50 (1H, brs), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz)

4) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (316 mg, 0.671 mmol) とアニソール (218 mg, 2.01 mmol) をトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解し、室温で5時間攪拌した。減圧下トリフルオロ酢酸を留去した後、残留物に4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサン溶液 (20 mL) を加えて30分間室温で攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して5-(アミノメチル)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (259 mg, 収率99%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.92 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.86 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.26 (3H, brs).

実施例 1 8 2 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-4-(4-ヒドロキシフェニル)-6-イソブチル-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (620 mg, 1.32 mmol) と炭酸カリウム (365 mg, 2.64 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) にヨードメタン (374 mg, 2.64 mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (520 mg, 収率81%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.21 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.84 (3H, s), 4.12 (2H, s), 4.22 (1H, brs), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸tert-ブチル (520 mg, 1.07 mmol) から実施例 1 8 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メトキシフェニル)-2-メチルニコチン酸 二塩酸塩 (429 mg, 収率99%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.85 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.57(3H, s), 3.84 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.17 (3H, brs).

【 0 1 6 0 】

実施例 1 8 3 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.00 g, 2.51 mmol)、トリエチルアミン(0.7 mL, 5.02 mmol)、およびテトラヒドロフラン(20 mL)からなる混合物を0 に冷却後、メタン
スルホニルクロリド(432 mg, 3.77 mmol)を滴下した。室温で30分間攪拌した後、反応液
を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した
後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メ
チル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗生成物
として得た。該粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド(15 ml)に溶解し、炭酸カリウム
(520 mg, 3.77 mmol)と4-メルカプト安息香酸メチル(422 mg, 2.51 mmol)を加えて50
で1時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、飽和食塩水で洗
浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留
物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボ
ニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メ
チル}チオ)安息香酸メチル(1.01 g, 収率73%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.
37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.86 (2H, s), 3.89 (3H, s),
4.04 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 7.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (2H, d,
J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.7 Hz).

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-
メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(200 mg, 0.365 mmol)
から実施例2-3)と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチ
ル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル二塩酸塩(138
mg, 収率73%)を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.23 (1H, m), 2.35 (3H, s),
2.81 (3H, s), 3.64 (2H, brs), 3.75 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.83 (3H, s), 4.01 (2H,
s), 7.24-7.33 (6H, m), 7.82 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.30 (3H, brs).

実施例184 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピ
リジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸二塩酸塩

1) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-
メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(1.37 g, 2.51 mmol)か
ら実施例9-1)と同様の方法により、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メ
チル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息
香酸(0.97 g, 収率72%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.07 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.23-2.35 (1H, m), 2.
42 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.12-4.18 (2H, m), 4.
30 (1H, brs), 7.05 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.31 (2H,
m), 7.93 (2H, d, J = 8.5 Hz).

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-
メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(0.27 g, 0.505 mmol)から実
施例2-3)と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-
メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸二塩酸塩(198 mg, 収率77%)
を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.23 (1H, m), 2.36 (3H, s),
2.81 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.71-3.80 (2H, m), 4.01 (2H, s), 7.23-7.27 (4H, m),
7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.32 (3H, brs).

実施例185 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピ
リジン-3-イル]メチル}スルホニル)安息香酸メチル二塩酸塩

1) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-
メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(0.46 g, 0.838 mmol)
から実施例91-1)と同様の方法により、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ
}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}スルホ

10

20

30

40

50

ニル)安息香酸メチル(410 mg, 収率84%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.98 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.18 (1H, brs), 4.32 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

2) 4-([5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸メチル(410 mg, 0.706 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸メチル 二塩酸塩(352 mg, 収率90%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.00 (2H, brs), 3.66-3.74 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.61 (2H, brs), 7.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.30 (3H, brs).

【0161】

実施例186 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸 二塩酸塩

1) 4-([5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸メチル(330 mg, 0.568 mmol)から実施例9-1)と同様の方法により、4-([5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸(300 mg, 収率93%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.22 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.86 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.06 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.28 (1H, brs), 4.35 (2H, s), 6.97 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 4-([5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸(300 mg, 0.530 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)スルホニル)安息香酸 二塩酸塩(279 mg, 収率97%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.24 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (3H, brs), 2.95 (2H, brs), 3.70 (2H, brs), 7.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.24 (3H, brs).

実施例187 N-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)メタンスルホンアミド 二塩酸塩

1) ([5-(アミノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル)カルバミン酸tert-ブチル(200 mg, 0.755 mmol)とトリエチルアミン(0.14 mL, 1.00 mmol)のテトラヒドロフラン溶液(10 mL)にメタンスルホニルクロリド(86 mg, 0.875 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-((メチルスルホニル)アミノ)メチル]ピリジン-3-イル]メチル]カルバミン酸tert-ブチル(210 mg, 収率87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.87 (1H, brs), 4.01 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.03 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.18 (1H, brs), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

10

20

30

40

50

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)アミノ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチル (210 mg, 0.441 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}メタンスルホンアミド 二塩酸塩 (126 mg, 収率64%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.23 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 3.04 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.87 (2H, brs), 7.19 (1H, brs), 7.29 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.28 (3H, brs).
実施例 188 { [4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) 4-フルオロアセトフェノン (6.91 g, 50 mmol) と 2,6-ジクロロベンズアルデヒド (8.75 g, 59 mmol) から実施例 108 - 1) と同様の方法により、(2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (10.3 g, 収率64%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.16-7.23 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.42-7.49 (2H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (3H, m).

2) (2E)-3-(2,4-ジクロロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (4.54 g, 15.4 mmol) から実施例 108 - 2) と同様の方法により、4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルニコチノニトリル (2.94 g, 収率48%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.32-2.45 (1H, m), 3.04 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.09-7.24 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.37-7.44 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.06-8.12 (1H, m).

3) 4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルニコチノニトリル (1.14 g, 2.85 mmol) から実施例 23 - 4) と同様の方法により、{ [4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルピリジン-3-イル]メチル}アミン (780 mg, 収率68%) を淡黄色油状物として得た。該油状物を4規定塩化水素 - 1,4-ジオキサソラン溶液 (20 mL) に溶解し、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた淡黄色固体をジイソプロピルエーテルで洗浄し、{ [4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-(4-フルオロフェニル)-2-イソブチルピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (895 mg, 収率97%) を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.05 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.29-2.38 (1H, m), 2.81-2.99 (2H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 7.33 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.21-8.30 (5H, m).

【 0 1 6 2 】

実施例 189 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) 3-ブロモアセトフェノン (9.95 g, 50 mmol) から実施例 108 - 1) と同様の方法により、(2E)-1-(3-ブロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (7.09 g, 収率47%) を淡黄色粉末として得た。

2) (2E)-1-(3-ブロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン (5.03 g, 16.7 mmol) から実施例 108 - 2) と同様の方法により、6-(3-ブロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (2.20 g, 収率32%) を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.35-2.42 (1H, m), 2.45 (3H, s), 3.06 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.09-7.16 (3H, m), 7.30-7.40 (4H, m), 7.53-7.55 (1H, m), 7.64 (1H, s).

3) 6-(3-ブロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (2.20 g, 5.40 mmol) およびトリエチルアミン (0.70 mL, 10.0 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェ

10

20

30

40

50

ニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (410 mg, 0.500 mmol) をメタノール (10 mL) - N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 混合溶媒に溶解後、一酸化炭素雰囲気下で15時間撹拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.39 g, 収率72%) を無色油状物として得た。3-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.30 g, 3.38 mmol) から実施例 1 - 4) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (780 mg, 収率58%) を無色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.37-2.48 (4H, m), 2.90 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.84 (2H, s), 3.94 (3H, s), 7.27-7.33 (4H, m), 7.49 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m).

4) 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (0.76 g, 1.96 mmol) から実施例 2 - 1) と同様の方法により、3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (730 mg, 収率76%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.37-2.46 (4H, m), 2.87 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.94 (3H, s), 4.29-4.35 (2H, m), 4.38 (1H, brs), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.54 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 8.05-8.08 (1H, m), 8.30-8.34 (1H, m), 8.62-8.63 (1H, m).

20

5) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (200 mg, 0.409 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩 (188 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.04 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.33-2.44 (4H, m), 2.93 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.01 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.66 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.76 (1H, s), 8.01-8.08 (1H, m), 8.40 (3H, brs), 8.42-8.47 (1H, m), 8.71-8.75 (1H, m).

実施例 190 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩

30

1) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (530 mg, 1.08 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (500 mg, 収率98%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.05 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.43 (9H, s), 2.35-2.47 (4H, m), 2.92 (2H, brs), 4.31-4.37 (2H, m), 4.42 (1H, brs), 7.22-7.30 (4H, m), 7.52 (1H, s), 7.58 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.36 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.67 (1H, s).

2) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (200 mg, 0.421 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩 (188 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.03 (6H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.32-2.43 (4H, m), 2.92 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.02 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.01-8.04 (1H, m), 8.35 (3H, brs), 8.37-8.41 (1H, m), 8.71-8.72 (1H, m).

実施例 191 3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩

1) 3-[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-4-(4-メチルフェ

50

ニル)ピリジン-2-イル]安息香酸(300 mg, 0.632 mmol)から実施例3-1)と同様の方法により、{[6-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(160 mg, 収率53%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.04 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.34-2.48 (4H, m), 2.87 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.32 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.39 (1H, brs), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25-7.29 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.55 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 8.21-8.25 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m).

2) {[6-[3-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(160 mg, 0.338 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド二塩酸塩(127 mg, 収率84%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.34-2.44 (4H, m), 2.93 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.01 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (1H, brs), 7.60 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.81 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.14 (1H, brs), 8.33-8.44 (4H, m), 8.58 (1H, s).

【0163】

実施例192 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル二塩酸塩

1) 2-ブロモアセトフェノン(9.95 g, 50 mmol)から実施例108-1)と同様の方法により、(2E)-1-(2-ブロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン(8.86 g, 収率44%)を淡黄色粉末として得た。

2) (2E)-1-(2-ブロモフェニル)-3-(4-メチルフェニル)プロパ-2-エン-1-オン(5.03 g, 16.7 mmol)から実施例108-2)と同様の方法により、6-(2-ブロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル(3.58 g, 収率53%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.34-2.44 (4H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.27-7.30 (1H, m), 7.32-7.36 (2H, m), 7.41-7.47 (1H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 7.71 (1H, m).

3) 6-(2-ブロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル(2.50 g, 6.14 mmol)から実施例189-3)と同様の方法により、2-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル(1.80 g, 収率76%)を無色油状物として得た。即ち、6-(2-ブロモフェニル)-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル、およびトリエチルアミン(1.7 mL, 12.2 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(501 mg, 0.614 mmol)をメタノール(7.5 mL)-N,N-ジメチルホルムアミド(15 mL)に溶解後、一酸化炭素雰囲気下で13時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチルを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.26-2.37 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.01 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.74 (3H, s), 7.08-7.14 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (1H, s), 7.48-7.61 (4H, m), 7.83-7.88 (1H, m).

4) 2-[5-シアノ-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル(1.80 g, 4.68 mmol)から実施例1-4)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチルを粗生成物として得た。該粗生成物から実施例2-1)と同様の方法により、2-[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル(1.70 g, 収率74%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.26-2.37 (1H, m), 2.4

10

20

30

40

50

1 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.75 (3H, s), 4.32 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.42 (1H, brs), 7.21-7.27 (5H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.76 (1H, dd, J = 7.4, 1.1 Hz).

5) 2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (383 mg, 0.786 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル 二塩酸塩 (345 mg, 収率95%) を淡桃色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.32 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.89 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.69 (3H, s), 3.99-4.09 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (1H, s), 7.57-7.70 (2H, m), 7.76 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.51 (3H, brs).

10

実施例 193 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩

1) 2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸メチル (1.31 g, 2.69 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (0.85 g, 収率67%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.42 (9H, s), 2.21-2.33 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.93 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.39 (2H, brs), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.48 (1H, s), 7.54-7.66 (3H, m), 8.31 (1H, m).

20

2) 2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (429 mg, 0.904 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 二塩酸塩 (329 mg, 収率81%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.90 (2H, d, J = 6.6 Hz), 4.04 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.40-7.49 (3H, m), 7.54-7.70 (3H, m), 7.76-7.84 (1H, m), 8.44 (3H, brs).

実施例 194 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩

30

1) 2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]安息香酸 (421 mg, 0.887 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{[6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (290 mg, 収率69%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (9H, s), 2.30-2.37 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.34 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.42 (1H, brs), 5.54 (1H, brs), 6.42 (1H, brs), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24-7.25 (3H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.70-7.75 (1H, m).

2) {[6-[2-(アミノカルボニル)フェニル]-2-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (290 mg, 0.612 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-2-イル]ベンズアミド 二塩酸塩 (254 mg, 収率93%) を黄色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.27-2.37 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.90-2.99 (2H, m), 4.04 (2H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.50 (1H, s), 7.56-7.71 (4H, m), 7.92-8.01 (1H, m), 8.61 (3H, brs).

【0164】

実施例 195 5-(アミノメチル)-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩

1) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸tert-ブチル (3.

50

00 g, 8.23 mmol) から実施例 24 - 1) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.16 g, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.32 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.27-7.34 (4H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.00 g, 6.49 mmol) のジクロロメタン溶液に、塩化オキサリル (0.68 mL, 7.78 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (0.05 mL) を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残留物をテトラヒドロフランに溶解した。続いてトリエチルアミン (1.8 mL, 13.0 mmol) とジシクロヘキシルアミン (1.55 mL, 7.78 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-シアノ-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド (0.35 g, 収率11%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.79-0.96 (4H, m), 1.01 (6H, dd, $J = 11.1, 6.6$ Hz), 1.07-1.34 (4H, m), 1.40-1.53 (5H, m), 1.58-1.68 (4H, m), 1.72-1.84 (3H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.69-2.79 (2H, m), 2.87-3.04 (2H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

3) 5-シアノ-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド (0.35 g, 0.742 mmol) から実施例 108 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-N,N-ジシクロヘキシル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチンアミド 二塩酸塩 (0.20 g, 収率49%) を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.73-0.88 (2H, m), 0.90-1.15 (12H, m), 1.24-1.75 (10H, m), 2.13-2.27 (3H, m), 2.36 (3H, s), 2.78-2.86 (2H, m), 2.88-2.95 (2H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 3.96-4.09 (1H, m), 7.26-7.37 (4H, m).

実施例 196 1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.50 g, 8.1 mmol) とイソニコチン酸メチル (1.3 mL, 9.73 mmol) から実施例 195 - 2) と同様の方法により、1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル (3.20 g, 収率91%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, dd, $J = 12.1, 6.6$ Hz), 1.42-1.85 (4H, m), 2.19-2.37 (3H, m), 2.40 (3H, s), 2.55-2.60 (3H, m), 2.61-3.20 (5H, m), 3.63-3.66 (3H, m), 4.23-4.45 (1H, m), 7.25-7.42 (4H, m).

2) 1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル (3.20 g, 7.38 mmol) から実施例 108 - 3) と同様の方法により、1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}ピペリジン-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (3.27 g, 収率87%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.67-0.90 (1H, m), 0.98 (6H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.25-1.76 (3H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 2.36-2.37 (3H, m), 2.63-2.76 (1H, m), 2.90-3.03 (2H, m), 3.17-3.34 (1H, m), 3.57 (3H, s), 3.58-3.60 (2H, m), 3.68-3.97 (2H, m), 4.05-4.10 (1H, m), 7.11-7.36 (4H, m), 8.34 (3H, brs).

実施例 197 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチルアミン塩

5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.10 g, 0.320 mmol) を水 (1.5 mL) - アセトニトリル (1.5 mL) の混合溶媒に加熱還流下10分間攪拌して溶解した。得られた溶液にtert-ブチルアミン (23.4 mg, 0.320 mmol) を加え同温度で10分間攪拌した後、さらにアセトニトリル (20 mL) を加え、室温まで放冷し、0 で30分間攪拌した。析出した固体をろ取り、アセトニトリル (10 mL) で洗浄して5-(ア

10

20

30

40

50

ミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 tert-ブチルアミン塩 (78.4 mg, 収率63%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.12 (9H, s), 2.06-2.25 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.66 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.31 (2H, brs), 3.37 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz).

【 0 1 6 5 】

実施例 1 9 8 ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (476 mg, 1 mmol) のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に15%ナトリウムメタンチオラート水溶液(3 mL)を加え50 で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (312 mg, 収率72%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.94 (3H, s), 2.12-2.23 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.39 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.19 (1H, brs), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩 (36 mg, 収率96%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.93 (3H, s), 2.12-2.19(1H, m), 2.42 (3H, s), 2.89 (3H, s), 3.08 (2H, brs), 3.48 (2H, s), 3.75 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.36 (3H, brs).

実施例 1 9 9 ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩

1) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg, 0.46 mmol) のメタノール-水(10 : 1, 5 mL)溶液にオキソン(登録商標)(310 mg)を加え、硫酸(50 μL)を加えた後室温で6時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチル (128 mg, 収率60%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.25 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 4.26 (2H, s), 7.71 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(メチルスルホニル)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 二塩酸塩 (36 mg, 収率96%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.87 (3H, s), 2.89 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 4.40 (2H, s), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.20 (3H, brs).

実施例 2 0 0 ({ [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 二塩酸塩

10

20

30

40

50

1) メタンスルホン酸 [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (952 mg, 2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に炭酸カリウム (415 mg, 3 mmol)を加えた後、メルカプト酢酸エチル(240 μ L, 2.2 mmol)を加え50 で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をエタノール(5 mL)に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (5 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 (265 mg, 収率27%)を白色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (9H, s), 2.13-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (2H, d, J = 6.0 Hz), 2.58 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.74 (2H, d, J = 4.2 Hz), 6.81 (1H, brs), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.49 (1H, brs).

2) ({{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸から、実施例2-3)と同様の方法により、({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 二塩酸塩 (106 mg, 収率96%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.85 (3H, brs), 3.01 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.59 (2H, s), 3.70 (2H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (3H, brs).

【0166】

実施例201 ({{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}スルホニル)酢酸 二塩酸塩

1) ({{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)酢酸 (260 mg, 0.55 mmol) のメタノール-水(10:1, 5 mL)溶液にオキシソ(登録商標) (508 mg)を加え、硫酸(50 μ L)を加えた後室温で6時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。得られた油状物から、実施例2-3)と同様の方法により、({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}スルホニル)酢酸 二塩酸塩 (104 mg, 収率68%)を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.74 (2H, s), 3.61 (2H, s), 4.13 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.01 (3H, brs).

実施例202 {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

40

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (300 mg, 0.74 mmol) のトルエン(5 mL)溶液にジブチルすずオキシド (37 mg, 0.15 mmol)とトリメチルシリルアジド(292 μ L, 2.2 mmol)を加えた後80 で3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (229 mg, 収率69%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 0.90 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (9H, s), 2.08-2.11 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.83 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.09 (2H, brs), 4.79 (1H,

50

brs), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (181 mg, 収率87%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.04 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.35 (3H, brs).

実施例 203 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン 二塩酸塩 10

1) {[5-(シアノメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (400 mg, 1.0 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液に炭酸ナトリウム (420 mg, 4.0 mmol) と塩化ヒドロキシアンモニウム (210 mg, 3.0 mmol) を加えた後 80 °C で 3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール (350 mg, 2.5 mmol) を加えた後、80 °C で 4時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (120 mg, 収率26%) を白色粉末として得た。 20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.06-2.22 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.62 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.45 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル]ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-1,2,4-オキサジアゾール-5(4H)-オン 二塩酸塩 (181 mg, 収率87%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.21 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.75 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.66 (2H, s), 3.76 (2H, brs), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.26 (3H, brs). 30

実施例 204 {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (692 mg, 1.45 mmol) に垂リン酸トリエチル (772 μL, 4.5 mmol) を加えた後、150 °C で 3時間攪拌した。反応液を室温に冷却後シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して{[5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル (314 mg, 収率42%) を白色粉末として得た。 40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.17 (6H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.96 (1H, s), 3.04 (1H, s), 3.86 (4H, q, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, d, J = 4.8 Hz), 4.17 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) {[5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチルから、実施例 2 - 3) と同様の方法により、{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}ホスホン酸ジエチル 二塩酸塩 (106 mg, 収率96%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.21 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.11-2. 50

18 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.95 (3H, s), 3.09 (2H, s), 3.17 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.82 (4H, q, J = 7.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.43 (3H, brs).

【 0 1 6 7 】

実施例 2 0 5 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル 三塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.00 g, 2.42 mmol) と2-(プロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (0.92 g, 3.64 mmol) および炭酸カリウム (1.00 g, 7.27 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル (1.21 g, 収率99%) を無色油状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.14 (2H, brs), 4.25 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.57 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.52 (1H, d, J = 4.7 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル (1.21 g, 2.40 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-2-イルメチル 三塩酸塩 (1.23 g, 収率99%) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.17-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.94 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.81 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.20 (2H, s), 7.19 (4H, s), 7.23 (1H, brs), 7.62-7.66 (1H, m), 8.06 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.39 (3H, brs), 8.68 (1H, d, J = 4.9 Hz).

実施例 2 0 6 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸ベンジル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (300 mg, 0.703 mmol) とベンジルプロミド (180 mg, 1.05 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸ベンジル (305 mg, 収率84%) を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.12-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.39 (2H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 5.05 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.19-7.25 (2H, m), 7.31-7.40 (3H, m).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸ベンジル (240 mg, 0.464 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸ベンジル 二塩酸塩 (214.5 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.15 (2H, s), 3.78 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.04 (2H, s), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.45 (7H, m), 8.40 (3H, brs).

【 0 1 6 8 】

実施例 2 0 7 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩

1) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 (0.50 g, 0.935 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{[5-({[4-(アミノカルボニル)フェニル]チオ}メチル)}

50

-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(360 mg, 収率72%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.85 (2H, s), 4.04 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.20 (1H, brs), 7.05 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

2) {[5-([4-(アミノカルボニル)フェニル]チオ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(360 mg, 0.674 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド二塩酸塩(253 mg, 収率74%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.5$ Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.86 (3H, brs), 3.14 (2H, brs), 3.78 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 3.99 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.37 (1H, brs), 7.98 (1H, brs), 8.39 (3H, brs).

実施例208 2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.00 g, 2.51 mmol)と、2-メルカプト安息香酸メチル(422 mg, 2.51 mmol)から実施例183-1)と同様の方法により、2-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(1.19 g, 収率86%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.12-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.77 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.19 (1H, brs), 7.05 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.09-7.13 (3H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32-7.38 (1H, m), 7.93 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz).

2) 2-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(190 mg, 0.346 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル二塩酸塩(165 mg, 収率91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.13-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.77 (3H, brs), 2.98 (2H, brs), 3.69-3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.87 (2H, s), 7.22-7.27 (4H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 8.18 (3H, brs).

【0169】

実施例209 2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸

1) 2-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(1.00 g, 1.82 mmol)から実施例9-1)と同様の方法により、2-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(0.86 g, 収率88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 2.37 (3H, brs), 2.73 (3H, brs), 2.90 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.77 (2H, s), 4.05 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.32 (1H, brs), 7.01-7.10 (3H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.30-7.36 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m).

2) 2-([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(0.29 g, 0.542 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(274 mg, 収率99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.15-2.24 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, brs), 3.03 (2H, brs), 3.66-3.85 (4H, m), 7.19-7.35 (6H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.23 (3H, brs).

実施例210 2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩

1) 2-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(0.48 g, 0.898 mmol)から実施例3-1)と同様の方法により、{5-([2-(アミノカルボニル)フェニル]チオ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.23 g, 収率48%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.82 (2H, s), 4.00 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.27 (1H, brs), 5.39 (1H, brs), 6.68 (1H, brs), 6.99 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19-7.34 (5H, m), 7.75-7.78 (1H, m).

2) {5-([2-(アミノカルボニル)フェニル]チオ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.23 g, 0.431 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩(218 mg, 収率99%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.10-2.24 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.18 (2H, brs), 3.79 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.86 (2H, s), 7.16 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.23-7.36 (6H, m), 7.42 (1H, brs), 7.48 (1H, dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz), 7.84 (1H, brs), 8.41 (3H, brs).

【0170】

実施例211 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.20 g, 3.01 mmol)と、3-メルカプト安息香酸メチル(507 mg, 3.01 mmol)から実施例183-1)と同様の方法により、3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(1.35 g, 収率82%)を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.02 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.22 (1H, brs), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.28-7.30 (1H, m), 7.76-7.79 (1H, m), 7.80-7.84 (1H, m).

2) 3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(324 mg, 0.590 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル 二塩酸塩(268 mg, 収率87%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.11-2.23 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.75 (3H, s), 2.97 (2H, brs), 3.74 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.79-7.83 (1H, m), 8.18 (3H, brs).

実施例212 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピ

10

20

30

40

50

リジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 二塩酸塩

1) 3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル (0.90 g, 1.64 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 (0.73 g, 収率73%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.85 (2H, s), 4.04 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.24 (1H, brs), 7.00 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30-7.35 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 7.89 (1H, brs).

10

2) 3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 (0.22 g, 0.441 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 二塩酸塩 (167 mg, 収率80%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.22 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 3.10 (2H, brs), 3.76 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.97 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.42 (2H, m), 7.65 (1H, s), 8.38 (3H, brs).

【 0 1 7 1 】

20

実施例 2 1 3 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩

1) 3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 (0.50 g, 0.935 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{5-([3-(アミノカルボニル)フェニル]チオ)メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (460 mg, 収率92%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.84 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 6.99 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.49-7.53 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m).

30

2) {5-([3-(アミノカルボニル)フェニル]チオ)メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (460 mg, 0.862 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩 (439 mg, quant.) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.19 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.78 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.98 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.31-7.39 (4H, m), 7.45 (1H, brs), 7.70 (1H, brs), 7.75 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.04 (1H, brs), 8.46 (3H, brs).

40

実施例 2 1 4 4-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 二塩酸塩

1) {5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.05 mmol)、4-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.16 g, 1.05 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.36 g, 1.37 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、40% アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (0.60 mL, 1.37 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-[5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル (380 mg, 収率68%) を無色油状物として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.87 (3H, s), 4.08-4.13 (2H, m), 4.30 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

2) 4- $\{[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸メチル (380 mg, 0.713 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4- $\{[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸 (300 mg, 収率81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.66 (3H, brs), 2.84 (2H, brs), 4.08-4.14 (2H, m), 4.22-4.25 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

3) 4- $\{[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸 (0.30 g, 0.578 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4- $\{[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸 二塩酸塩 (267 mg, 収率94%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.82 (3H, brs), 3.11 (2H, brs), 3.83 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.85 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.35 (3H, brs).

【 0 1 7 2 】

実施例 2 1 5 4- $\{[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸メチル 二塩酸塩

4- $\{[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]メチル\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸メチル (0.30 mg, 0.563 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4- $\{[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メトキシ\}$ 安息香酸メチル 二塩酸塩 (281 mg, 収率99%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.82 (3H, brs), 3.11 (2H, brs), 3.81-3.83 (5H, m), 4.80 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例 2 1 6 $\{[2\text{-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]メチル\}$ アミン 二塩酸塩

1) p-トルアルデヒド (8.5 g, 78.3 mmol) とアセトン (10 mL) の水 (200 mL) 溶液に水酸化ナトリウム (3.13 g, 78.3 mmol) を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、4-(4-メチルフェニル)ブタ-3-エン-2-オン (9.2 g, 収率80%) を油状物として得た。該油状物 (1.0 g, 6.24 mmol) をエタノール (20 mL) に溶解し、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エンニトリル (0.93 g, 7.49 mmol) と水酸化ナトリウム (0.3 g, 7.49 mmol) を添加して2時間加熱還流した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物から実施例 2 3 - 3) と同様の方法により、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (0.45 g, 収率27%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.33 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.96 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.31 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチノニトリル (0.45 g, 1.70 mmol) から実施例 108-3) と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (456 mg, 収率78%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.13-2.22 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.72-2.82 (3H, m), 3.05-3.18 (2H, m), 4.02-4.11 (2H, m), 7.41 (4H, s), 7.67 (1H, brs), 8.47-8.58 (3H, m).

【0173】

実施例 217 ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩

1) 4-メチルベンゼンスルフィン酸ナトリウム (9.00 g, 50.5 mmol) のエタノール (50 mL) 溶液にプロモアセトン (6.9 g, 50 mmol) を添加し、30分間加熱還流した。反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アセトン (8.0 g, 収率75%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.41 (3H, s), 2.46 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.37 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

2) 1-[(4-メチルフェニル)スルホニル]アセトン (2.0 g, 9.4 mmol) と p-トルアルデヒド (1.1 g, 9.4 mmol)、ピペリジン (0.093 mL, 0.94 mmol)、酢酸 (0.11 mL, 1.9 mmol)、およびトルエン (100 mL) からなる混合物を Dean-Stark トラップを用いて 3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、4-(4-メチルフェニル)-3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]プタ-3-エン-2-オンを粗生成物 (3.5 g) として得た。該粗生成物 (1.73 g) と、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エンニトリル (0.65 g, 5.23 mmol)、およびエタノール (50 mL) からなる混合物を 12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた固体をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.3 g, 収率64%) を白色粉末として得た。

融点 135-137

3) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル (1.1 g, 2.7 mmol) から、実施例 23-3) と同様の方法により、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ニコチノニトリル (0.77 g, 収率68%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.91 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.07 (3H, s), 6.86 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08 (4H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

4) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ニコチノニトリル (0.69 g, 1.6 mmol) から、実施例 1-4) と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン (0.64 g, 収率93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.41 (2H, brs), 2.20-2.35 (1H, m), 2.38 (6H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.40 (2H, s), 6.76 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

5) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル)アミン (0.64 g, 1.5 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解し、室温で攪拌しながら、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.29 g, 1.5 mmol) のエタノール (5 mL) 溶液を滴下して加えた。混合物を室温で 10分間攪拌した後、析出物をろ取、冷却したエタ

10

20

30

40

50

ノールで洗浄し、乾燥して、{2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-メチルフェニル)スルホニル]ピリジン-3-イル}メチル}アミン 4-メチルベンゼンスルホン酸塩(0.57 g, 収率63%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.94 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.37 (6H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.84 (3H, s), 3.57 (2H, s), 6.87 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (4H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25-7.30 (4H, m), 7.47 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (3H, brs).

実施例 2 1 8 { [2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン

1) 1-(メチルスルホニル)アセトン (3.68 g, 27 mmol)、p-トルアルデヒド (3.24 g, 27 mmol)、ピペリジン(0.26 mL, 2.7 mmol)、酢酸(0.31 mL, 5.4 mmol)、およびトルエン(200 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をメタノール(20 mL)に溶解し、3-アミノ-5-メチルヘキサ-2-エンニトリル(4.3 g, 35 mmol)を添加して6時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(メチルスルホニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(6.38 g, 収率68%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.01 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.25 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.44 (1H, s), 3.04 (1H, s), 4.69 (1H, s), 5.80 (1H, s), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(メチルスルホニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニトリル(6.38 g, 18.6 mmol)から実施例 2 3 - 3)と同様の方法により、2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(メチルスルホニル)ニコチノニトリル(4.14 g, 収率65%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.23-2.37 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.05 (3H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

3) 2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(メチルスルホニル)ニコチノニトリル(1.06 g, 3.09 mmol)から実施例 1 - 4)と同様の方法により、{ [2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン(0.81 g, 収率75%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.22-2.36 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.96 (3H, s), 3.50 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

【 0 1 7 4 】

実施例 2 1 9 3-{ [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩

1) { [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.75 g, 1.89 mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸メチル(0.29 g, 1.90 mmol)から実施例 2 1 4 - 1)と同様の方法により、3-{ [5-{ [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル(730 mg, 収率72%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.07-4.11 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.98-7.02 (1H, m), 7.05 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29-7.32 (1H, m), 7.42-7.43 (1H, m), 7.60-7.63 (1H, m).

2) 3-{ [5-{ [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル(144 mg, 0.270 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-{ [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(

10

20

30

40

50

4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩 (116 mg, 収率85%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.83 (3H, brs), 3.11 (2H, brs), 3.83 (5H, s), 4.79 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 7.8, 2.2 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29-7.35 (3H, m), 7.42 (2H, t, J = 7.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例 2 2 0 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 二塩酸塩

1) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル (0.58 g, 1.10 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 (460 mg, 収率80%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, brs), 4.28 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 7.03-7.07 (3H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.47 (1H, brs), 7.64-7.70 (1H, m).

2) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 (136 mg, 0.262 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 二塩酸塩 (128 mg, 収率99%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.73-2.79 (3H, m), 3.04 (2H, brs), 3.81 (2H, brs), 4.76 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21-7.31 (5H, m), 7.38 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.27 (3H, brs).

【 0 1 7 5 】

実施例 2 2 1 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.75 g, 1.89 mmol)、2-ヒドロキシ安息香酸メチル (0.29 g, 1.90 mmol) から実施例 2 1 4 - 1) と同様の方法により、2-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル (700 mg, 収率70%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, J = 4.0 Hz), 4.23 (1H, brs), 4.71 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93-6.98 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.29-7.35 (1H, m), 7.72 (1H, dd, J = 7.6, 1.8 Hz).

2) 2-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル (78.8 mg, 0.148 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル 二塩酸塩 (42.3 mg, 収率56%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.29 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.83 (3H, brs), 3.07 (2H, brs), 3.74 (3H, s), 3.83 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.78 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (2H, t, J = 7.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42-7.48 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.30 (3H, brs).

実施例 2 2 2 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピ

リジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 二塩酸塩

1) 2-{{5-{{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸メチル (0.62 g, 1.17 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-{{5-{{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 (140 mg, 収率23%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.30 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.92 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10-7.15 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.44-7.50 (1H, m), 8.17 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz).

2) 2-{{5-{{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 (0.14 g, 0.270 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 二塩酸塩 (103 mg, 収率77%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 3.13 (2H, brs), 3.84 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.78 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.38-7.44 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 8.39 (3H, brs).

【0176】

実施例 2 2 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) のテトラヒドロフラン (3 ml) 溶液にベンゾイルクロリド (88 μL, 0.75 mmol) を加えた後、トリエチルアミン (140 μL, 1.0 mmol) を加えて30分撹拌した。反応液に飽和水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。得られた油状物の酢酸エチル (1 ml) 溶液に、4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (1 ml) を加え室温で1時間撹拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンから結晶化し、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ベンズアミド 二塩酸塩 (203 mg, 収率96%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.87 (2H, s), 7.17-7.66 (9H, m), 8.49 (3H, brs), 10.13 (1H, brs).

実施例 2 2 4 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-フェニルアセトアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とフェニルアセチルクロリド (100 μL, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-フェニルアセトアミド 二塩酸塩 (208 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.98-2.26 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.04 (2H, s), 3.40 (2H, s), 3.78 (2H, s), 6.94-6.97 (2H, m), 7.12-7.53 (7H, m), 8.44 (3H, brs), 9.90 (1H, brs).

【0177】

実施例 2 2 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-フェニルプロパンアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カル

バミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とヒドロキシナモイルクロリド (111 μ L, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-フェニルプロパンアミド 二塩酸塩 (208 mg, 収率92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.23 (1H, m), 2.33 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.37 (6H, s), 2.63 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.94 (2H, brs), 3.79 (2H, s), 7.10-7.29 (9H, m), 8.26 (3H, brs), 9.43 (1H, brs).

実施例 2 2 6 (2E)-N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-フェニルアクリルアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とシンナモイルクロリド (125 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、(2E)-N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-フェニルアクリルアミド 二塩酸塩 (208 mg, 収率92%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 6.63 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.16-7.23 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.39-7.46 (4H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 8.36 (3H, brs), 9.76 (1H, brs).

【 0 1 7 8 】

実施例 2 2 7 [(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニルオキシ酢酸エチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とヒドロキシ酢酸エチル (104 mg, 2.0 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニルオキシ酢酸エチルを油状物として得た。

EIMS(M+1): 514

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)アミノ]カルボニルオキシ酢酸エチル 二塩酸塩 (202 mg, 収率45%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.18 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.11-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.77 (2H, brs), 3.91 (2H, brs), 4.12 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.52 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.21 (3H, brs), 9.12 (1H, brs).

実施例 2 2 8 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-ベンジル尿素 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とベンジルアミン (218 μ L, 2.0 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、{[5-[(ベンジルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチルを油状物として得た。

EIMS(M+1): 517

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-ベンジル尿素 二塩酸塩 (181 mg, 収率40%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.3$ Hz), 2.09-2.22 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.65 (2H, brs), 3.81 (2H, brs), 4.19 (2H, brs), 7.11-7.35 (9H, m), 8.43 (3H, brs).

【 0 1 7 9 】

実施例 2 2 9 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)

10

20

30

40

50

ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}安息香酸メチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と4-ヒドロキシメチル安息香酸メチル (250 mg, 1.5 mmol) から、実施例 95 - 1) と同様の方法により、4-{{([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}安息香酸メチルを油状物として得た。

EIMS(M+1): 576

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-{{([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]メチル}安息香酸メチル 二塩酸塩 (195 mg, 収率38%) を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.14-2.23 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.97 (2H, brs), 3.78 (2H, brs), 3.87 (3H, s), 5.09 (2H, brs), 7.14-7.29 (6H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.30 (3H, brs), 9.19 (1H, brs).

実施例 230 3-[[([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.70 g, 4.12 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に3-(プロモメチル)安息香酸メチル (0.79 g, 3.43 mmol) と炭酸カリウム (0.71 g, 5.15 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-(メトキシカルボニル)ベンジル (1.80 g, 収率94%) を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.13 (2H, brs), 4.20 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 7.7 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-(メトキシカルボニル)ベンジル (1.69 g, 3.01 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-[[([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 (1.43 g, 収率87%) を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.39 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 7.5 Hz).

3) 3-[[([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 (0.50 g, 0.927 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-[[([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 二塩酸塩 (293 mg, 収率60%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.90 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.81 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.04 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.44 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.73-7.74 (1H, m), 7.89-7.92 (1H, m), 8.30 (3H, brs).

【 0 1 8 0 】

実施例 231 2-[[([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 二塩酸塩

50

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.10 g, 2.67 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に2-ブロモベンジルブロミド (0.61 g, 2.43 mmol) と炭酸カリウム (0.51 g, 3.65 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-ブロモベンジル (1.23 g, 収率87%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11-4.13 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.05 (2H, s), 7.02-7.05 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.16-7.21 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m).

10

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-ブロモベンジル (1.23 g, 2.12 mmol) およびトリエチルアミン (0.59 mL, 4.24 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (174 mg, 0.212 mmol) をメタノール (5 mL) - N,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解後、一酸化炭素雰囲気下で14時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (100 mL) で希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(メトキシカルボニル)ベンジル (0.88 g, 収率74%) を黄色油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 5.39 (2H, s), 7.01-7.06 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.42 (2H, m), 7.93-7.96 (1H, m).

3) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(メトキシカルボニル)ベンジル (0.88 g, 1.54 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]安息香酸 (0.75 g, 収率89%) を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 2.12-2.21 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.13-4.18 (2H, m), 4.25 (1H, brs), 5.38 (2H, s), 7.01-7.04 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 8.06-8.09 (1H, m).

4) 2-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]安息香酸 (0.45 g, 0.823 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]安息香酸二塩酸塩 (278 mg, 収率65%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.32 (2H, s), 6.97-7.00 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.41-7.51 (2H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 8.19 (3H, brs).

実施例 2 3 2 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸メチル 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とテレフタル酸モノメチルクロリド (149 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸メ

50

チル 二塩酸塩 (230mg, 収率89%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.22-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.95 (2H, brs), 3.85 (2H, brs), 3.87 (3H, s), 7.20-7.27 (4H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.26 (3H, brs), 10.13 (1H, brs).

【0181】

実施例233 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル)安息香酸 二塩酸塩

1) 4-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル)安息香酸メチル (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例36-1)と同様の方法により、4-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル)安息香酸 (248 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (9H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.88 (2H, brs), 3.99 (2H, brs), 7.14 (1H, s), 7.20 (4H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.4 Hz), 10.13 (1H, brs).

2) 4-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル)安息香酸 (248 mg, 0.47 mmol) から、実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル)安息香酸 二塩酸塩 (230 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.22-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.96 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 7.20-7.27 (4H, m), 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.26 (3H, brs), 10.11 (1H, brs).

実施例234 (4-[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ)フェニル)酢酸メチル 二塩酸塩

1) {5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.44 g, 1.1 mmol)と4-ヒドロキシフェニル酢酸メチル(0.18 g, 1.1 mmol)から、実施例214-1)と同様の方法により、(4-[5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ)フェニル)酢酸メチル(0.36 g, 収率61%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.05-4.25 (3H, m), 4.59 (2H, s), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz).

2) (4-[5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ)フェニル)酢酸メチル(0.13 g, 0.22 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、(4-[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ)フェニル)酢酸メチル 二塩酸塩(0.088 g, 収率74%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.04 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.77 (3H, brs), 3.14 (2H, brs), 3.58 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.59 (3H, s), 3.87 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.20 (3H, brs).

【0182】

実施例235 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) 5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (5.00 g, 11.2 mmol) とセリンメチルエステル塩酸塩 (2.09 g, 13.4 mmol) から実施例195-2)と

10

20

30

40

50

同様の方法により、メチル N-{[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}セリナート (5.37 g, 収率87%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 5.7$ Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.36-3.42 (1H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.19-4.29 (2H, m), 4.43-4.52 (2H, m), 5.03 (2H, s), 6.21 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.17-7.22 (2H, m), 7.29-7.38 (5H, m).

2) メチル N-{[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}セリナート (5.37 g, 9.81 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液を -78 に冷却し、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (1.72 mL, 11.8 mmol) を加えて同温度で1時間攪拌した。炭酸カリウム (1.36 g, 14.7 mmol) を加えた後に、室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重層水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (3.59 g, 収率69%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.95 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.11-4.16 (1H, m), 4.23 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.33 (1H, dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz), 4.59-4.65 (1H, m), 5.03 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.29-7.38 (5H, m).

3) 2-[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4,5-ジヒドロ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (0.83 g, 2.12 mmol) と1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (1.11 mL, 7.42 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を0 に冷却した後、プロモトリクロロメタン (0.73 mL, 7.42 mmol) を加えて同温度で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、2-[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (520 mg, 収率63%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.03 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.24-2.34 (4H, m), 2.59 (3H, s), 3.00 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.92 (3H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.08 (1H, s).

4) 2-[5-シアノ-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル (0.52 g, 1.34 mmol) から実施例 108 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (456 mg, 収率73%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.21-2.30 (4H, m), 2.45-2.48 (3H, m), 2.90-3.02 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.85 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 7.11 (2H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.30-8.47 (3H, m), 8.77 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

実施例 236 2-(4-{[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)アセトアミド 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.22 g, 0.53 mmol)と4-ヒドロキシフェニル酢酸アミド(0.081 g, 0.53 mmol)から、実施例 214 - 1) と同様の方法により、{[5-{[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェノキシ]メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.14 g, 収率47%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.51 (2H, s), 4.10-4.25 (3H, m), 4.61 (2H, s), 5.35 (2H, brs), 6.75-6.8

10

20

30

40

50

0 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10-7.20 (4H, m).

2) {[5-{{[4-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェノキシ]メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.11 g, 0.20 mmol)から、実施例2-3)と同様の方法により、2-(4-{{[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)アセトアミド二塩酸塩(0.098 g, 収率92%)を淡黄色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.05 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.79 (3H, brs), 3.05-3.25 (2H, m), 3.28 (2H, s), 3.88 (2H, brs), 4.66 (2H, s), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (1H, brs), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.42 (1H, brs), 8.19 (3H, brs).

10

【0183】

実施例237 (4-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)酢酸メチル

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (500 mg, 1.25 mmol)と(4-ヒドロキシフェニル)酢酸メチル (250 mg, 1.51 mmol)から実施例214-1)と同様の方法により、(4-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)酢酸メチル (570 mg, 収率83%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.51 (2H, s), 3.56 (3H, s), 4.10 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.20 (1H, s), 4.61 (2H, s), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12-7.20 (4H, m).

20

2) (4-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)酢酸メチル (570 mg, 1.04 mmol)をトリフルオロ酢酸 (10 mL)に溶解して、1時間攪拌した。反応液を、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルと飽和重曹水とに分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、(4-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}フェニル)酢酸メチル (300 mg, 収率65%)を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.25 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.88 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.30 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.61 (3H, s), 4.20 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.60 (2H, s), 6.70 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.3 Hz).

実施例238 3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol)とイソフタル酸モノメチルクロリド (149 mg, 0.75 mmol)から、実施例223と同様の方法により、3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸二塩酸塩 (230 mg, 収率89%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.04 (2H, brs), 3.85 (2H, brs), 7.25 (4H, s), 7.57 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 (1H, s), 8.36 (3H, brs), 10.19 (1H, brs).

【0184】

実施例239 3-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-インドール-2-カルボン酸メチル

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.60 g, 1.49 mmol)と3-ヒドロキシインドール-2

50

-カルボン酸 メチル エステル (0.26 g, 1.36 mmol) から実施例 2 1 4 - 1) と同様の方法により、3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-インドール-2-カルボン酸メチル (0.41 g, 収率52%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.00 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.09 (1H, brs), 5.03 (2H, s), 6.74-6.89 (4H, m), 7.09 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 8.28 (1H, brs).

2) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-インドール-2-カルボン酸メチル (0.26 g, 1.36 mmol) を4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液 (10 mL) に溶解させ、室温で30分間撹拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた黄色固体を酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-インドール-2-カルボン酸メチル (256 mg, 収率75%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.83 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.77-6.88 (4H, m), 7.10 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.22-7.28 (2H, m), 8.27 (1H, brs).

実施例 2 4 0 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-シアノベンジル

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.10 g, 5.10 mmol) と4-シアノベンジルプロミド (1.00 g, 5.10 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-シアノベンジル (2.32 g, 収率86%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11-4.13 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (4H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-シアノベンジル (0.52 g, 0.985 mmol) をトリフルオロ酢酸 (10 mL) に溶解させ、室温で1時間撹拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで二回抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-シアノベンジル (0.42 g, 収率99%) を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.90 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.08-2.17 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.70 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.97 (2H, s), 4.99 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.08-7.14 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

【 0 1 8 5 】

実施例 2 4 1 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]キノキサリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とキノキサリン-2-カルボニルクロリド (144 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]キノキサリン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (137 mg, 収率50%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.22-2.29 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.06 (2H, brs), 3.86 (2H, brs), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.96-8.04 (2H, m), 8.11-8.28 (2H, m), 8.39 (3H, brs), 9.34 (1H

10

20

30

40

50

, s), 10.50 (1H, brs).

実施例 2 4 2 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 2,5-ジメチルフラン-3-カルボニルクロリド (119 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2,5-ジメチルフラン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (215 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17 (3H, s), 2.17-2.29 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.99 (2H, brs), 3.82 (2H, d, J = 5.1 Hz), 6.25 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (3H, brs), 9.32 (1H, brs).

10

【 0 1 8 6 】

実施例 2 4 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 3-メチルチオフエン-2-カルボニルクロリド (120 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-メチルチオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (215 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.08 (3H, s), 2.09-2.33 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.91 (2H, brs), 3.82 (2H, brs), 6.89 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.55 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.17 (3H, brs), 9.37 (1H, brs).

実施例 2 4 4 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1-ベンゾチオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 1-ベンゾチオフエン-2-カルボニルクロリド (150 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1-ベンゾチオフエン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (215 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.00 (2H, brs), 3.84 (2H, d, J = 5.4 Hz), 7.25 (4H, s), 7.41-7.50 (2H, m), 7.91 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.00 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.33 (3H, brs), 10.34 (1H, brs).

【 0 1 8 7 】

実施例 2 4 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボニルクロリド (150 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-メチル-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (213 mg, 収率90%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.29 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.41 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.03 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 7.25 (4H, s), 7.35 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.49 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.35 (3H, brs), 10.08 (1H, brs).

実施例 2 4 6 [4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ)カルボニル]-2-オキソピペラジン-1-イル]酢酸メチル 二塩酸塩

50

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と (2-オキソピペラジン-1-イル)酢酸メチル (344 mg, 2.0 mmol) から、実施例 95-1) と同様の方法により、[4-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]酢酸メチルを油状物として得た。

EIMS(M+1): 582

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2-3) と同様の方法により、[4-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]酢酸メチル 二塩酸塩 (271 mg, 収率49%) を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.99-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.60 (2H, brs), 3.14 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.46 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.66 (3H, s), 3.81 (4H, brs), 4.08 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.43 (3H, brs).

【 0 1 8 8 】

実施例 247 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.85 g, 4.48 mmol) と、6-(ヒドロキシメチル)ニコチン酸メチル (0.68 g, 4.07 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.39 g, 5.29 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (2.3 mL, 5.29 mmol) を加えて、室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (2.29 g, 収率99%) を白色固体として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.96 (3H, s), 4.13-4.15 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 9.10 (1H, dd, J = 2.1, 0.75 Hz).

30

2) 5-{{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (0.37 g, 0.659 mmol) を4規定塩化水素-酢酸エチル溶液 (10 mL) に溶解させ、室温で30分間攪拌した。反応液を飽和重曹水で中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (142 mg, 収率46%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.65 (2H, s), 3.96 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.10-7.16 (4H, m), 8.14 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 9.10 (1H, d, J = 1.3 Hz).

40

実施例 248 6-[[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ニコチン酸 三塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (1.90 g, 3.38 mmol) から実施例 9-1) と同様の方法により、6-[[[5-{{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ニコチン酸 (1.08 g, 収率58%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.27-2.35 (4H, m), 2.

50

60 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.14-4.15 (2H, m), 4.25 (1H, brs), 5.14 (2H, s), 6.88-6.95 (1H, m), 7.06-7.19 (4H, m), 8.19 (1H, dd, J = 8.2, 2.2 Hz), 9.16 (1H, s).

2) 6-[[{5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ニコチン酸 (0.50 g, 0.913 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、6-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ニコチン酸 三塩酸塩 (413 mg, 収率81%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.63 (3H, brs), 2.90-2.97 (2H, m), 3.82 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.15 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.17-7.23 (4H, m), 8.17 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.38 (3H, brs), 8.98 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【 0 1 8 9 】

実施例 2 4 9 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル

1) 6-[[{5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ニコチン酸 (0.58 g, 1.06 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (222 mg, 収率38%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.13-4.15 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.10 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.3 Hz).

2) 5-[[{tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (0.22 g, 0.406 mmol) から実施例 2 4 7 - 2) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]メチル (159 mg, 収率87%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.31 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.65 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.11-7.17 (4H, m), 8.03 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 8.89 (1H, d, J = 2.3 Hz).

実施例 2 5 0 4-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル 四塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.53 g, 1.33 mmol)と2-エチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸エチル (0.26 g, 1.33 mmol) から実施例 2 1 4 - 1) と同様の方法により、4-[[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (308 mg, 収率40%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.20-1.29 (6H, m), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75-2.83 (4H, m), 4.10 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.27-4.34 (3H, m), 5.22 (2H, s), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.86 (1H, s).

2) 4-[[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル (308 mg, 0.536 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ]-2-エチルピリミジン-5-カルボン酸エチル 四塩酸塩 (269 mg, 収率80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.25 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.14-2.23 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.58-2.67 (2H, m), 2.81-2.97 (3H, m), 3.13 (2H, brs), 3.73-3.83 (2H, m), 4.22 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.42 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 8.43 (3H, brs), 8.46 (1H, s).

【 0 1 9 0 】

実施例 2 5 1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル 二塩酸塩

1) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-シアノベンジル (1.28 g, 2.43 mmol) とトリブチルスズアジド (2.3 mL, 8.49 mmol) のトルエン (7.5 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下で3時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル (1.23 g, 収率88%) を無色油状物として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.83 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.18 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.32 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル (0.75 g, 1.33 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル 二塩酸塩 (688 mg, 収率95%) を白色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.87 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.81 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.08 (2H, s), 7.14-7.25 (6H, m), 8.02 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.22 (3H, brs).

実施例 2 5 2 5-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ}メチル]フラン-2-カルボン酸 二塩酸塩

1) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.00 g, 4.85 mmol) と5-(クロロメチル)フラン-2-カルボン酸メチル (0.85 g, 4.85 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)-2-フリル]メチル (2.37 g, 収率88%) を黄色油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.24 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.91 (3H, s), 4.11 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.19 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

2) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(メトキシカルボニル)-2-フリル]メチル (2.11 g, 3.83 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、5-[[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ}メチル]フラン-2-カルボン酸 (1.95 g, 収率95%) を白色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.86 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 4.09-4.18 (2H, m), 4.26 (1H, brs), 4.99 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10-7.18 (3H, m).

3) 5-[[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ}メチル]フラン-2-カルボン酸 (0.61 g, 1.14 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-[[5-(アミノメチル)-6-

50

イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]フラン-2-カルボン酸 二塩酸塩 (460 mg, 収率79%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.90 (2H, brs), 3.80 (2H, d, J = 5.3 Hz), 5.05 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.11-7.14 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.29 (3H, brs).

【 0 1 9 1 】

実施例 2 5 3 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)-2-フリル]メチル 二塩酸塩

1) 5-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-フラン-2-カルボン酸 (0.75 g, 1.40 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)-2-フリル]メチル (520 mg, 収率69%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.06-4.13 (2H, m), 4.19 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 5.45 (1H, brs), 6.16 (1H, brs), 6.27 (1H, d, J = 3.4 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) 5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)-2-フリル]メチル (0.52 g, 0.971 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[5-(アミノカルボニル)-2-フリル]メチル 二塩酸塩 (471 mg, 収率95%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.88 (2H, brs), 3.80 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.02 (2H, s), 6.39 (2H, d, J = 3.4 Hz), 7.06 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.43 (1H, brs), 7.73 (1H, brs), 8.28 (3H, brs).

実施例 2 5 4 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル](メチル)アミノ]カルボニル}安息香酸メチル 二塩酸塩

3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル)安息香酸 (212 mg, 0.4 mmol) と炭酸カリウム (138 mg, 1.0 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)の混合物に、ヨウ化メチル (282 mg, 2.0 mmol) を加え室温で8時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。得られた油状物の酢酸エチル(1 ml)溶液に、4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液(1 ml)を加え室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンから結晶化し、3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル](メチル)アミノ]カルボニル}安息香酸メチル 二塩酸塩(203 mg, 収率95%)を白色粉末として得た。

EIMS(M+1): 460

【 0 1 9 2 】

実施例 2 5 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソフタルアミド 二塩酸塩

1) 3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ]カルボニル)安息香酸 (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例 3 - 1) と同様の方法により、{5-([3-(アミノカルボニル)ベンゾイル]アミノ)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (248 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.20-2.31 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.78 (2H, brs), 4.13 (2H, brs), 4.40 (1H, brs), 5.79 (

1H, brs), 6.38 (1H, brs), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.45 (1H, brs), 7.60-7.63 (1H, m), 7.88-7.92 (2H, m).

2) {[5-{{3-(アミノカルボニル)ベンゾイル}アミノ}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (248 mg, 0.47 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソフタルアミド 二塩酸塩 (233 mg, 収率9%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.22-2.30 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.89 (2H, brs), 3.84 (2H, brs), 7.23 (4H, s), 7.56 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.83 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.06 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.16 (3H, brs), 10.04 (1H, brs).

10

実施例 2 5 6 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-[2-オキソ-2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル]ベンジル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (2.00 g, 4.85 mmol) と4-(プロモメチル)フェニル酢酸 フェナシル エステル (1.69 g, 4.85 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-[2-オキソ-2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル]ベンジル (2.85 g, 収率86%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.82 (2H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.91 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.02-7.05 (4H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.26-7.29 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.88-7.91 (2H, m).

20

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-[2-オキソ-2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル]ベンジル (0.27 g, 0.398 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-[2-オキソ-2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル]ベンジル 二塩酸塩 (117 mg, 収率45%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.83 (2H, brs), 3.81 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.85 (2H, s), 4.95 (2H, s), 5.53 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.26 (4H, t, J = 7.72 Hz), 7.56 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.67-7.72 (1H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 8.17 (3H, brs).

30

【 0 1 9 3 】

実施例 2 5 7 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-メトキシ-2-オキソエチル)ベンジル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-[2-オキソ-2-(2-オキソ-2-フェニルエトキシ)エチル]ベンジル (2.58 g, 3.80 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、{4-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 (1.65 g, 収率77%) を無色油状物として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.23 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.65 (2H, s), 4.09-4.16 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.90 (2H, s), 7.00-7.06 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) {4-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 (0.65 g, 1.16 mmol) および炭酸カリウム (0.32 g, 2.32 mmol) とN,N-ジメチルホルムアミド (1

50

5 mL) の混合物にヨウ化メチル (197 mg, 1.39 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ベンジル (0.56 g, 収率84%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.62 (2H, s), 3.70 (3H, s), 4.12-4.13 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.90 (2H, s), 7.01-7.04 (4H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz).

3) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ベンジル (0.56 g, 0.974 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-メトキシ-2-オキシエチル)ベンジル 二塩酸塩 (483 mg, 収率90%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.79-2.88 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.94 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13-7.24 (6H, m), 8.21 (3H, brs).

実施例 2 5 8 {4-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 二塩酸塩

{4-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 (0.50 g, 0.892 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、{4-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 二塩酸塩 (348 mg, 収率73%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.90 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.57 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.95 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (3H, brs).

【 0 1 9 4 】

実施例 2 5 9 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-アミノ-2-オキシエチル)ベンジル 二塩酸塩

1) {4-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 (0.50 g, 0.892 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-アミノ-2-オキシエチル)ベンジル (360 mg, 収率72%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.58 (2H, s), 4.12-4.13 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.91 (2H, s), 5.31 (2H, brs), 7.04-7.06 (4H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-アミノ-2-オキシエチル)ベンジル (0.36 g, 0.643 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(2-アミノ-2-オキシエチル)ベンジル 二塩酸塩 (231 mg, 収率67%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.86 (2H, brs), 3.37 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.93 (2H, s), 6.88 (1H, brs), 6.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.13-7.25 (6H, m), 7.49 (1H, brs), 8.21 (3H, brs).

10

20

30

40

50

実施例 260 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メチルスルホニル)ベンジル 二塩酸塩

1) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (495 mg, 1.20 mmol) と1-(プロモメチル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼン (300 mg, 1.20 mmol) から実施例 169 - 1) と同様の方法により、5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メチルスルホニル)ベンジル (530 mg, 収率73%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.04 (3H, s), 4.12-4.13 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz).

2) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メチルスルホニル)ベンジル (0.53 g, 0.913 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メチルスルホニル)ベンジル 二塩酸塩 (466 mg, 収率92%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.54-2.58 (3H, m), 2.87-2.97 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.81 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.11 (2H, s), 7.15-7.28 (6H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.23-8.40 (3H, m).

【 0 1 9 5 】

実施例 261 3-[4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸エチル 二塩酸塩

1) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と(2-オキソピペラジン-1-イル)プロピオン酸エチル (250 mg, 2.0 mmol) から、実施例 95 - 1) と同様の方法により、3-[4-({[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸エチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):610

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-[4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸エチル 二塩酸塩 (278 mg, 収率49%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.14-2.23 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.64 (2H, s), 3.06 (4H, brs), 3.37-3.47 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.83 (2H, brs), 4.06 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.40 (3H, brs).

実施例 262 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と2-メトキシベンゾイルクロリド (128 mg, 0.75 mmol) から、実施例 223 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-メトキシベンズアミド 二塩酸塩 (209 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.29 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.03 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.84 (2H, brs), 6.98 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.49 (2H, m), 8.32 (3H, brs), 9.55 (1H, brs).

【 0 1 9 6 】

実施例 2 6 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 2-フルオロベンゾイルクロリド (122 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-フルオロベンズアミド 二塩酸塩 (204 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.21-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, s), 3.84 (2H, s), 7.13-7.32 (7H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 8.20 (3H, brs), 9.86 (1H, brs).

10

実施例 2 6 4 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 3-メトキシベンゾイルクロリド (128 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-メトキシベンズアミド 二塩酸塩 (196 mg, 収率80%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.19-2.31 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.85 (2H, brs), 7.08-7.10 (2H, m), 7.18-7.36 (6H, m), 8.33 (3H, brs), 9.96 (1H, brs).

20

【 0 1 9 7 】

実施例 2 6 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-フルオロベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 3-フルオロベンゾイルクロリド (122 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-フルオロベンズアミド 二塩酸塩 (186 mg, 収率78%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.36 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.86 (2H, s), 7.26 (4H, s), 7.38-7.42 (2H, m), 7.50 (2H, s), 8.41 (3H, brs), 10.22 (1H, brs).

30

実施例 2 6 6 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 4-メトキシベンゾイルクロリド (128 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩 (209 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.19-2.26 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.87 (2H, brs), 6.96 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.25 (4H, s), 7.67 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.43 (3H, brs), 9.92 (1H, brs).

40

【 0 1 9 8 】

実施例 2 6 7 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-フルオロベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 4-フルオロベンゾイルクロリド (122 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-フルオロベンズアミド 二塩酸塩 (204 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.14-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s),

50

2.62 (3H, s), 3.08 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.25-7.30 (6H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 8.41 (3H, brs), 10.14 (1H, brs).

実施例 268 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol)と4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-ジオキソール-2-オン(209 mg, 1.41 mmol)から実施例 176 - 1)と同様の方法により、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (540 mg, 収率86%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.40 (2H, s), 4.04 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.21 (1H, brs), 4.76 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル (530 mg, 0.984 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル 二塩酸塩 (500 mg, 収率99%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15 (3H, s), 2.18-2.25 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.29 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.54-3.64 (4H, m), 4.94 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.63 (3H, brs).

【 0 1 9 9 】

実施例 269 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.80 g, 4.37 mmol)と4-(2-プロモエチル)安息香酸メチル (1.06 g, 4.37 mmol)から実施例 169 - 1)と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル (1.77 g, 収率70%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.11-4.15 (4H, m), 4.22 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (4H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.5 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル (0.37 g, 0.644 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル 二塩酸塩 (291 mg, 収率82%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, brs), 2.73 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.91 (2H, brs), 3.81 (2H, d, J = 5.3 Hz), 3.85 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 6.8 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.34 (3H, brs).

実施例 270 4-[2-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)エチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル (1.40 g, 2.44 mmol)から実施例 9 - 1)と同様の方法により、4-[2-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニ

ル}オキシ)エチル]安息香酸 (1.30 g, 収率95%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.70 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11-4.18 (4H, m), 4.24 (1H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15-7.20 (4H, m), 8.01 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 4-[2-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)エチル]安息香酸 (0.40 g, 0.713 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[2-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)エチル]安息香酸 二塩酸塩 (359 mg, 収率94%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.71 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 2.87 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21-7.26 (4H, m), 7.87 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.28 (3H, brs).

【 0 2 0 0 】

実施例 2 7 1 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(アミノカルボニル)フェニル]エチル 二塩酸塩

1) 4-[2-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)エチル]安息香酸 (0.60 g, 1.07 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(アミノカルボニル)フェニル]エチル (598 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.66 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.09-4.15 (4H, m), 4.24 (1H, brs), 5.67 (1H, brs), 6.06 (1H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15-7.19 (4H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(アミノカルボニル)フェニル]エチル (598 mg, 1.06 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-[4-(アミノカルボニル)フェニル]エチル 二塩酸塩 (508 mg, 収率90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.42 (3H, brs), 2.67 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.87 (2H, brs), 3.81 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.18-7.25 (4H, m), 7.32 (1H, brs), 7.81 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (1H, brs), 8.27 (3H, brs).

実施例 2 7 2 3-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}ベンズアミド

1) 3-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}安息香酸 (0.30 g, 0.578 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{{[5-{{[3-(アミノカルボニル)フェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (240 mg, 収率80%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.09-4.11 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 5.55 (1H, brs), 6.01 (1H, brs), 6.96-7.01 (1H, m), 7.04 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29-7.32 (2H, m), 8.02 (1H, s).

2) {{[5-{{[3-(アミノカルボニル)フェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (240 mg, 0.463 mmol) から実施例 2 3 9 - 2) と同様の方法により、3-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}ベンズアミド (166 mg, 収率85%

10

20

30

40

50

)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.21-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.81 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.60 (2H, s), 4.68 (2H, s), 5.52 (1H, brs), 6.06 (1H, brs), 6.96-7.00 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.25-7.31 (3H, m).

【0201】

実施例273 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.0 g, 2.51 mmol)と2-ヒドロキシ-5-メチル安息香酸メチル (500 mg, 3.01 mmol)から実施例214-1)と同様の方法により、2-{[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸メチル (720 mg, 収率52%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.09 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.20 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 7.02-7.06 (3H, m), 7.11 (1H, dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

2) 2-{[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸メチル (150 mg, 0.274 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸メチル 二塩酸塩 (100 mg, 収率70%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.03 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 2.18-2.24 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.70-3.76 (5H, m), 4.78 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.17-7.40 (5H, m), 7.46 (1H, s), 8.63 (3H, brs).

実施例274 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.80 g, 2.0 mmol)と5-クロロサリチル酸メチル(0.56 g, 3.0 mmol)から実施例106-1)と同様の方法により、2-{[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸メチル(0.80 g, 収率71%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 4.69 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 2.7, 8.9$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

2) 2-{[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸メチル(0.19 g, 0.33 mmol)と塩化水素-メタノール溶液(4 mL)からなる混合物を室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた固体をジイソプロピルエーテルで洗浄して、2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸メチル 二塩酸塩(0.17 g, 収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.35 (3H, s), 3.08 (3H, brs), 3.08 (2H, brs), 3.75 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52 (1H, dd, $J = 2.8, 9.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.35 (3H, brs).

【0202】

実施例275 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピ

リジン-3-イル]メトキシ}-5-メトキシ安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.80 g, 2.0 mmol)と5-メトキシサリチル酸メチル(0.55 g, 3.0 mmol)から実施例106-1)と同様の方法により、2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メトキシ安息香酸メチル(0.70 g, 収率62%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.77 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.09 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 3.2, 9.0 Hz), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 3.2 Hz).

10

2) 2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メトキシ安息香酸メチル(0.23 g, 0.40 mmol)から実施例274-2)と同様の方法により、2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メトキシ安息香酸メチル二塩酸塩(0.20 g, 収率96%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.73 (3H, brs), 2.93 (2H, brs), 3.72 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.79 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.69 (2H, brs), 6.77 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 3.2, 9.0 Hz), 7.14 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.11 (3H, brs).

20

実施例276 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-メトキシ安息香酸 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.80 g, 2.0 mmol)と4-メトキシサリチル酸メチル(0.55 g, 3.0 mmol)から実施例106-1)と同様の方法により、2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-メトキシ安息香酸メチル(0.81 g, 収率72%)を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.75 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.09 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 4.68 (2H, s), 6.14 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 2.4, 8.7 Hz), 7.00-7.10 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.7 Hz).

2) 2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-メトキシ安息香酸メチル(0.51 g, 0.91 mmol)から実施例36-1)と同様の方法により、2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-メトキシ安息香酸(0.19 g, 収率37%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.87 (2H, s), 6.30 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.63 (1H, dd, J = 2.3, 8.9 Hz), 7.00 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 10.42 (1H, brs).

3) 2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-メトキシ安息香酸(0.15 g, 0.28 mmol)と6規定塩酸(4 mL)からなる混合物を室温で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた固体をアセトニトリルで洗浄して、2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-メトキシ安息香酸 二塩酸塩(0.12 g,

50

収率81%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.86 (3H, brs), 3.06 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 3.82 (2H, brs), 4.76 (2H, brs), 6.31 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 2.1, 8.7$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.28 (3H, brs).

【 0 2 0 3 】

実施例 2 7 7 6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸メチル 三塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.50 g, 3.76 mmol)と、トリエチルアミン(1.05 mL, 7.52 mmol)、およびテトラヒドロフラン(50 mL)からなる混合物を0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド(647 mg, 5.65 mmol)を滴下して加えた。室温で30分間攪拌後、反応液を飽和重曹水にあけ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去してメタンスルホン酸[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチルを粗生成物として得た。該粗生成物を(5-プロモピリジン-2-イル)メタノール(848 mg, 4.51 mmol)と水素化ナトリウム(60%油性, 226 mg, 5.65 mmol)のテトラヒドロフラン(50 mL)溶液に加え、60 で1時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-{{(5-プロモピリジン-2-イル)メトキシ}メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.35 g, 収率63%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.06 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.23 (2H, s), 4.39 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.16-7.20 (3H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 8.54 (1H, d, $J = 2.1$ Hz).

2) {[5-{{(5-プロモピリジン-2-イル)メトキシ}メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.35 g, 2.37 mmol)から実施例 2 3 1 - 2)と同様の方法により、6-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸メチル(1.15 g, 収率88%)を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.06 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.20 (1H, brs), 4.27 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.02 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 9.08 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

3) 6-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸メチル(0.19 g, 0.347 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸メチル 三塩酸塩(114 mg, 収率58%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.11-2.22 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.14 (2H, brs), 3.81 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 3.90 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.51 (2H, s), 7.23 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.25 (1H, dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz), 8.38 (3H, brs), 8.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

実施例 2 7 8 6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸 三塩酸塩

1) 6-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸メチル(0.96 g, 1.75 mmol)から実施例 9 - 1)と同様の方法により、6-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミ

10

20

30

40

50

ノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸 (760 mg, 収率81%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.85 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.05-4.10 (2H, m), 4.29 (3H, brs), 4.52 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 9.15 (1H, d, J = 1.5 Hz).

2) 6-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸 (0.28 g, 0.525 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸 三塩酸塩 (259 mg, 収率90%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.11-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.94 (3H, brs), 3.13-3.22 (2H, m), 3.81 (2H, brs), 4.29 (2H, brs), 4.51 (2H, s), 7.19-7.25 (2H, m), 7.30-7.36 (3H, m), 8.19-8.24 (1H, m), 8.43 (3H, brs), 8.93-8.96 (1H, m).

【 0 2 0 4 】

実施例 2 7 9 2-{2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]エチル}安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (0.36 g, 0.908 mmol) と(2-プロモベンジル)ホスホン酸ジエチル (363 mg, 1.18 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (165 mg, 4.08 mmol) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-[(E)-2-(2-プロモフェニル)ビニル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (390 mg, 収率78%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 6.55 (1H, d, J = 16.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.05-7.08 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 7.5 Hz).

2) {[5-[(E)-2-(2-プロモフェニル)ビニル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (390 mg, 0.907 mmol) から実施例 2 3 1 - 2) と同様の方法により、2-{(E)-2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ビニル}安息香酸メチル (280 mg, 収率74%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.89 (3H, s), 4.11 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.24 (1H, brs), 6.47 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz).

3) 2-{(E)-2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ビニル}安息香酸メチル (0.28 g, 0.53 mmol) と、10% パラジウム - 炭素 (57 mg, 0.053 mmol)、及びメタノール (10 mL) からなる混合物を封管中、0.5 MPaの水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応液をろ過したろ液を減圧下濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2-{2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]エチル}安息香酸メチル (250 mg, 収率88%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.23 (1H, m), 2.

10

20

30

40

50

43 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.62-2.68 (2H, m), 2.73 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.91-2.96 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.01 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.21 (1H, brs), 6.54 (1H, dd, J = 7.4, 1.2 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15-7.25 (4H, m), 7.77 (1H, dd, J = 7.6, 1.6 Hz).

4) 2-{2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]エチル}安息香酸メチル (0.25 g, 0.471 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-{2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]エチル}安息香酸メチル 二塩酸塩 (201 mg, 収率8%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.20 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.63-2.72 (2H, m), 2.83-2.90 (5H, m), 2.91-2.96 (2H, m), 3.18 (2H, brs), 3.73-3.84 (5H, m), 6.65 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 7.4, 1.4 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 7.4, 1.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 7.5, 1.5 Hz), 8.46 (3H, brs).

実施例 280 4-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (300 mg, 0.703 mmol) と 4-(プロモメチル)安息香酸メチル (209 mg, 0.914 mmol) から実施例 169 - 1) と同様の方法により、4-[[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル (258 mg, 収率64%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.42 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.09 (2H, s), 6.92 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 4-[[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル (68.6 mg, 0.119 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル 二塩酸塩 (60 mg, 収率92%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.23 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.25 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.63 (2H, s), 3.79 (2H, d, J = 4.5 Hz), 3.87 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.63 (3H, brs).

【0205】

実施例 281 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸 二塩酸塩

1) 2-[[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸メチル (537 mg, 0.982 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-[[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸 (450 mg, 収率86%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.20 (1H, s), 4.88 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23-7.25 (1H, m), 7.97 (1H, d, J = 2.26 Hz).

2) 2-[[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸 (168 mg, 0.316 mmol) か

10

20

30

40

50

ら実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メトキシ}-5-メチル安息香酸 二塩酸塩(150 mg, 収率94%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.30 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.87 (2H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.78 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.20-7.22 (1H, m), 7.30-7.34 (4H, m), 7.43 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.63 (3H, brs).

実施例 2 8 2 3-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (466 mg, 1.09 mmol) と 3-(プロモメチル)安息香酸メチル (325 mg, 1.42 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、3-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル (401 mg, 収率64%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.74 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.41 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.03 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.20 (1H, brs), 5.08 (2H, s), 6.90-6.93 (2H, m), 7.14 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.40-7.44 (2H, m), 7.93 (1H, d, $J = 0.8$ Hz), 7.98-8.01 (1H, m).

2) 3-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル (84.6 mg, 0.147 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸メチル 二塩酸塩 (80 mg, 収率99%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.80 (2H, d, $J = 3.8$ Hz), 3.88 (3H, s), 5.13 (2H, s), 7.12 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 7.89 (1H, s), 7.95-7.98 (1H, m), 8.63 (3H, brs).

【 0 2 0 6 】

実施例 2 8 3 2-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メトキシ}-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩

1) 2-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メトキシ}-4-メトキシ安息香酸(0.38 g, 0.68 mmol) から、実施例 3 - 1) と同様の方法により、{{5-{{2-(アミノカルボニル)-5-メトキシフェノキシ}メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.31 g, 収率82%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.80 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.20-4.25 (1H, m), 4.75 (2H, s), 5.51 (1H, brs), 6.26 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 2.3, 8.9$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, brs), 8.18 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

2) {{5-{{2-(アミノカルボニル)-5-メトキシフェノキシ}メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.25 g, 0.46 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メトキシ}-4-メトキシベンズアミド 二塩酸塩(0.22 g, 収率91%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.78 (3H, brs), 3.01 (2H, brs), 3.74 (3H, s), 3.80 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.82 (2H, s), 6.42 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 2.2, 8.7$ Hz), 7.14 (2H, brs),

7.15-7.35 (4H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.28 (3H, brs).

実施例 284 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (1.0 g, 2.51 mmol)と3-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸メチル (609 mg, 3.01 mmol)から実施例 214 - 1)と同様の方法により、3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸メチル (1.07 g, 収率73%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.18-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.87 (3H, s), 4.11 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.81 (2H, s), 6.91 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.34-7.38 (1H, m), 7.46-7.50 (1H, m), 7.58-7.62 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.22 (1H, s).

2) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸メチル(220 mg, 0.378 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸メチル 二塩酸塩(178 mg, 収率84%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.05 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.18-2.33 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.36 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.91 (2H, s), 4.96 (2H, s), 7.35-7.45 (6H, m), 7.58 (1H, t, J = 7.35 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, s), 8.63 (3H, brs).

【0207】

実施例 285 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸 二塩酸塩

1) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸メチル(817 mg, 1.40 mmol)から実施例 9 - 1)と同様の方法により、3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸 (860 mg, 収率100%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.20-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.97 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.15 (2H, d, J = 3.0 Hz), 4.20 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 7.06 (3H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.40-7.48 (1H, m), 7.52-7.58 (1H, m), 7.62-7.68 (1H, m), 7.89 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.67 (1H, s).

2) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸(320 mg, 0.563 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸 二塩酸塩(300 mg, 収率98%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.17-2.29 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.81 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.24 (1H, s), 7.26-7.33 (4H, m), 7.41 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.52 (1H, s), 8.63 (3H, brs).

実施例 286 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチルベンズアミド 二塩酸塩

1) 2-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチル安息香酸 (276 mg, 0.518 mmol)から実施例 3 - 1)と同様の方法により、{[5-{{2-(アミノカルボニル)-4-メチルフェノキ

10

20

30

40

50

シ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (250 mg, 収率91%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.81 (2H, s), 4.11 (2H, s), 4.20 (1H, s), 4.76 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, s), 8.00 (2H, s).

2) {[5-{[2-(アミノカルボニル)-4-メチルフェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (230 mg, 0.433 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-メチルベンズアミド 二塩酸塩 (200 mg, 収率92%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.10-2.30 (4H, m), 2.36 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.86 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.72-4.84 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.5, 1.9 Hz), 7.25-7.38 (4H, m), 7.42 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.64 (3H, brs).

【0208】

実施例287 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とアセチルクロリド (53 μL, 0.75 mmol) から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩 (198 mg, 収率95%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.76 (3H, s), 2.13-2.22 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.82 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.31 (3H, brs), 9.50 (1H, brs).

実施例288 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とプロピオニルクロリド (65 μL, 0.75 mmol) から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]プロパンアミド 二塩酸塩 (195 mg, 収率93%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.82 (3H, t, J = 6.9 Hz), 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.02 (2H, q, J = 6.9 Hz), 2.08-2.32 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 3.06 (2H, brs), 3.83 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (3H, brs), 9.49 (1H, brs).

【0209】

実施例289 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とピバロイルクロリド (92 μL, 0.75 mmol) から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2,2-ジメチルプロパンアミド 二塩酸塩 (184 mg, 収率72%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.89 (9H, s), 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.97 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.28 (3H, brs), 8.95 (1H, brs).

実施例290 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩

10

20

30

40

50

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とシクロプロパンカルボニルクロリド (68 μ L, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]シクロプロパンカルボキサミド 二塩酸塩 (170 mg, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.58-0.67 (4H, m), 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.51-1.58 (1H, m), 2.17-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.54 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 7.16 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.32 (3H, brs), 9.70 (1H, brs).

【 0 2 1 0 】

実施例 2 9 1 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]シクロペンタンカルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とシクロペンタンカルボニルクロリド (68 μ L, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]シクロペンタンカルボキサミド 二塩酸塩 (137 mg, 収率62%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.30-1.62 (9H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 7.15 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.32 (3H, brs), 9.39 (1H, brs).

実施例 2 9 2 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とピリジン-2-カルボニルクロリド (106 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2-カルボキサミド 三塩酸塩 (218 mg, 収率91%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.28 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.14 (2H, brs), 3.86 (2H, s), 7.20-7.27 (4H, m), 7.06-7.65 (1H, m), 7.94-8.02 (2H, m), 8.43 (3H, brs), 8.61 (1H, d, J = 4.8 Hz), 10.33 (1H, s).

【 0 2 1 1 】

実施例 2 9 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ニコチンアミド 三塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とニコチノイルクロリド (106 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ニコチンアミド 三塩酸塩 (225 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.23-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.73 (3H, s), 3.19 (2H, brs), 3.90 (2H, s), 7.28 (4H, s), 7.73-7.78 (1H, m), 8.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.53 (3H, brs), 8.85 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.94 (1H, s), 10.90 (1H, brs).

実施例 2 9 4 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソニコチンアミド 三塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とイソニコチノイルクロリド (106 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソニコチンアミド 三塩酸塩 (215 mg, 収率91%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.22-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s),

10

20

30

40

50

2.70 (3H, s), 3.51 (2H, brs), 3.88 (2H, s), 7.28 (4H, s), 7.87 (2H, d, J = 6.0 Hz), 8.51 (3H, brs), 8.88 (2H, d, J = 6.0 Hz), 11.20 (1H, brs).

【0212】

実施例295 { [2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(フェノキシメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) { [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.40 g, 1.00 mmol)とフェノール(94.5 mg, 1.00 mmol)から実施例214-1)と同様の方法により、{ [2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(フェノキシメチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(270 mg, 収率56%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.10 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.22 (1H, brs), 4.62 (2H, s), 6.78-6.82 (2H, m), 6.93 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.21-7.24 (2H, m).

2) { [2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(フェノキシメチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.27 g, 0.569 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、{ [2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(フェノキシメチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩(132 mg, 収率51%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.82 (3H, brs), 3.12 (2H, brs), 3.83 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.70 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.95 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.23-7.33 (6H, m), 8.38 (3H, brs).

実施例296 6-({ [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチンアミド 三塩酸塩

1) 6-({ [5-({ [5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチン酸(0.48 g, 0.899 mmol)から実施例3-1)と同様の方法により、{ [5-({ [5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]メトキシ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(370 mg, 収率77%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.23 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.07 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.23 (1H, brs), 4.27 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 8.90 (1H, d, J = 2.3 Hz).

2) { [5-({ [5-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]メトキシ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.37 g, 0.695 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、6-({ [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}メチル)ニコチンアミド 三塩酸塩(282 mg, 収率75%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.24 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.97 (3H, brs), 3.23 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.82 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.30 (2H, s), 4.52 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39-7.42 (1H, m), 7.61-7.69 (1H, m), 8.27-8.30 (1H, m), 8.50 (3H, brs), 8.99 (1H, brs).

【0213】

実施例297 4-({ [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}イソフタル酸 二塩酸塩

1) { [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.00 g, 2.51 mmol)と4-ヒドロキシイソフタル酸ジメチル(528 mg, 2.51 mmol)から実施例214-1)と同様の方法により、4-({ [5-({ [tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル

10

20

30

40

50

)ピリジン-3-イル]メトキシ}イソフタル酸ジメチル (1.12 g, 収率75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.31 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.83 (3H, s), 3.89 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.77 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.01 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

2) 4-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}イソフタル酸ジメチル (0.36 g, 0.609 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}イソフタル酸 (310 mg, 収率90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.03 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.96 (3H, brs), 3.13 (2H, brs), 4.16 (2H, brs), 4.94 (2H, brs), 6.76 (1H, brs), 7.07 (2H, brs), 7.22 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 8.01 (1H, brs), 8.53 (1H, brs).

3) 4-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}イソフタル酸 (0.31 g, 0.551 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}イソフタル酸 二塩酸塩 (256 mg, 収率86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.16-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.85 (3H, brs), 3.08 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.34 (3H, brs).

実施例 298 2-{{(E)-2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ビニル}安息香酸メチル 二塩酸塩

2-{{(E)-2-[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ビニル}安息香酸メチル (0.10 g, 0.189 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-{{(E)-2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ビニル}安息香酸メチル 二塩酸塩 (31.4 mg, 収率33%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.01 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.16-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.86 (3H, brs), 3.06 (2H, brs), 3.83-3.88 (5H, m), 6.53 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 16.8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.40 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.53 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 8.32 (3H, brs).

【0214】

実施例 299 4-[1-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]エチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.00 g, 2.42 mmol) と4-(1-ヒドロキシエチル)安息香酸メチル (486 mg, 2.42 mmol) から実施例 247 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 1-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル (1.02 g, 収率73%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.25 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.24 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.92 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.73-5.79 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.04-7.09 (2H, m), 7.13-7.17 (3H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチ

10

20

30

40

50

ルフェニル)ニコチン酸1-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]エチル(1.02 g, 1.77 mmol)から実施例9-1)と同様の方法により、4-[1-([5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシ)エチル]安息香酸(950 mg, 収率95%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.26 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 5.79 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.00-7.13 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.99 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

3) 4-[1-([5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシ)エチル]安息香酸(0.30 g, 0.52 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-[1-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシ)エチル]安息香酸二塩酸塩(259 mg, 収率93%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.47 (3H, brs), 2.88 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 3.81 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.76 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.11-7.25 (6H, m), 8.27 (3H, brs).

実施例300 [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルチオ)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.50 g, 3.76 mmol)と2-(メチルチオ)フェノール(573 mg, 3.76 mmol)から実施例214-1)と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルチオ)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(1.37 g, 収率70%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.31 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.09-4.11 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.68 (2H, s), 6.57 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 6.91-7.04 (2H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルチオ)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.17 mg, 0.326 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルチオ)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン二塩酸塩(112 mg, 収率69%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 3.15 (2H, brs), 3.83 (2H, brs), 4.75 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.96-7.07 (2H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.41 (3H, brs).

【0215】

実施例301 [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン二塩酸塩

1) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルチオ)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.38 g, 0.730 mmol)から実施例91-1)と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(330 mg, 収率81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.30 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.08 (3H, s), 4.11 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.27 (1H, brs), 4.79 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06-7.10 (3H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.45-7.50 (1H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz).

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルホニル)フェノ

10

20

30

40

50

キシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.33 g, 0.597 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルホニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩(227 mg, 収率59%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.17-2.28 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 3.05-3.17 (5H, m), 3.84 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.87 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.28-7.33 (4H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 8.40 (3H, brs).

実施例302 [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルフィニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩

1) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルチオ)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(0.47 g, 0.902 mmol)のメタノール(10 mL)、水(10 mL)の混合溶液中に過ヨウ素酸ナトリウム(377 mg, 1.76 mmol)を加え、室温で2日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水で順次洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルフィニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(164 mg, 収率33%)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.21-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.61 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09-4.11 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.59 (1H, d, J = 10.0 Hz), 4.83 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.95-6.98 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 7.16-7.21 (3H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz).

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルフィニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル(164 mg, 0.306 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(メチルスルフィニル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩(97.4 mg, 収率62%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.27 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.77 (3H, brs), 3.06 (2H, brs), 3.82 (2H, brs), 4.70 (1H, d, J = 10.6 Hz), 4.90 (1H, d, J = 10.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.20-7.33 (5H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.64 (1H, dd, J = 7.5, 1.7 Hz), 8.31 (3H, brs).

【0216】

実施例303 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトアミド 二塩酸塩

1) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトエ酸(500 mg, 0.879 mmol)から実施例3-1)と同様の方法により、{[5-({[3-(アミノカルボニル)-2-ナフチル]オキシ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(230 mg, 収率46%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.89 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (9H, s), 2.07-2.22 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.87 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.14-4.21 (3H, m), 4.95 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.08-7.21 (4H, m), 7.42-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.67 (1H, s), 11.73 (2H, s).

2) {[5-({[3-(アミノカルボニル)-2-ナフチル]オキシ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(230 mg, 0.405 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-ナフトアミド 二塩酸塩(200 mg, 収率91%)を白色粉末として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.17-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.81 (2H, s), 3.83 (2H, s), 4.88 (2H, s), 7.25-7.33 (4H, m), 7.40 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.12 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.62 (3H, brs).

実施例 304 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-N-フェニルニコチンアミド

5-({[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (523 mg, 1.17 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にオキサリルクロリド (120 μL , 1.4 mmol) を加え、1滴のN,N-ジメチルホルムアミドを加えた。反応溶液を3時間攪拌し反応液を濃縮後、残渣をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解した。アニリン (91 μL , 1.0 mmol) とトリエチルアミン (210 μL , 1.5 mmol) を加え30分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し油状物を得た。該油状物のエタノール (5 ml) 溶液に、10% パラジウム-炭素 (50 mg) を加え水素雰囲気下室温で3時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮後、得られた油状物をヘキサンとジエチルエーテルより結晶化して、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-N-フェニルニコチンアミド (320 mg, 収率83%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.17-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 3.69 (2H, s), 6.93 (1H, brs), 7.04-7.26 (9H, m).

【 0 2 1 7 】

実施例 305 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) {5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル (3.00 g, 7.52 mmol) と3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.28 g, 7.52 mmol) から実施例 183 - 1) と同様の方法により、3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.23 g, 収率79%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.19-4.26 (3H, m), 4.90 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, s).

2) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (3.23 g, 5.86 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1.58 g, 収率51%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.71 (3H, s), 4.04-4.09 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.69 (1H, s).

3) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.50 g, 0.957 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、よう化メチル (176 mg, 1.24 mmol) と炭酸カリウム (0.20 g, 1.44 mmol) とを加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-{[5-{{

(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (470 mg, 収率91%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.08 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.23 (1H, brs), 4.90 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.62 (1H, s).

4) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (0.47 g, 0.876 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (382 mg, 収率85%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.90 (3H, brs), 3.16 (2H, brs), 3.65 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.90 (2H, s), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.41 (3H, brs).

実施例 306 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩

3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.30 g, 0.574 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩 (268 mg, 収率94%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.88 (3H, brs), 3.14 (2H, brs), 3.64 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.87 (2H, s), 7.28 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.38 (3H, brs).

【 0 2 1 8 】

実施例 307 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

1) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.50 g, 0.957 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{[5-{{[4-(アミノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (307 mg, 収率61%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.69 (3H, s), 4.09 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.22 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 5.30 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.69 (1H, s).

2) {[5-{{[4-(アミノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル]オキシ}メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (307 mg, 0.588 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩 (253 mg, 収率87%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.93 (3H, brs), 3.17 (2H, brs), 3.63 (3H, s), 3.82 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 4.93 (2H, s), 6.37 (1H, brs), 7.08 (1H, brs), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.35 (2H, d, $J =$

10

20

30

40

50

8.1 Hz), 7.91 (1H, s), 8.42 (3H, brs).

実施例 308 (3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(1.00 g, 2.51 mmol)、(3-ヒドロキシ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(0.43 g, 2.51 mmol)、トリブチルホスフィン(0.61 g, 3.01 mmol)のテトラヒドロフラン(20 mL)溶液に、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(0.76 g, 3.01 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液をろ過後、減圧下ろ液の溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、(3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(1.20 g, 収率86%)を無色油状物として得た。次に、(3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸メチル(1.20 g, 2.18 mmol)から実施例 9-1)と同様の方法により、(3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸(173 mg, 収率15%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.12-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.35 (2H, s), 3.66 (3H, s), 4.05-4.09 (2H, m), 4.27 (1H, brs), 4.84 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, s), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz).

2) (3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸(173 mg, 0.323 mmol)から実施例 2-3)と同様の方法により、(3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸 二塩酸塩(84.2 mg, 収率51%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (3H, brs), 3.00 (2H, brs), 3.15 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.77-3.84 (2H, m), 4.76 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.37 (1H, s), 8.18 (3H, brs).

【0219】

実施例 309 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(383 mg, 1.0 mmol)のテトラヒドロフラン(5 mL)溶液に3-シアノベンゾイルクロリド(245 mg, 1.5 mmol)を加えた後、トリエチルアミン(280 μL, 2.0 mmol)を加えて18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。該油状物のジメチルスルホキシド(3 mL)溶液に、アジ化ナトリウム(97 mg, 1.5 mmol)と塩化アンモニウム(312 mg, 2.0 mmol)を加え100 °Cで3時間攪拌した。反応液に水(10 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。該油状物の酢酸エチル(2 mL)溶液に、4規定塩化水素-酢酸エチル溶液(2 mL)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンから結晶化し、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンズアミド 二塩酸塩(86 mg, 収率16%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.27 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.93 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.22 (4H, s), 7.64 (1H, t, J = 7.8 Hz),

7.76 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.16 (4H, brs), 8.34 (1H, brs), 10.10 (1H, brs).

実施例 3 1 0 2- $\{[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}\}$ -3-メチル安息香酸メチル 二塩酸塩

1) $\{[5-(\text{ヒドロキシメチル})-2\text{-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}\}$ カルバミン酸tert-ブチル (1.0 g, 2.51 mmol)と2-ヒドロキシ-3-メチル安息香酸メチル (500 mg, 3.01 mmol)から実施例 2 1 4 - 1)と同様の方法により、2- $\{[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}\}$ -3-メチル安息香酸メチル (600 mg, 収率44%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.80 (3H, s), 2.15-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.70 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 3.97 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.76 (2H, s), 6.52 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.01-7.06 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J = 7.4, 1.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 7.7, 1.0 Hz).

10

2) 2- $\{[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}\}$ -3-メチル安息香酸メチル (240 mg, 0.439 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、2- $\{[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}\}$ -3-メチル安息香酸メチル 二塩酸塩 (215 mg, 収率94%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.01 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.82 (3H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.02 (3H, s), 3.31 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.67 (3H, s), 3.78 (2H, d, J = 2.45 Hz), 4.81 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.0 Hz), 8.63 (3H, brs).

20

【 0 2 2 0 】

実施例 3 1 1 2- $[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]$ -N-シクロプロピルアセトアミド 二塩酸塩

1) $[5-\{[(\text{tert-ブトキシカルボニル})\text{アミノ}]\text{メチル}\}-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]$ 酢酸 (200 mg, 0.469 mmol)、シクロプロピルアミン (80 mg, 1.41 mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール (215 mg, 1.41 mmol)、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(270 mg, 0.65 mmol)、およびN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)からなる混合物を室温で16時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、 $[5-[2-(\text{シクロプロピルアミノ})-2\text{-オキソエチル}]-2\text{-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]$ メチル}カルバミン酸tert-ブチル (150 mg, 収率69%)を白色粉末として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.33-0.39 (2H, m), 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.80 (3H, s), 2.13-2.29 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.57-2.64 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.23 (2H, s), 4.05 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 6.94 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz).

40

2) $\{[5-[2-(\text{シクロプロピルアミノ})-2\text{-オキソエチル}]-2\text{-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}\}$ カルバミン酸tert-ブチル (120 mg, 0.258 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、2- $[5-(\text{アミノメチル})-6\text{-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}]$ -N-シクロプロピルアセトアミド 二塩酸塩(100 mg, 収率89%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.34 (2H, s), 0.57 (2H, d, J = 5.5 Hz), 0.99 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.11-2.25 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.53-2.58 (1H, m), 2.81 (2H, s), 3.24 (2H, s), 3.6-3.9 (5H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.4 Hz), 8.56 (3H, brs).

実施例 3 1 2 $\{[2\text{-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イ}$

50

ル-2-オキシエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (200 mg, 0.469 mmol)とモルホリン (123 mg, 1.41 mmol)から、実施例 3 1 1 - 1)と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(50 mg, 収率22%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 2.09-2.27 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.73 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.17 (2H, d, J = 4.1 Hz), 3.30 (2H, s), 3.41 (2H, d, J = 4.1 Hz), 3.56 (4H, dd, J = 16.5, 4.1 Hz), 4.04 (2H, d, J = 4.52 Hz), 4.20 (1H, brs), 6.98 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

10

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (45 mg, 0.0908 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-モルホリン-4-イル-2-オキシエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩(40 mg, 収率94%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.09-2.30 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.09-3.42 (10H, m), 3.82 (2H, d, J = 3.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.52 (3H, brs).

【 0 2 2 1 】

20

実施例 3 1 3 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-ベンジルアセトアミド 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (200 mg, 0.469 mmol)とベンジルアミン (151 mg, 1.41 mmol)から、実施例 3 1 1 - 1)と同様の方法により、{[5-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキシエチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(150 mg, 収率62%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 2.12-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.32 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.34 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.45 (1H, brs), 6.88 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10-7.20 (4H, m), 7.25-7.35 (3H, m).

30

2) {[5-[2-(ベンジルアミノ)-2-オキシエチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (130 mg, 0.252 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-ベンジルアセトアミド 二塩酸塩(125 mg, 収率100%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.07-2.28 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.28 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.42 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 3.0 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.10-7.44 (9H, m), 8.52 (3H, brs).

実施例 3 1 4 [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{{2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ}メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩

40

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.67 g, 1.68 mmol)と2-ヒドロキシベンゾニトリル (221 mg, 1.85 mmol)から実施例 2 1 4 - 1)と同様の方法により、{[5-[(2-シアノフェノキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (586 mg, 収率70%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.09-4.11 (2H, m), 4.26 (1H, brs), 4.73 (2H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.96-7.01 (2H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.40-7.46 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m).

50

2) {[5-[(2-シアノフェノキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (586 mg, 1.17 mmol) から実施例 2 5 1 - 1) と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (400 mg, 収率63%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.28 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09-4.13 (2H, m), 4.31 (1H, brs), 4.92 (2H, s), 6.91-6.95 (3H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 8.42 (2H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz).

3) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (400 mg, 0.737 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェノキシ]メチル}ピリジン-3-イル)メチル]アミン 二塩酸塩 (327 mg, 収率86%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.29 (4H, m), 2.88 (3H, brs), 3.16 (2H, brs), 3.80 (2H, brs), 4.89 (2H, s), 7.03-7.10 (3H, m), 7.13-7.17 (3H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.87 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.41 (3H, brs).

【 0 2 2 2 】

実施例 3 1 5 5-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 二塩酸塩

1) {[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (600 mg, 1.51 mmol)、1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン (177 mg, 1.51 mmol)、ピペリジン (0.015 mL) およびエタノール (10 mL) の混合物を 80 で3.5日間加熱撹拌した。室温に冷却後、減圧下で溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、{[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (400 mg, 収率53%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.12-2.31 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 6.96 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, s).

2) {[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (157 mg, 0.316 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン 二塩酸塩 (155 mg, 収率100%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.14-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.51 (3H, s), 3.08 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.83 (2H, d, J = 4.7 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.40 (3H, m), 8.49 (3H, brs).

実施例 3 1 6 2-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチル安息香酸 二塩酸塩

1) 2-{[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチル安息香酸メチル (300 mg, 0.563 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-{[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチル安息香酸 (280 mg, 収率93%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.07 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.38 (9H, s), 1.96 (3H, s), 2.24-2.32 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.31 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.06 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.83 (2H, s), 6.60 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.02-7.13 (3H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.45-7.54 (1H, m).

2) 2-{[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチル安息香酸 (58.4 mg, 0.110 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチル安息香酸 二塩酸塩 (55 mg, 収率100%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.79 (3H, s), 2.14-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.26 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.77 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.81 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.09 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 6.6$ Hz), 7.38-7.46 (1H, m), 8.57 (3H, brs).

【 0 2 2 3 】

実施例 3 1 7 2- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロベンズアミド 二塩酸塩 10

1) 2- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸メチル(0.57 g, 1.0 mmol) から実施例 4 3 - 1) と同様の方法により、2- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸(0.54 g, 収率97%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.04 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.20-2.35 (1H, m), 2.40 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.21 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.17 (2H, d, $J = 5.8$ Hz), 4.50-4.65 (1H, m), 4.88 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 2.6, 8.9$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz). 20

2) 2- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸(0.28 g, 0.51 mmol) から、実施例 3 - 1) と同様の方法により、{ [5- {[2-(アミノカルボニル)-4-クロロフェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.20 g, 収率71%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.10 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.15-4.30 (1H, m), 4.77 (2H, s), 5.65 (1H, brs), 6.69 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.8, 8.9$ Hz), 7.48 (1H, brs), 8.18 (1H, d, $J = 2.8$ Hz). 30

3) { [5- {[2-(アミノカルボニル)-4-クロロフェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.17 g, 0.31 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、2- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロベンズアミド 二塩酸塩(0.16 g, 収率99%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.35 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.84 (3H, brs), 3.08 (2H, brs), 3.82 (2H, d, $J = 2.6$ Hz), 4.79 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz), 7.52 (2H, brs), 7.55 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.36 (3H, brs). 40

実施例 3 1 8 2- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸 二塩酸塩

2- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸(0.20 g, 0.36 mmol) から、実施例 2 7 6 - 3) と同様の方法により、2- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-5-クロロ安息香酸 二塩酸塩(0.16 g, 収率85%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.83 (3H, brs), 3.05 (2H, brs), 3.75-3.90 (2H, m), 4.77 (2H, brs), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 2.7, 8.9$ Hz), 8.36 (3H, brs). 50

= 2.8, 8.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.30 (3H, brs).

【 0 2 2 4 】

実施例 3 1 9 4'-[({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]ピフェニル-4-カルボン酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.82 g, 4.41 mmol) と 4-プロモベンジルプロミド (1.10 g, 4.41 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 4-プロモベンジル (1.92 g, 収率75%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.19 (1H, brs), 4.89 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 4-プロモベンジル (1.09 g, 1.87 mmol)、[4-(メトキシカルボニル)フェニル]ボロン酸 (675 mg, 3.75 mmol)、炭酸カリウム (388 mg, 2.81 mmol) および、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (216 mg, 0.187 mmol) のジオキサン (15 mL) および水 (2.5 mL) の混合溶液をアルゴン雰囲気下で12時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 [4'-(メトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチル (570 mg, 収率48%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.91 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.60 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12-7.16 (4H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz).

3) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 [4'-(メトキシカルボニル)ピフェニル-4-イル]メチル (570 mg, 0.895 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4'-[({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]ピフェニル-4-カルボン酸 (380 mg, 収率68%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 4.99 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.13-7.18 (4H, m), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.3 Hz).

4) 4'-[({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]ピフェニル-4-カルボン酸 (380 mg, 0.610 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4'-[({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]ピフェニル-4-カルボン酸 二塩酸塩 (255 mg, 収率70%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.57 (3H, brs), 2.92 (2H, brs), 3.82 (2H, d, J = 4.3 Hz), 5.04 (2H, s), 7.18 (4H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.34 (3H, brs).

実施例 3 2 0 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-4-イルメチル 三塩酸塩

10

20

30

40

50

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.50 g, 1.21 mmol) と4-(クロロメチル)ピリジン 塩酸塩 (0.20 g, 1.21 mmol) および炭酸カリウム (0.42 g, 3.0 mmol) から実施例 169-1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-4-イルメチル (322 mg, 収率53%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.14 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.42 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 6.89 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.48 (2H, d, J = 5.3 Hz).

10

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-4-イルメチル (322 mg, 0.639 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-4-イルメチル 三塩酸塩 (260 mg, 収率79%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.19-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.57 (3H, brs), 2.89 (2H, brs), 3.81 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.29 (2H, s), 7.17-7.24 (4H, m), 7.60 (2H, brs), 8.35 (3H, brs), 8.83-8.84 (2H, brs).

【0225】

実施例 321 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-3-イルメチル 三塩酸塩

20

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.50 g, 1.21 mmol) と3-(プロモメチル)ピリジン 臭化水素酸塩 (0.46 g, 1.81 mmol) および炭酸カリウム (0.50 g, 3.6 mmol) から実施例 169-1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-3-イルメチル (454 mg, 収率74%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.12 (2H, d, J = 4.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.21 (1H, m), 7.32-7.37 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 4.8, 1.6 Hz).

30

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-3-イルメチル (454 mg, 0.903 mmol) から実施例 2-3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸ピリジン-3-イルメチル 三塩酸塩 (183 mg, 収率39%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.93 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.78 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.22 (2H, s), 7.12 (4H, s), 7.95 (1H, t, J = 6.7 Hz), 8.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (3H, brs), 8.67 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 5.5 Hz).

40

実施例 322 2-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}-3-メトキシ安息香酸メチル 二塩酸塩

1) {{[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.80 g, 2.0 mmol)と3-メトキシサリチル酸メチル(0.55 g, 3.0 mmol)から実施例 106-1)と同様の方法により、2-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メトキシ安息香酸メチル(0.62 g, 収率55%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.30 (1H, m), 2.

50

34 (3H, s), 2.73 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.54 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.97 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20-4.30 (1H, m), 4.86 (2H, s), 6.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 1.5, 8.1 Hz).

2) 2-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メトキシ安息香酸メチル(0.19 g, 0.34 mmol)から実施例 274-2)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メトキシ安息香酸メチル二塩酸塩(0.12 g, 収率66%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.94 (3H, brs), 3.00-3.20 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.72 (2H, brs), 4.88 (2H, brs), 6.77 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.00-7.22 (3H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.27 (3H, brs).

10

【0226】

実施例 323 2-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(2.0 g, 4.7 mmol)とチオサリチル酸メチル(757 mg, 45 mmol)から、実施例 33-1)と同様の方法により2-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(1.46 g, 収率63%)を粉末として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.83 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.07 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.17 (1H, brs), 7.04-7.18 (6H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.91-7.95 (1H, m).

2) 2-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(300 mg, 0.533 mmol)から実施例 2-3)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル 二塩酸塩(254 mg, 収率89%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.18 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.00 (2H, s), 7.23-7.32 (6H, m), 7.47-7.52 (1H, m), 7.85-7.88 (1H, m), 8.21 (3H, brs).

30

実施例 324 2-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 二塩酸塩

1) 4-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸メチル(1.0 g, 1.78 mmol)から実施例 9-1)と同様の方法により、4-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(897 mg, 収率92%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.12 (9H, s), 1.38 (9H, s), 2.38 (3H, s), 3.09 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.79 (2H, s), 4.14 (2H, d, J=4.3 Hz), 4.52 (1H, brs), 6.85-6.92 (2H, m), 7.08-7.13 (1H, m), 7.19-7.21 (2H, m), 7.29-7.33 (1H, m), 7.37-7.41 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m).

40

2) 4-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸(200 mg, 0.364 mmol)から実施例 2-3)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 二塩酸塩(158 mg, 収率83%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.15 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.19-7.33 (6H, m), 7.44-7.49 (1H, m), 7.86-7.89 (1H,

50

m), 8.17 (3H, brs).

【 0 2 2 7 】

実施例 3 2 5 2-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩

1) 4-([5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)安息香酸 (500 mg, 0.911 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、4-([5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド (349 mg, 収率70%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.83 (2H, s), 3.81 (2H, s), 4.04 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.24 (1H, brs), 5.45 (1H, brs), 6.68 (1H, brs), 6.96-6.99 (2H, m), 7.18-7.22 (3H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.75-7.78 (1H, m).

10

2) 4-([5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド (200 mg, 0.365 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}チオ)ベンズアミド 二塩酸塩 (160 mg, 収率84%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.17 (2H, brs), 3.75-3.85 (4H, m), 7.14-7.35 (7H, m), 7.40 (1H, s), 7.50-7.48 (1H, m), 7.81 (1H, s), 8.20 (3H, brs).

20

実施例 3 2 6 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチルベンズアミド 二塩酸塩

1) 2-[5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチル安息香酸 (200 mg, 0.375 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{[5-([2-(アミノカルボニル)-6-メチルフェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (190 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.05 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.40 (9H, s), 1.93 (3H, s), 2.21-2.32 (1H, m), 2.36 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.16 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.04 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 4.81 (2H, s), 5.80 (1H, brs), 6.40 (1H, brs), 6.65 (2H, s), 7.02-7.23 (4H, m), 7.56 (1H, s).

30

2) {[5-([2-(アミノカルボニル)-6-メチルフェノキシ]メチル}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (150 mg, 0.282 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-3-メチルベンズアミド 二塩酸塩 (100 mg, 収率70%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.76 (3H, s), 2.13-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.21 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.76 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.78 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.15-7.26 (4H, m), 7.34 (1H, brs), 7.53 (1H, brs), 8.52 (3H, brs).

40

【 0 2 2 8 】

実施例 3 2 7 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-フェニルアセトアミド 二塩酸塩

1) [5-([tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (200 mg, 0.469 mmol) とアニリン (150 mg, 1.41 mmol) から、実施例 3 1 1 - 1) と同様の方法により、{[5-(2-アニリノ-2-オキソエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (220 mg, 収率 94 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.29 (1H, m), 2.

50

40 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.66 (3H, s), 4.06 (2H, d, J = 4.9Hz), 4.20 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.06-7.14 (1H, m), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.39 (4H, m).

2) {[5-(2-アニリノ-2-オキシエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (210 mg, 0.419 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-フェニルアセトアミド 二塩酸塩 (200 mg, 収率 100%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 5.5 Hz), 2.13-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.62 (2H, s), 3.83 (2H, s), 7.04 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.15-7.42 (6H, m), 7.50 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.53 (3H, brs), 10.20 (1H, s).

10

実施例 3 2 8 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]シクロヘキサニルカルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とシクロヘキサニルカルボニルクロリド (100 μL, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]シクロヘキサニルカルボキサミド 二塩酸塩 (230 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.00-1.25 (6H, m), 1.41 (2H, brs), 1.59 (2H, brs), 2.08-2.22 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.03 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.33 (3H, brs), 9.37 (1H, brs).

20

【 0 2 2 9 】

実施例 3 2 9 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド 二塩酸塩

1) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とピペリジン (150 μL, 1.5 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、{(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(ピペリジン-1-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル)メチル}カルバミン酸 tert-ブチルを油状物として得た。

30

EIMS(M+1): 495

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-1-カルボキサミド 二塩酸塩 (218 mg, 収率47%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.07-1.19 (4H, m), 1.44 (2H, brs), 2.12-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.15 (4H, brs), 3.83 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.96 (1H, brs), 8.27 (3H, brs).

実施例 3 3 0 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド 二塩酸塩

40

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニルクロリド (111 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボキサミド 二塩酸塩 (232 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.00-1.25 (6H, m), 1.41 (2H, brs), 1.59 (2H, brs), 2.08-2.22 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.03 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.27 (3H, brs), 9.43 (1H, brs).

【 0 2 3 0 】

50

実施例 3 3 1 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]モルホリン-4-カルボキサミド 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とモルホリン (130 μ L, 1.5 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(モルホリン-4-イルカルボニル)アミノ]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸 tert-ブチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):497

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]モルホリン-4-カルボキサミド 二塩酸塩 (278 mg, 収率59%) を白色粉末として得た。

10

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.10-2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.70 (3H, s), 3.14 (6H, brs), 3.19 (4H, brs), 3.86 (2H, brs), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.44 (4H, brs).

実施例 3 3 2 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド 三塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と4-(クロロカルボニル)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル (210 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピペリジン-4-カルボキサミド 三塩酸塩 (246 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (4H, brs), 2.15-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.38-2.57 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.76 (2H, brs), 3.07 (4H, brs), 3.81 (2H, brs), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.41 (3H, brs), 8.80 (1H, brs), 9.09 (1H, brs), 9.84 (1H, brs).

【 0 2 3 1 】

実施例 3 3 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド 三塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg, 1.5 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを油状物として得た。

30

EIMS(M+1):596

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド 三塩酸塩 (250 mg, 収率97%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.62 (2H, s), 2.72 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.42 (4H, brs), 3.82 (2H, brs), 7.19 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.37 (3H, brs), 8.60 (1H, brs), 9.41 (2H, brs).

40

実施例 3 3 4 (5-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)酢酸 二塩酸塩

1) {[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (500 mg, 1.26 mmol)、(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル)酢酸 (241 mg, 1.26 mmol) から実施例 3 1 5 - 1) と同様の方法により、(5-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル

50

)酢酸 (355 mg, 収率50%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.09-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.8 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.01-4.18 (4H, m), 4.20 (1H, brs), 6.96 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (1H, s).

2) (5-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル}酢酸 (210 mg, 0.386 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、(5-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-3-イル}酢酸 二塩酸塩 (198 mg, 収率100%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.17-2.31 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.95 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.63 (2H, s), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.55 (1H, s), 8.35 (3H, brs).

【 0 2 3 2 】

実施例 3 3 5 5-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-4-オン 二塩酸塩

1) {{[5-ホルミル-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (500 mg, 1.26 mmol)、2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-4-オン (168 mg, 1.26 mmol)から実施例 3 1 5 - 1)と同様の方法により、({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル (310 mg, 収率48%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.31 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.20 (1H, brs), 6.95 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.34 (1H, s).

2) ({2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-[(4-オキソ-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル (200 mg, 0.390 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-{{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチレン}-2-チオキソ-1,3-チアゾリジン-4-オン 二塩酸塩 (173 mg, 収率100%)を黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.11-2.31 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.52 (2H, s), 2.90 (3H, s), 3.79 (2H, s), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.37 (3H, m), 8.27 (3H, brs).

実施例 3 3 6 3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル 二塩酸塩

1) [5-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol)と3-アミノ安息香酸メチル (532 mg, 3.52 mmol)から、実施例 3 1 1 - 1)と同様の方法により、3-({[5-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル (230 mg, 収率 35 %)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.31 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.07 (2H, d, $J = 4.5$ Hz), 4.20 (1H, brs), 5.50 (1H, brs), 7.02 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.72-7.86 (3H, m).

2) 3-({[5-{{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル (75.2 mg, 0.134 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル 二塩酸塩 (65 mg, 収率91%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.11-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2

10

20

30

40

50

.53 (3H, s), 2.68 (2H, s), 2.98 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.84 (3H, s), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.44 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.61-7.71 (2H, m), 8.10 (3H, brs), 8.20 (1H, s), 10.6 (1H, brs).

【 0 2 3 3 】

実施例 3 3 7 3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸メチル 三塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(2.08 g, 5.22 mmol)と、3-メルカプトピリジン-2-カルボン酸メチル(883 mg, 5.22 mmol)から実施例 1 8 3 - 1)と同様の方法により、3-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸メチル(1.43 g, 2.60 mmol)を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.76 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.19 (1H, brs), 7.04-7.07 (1H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.28-7.31 (1H, m), 7.40-7.44 (1H, m), 8.43 (1H, dd, J = 4.5, 1.5 Hz).

2) 3-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸メチル(197 mg, 0.359 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸メチル 三塩酸塩(161 mg, 収率80%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.15-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.89 (3H, brs), 3.18 (2H, brs), 3.77 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.83 (3H, s), 3.94 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.35-8.53 (4H, m).

実施例 3 3 8 3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸 三塩酸塩

1) 3-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸メチル(1.23 g, 2.24 mmol)から実施例 9 - 1)と同様の方法により、3-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸(1.19 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.06 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.21-2.32 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.97 (3H, brs), 3.17 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 4.08-4.13 (2H, m), 4.31 (1H, brs), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42-7.46 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 8.35 (1H, dd, J = 4.4, 1.2 Hz).

2) 3-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸(0.38 g, 0.709 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸 三塩酸塩(265 mg, 収率69%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.24 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.79-2.82 (3H, m), 3.05 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 3.89 (2H, brs), 7.26 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.3, 4.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.19-8.36 (3H, m), 8.43 (1H, d, J = 4.5 Hz).

【 0 2 3 4 】

実施例 3 3 9 3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボキサミド 三塩酸塩

1) 3-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-

10

20

30

40

50

メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボン酸 (0.82 g, 1.53 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{[5-({[2-(アミノカルボニル)ピリジン-3-イル]チオ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (720 mg, 収率88%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.71 (2H, s), 4.03 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 4.18 (1H, brs), 5.44 (1H, brs), 7.12-7.18 (4H, m), 7.25-7.29 (1H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz), 7.82 (1H, brs), 8.24 (1H, dd, $J = 4.3, 1.3$ Hz).

2) {[5-({[2-(アミノカルボニル)ピリジン-3-イル]チオ}メチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (720 mg, 1.35 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}チオ)ピリジン-2-カルボキサミド 三塩酸塩 (546 mg, 収率74%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.13-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.96 (3H, s), 3.25 (2H, brs), 3.79 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 3.86 (2H, s), 7.29-7.40 (4H, m), 7.46 (1H, dd, $J = 8.1, 4.5$ Hz), 7.64 (1H, brs), 7.69 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.09 (1H, brs), 8.36 (1H, dd, $J = 4.5, 1.2$ Hz), 8.51 (3H, brs).

実施例 3 4 0 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 二塩酸塩

1) 4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル(0.40 g, 2.32 mmol)と、トリエチルアミン(0.65 mL, 4.64 mmol)、およびテトラヒドロフラン(10 mL)からなる混合物を0 に冷却し、メタンスルホニルクロリド(0.27 mL, 3.48 mmol)を滴下して加えた。

室温で30分間攪拌した後、反応液を飽和重曹水にあげ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して4-{(メチルスルホニル)オキシ}メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチルを粗生成物として得た。該粗生成物をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解し、炭酸カリウム (480 mg, 3.48 mmol) と5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.95 g, 2.32 mmol) を加えて70 で1時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後に得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]メチル (750 mg, 収率57%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.07-1.18 (2H, m), 1.33-1.49 (14H, m), 1.83-1.96 (2H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.48-2.56 (4H, m), 2.78 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.67 (3H, s), 3.78 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.13-4.17 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 7.07 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

2) 5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[4-(メトキシカルボニル)シクロヘキシル]メチル (750 mg, 1.32 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-([5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]シクロヘキサンカルボン酸 (550 mg, 収率75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.08-1.20 (2H, m), 1.33-1.68 (14H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.54-2.60 (4H, m), 2.78 (2H, brs), 3.78 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.12-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 7.07 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

3) 4-([5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]シクロヘキサンカルボン

10

20

30

40

50

酸 (320 mg, 0.579 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]シクロヘキサンカルボン酸 二塩酸塩 (254 mg, 収率83%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17-1.42 (7H, m), 1.66-1.82 (2H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.41-2.45 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.86-2.97 (2H, m), 3.76 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.83 (2H, d, $J = 4.7$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.34 (3H, brs).

【 0 2 3 5 】

実施例 3 4 1 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 10

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とチオフェン-2-カルボニルクロリド (110 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (171mg, 収率75%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.07 (2H, brs), 3.86 (2H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 3.3, 4.8$ Hz), 7.25 (4H, s), 7.74 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.42 (3H, brs), 10.18 (1H, brs). 20

実施例 3 4 2 3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸 二塩酸塩

1) 3-({[5-({[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル(130 mg, 0.232 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-({[5-({[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸 (110 mg, 収率87%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.94 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.10-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.89-3.10 (5H, m), 3.90 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.10 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 4.20 (1H, brs), 4.90 (1H, brs), 7.13 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.89 (1H, s), 8.17 (1H, s). 30

2) 3-({[5-({[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸(105 mg, 0.192 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸 二塩酸塩 (95 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.08-2.25 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.83 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.09-7.51 (5H, m), 7.54-7.79 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.44 (3H, s), 10.34 (1H, brs). 40

【 0 2 3 6 】

実施例 3 4 3 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) [5-({[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (390 mg, 0.914 mmol) と4-(アミノメチル)安息香酸メチル(553 mg, 2.74 mmol) から、実施例 3 1 1 - 1 と同様の方法により、4-[(5-({[tert-ブトキシカルボニル]アミノ)メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸メチル (350 mg, 収率67%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.37 (9H, s), 2.11-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.83 (2H, s), 3.20 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.09-7.51 (5H, m), 7.54-7.79 (2H, m), 8.14 (1H, s), 8.44 (3H, s), 10.34 (1H, brs). 50

.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.35 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.39 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.49 (1H, brs), 6.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(60 mg, 0.105 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル 二塩酸塩(51 mg, 収率89%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.24 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.44 (2H, s), 3.78-3.89 (5H, m), 4.28 (2H, d, J = 5.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27-7.38 (5H, m), 7.94 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.54 (3H, brs).

実施例 3 4 4 5-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ピラジン-2-カルボン酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(1.00 g, 2.43 mmol)と5-(プロモメチル)ピラジン-2-カルボン酸メチル(0.51 g, 2.21 mmol)から実施例 1 6 9 - 1)と同様の方法により、5-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ピラジン-2-カルボン酸メチル(1.35 g, 収率98%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.27 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.58 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.06 (3H, s), 4.12-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.19 (1H, d, J = 1.3 Hz).

2) 5-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ピラジン-2-カルボン酸メチル(1.35 g, 2.40 mmol)から実施例 9 - 1)と同様の方法により、5-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ピラジン-2-カルボン酸(600 mg, 収率45%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.28 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.82 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.11-4.19 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 5.18 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.2 Hz), 8.20 (1H, s), 9.30 (1H, s).

3) 5-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ピラジン-2-カルボン酸(600 mg, 1.09 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]ピラジン-2-カルボン酸 二塩酸塩(497 mg, 収率76%)を黄色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.62 (3H, brs), 2.94 (2H, brs), 3.80 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.23 (2H, s), 7.08-7.18 (4H, m), 8.38 (3H, brs), 8.43 (1H, d, J = 1.3 Hz), 9.10 (1H, d, J = 1.3 Hz).

【 0 2 3 7 】

実施例 3 4 5 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-プロモベンジル 二塩酸塩

5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-プロモベンジル(0.73 g, 1.26 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-プロモベンジル 二塩酸塩(628 mg, 収率90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.87 (2H, brs), 3.80 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.97 (2H, s), 7.00 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.26 (3H, brs).

実施例 3 4 6 { [5-[(2-プロモフェノキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) { [5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (1.00 g, 2.51 mmol) と 2-プロモフェノール (478 mg, 2.76 mmol) から実施例 2 1 4 - 1) と同様の方法により、{ [5-[(2-プロモフェノキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (640 mg, 収率46%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.19-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.69 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.08-4.11 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 4.67 (2H, s), 6.65 (1H, dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz), 6.79-6.84 (1H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12-7.19 (3H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz).

2) { [5-[(2-プロモフェノキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (640 mg, 1.16 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、{ [5-[(2-プロモフェノキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (458 mg, 収率75%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.01 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.16-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.91 (3H, brs), 3.20 (2H, brs), 3.79-3.90 (2H, m), 4.79 (2H, s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.25-7.36 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz), 8.48 (3H, brs).

【 0 2 3 8 】

実施例 3 4 7 4-[([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-メトキシ安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.80 g, 1.94 mmol) と 4-(プロモメチル)-3-メトキシ安息香酸メチル (503 mg, 1.94 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (1.15 g, 収率100%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.24 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.85 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.10-4.16 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 5.06 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.48-7.53 (2H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 2-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (1.15 g, 1.94 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-メトキシ安息香酸 (1.10 g, 収率97%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.86 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 5.08 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.04 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.53 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

3) 4-[([5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-メトキシ安息香酸 (0.35 g, 0.607 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-メトキシ安息香酸 二塩酸塩 (247 mg, 収率74%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.84 (2H, brs), 3.79 (2H, d, J = 5.7 Hz), 3.83 (3H, s), 5.03 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42-7.45 (1H, m), 7.46 (1H, s), 8.19 (3H, brs).

実施例 3 4 8 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-2-メトキシ安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.50 g, 1.22 mmol) と 4-(プロモメチル)-2-メトキシ安息香酸メチル (315 mg, 1.22 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (680 mg, 収率94%) を無色油状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.86 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.11-4.13 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 6.65 (1H, dd, J = 8.0, 1.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.9 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 3-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (680 mg, 1.15 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-2-メトキシ安息香酸 (550 mg, 収率83%) を無色油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.04 (3H, s), 4.11-4.13 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.98 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 9.4 Hz), 6.84 (1H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.9 Hz).

3) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-2-メトキシ安息香酸 (293 mg, 0.509 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-2-メトキシ安息香酸 二塩酸塩 (240 mg, 収率85%) を白色固体として得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.58 (3H, brs), 2.93 (2H, brs), 3.78 (3H, s), 3.81 (2H, d, J = 4.5 Hz), 5.01 (2H, s), 6.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.12-7.22 (4H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.37 (3H, brs).

【 0 2 3 9 】

実施例 3 4 9 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸メチル (200 mg, 0.349 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸 (182 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (9H, s), 2.10-2.24 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.58 (2H, s), 3.22 (2H, s), 3.77 (2H, d, J = 3.0 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.27 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.74 (1H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (1H, s).

2) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸 (150 mg, 0.268 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]安息香酸 (150 mg, 0.268 mmol) を白色粉末として得た。

50

ol)から実施例2-3)と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル)アミノメチル]安息香酸 二塩酸塩(135 mg, 収率95%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.07-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.10 (2H, s), 3.41 (2H, s), 3.78 (2H, s), 4.27 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26-7.34 (4H, m), 7.92 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 8.33 (3H, brs), 8.45 (1H, brs).

実施例350 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソオキサゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(192 mg, 0.5 mmol)とイソオキサゾール-4-カルボニルクロリド(100 mg, 0.75 mmol)から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]イソオキサゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩(173 mg, 収率76%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.31 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.82 (2H, brs), 7.09 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.28 (3H, brs), 8.73 (1H, brs), 10.59 (1H, brs).

【0240】

実施例351 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]フラン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(192 mg, 0.5 mmol)とフラン-2-カルボニルクロリド(100 mg, 0.75 mmol)から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]フラン-2-カルボキサミド 二塩酸塩(190 mg, 収率85%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.09-2.30 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.04 (2H, brs), 3.83 (2H, s), 6.61 (1H, dd, $J = 1.8, 3.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 3.3$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (1H, s), 8.37 (3H, brs), 9.98 (1H, brs).

実施例352 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-メチルベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(192 mg, 0.5 mmol)と4-メチルベンゾイルクロリド(116 mg, 0.75 mmol)から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-メチルベンズアミド 二塩酸塩(211 mg, 収率87%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.22-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.57 (3H, s), 3.01 (2H, brs), 3.84 (2H, s), 7.21-7.27 (6H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.32 (3H, brs), 9.88 (1H, brs).

【0241】

実施例353 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-tert-ブチルベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル(192 mg, 0.5 mmol)と4-tert-ブチルベンゾイルクロリド(147 mg, 0.75 mmol)から、実施例223と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-tert-ブチルベンズアミド 二塩酸塩(211 mg, 収率83%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.27 (9H, s), 2.22-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.01 (2H, brs), 3.84 (2H, s), 7.21-7.26 (4H, m), 7.44 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.32 (3H, brs), 9.91 (1H, brs)

10

20

30

40

50

実施例 3 5 4 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-クロロベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 4-クロロベンゾイルクロリド (131 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-クロロベンズアミド 二塩酸塩 (203 mg, 収率82%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.30 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.08 (2H, brs), 3.86 (2H, s), 7.25 (4H, s), 7.52 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.41 (3H, brs), 10.20 (1H, brs).

10

【 0 2 4 2 】

実施例 3 5 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-シアノベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 4-シアノベンゾイルクロリド (126mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-シアノベンズアミド 二塩酸塩 (209 mg, 収率86%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.10-2.31(1H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.02 (2H, brs), 3.85 (2H, s), 7.24 (4H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.36(3H, brs), 10.36 (1H, brs).

20

実施例 3 5 6 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 4-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド (156 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-トリフルオロメチルベンズアミド 二塩酸塩 (209 mg, 収率86%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.21-2.32 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.96 (2H, brs), 3.83 (2H, s), 7.22 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.27 (3H, brs), 10.21 (1H, brs).

30

【 0 2 4 3 】

実施例 3 5 7 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]フラン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とフラン-3-カルボニルクロリド (100 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]フラン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (190 mg, 収率85%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.21-2.32 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.82 (2H, brs), 6.74 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.69 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.30 (3H, brs), 9.74 (1H, brs).

40

実施例 3 5 8 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とチオフェン-3-カルボニルクロリド (110 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]チオフェン-3-カルボキサミド

50

二塩酸塩 (233 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.84 (2H, s), 7.24 (4H, s), 7.36 (1H, dd, J = 1.2, 5.1 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 5.1, 2.7 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.35 (3H, brs), 9.91 (1H, brs).

【 0 2 4 4 】

実施例 3 5 9 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-フルオロ安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.50 g, 1.21 mmol) と4-(プロモメチル)-3-フルオロ安息香酸メチル (299 mg, 1.21 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (650 mg, 収率92%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.09-4.13 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 5.05 (2H, s), 6.98-7.09 (5H, m), 7.64-7.71 (2H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (650 mg, 1.12 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-フルオロ安息香酸 (450 mg, 収率71%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.07 (2H, s), 7.00-7.12 (5H, m), 7.70-7.76 (2H, m).

3) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-フルオロ安息香酸 (450 mg, 0.797 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-フルオロ安息香酸 二塩酸塩 (329 mg, 収率76%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.23 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.86 (2H, brs), 3.78 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.11 (2H, s), 7.07-7.13 (4H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.23 (3H, brs).

実施例 3 6 0 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-クロロ安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.36 g, 0.873 mmol) と4-(プロモメチル)-3-クロロ安息香酸メチル (230 mg, 0.873 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (518 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.11-4.13 (2H, m), 4.22 (1H, brs), 5.11 (2H, s), 7.02-7.04 (3H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.0, 1.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.5 Hz).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-クロロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (518 mg, 0.870 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ)メチル]-3-クロロ安息香酸 (420 mg, 収率83%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.22-2.33 (4H, m), 2.59 (3H, brs), 2.82 (2H, brs), 4.09-4.17 (2H, m), 4.25 (1H, brs), 5.13 (2H, s), 7.01-7.14 (5H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

3) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-3-クロロ安息香酸 (420 mg, 0.722 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-3-クロロ安息香酸 二塩酸塩 (265 mg, 収率66%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.15-2.24 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.86 (2H, brs), 3.79 (2H, d, $J = 5.3$ Hz), 5.14 (2H, s), 7.13 (4H, s), 7.16 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.25 (3H, brs).

【 0 2 4 5 】

実施例 3 6 1 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]イソフタル酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (0.75 g, 1.82 mmol) と4-(プロモメチル)イソフタル酸ジメチル (522 mg, 1.82 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]イソフタル酸ジメチル (1.12g, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.91 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 5.45 (2H, s), 6.99 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz), 8.59 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

2) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]イソフタル酸ジメチル (1.12g, 1.81 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]イソフタル酸 (750 mg, 収率68%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.23-2.35 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.86 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.11-4.21 (2H, m), 4.35 (1H, brs), 5.48 (2H, s), 7.01-7.17 (5H, m), 7.96-8.08 (1H, m), 8.64-8.75 (1H, m).

3) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]イソフタル酸 (420 mg, 0.711 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]イソフタル酸 二塩酸塩 (362 mg, 収率90%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.57 (3H, brs), 2.90 (2H, brs), 3.82 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz), 8.31 (3H, brs), 8.42 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

実施例 3 6 2 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アセトアミド 三塩酸塩

1) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol) と4-(ジメチルアミノ)アニリン (500 mg, 3.67 mmol) から、実施例 3 1 1 - 1) と同様の方法により、{5-(2-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アミノ}-2-オキソエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェ

10

20

30

40

50

ニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (450 mg, 収率 71 %)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.90 (6H, s), 3.42 (2H, s), 4.06 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.20 (1H, brs), 6.58 (1H, brs), 6.66 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.7$ Hz).

2) {5-(2-{4-(ジメチルアミノ)フェニル}アミノ)-2-オキソエチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (100 mg, 0.268 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]アセトアミド 三塩酸塩(62 mg, 収率 42%)を紫色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.99 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.13-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.76 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.13 (2H, s), 3.77-3.86 (5H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.56 (3H, brs).

【0246】

実施例363 5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸エチル

1) 3-エトキシ-3-オキソプロピオン酸カリウム(7.6 g, 45 mmol)と、塩化マグネシウム(2.8 g, 30 mmol)、およびテトラヒドロフラン(75 mL)からなる混合物を50 で4時間攪拌した。得られた懸濁液を室温に冷却し、tert-ブチル酢酸(3.5 g, 30 mmol)と、N,N'-カルボニルジイミダゾール(5.8 g, 36 mmol)、およびテトラヒドロフラン(50 mL)からなる混合物を室温で1時間攪拌した反応液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチルと0.5規定塩酸とに分液し、有機層を飽和重曹水と飽和食塩水とで順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、5,5-ジメチル-3-オキソヘキサ酸エチルを粗生成物(5.9 g)として得た。該粗生成物(5.9 g)と、酢酸アンモニウム(9.8 g, 127 mmol)、酢酸(1.45 mL, 25 mmol)、およびトルエン(200 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて、17時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、3-アミノ-5,5-ジメチルヘキサ-2-エン酸エチル(2.5 g, 収率52%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (9H, s), 1.27 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.98 (2H, s), 4.11 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.45 (2H, brs), 8.05 (1H, s).

2) 5,5-ジメチル-3-オキソヘキサニトリル(2.4 g, 13 mmol)と、p-トルアルデヒド(1.6 g, 13 mol)、および3-アミノ-5,5-ジメチルヘキサ-2-エン酸エチル(2.5 g, 13 mmol)から、実施例1-2)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(3.5 g, 収率65%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.01 (9H, s), 1.03 (9H, s), 1.17 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.06 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.27 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.52 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.34 (1H, d, $J = 13.7$ Hz), 3.95-4.10 (2H, m), 4.63 (1H, s), 5.44 (1H, brs), 7.09 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

3) 5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-2,6-ジネオペンチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸エチル(3.4 g, 8.2 mmol)から、実施例23-3)と同様の方法により、5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸エチル(3.2 g, 収率96%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.91 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.01 (9H, s), 1.08 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.02 (2H, s), 3.99 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.20-7.30 (4H, m).

4) 5-シアノ-4-(4-メチルフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸エチル(1.0 g, 2.5

10

20

30

40

50

mmol)から、実施例1-4)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-4-(4-メチルフェニル)-2,6-ジネオペンチルニコチン酸エチル(0.91 g, 収率90%)を無色油状物として得た。
¹H-NMR (CDCl₃) : 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.99 (9H, s), 1.04 (9H, s), 1.33 (2H, brs), 2.38 (3H, s), 2.78 (2H, s), 2.88 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.0 Hz).

実施例364 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}プロパン-1-オール 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル (1.91 g, 4.01 mmol)、1,3-プロパンジオール (3.05 g, 40.1 mmol)、水素化ナトリウム (60%油性, 1.60 g, 40.1 mmol)、およびテトラヒドロフラン (5 mL)の混合物を55℃で16時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、1N塩酸を加えて反応を停止させた。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去した後に、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、{[5-[(3-ヒドロキシプロポキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (840 mg, 収率46%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.70-1.80 (2H, m), 2.16-2.27 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.63 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.40 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.70 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.06 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.10 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 7.03 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) {[5-[(3-ヒドロキシプロポキシ)メチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (18 mg, 0.0394 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}プロパン-1-オール 二塩酸塩(15 mg, 収率100%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.70-2.3 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.75 (2H, s), 3.35-4.20 (6H, m), 4.06 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.11 (2H, d, J = 4.5 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.56 (3H, brs).

【0247】

実施例365 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]フタル酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.18 g, 2.86 mmol)と4-(プロモメチル)フタル酸ジメチル (820 mg, 2.86 mmol)から実施例169-1)と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]フタル酸ジメチル (1.68 g, 収率95%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.92 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.11-4.15 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.7 Hz), 7.47 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.62 (1H, d, J = 7.7 Hz).

2) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]フタル酸ジメチル (1.68 g, 2.72 mmol)から実施例9-1)と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)カルボニル]オキシメチル]フタル酸 (1.60 g, 収率99%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.67 (3H, brs), 3.10 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.23 (2H, d, J = 4.9 Hz),

4.51 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 7.07 (2H, s), 7.21-7.24 (3H, m), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.9 Hz).

3) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]フタル酸 (0.49 g, 0.830 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]フタル酸二塩酸塩 (396 mg, 収率84%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.17-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, brs), 2.91 (2H, brs), 3.81 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.05 (2H, s), 7.13 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.21 (3H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (3H, brs).

10

実施例 3 6 6 4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-2-フルオロ安息香酸 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.20 g, 2.91 mmol) と(4-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール (597 mg, 2.91 mmol) から実施例 2 4 7 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-ブロモ-3-フルオロベンジル (1.36 g, 収率78%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.16-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.11-4.16 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.86 (2H, s), 6.61-6.65 (1H, m), 7.00-7.06 (3H, m), 7.12-7.19 (3H, m).

20

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-ブロモ-3-フルオロベンジル (1.36 g, 2.27 mmol) から実施例 2 3 1 - 2) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (520 mg, 収率39%) を黄色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.25 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.94 (3H, s), 4.09-4.15 (2H, m), 4.21 (1H, brs), 4.94 (2H, s), 6.81-6.85 (1H, m), 7.00 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.63-7.67 (2H, m).

30

3) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)ベンジル (520 mg, 0.899 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-2-フルオロ安息香酸 (480 mg, 収率94%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.16-2.26 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.81 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 4.96 (2H, s), 6.88-6.92 (1H, m), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.69-7.73 (2H, m).

4) 4-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-2-フルオロ安息香酸 (480 mg, 0.850 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]-2-フルオロ安息香酸 二塩酸塩 (192 mg, 収率42%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.12-2.26 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.86 (2H, d, J = 7.0 Hz), 3.79 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.05 (2H, s), 7.05-7.16 (5H, m), 7.59-7.64 (2H, m), 8.24 (3H, brs).

【 0 2 4 8 】

実施例 3 6 7 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-カルボキサミド 二塩

50

酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-カルボニルクロリド (150 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1-ベンゾフラン-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (172 mg, 収率66%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.10 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.00-2.09 (2H, m), 2.11-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.44 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.59 (3H, s), 2.93 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.06 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.24 (4H, s), 8.35 (1H, s), 8.36 (3H, brs), 11.42 (1H, brs).

10

実施例 3 6 8 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボニルクロリド (167 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2-フェニル-1,3-チアゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩 (155 mg, 収率57%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.20-2.29 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.04 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.26 (4H, s), 7.53-7.55 (3H, m), 7.95-7.98 (2H, m), 8.35 (1H, s), 8.36 (3H, brs), 9.85 (1H, brs).

20

【 0 2 4 9 】

実施例 3 6 9 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) とピラジン-2-カルボニルクロリド (107 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩 (157 mg, 収率63%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.28 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.85 (2H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.46 (3H, brs), 8.70 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.08 (1H, s), 10.48 (1H, brs).

30

実施例 3 7 0 4-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセチル)オキシメチル]安息香酸 二塩酸塩

1) {[5-(シアノメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (16 g, 37 mmol) に6規定塩酸 (200 mL) を加え、90 で24時間攪拌した。反応液をテトラヒドロフラン-トルエン (1:2) 混合溶媒で洗浄した後、減圧下濃縮した。残留物を水に溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした。得られたアルカリ性溶液を酢酸エチルで洗浄した後、減圧下濃縮した。残留物にテトラヒドロフラン (100 mL) と水 (50 mL) とを加えて激しく攪拌し、二炭酸ジ-tert-ブチル (8.5 mL, 37 mmol) を滴下して加え、室温で17時間攪拌した。反応液に1規定塩酸を加えて水層を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をヘキサン-酢酸エチルから結晶化させて、[5-{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸 (13 g, 収率80%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.09 (9H, s), 1.39 (9H, s), 2.43 (3H, s), 2.82 (3H, d, J = 20 Hz), 3.34 (2H, brs), 3.43 (2H, brs), 4.05-4.25 (2H, m), 4.35-4.50 (1H, m), 6.97 (2H, dd, J = 7.5, 24 Hz), 7.26 (2H, dd, J = 7.5, 29 Hz).

50

2) 5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(0.50 g, 1.1 mmol)と、トリエチルアミン(0.17 mL, 1.3 mmol)、およびテトラヒドロフラン(20 mL)からなる混合物を氷冷し、これに2,4,6-トリクロロ安息香酸クロリド(0.31 g, 1.3 mmol)のテトラヒドロフラン(2 mL)溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温で14時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、得られた溶液に4-(ヒドロキシメチル)安息香酸2-オキソ-2-フェニルエチル(0.37 g, 1.4 mmol)と4-ジメチルアミノピリジン(0.17 g, 1.4 mmol)を加えて室温で30分間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水とに分液した。有機層を0.1Mクエン酸水溶液と、飽和重曹水、および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、4-[[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸2-オキソ-2-フェニルエチル(0.63 g, 収率80%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.84 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.08 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.59 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45-7.55 (2H, m), 7.60-7.70 (1H, m), 7.95-8.00 (2H, m), 8.11 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

3) 4-[[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸2-オキソ-2-フェニルエチル(0.61 g, 0.88 mmol)を酢酸エチル(2 mL)に溶解し、得られた溶液に水(2 mL)と、酢酸(5 mL)、および亜鉛粉末(0.42 g, 6.4 mmol)を順次添加した。得られた混合物を55℃で24時間撹拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮して得られた残留物を酢酸エチルと水とに分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、更にヘキサン-酢酸エチルから再結晶して4-[[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸(0.29 g, 収率48%)を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.36 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.88 (2H, s), 3.43 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.15-4.25 (1H, m), 5.11 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.07 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

4) 4-[[5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸(0.25 g, 0.44 mmol)から、実施例 2 7 6 - 3)と同様の方法により、4-[[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]アセチル}オキシ]メチル]安息香酸二塩酸塩(0.22 g, 収率92.4%)を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.01 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.73 (3H, brs), 3.00-3.30 (2H, m), 3.57 (2H, brs), 3.82 (2H, brs), 5.11 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.19 (3H, brs).

【 0 2 5 0 】

実施例 3 7 1 2-[[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシ]メチル]フラン-3-カルボン酸二塩酸塩

1) 5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(0.50 g, 1.22 mmol)と2-(プロモメチル)フラン-3-カルボン酸メチル(266 mg, 1.22 mmol)から実施例 1 6 9 - 1)と同様の方法により、5-[[tert-ブトキシカルボニル]アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[3-(メトキシカルボニル)-2-フリル]メチル(320 mg, 収率47%)を無色油状物として得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.77 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.82 (3H, s), 4.09-4.13 (2H, m), 4.19 (1H, brs), 5.27 (2H, s), 6.68 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.00 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸[3-(メトキシカルボニル)-2-フリル]メチル (320 mg, 0.581 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、2-[[{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フラン-3-カルボン酸 (310 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.22 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.80 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 4.09-4.16 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 5.27 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.02 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 1.9$ Hz).

3) 2-[[{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フラン-3-カルボン酸 (310 mg, 0.577 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[[{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フラン-3-カルボン酸 二塩酸塩 (241 mg, 収率81%) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, brs), 2.90 (2H, brs), 3.80 (2H, d, $J = 5.1$ Hz), 5.26 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 8.32 (3H, brs).

実施例 3 7 2 4-[[{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]-3-ニトロ安息香酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.91 g, 4.63 mmol) と4-(ヒドロキシメチル)-3-ニトロ安息香酸メチル (978 mg, 4.63 mmol) から実施例 2 4 7 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)-2-ニトロベンジル (1.91 g, 収率63%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.98 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.10-4.17 (2H, m), 4.23 (1H, brs), 5.41 (2H, s), 7.03-7.09 (3H, m), 7.13 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.08 (1H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 8.68 (1H, d, $J = 1.5$ Hz).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸4-(メトキシカルボニル)-2-ニトロベンジル (0.33 g, 0.545 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-[[{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]-3-ニトロ安息香酸 (300 mg, 収率93%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.99 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.34 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.83 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.10-4.18 (2H, m), 4.26 (1H, brs), 5.42 (2H, s), 7.02-7.20 (5H, m), 8.12-8.16 (1H, m), 8.73 (1H, s).

3) 4-[[{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]-3-ニトロ安息香酸 (300 mg, 0.507 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-[[{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]-3-ニトロ安息香酸 二塩酸塩 (247 mg, 収率86%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.16-2.25 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.60 (3H, brs), 2.94-3.00 (2H, m), 3.81 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 5.42 (2H, s), 7.17 (4H, s), 7.24 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.13 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 8.39 (3H, brs)

10

20

30

40

50

, 8.48 (1H, d, J = 1.7 Hz).

【 0 2 5 1 】

実施例 3 7 3 3-{{5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル
ピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) {{5-(ヒドロキシメチル)-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-
3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル(2.09 g, 5.07 mmol)と3-ヒドロキシ-1-メチル-
1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(863 mg, 5.07 mmol)から実施例 1 8 3 - 1)と同
様の方法により、3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メ
チルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-
カルボン酸エチル(2.34 g, 収率81%)を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (9H, s), 1.26-1.28 (3H, m), 1.37 (9H, s), 2.36 (3H, s),
2.66 (3H, s), 2.86 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.13 (1H, brs), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz),
4.90 (2H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H,
s).

2) 3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-
6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エ
チル(2.34 g, 4.14 mmol)から実施例 9 - 1)と同様の方法により、3-{{5-{{(tert-ブ
トキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリ
ジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(2.22 g, 収率99%)を無
色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.04 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.88
(2H, s), 3.70 (3H, s), 4.09-4.18 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 4.95 (2H, s), 7.08 (2H,
d, J = 7.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.68 (1H, s).

3) 3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-
6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0
.51 g, 0.950 mmol)から実施例 3 0 5 - 3)と同様の方法により、3-{{5-{{(tert-ブ
トキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリ
ジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル(480 mg, 収率91%)
を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.86
(2H, s), 3.68 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.09-4.17 (2H, m), 4.19 (1H, brs), 4.90 (2H,
s), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (1H, s).

4) 3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-
6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メ
チル(480 mg, 0.872 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-{{5-(アミノメ
チル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メ
チル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩(349 mg, 収率76%)を白色固体とし
て得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.05 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.91 (3H, brs), 3.28 (2H, brs),
3.65 (3H, s), 3.66 (3H, s), 3.89 (2H, brs), 4.90 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz),
7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.32 (3H, brs).

実施例 3 7 4 3-{{5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル
ピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩

3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-
ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.29
g, 0.540 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、3-{{5-(アミノメチル)-2-メ
チル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピ
ラゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩(210 mg, 収率76%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.04 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.87 (3H, brs), 3.23 (2H, brs),
3.64 (3H, s), 3.89 (2H, brs), 4.86 (2H, s), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.33 (2H,

10

20

30

40

50

d, J = 7.9 Hz), 8.00 (1H, s), 8.26 (3H, brs).

【 0 2 5 2 】

実施例 3 7 5 3-{{5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩

1) 3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.60 g, 1.12 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、{{5-{{(4-(アミノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル (110 mg, 収率18%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.04 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.11-4.16 (2H, m), 4.97 (2H, s), 5.24 (1H, brs), 6.43 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.69 (1H, s).

2) {{5-{{(4-(アミノカルボニル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル}オキシ)メチル}-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル}メチル}カルバミン酸tert-ブチル (110 mg, 0.205 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{{5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メトキシ}-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド 二塩酸塩 (70.3 mg, 収率67%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.04 (9H, s), 2.38 (3H, s), 2.91 (3H, brs), 3.25 (2H, brs), 3.63 (3H, s), 3.88 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 6.35 (1H, brs), 7.09 (1H, brs), 7.27 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.91 (1H, s), 8.29 (3H, brs).

実施例 3 7 6 {2-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (1.00 g, 2.42 mmol) と[2-(ブromoメチル)フェニル]酢酸エチル (624 mg, 2.42 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ベンジル (980 mg, 収率70%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.51 (2H, s), 4.02-4.09 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 4.19 (1H, brs), 5.02 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.06-7.08 (3H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m).

2) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ベンジル (980 mg, 1.71 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、{2-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 (600 mg, 収率62%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.93 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 2.10-2.21 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.53 (2H, s), 4.05-4.13 (2H, m), 4.29 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.02-7.11 (3H, m), 7.18-7.32 (3H, m).

3) {2-[[{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 (210 mg, 0.374 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、{2-[[{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル}カルボニル}オキシ]メチル]フェニル}酢酸 二塩酸塩 (125 mg, 収率62%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.16-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.88 (2H, brs), 3.47 (2H, s), 3.81 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.98 (1H, d

10

20

30

40

50

, J = 7.5 Hz), 7.13-7.32 (7H, m), 8.27 (3H, brs).

【 0 2 5 3 】

実施例 3 7 7 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンジル 二塩酸塩

1) {2-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルボニル}オキシメチルフェニル}酢酸 (0.39 g, 0.695 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンジル (323 mg, 収率83%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.13-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.47 (2H, s), 4.06-4.13 (2H, m), 4.24 (1H, brs), 5.01 (2H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.06-7.10 (3H, m), 7.19-7.35 (3H, m).

2) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンジル (323 mg, 0.577 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸2-(2-アミノ-2-オキソエチル)ベンジル 二塩酸塩 (209 mg, 収率68%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.93 (2H, brs), 3.32 (2H, s), 3.82 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.14-7.30 (7H, m), 7.51 (1H, brs), 8.35 (3H, brs).

実施例 3 7 8 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}チオフエン-2-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.50 g, 1.25 mmol)と3-ヒドロキシチオフエン-2-カルボン酸メチル (0.20 g, 1.25 mmol) から実施例 2 1 4 - 1) と同様の方法により、3-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}チオフエン-2-カルボン酸メチル (460 mg, 収率8%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.72 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.80 (3H, s), 4.06-4.11 (2H, m), 4.20 (1H, brs), 4.79 (2H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 5.5 Hz).

2) 3-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}チオフエン-2-カルボン酸メチル (158 mg, 0.293 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}チオフエン-2-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (126 mg, 収率84%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.88 (3H, s), 3.11 (2H, brs), 3.71 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.87 (2H, s), 6.86 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.21-7.34 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.36 (3H, brs).

【 0 2 5 4 】

実施例 3 7 9 4-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(0.66 g, 1.66 mmol)と4-ヒドロキシ-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (0.31 g, 1.66 mmol) から実施例 2 1 4 - 1) と同様の方法により、4-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (910 mg, 収率96%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (9H, s), 2.17-2.26 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, d, J = 4.5 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.13 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) 4-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸エチル (910 mg, 1.60 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (750 mg, 収率87%) を無色油状物として得た。

10

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.18-2.30 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.81 (3H, brs), 2.95 (2H, d, J = 7.0 Hz), 4.09-4.15 (2H, m), 4.31 (1H, brs), 5.22 (2H, s), 7.05 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

3) 4-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (530 mg, 0.982 mmol) から実施例 305 - 3) と同様の方法により、4-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (420 mg, 収率77%) を淡黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.79 (3H, s), 4.08 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.21 (1H, brs), 5.14 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz).

4) 4-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル (420 mg, 0.759 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (342 mg, 収率85%) を淡黄色固体として得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.13-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.93 (3H, brs), 3.13 (2H, brs), 3.70 (3H, s), 3.80 (2H, brs), 5.17 (2H, s), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.38 (3H, brs).

実施例 380 4-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 二塩酸塩

4-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 (220 mg, 0.408 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-2-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボン酸 二塩酸塩 (145 mg, 収率69%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.90 (3H, brs), 3.10 (2H, brs), 3.75-3.85 (2H, m), 5.11 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.7 Hz), 8.15-8.42 (3H, m).

【 0 2 5 5 】

実施例 381 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(カルボキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩 (1) {[5-(ヒドロキシメチル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(1.00 g, 2.51 mmol)と1-アセチル-3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (597 mg, 3.01 mmol) から実施例 214 - 1) と同様の方法により、1-アセチル-3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イ

50

ソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.12 g, 収率77%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.39 (9H, s), 2.14-2.27 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.78 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.28 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.49 (1H, s).

2) 1-アセチル-3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (0.86 g, 1.49 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) - メタノール (5 mL) 溶液に飽和重層水 (10 mL) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (798 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz), 0.97 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.24-1.29 (3H, m), 1.40-1.46 (9H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, brs), 2.65-2.78 (5H, m), 3.87-4.04 (2H, m), 4.08-4.35 (5H, m), 4.87 (1H, brs), 6.91-7.01 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.84 (1H, s).

3) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1.09 g, 2.03 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に水素化ナトリウム (60% 油性, 98 mg, 2.44 mmol) を加えて室温で30分間攪拌した。反応液にプロモ酢酸tert-ブチル (0.36 mL, 2.44 mmol) を加えた後、60 °Cで30分間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (960 mg, 収率72%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.39 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.14-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.4 Hz), 4.08 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.17-4.27 (3H, m), 4.52 (2H, s), 4.91 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (1H, s).

4) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-tert-ブトキシ-2-オキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (960 mg, 1.48 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) - メタノール (10 mL) 混合溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 mL) を加えて、1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、0.5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(カルボキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (838 mg, 収率99%) を油状物として得た。該油状物 (107 mg, 0.189 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(カルボキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩 (58.2 mg, 収率59%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.82 (3H, brs), 3.04 (2H, brs), 3.76-3.86 (2H, m), 4.77 (2H, s), 4.86 (2H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 8.27 (3H, brs).
実施例 382 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

10

20

30

40

50

メチル 二塩酸塩

1) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(カルボキシメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (870 mg, 1.48 mmol) から実施例 3 0 5 - 3) と同様の方法により、3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (560 mg, 0.636 mmol) を無色油状物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.15-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.08 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.22 (1H, brs), 4.65 (2H, s), 4.91 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, s).

10

2) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (98.7 mg, 0.166 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (59.8 mg, 収率63%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.74 (3H, brs), 2.94 (2H, brs), 3.67 (3H, s), 3.68 (3H, s), 4.86 (2H, s), 4.91 (2H, s), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.09-8.19 (4H, m).

20

【 0 2 5 6 】

実施例 3 8 3 [3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 二塩酸塩

1) 3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (0.46 g, 0.775 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(1 mL)を加えて室温で30分間攪拌した。反応液を0.5規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去して、[3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 (450 mg, 収率99%) を無色油状物として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.21-2.34 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.02-3.26 (5H, m), 3.76 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 4.62 (2H, s), 4.99-5.11 (2H, m), 7.12 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.68-7.75 (1H, m).

2) [3-{[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 (100 mg, 0.172 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、[3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 二塩酸塩 (42.4 mg, 収率44%) を白色固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.85 (3H, brs), 3.07 (2H, brs), 3.68 (3H, s), 3.75-3.85 (2H, m), 4.78 (2H, s), 4.90 (2H, s), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, s), 8.31 (3H, brs).

実施例 3 8 4 3-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩

50

1) [3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-4-(メトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル]酢酸 (400 mg, 0.689 mmol) から実施例 3 - 1) と同様の方法により、1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (150 mg, 収率37%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.08 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.22 (1H, brs), 4.54 (2H, s), 4.94 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, s).

10

2) 1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-3-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (150 mg, 0.259 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メトキシ}-1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (141 mg, 収率98%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.27 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.86 (3H, brs), 3.09 (2H, brs), 3.67 (3H, s), 3.81 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.58 (2H, s), 4.89 (2H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, s), 8.33 (3H, brs).

20

【 0 2 5 7 】

実施例 3 8 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]テレフタルアミド 二塩酸塩

1) 4-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例 3 - 1) と同様の方法により、{{5-{{4-(アミノカルボニル)ベンゾイル]アミノ}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (248mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.29 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, brs), 4.13 (2H, brs), 4.37 (1H, brs), 5.84 (1H, brs), 6.33 (1H, brs), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (1H, brs), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Hz).

30

2) {{5-{{4-(アミノカルボニル)ベンゾイル]アミノ}-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (248 mg, 0.47 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]テレフタルアミド 二塩酸塩 (233 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.19-2.31 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.85 (2H, brs), 7.25 (4H, s), 7.51 (1H, brs), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.09 (1H, brs), 8.37 (3H, brs), 10.16 (1H, brs).

40

実施例 3 8 6 1-{{5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とイソニペコチン酸エチル (314 mg, 2.0 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、1-{{5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):567

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、1-{{5-(アミ

50

ノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩 (324 mg, 収率69%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.20 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.54-1.59 (2H, m), 2.10-2.28 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.36-2.46 (1H, m), 2.62-2.76 (4H, m), 3.09 (2H, brs), 3.74-3.82 (4H, m), 4.07 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.5 Hz), 8.17 (1H, brs), 8.45 (3H, brs).

【 0 2 5 8 】

実施例 3 8 7 2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩

10

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と2-アミノ-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル (312 mg, 2.0 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、2-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):566

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1,3-オキサゾール-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩 (224 mg, 収率48%) を白色粉末として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.13-2.26 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.06 (2H, brs), 3.82 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.15-7.29 (4H, m), 8.44 (3H, brs), 8.45 (1H, s), 9.32 (1H, brs), 11.14 (1H, brs).

実施例 3 8 8 2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と2-アミノ-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (344 mg, 2.0 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、2-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチルを油状物として得た。

30

EIMS(M+1):582

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩 (282 mg, 収率51%) を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.11-2.30 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.06 (2H, brs), 3.81 (2H, s), 4.24 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.91 (1H, s), 8.42 (3H, s), 8.76 (1H, brs), 11.21 (1H, brs).

【 0 2 5 9 】

実施例 3 8 9 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と4-フェニルピペリジン (322 mg, 2.0 mmol) から、実施例 9 5 - 1) と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチル

50

フェニル)-5-{{(4-フェニルピペリジン-1-イル)カルボニル}アミノ}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸 tert-ブチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):571

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-4-フェニルピペリジン-1-カルボキサミド 二塩酸塩 (240 mg, 収率44%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.54-1.58 (2H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.58-2.75 (5H, m), 3.12 (2H, brs), 3.82 (2H, brs), 3.95-3.99 (2H, m), 7.11-7.37 (9H, m), 8.19 (1H, brs), 8.44 (1H, brs).

実施例390 1-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) とDL-プロリンメチルエステル (286 mg, 2.0 mmol) から、実施例95-1) と同様の方法により、1-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸メチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):539

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3) と同様の方法により、1-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル 二塩酸塩 (400 mg, 収率78%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.80 (3H, brs), 2.04-2.09 (1H, m), 2.11-2.23 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.63 (2H, s), 3.07 (4H, brs), 3.59 (3H, s), 3.86 (2H, brs), 4.11-4.17 (1H, m), 4.11-4.17 (1H, m), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.93 (1H, brs), 8.39 (3H, brs).

【0260】

実施例391 1-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と3-ピペリジンカルボン酸エチルエステル (314 mg, 2.0 mmol) から、実施例95-1) と同様の方法により、1-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸エチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):567

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3) と同様の方法により、1-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピペリジン-3-カルボン酸エチル 二塩酸塩 (256 mg, 収率48%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.19 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.39-1.46 (2H, m), 1.78 (2H, brs), 2.16-2.23 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.57 (2H, s), 3.03 (2H, s), 3.66-3.72 (1H, m), 3.82 (2H, brs), 4.05 (2H, q, J = 6.9 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.11 (1H, brs), 8.29 (3H, brs).

実施例392 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,5H)-ジオン 二塩酸塩

1) 5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と2-ピペリジンカルボン酸エチルエステル (314 mg, 2.0 mmol) から、実施例95-1) と同様の方法により、{[5-(1,3-ジオキソヘキサヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-2(3H)-イル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):553

10

20

30

40

50

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]テトラヒドロイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1,3(2H,5H)-ジオン 二塩酸塩 (282 mg, 収率57%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.20-1.35 (1H, m), 1.36-1.50 (1H, m), 1.59-1.65 (1H, m), 1.79 (1H, brs), 1.99 (1H, brs), 2.22-2.31 (1H, m), 2.32 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-2.74 (1H, m), 2.82 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.72-3.78 (4H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.10-7.27 (2H, m), 8.13 (3H, brs).

【0261】

実施例393 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-10,10a-ジヒドロイミダゾ[1,5-b]イソキノリン-1,3(2H,5H)-ジオン 二塩酸塩

10

1) 5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸エチル (410 mg, 2.0 mmol) から、実施例95-1)と同様の方法により、{[5-(1,3-ジオキソ-1,5,10,10a-テトラヒドロイミダゾ[1,5-b]イソキノリン-2(3H)-イル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチルを油状物として得た。

EIMS(M+1): 569

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-10,10a-ジヒドロイミダゾ[1,5-b]イソキノリン-1,3(2H,5H)-ジオン 二塩酸塩 (368 mg, 収率68%) を白色粉末として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.34 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.34 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.95 (1H, dd, J = 9.9, 17.1 Hz), 3.16 (1H, dd, J = 4.8, 15.6 Hz), 3.78 (2H, m), 4.06 (1H, dd, J = 9.9, 4.8 Hz), 4.08 (1H, d, J = 17.1 Hz), 4.79 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.07-7.31 (8H, m), 8.18 (3H, brs).

実施例394 2-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸メチル 二塩酸塩

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と2-(クロロカルボニル)安息香酸メチル (149 mg, 0.75 mmol) から、実施例223と同様の方法により、2-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸メチル 二塩酸塩 (230 mg, 収率89%) を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.27 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.66 (3H, s), 2.95 (2H, brs), 3.77 (3H, s), 3.79 (2H, brs), 6.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.25 (3H, brs), 10.03 (1H, brs).

【0262】

実施例395 2-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 二塩酸塩

40

1) 2-({[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸メチル (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例36-1)と同様の方法により、2-({[5-{{tert-ブトキシカルボニル}アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 (247 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.92 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.04-2.18 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.82 (2H, brs), 4.09 (3H, brs), 6.17 (1H, brs), 6.91 (1H, brs), 7.09 (2H, brs), 7.25-7.27 (3H, m), 7.37 (1H, brs), 7.88 (1H, brs).

50

2) 2-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 (247 mg, 0.47 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 二塩酸塩 (220 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.26 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.74 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.86 (2H, brs), 6.38 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.41 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.49 (1H, t, J = 6.9 Hz), 7.76 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.35 (3H, brs), 10.02 (1H, brs).

実施例 396 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 二塩酸塩 10

1) 2-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)安息香酸 (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例 3 - 1) と同様の方法により、[5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (221 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.03 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.02 (3H, s), 2.21-2.31 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.30 (1H, brs), 6.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75-7.79 (2H, m). 20

2) [5-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (221 mg, 0.45 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン 二塩酸塩 (213 mg, 収率99%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.19 (3H, s), 2.19-2.32 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.83 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.69 (2H, brs), 7.05 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.85 (4H, brs), 8.03 (3H, brs).

【 0 2 6 3 】

実施例 397 3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩 30

1) 5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と 3-ヒドロキシ安息香酸メチル (304 mg, 2.0 mmol) から、実施例 95 - 1) と同様の方法により、3-([5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]安息香酸メチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):562

2) 前記 1) で得られた油状物から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩 (172 mg, 収率32%) を白色粉末として得た 40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.28 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.02 (2H, s), 3.85 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, s), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.37 (3H, brs), 9.75 (1H, brs).

実施例 398 4-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩

1) 5-([tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸 (412 mg, 1.0 mmol) と 4-ヒドロキシ安息香酸メチル (304 mg, 2.0 mmol) から、実施例 95 - 1) と同様の方法により、4-([5-([tert-ブトキシカル 50

ボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]安息香酸メチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):562

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3)と同様の方法により、4-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)オキシ]安息香酸メチル 二塩酸塩(182 mg, 収率34%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.14-2.29 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.93 (2H, brs), 3.84 (2H, s), 3.85 (3H, s), 7.00 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (2H, t, J = 8.7 Hz), 8.29 (3H, brs), 9.71 (1H, brs).

10

【0264】

実施例399 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸メチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(412 mg, 1.0 mmol)とメタノール(62 mg, 2.0 mmol)から、実施例95-1)と同様の方法により、5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸メチルを油状物として得た。

EIMS(M+1):443

20

2) 前記1) で得られた油状物から、実施例2-3)と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]カルバミン酸メチル 二塩酸塩(330 mg, 収率80%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.18 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.11 (2H, s), 3.48 (3H, s), 3.82 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.44 (3H, brs), 9.03 (1H, brs).

実施例400 {3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸エチル 二塩酸塩

1) 5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸(412 mg, 1.0 mmol)と2,2'-イミノ二酢酸ジエチル(380 mg, 2.0 mmol)から、実施例95-1)と同様の方法により、2,2'-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)イミノ]二酢酸ジエチルを白色結晶(260 mg, 収率43%)として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.24 (6H, t, J = 6.9 Hz), 1.38 (9H, s), 2.09-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.87 (4H, s), 4.12 (4H, q, J = 6.9 Hz), 4.23 (1H, brs), 6.33 (1H, brs), 7.04 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz).

2) 2,2'-[(5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)イミノ]二酢酸ジエチル(260 mg, 0.43 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、{3-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-2,4-ジオキソイミダゾリジン-1-イル}酢酸エチル 二塩酸塩(240 mg, 収率98%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.19 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.22-2.35 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.86 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.74-3.80 (3H, m), 4.02-4.17 (5H, m), 7.04-7.11 (2H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 8.25 (3H, brs).

【0265】

実施例401 6-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸エチル 二塩酸塩

{5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カル

50

バミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と6-(クロロカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸エチル (149 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸エチル 二塩酸塩 (230 mg, 収率89%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.11-2.28 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.05 (2H, brs), 3.84 (2H, brs), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.21-8.31 (3H, m), 8.38 (3H, brs), 9.90 (1H, brs).

実施例 4 0 2 6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 二塩酸塩 10

1) 6-({[5-({(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸エチル (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例 3 6 - 1) と同様の方法により、6-({[5-({(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 (247 mg, 収率98%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.14-2.26 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.84 (2H, brs), 4.15 (2H, s), 4.42 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.99 (1H, brs), 8.21-8.31 (2H, m), 9.36 (1H, brs).

2) 6-({[5-({(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 (247 mg, 0.47 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、6-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 二塩酸塩 (221 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.29 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.04 (2H, brs), 3.85 (2H, brs), 7.19 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.17-8.26 (3H, m), 8.37 (3H, brs), 10.67 (1H, brs).

【 0 2 6 6 】

実施例 4 0 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2,6-ジカルボキサミド 二塩酸塩

1) 6-({[5-({(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 (260 mg, 0.48 mmol) から、実施例 3 - 1) と同様の方法により、{[5-({[6-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (221 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.39 (9H, s), 2.18-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.79 (2H, d, J = 7.5 Hz), 4.15 (2H, brs), 4.29 (1H, brs), 5.53 (1H, brs), 6.75 (1H, brs), 7.07 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, t, J = 7.8 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 1.2, 7.8 Hz), 8.31 (1H, dd, J = 1.2, 7.8 Hz), 8.74 (1H, s).

2) {[5-({[6-(アミノカルボニル)ピリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (221 mg, 0.45 mmol) から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]ピリジン-2,6-ジカルボキサミド 二塩酸塩 (206 mg, 収率94%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.3 Hz), 2.12-2.28 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.07 (2H, brs), 3.86 (2H, brs), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28 (2H

10

20

30

40

50

, d, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, s), 8.08-8.20 (3H, m), 8.43 (3H, brs), 8.80 (1H, s), 10.77 (1H, brs).

実施例 4 0 4 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1-ベンジル-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩
 {[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 1-ベンジル-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボニルクロリド (188 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1-ベンジル-4-メトキシ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (230 mg, 収率81%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.26 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.91 (2H, brs), 3.67 (3H, s), 3.81 (2H, brs), 5.15 (2H, s), 7.16-7.39 (9H, m), 8.11 (1H, s), 8.21 (3H, brs).

【 0 2 6 7 】

実施例 4 0 5 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩
 {[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (192 mg, 0.5 mmol) と 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボニルクロリド (118 mg, 0.75 mmol) から、実施例 2 2 3 と同様の方法により、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 二塩酸塩 (235 mg, 収率97%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.18-2.25 (1H, m), 2.32 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.53 (2H, brs), 3.73 (3H, s), 3.82 (2H, brs), 6.38 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz), 8.31 (3H, s), 9.58 (1H, brs).

実施例 4 0 6 [5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸 二塩酸塩

[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(0.63 g, 1.43 mmol)から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸 二塩酸塩(0.56 g, 収率94%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.73 (3H, brs), 3.19 (2H, brs), 3.35-3.45 (2H, m), 3.75-3.90 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.16 (3H, brs).

【 0 2 6 8 】

実施例 4 0 7 [5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(0.63 g, 1.43 mmol)から、実施例 1 7 6 - 1) と同様の方法により、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル(0.091 g, 収率28%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.83 (2H, s), 3.39 (2H, s), 4.09 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.10-4.25 (1H, m), 4.76 (2H, s), 6.94 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル(0.090 g, 0.16 mmol)から、実施例 2 - 3) と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]酢酸(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル 二塩酸塩(0.085 g, 収率99%)を淡黄色粉末として得

10

20

30

40

50

た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.01 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.38 (3H, s), 2.71 (3H, brs), 3.13 (2H, brs), 3.52 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.92 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.5$ Hz), 8.15 (3H, brs).

実施例 408 5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル

1) 4-メトキシ酢酸メチル(5.85 g, 40 mmol) と、酢酸アンモニウム(15.4 g, 200 mmol)、酢酸(2.3 mL, 40 mmol)、およびトルエン(100 mL)からなる混合物をDean-Starkトラップを用いて、10時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去して、3-アミノ-4-メトキシブタ-2-エン酸メチルを粗生成物(5.8 g)として得た。該粗生成物(5.8 g)と、5-メチル-3-オキソヘキサンニトリル(5.7 g, 純度87.5%, 40 mmol)、およびp-トルアルデヒド(4.8 g, 40 mmol)から、実施例 1 - 2) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.8 g, 収率55%)を淡黄色粉末として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, dd, $J = 6.6, 12.8$ Hz), 1.80-2.00 (1H, m), 2.20-2.40 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.57 (3H, s), 4.56 (1H, s), 4.64 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 16.4$ Hz), 7.05-7.15 (5H, m).

2) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルフェニル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸メチル(7.7 g, 22 mmol)から、実施例 23 - 3) と同様の方法により、5-シアノ-6-イソブチル-2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(7.5 g, 収率99%)を白色粉末として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.00 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.35 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.97 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.37 (3H, s), 3.59 (3H, s), 4.71 (2H, s), 7.15-7.35 (4H, m).

3) 5-シアノ-6-イソブチル-2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(7.4 g, 21 mmol)から、実施例 1 - 4) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-(メトキシメチル)-4-(4-メチルフェニル)ニコチン酸メチル(7.1 g, 収率93%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.97 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.22 (2H, brs), 2.15-2.30 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.82 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 3.36 (3H, s), 3.49 (3H, s), 3.67 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

30

【0269】

実施例 409 {6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル}メチル(600 mg, 1.2 mmol)と2-メルカプトピリジン(145 mg, 1.3 mmol)から、実施例 33 - 1) と同様の方法により({6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル(480 mg, 収率78%)を粉末として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.83 (2H, s), 4.08 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 4.14 (2H, s), 4.19 (1H, s), 6.91-6.95 (1H, m), 7.03-7.06 (3H, m), 7.17 (2H, d, $J=7.91$ Hz), 7.39-7.45 (1H, m), 8.31 (1H, d, $J=4.1$ Hz).

2) ({6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル(200 mg, 0.395 mmol)から実施例 2 - 3) と同様の方法により、{6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 三塩酸塩(167 mg, 収率82%)を粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.03 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.28 (2H, s), 3.8

50

3 (2H, d, J=4.7 Hz), 4.19 (2H, s), 7.11-7.16 (1H, m), 7.23-7.33 (5H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 8.31 (3H, brs), 8.33-8.34 (1H, m).

実施例 4 1 0 {6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(600 mg, 1.2 mmol)と3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール(131 mg, 1.3 mmol)から、実施例 3 3 - 1)と同様の方法により({6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル(455 mg, 収率2%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.83 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.12 (2H, s), 4.22 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=7.7 Hz), 7.20 (2H, d, J=7.7 Hz), 8.02 (1H, s).

2) ({6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル(200 mg, 0.403 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、{6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 二塩酸塩(160 mg, 収率85%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.02 (9H, s), 2.39 (3H, s), 2.86 (3H, s), 3.21 (2H, s), 3.81 (2H, d, J=4.1 Hz), 4.08 (2H, s), 7.24 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.35 (2H, m, J=8.0 Hz), 8.23 (3H, brs), 8.45 (1H, s).

【 0 2 7 0 】

実施例 4 1 1 [5-[(1H-イミダゾール-2-イルチオ)メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルアミン 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(500 mg, 1.0 mmol)と2-メルカプトイミダゾール(110 mg, 1.1 mmol)から、実施例 3 3 - 1)と同様の方法により{[5-[(1H-イミダゾール-2-イルチオ)メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(373 mg, 収率75%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.41 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.82 (2H, s), 3.94 (2H, s), 4.06 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.20 (1H, s), 6.94 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.06 (1H, brs), 7.23 (2H, d, J=7.9 Hz).

2) {[5-[(1H-イミダゾール-2-イルチオ)メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(200 mg, 0.404 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、[5-[(1H-イミダゾール-2-イルチオ)メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルアミン 三塩酸塩(160 mg, 収率79%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.01 (9H, s), 2.40 (3H, s), 2.67 (3H, s), 3.07 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.17 (2H, s), 7.18 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.70 (2H, s), 8.26 (3H, brs).

実施例 4 1 2 {6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリミジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(500 mg, 1.0 mmol)と2-メルカプトピリミジン(123 mg, 1.1 mmol)から、実施例 3 3 - 1)と同様の方法により({6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリミジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチル)カルバミン酸tert-ブチル(380 mg, 収率77%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.83 (2H, s), 4.08 (2H, d, J=4.9 Hz), 4.14 (2H, s), 4.19 (1H, brs), 6.92 (1H, t, J=4.

10

20

30

40

50

9 Hz), 7.06 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.18 (2H, d, J=7.8 Hz), 8.43 (2H, d, J=4.9 Hz).

2) {6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリミジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルカルバミン酸tert-ブチル(200 mg, 0.395 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、{6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチル-5-[(ピリミジン-2-イルチオ)メチル]ピリジン-3-イル}メチルアミン 三塩酸塩(180 mg, 収率88%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.02 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.85 (3H, s), 3.17 (2H, brs), 3.80 (2H, s), 4.18 (2H, s), 7.21-7.13 (5H, m), 8.22 (3H, brs), 8.57 (2H, d, J=4.9 Hz).

【0271】

実施例413 [5-[(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルアミン 三塩酸塩

1) メタンスルホン酸[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(500 mg, 1.0 mmol)と5-メトキシ-2-ベンズイミダゾールチオール(198 mg, 1.1 mmol)から、実施例33-1)と同様の方法により{[5-[(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(530 mg, 収率92%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.83 (2H, s), 3.82 (3H, s), 4.07 (2H, d, J=5.1 Hz), 4.22 (2H, s), 4.25 (1H, s), 6.77-6.84 (2H, m), 7.01 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.14-7.16 (3H, m), 7.49 (1H, d, J=8.9 Hz).

2) {[5-[(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル(200 mg, 0.365 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、[5-[(5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)チオ]メチル]-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-2-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチルアミン 三塩酸塩(194 mg, 収率91%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.02 (9H, s), 2.30 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.12 (2H, brs), 3.77 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.37 (2H, s), 6.94-7.02 (2H, m), 7.20-7.27 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.23 (3H, brs).

実施例414 3-{[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) メタンスルホン酸 [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メチル(1.4g, 2.85 mmol)と3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(426 mg, 3.0 mmol)から、実施例33-1)と同様の方法により3-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(800 mg, 収率52%)を粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.02 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.86 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.13 (2H, d, J=4.5 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.84 (2H, s), 6.13 (1H, s), 7.04 (2H, d, J=7.8 Hz), 7.16 (2H, d, J=7.8 Hz), 9.89 (1H, brs).

2) 3-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル(200 mg, 0.373 mmol)から実施例2-3)と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル 二塩酸塩(142 mg, 収率75%)を粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.23 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 3.87 (2H, brs), 4.83 (2H, s), 6.17 (1H, s), 7.25 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.33 (1H, d, J=7.9 Hz), 8.29 (3H, brs).

【0272】

実施例415 3-{[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチル

ピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 二塩酸塩

1) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸メチル (1.16 g, 2.16 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (914 mg, 収率81%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (9H, s), 1.34 (9H, s), 2.32 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.69 (2H, s), 3.87 (2H, d, J=3.2 Hz), 4.73 (2H, s), 6.06 (1H, s), 6.83 (1H, t, J=4.1 Hz), 7.13-7.21 (4H, m), 12.91 (1H, s).

2) 3-{[5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (200 mg, 0.383 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、3-{[5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]メトキシ}-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 二塩酸塩 (180 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.03 (9H, s), 2.37 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.80 (2H, s), 6.09 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J=7.9 Hz), 8.16 (3H, brs).

実施例 4 1 6 5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル 二塩酸塩

1) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 (7.8 g, 18.3 mmol) から実施例 1 6 9 - 1) と同様の方法により、5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 4-(メトキシカルボニル)ベンジル (7.36 g, 収率70%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.36 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.87 (2H, s), 3.93 (3H, s), 4.17 (2H, s), 4.98 (2H, s), 7.02 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.09 (2H, d, J=8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J=7.9 Hz), 7.93 (2H, d, J=8.2 Hz).

2) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 4-(メトキシカルボニル)ベンジル (200 mg, 0.348 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸4-(メトキシカルボニル)ベンジル 二塩酸塩 (181 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (9H, s), 2.33 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.86 (3H, s), 5.07 (2H, s), 7.12-7.21 (6H, m), 7.87 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.13 (3H, brs).

【 0 2 7 3 】

実施例 4 1 7 4-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 二塩酸塩

1) 5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルニコチン酸 4-(メトキシカルボニル)ベンジル (2.0 g, 3.48 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-([5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 (1.68 g, 収率86%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (9H, s), 1.37 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.89 (2H, s), 4.16-4.20 (3H, m), 5.01 (2H, s), 7.02-7.13 (6H, m), 7.99 (2H, d, J=8.3 Hz).

2) 4-([5-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 (200 mg, 0.357 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-([5-(アミノメチル)-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)-6-ネオペンチルピリジン-3-イル]カルボニル)オキシ]メチル]安息香酸 二塩酸塩 (181 mg, 収率95%) を白色粉末として得た。

10

20

30

40

50

香酸 二塩酸塩 (150 mg, 収率79%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (9H, s), 2.34 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.90 (2H, s), 3.84 (2H, d, J=5.7 Hz), 5.06 (2H, s), 7.10-7.18 (6H, m), 7.85 (2H, d, J=8.3 Hz), 8.11 (3H, brs).

実施例 4 1 8 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-(トリフルオロメチル)ベンジル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (300 mg, 0.703 mmol)と1-(プロモメチル)-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (250 mg, 1.05 mmol)から実施例 1 6 9 - 1)と同様の方法により、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-(トリフルオロメチル)ベンジル (350 mg, 収率85%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.37 (9H, s), 2.11-2.29 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 6.6 Hz), 3.42 (2H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-(トリフルオロメチル)ベンジル (330 mg, 0.564 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-(トリフルオロメチル)ベンジル 二塩酸塩 (283 mg, 収率66%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.09-2.25 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.77 (2H, d, J = 5.1 Hz), 5.14 (2H, s), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.35 (3H, brs).

【 0 2 7 4 】

実施例 4 1 9 [5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-フルオロベンジル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (300 mg, 0.703 mmol)と1-(プロモメチル)-4-フルオロベンゼン (198 mg, 1.05 mmol)から実施例 1 6 9 - 1)と同様の方法により、[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-フルオロベンジル (325 mg, 収率86%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.11-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.38 (2H, s), 4.02 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.20 (1H, brs), 5.00 (2H, s), 6.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.88-7.07 (2H, m), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.15-7.25 (2H, m).

2) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-フルオロベンジル (300 mg, 0.561 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸4-フルオロベンジル 二塩酸塩 (234 mg, 収率82%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.26 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.84 (3H, s), 3.26 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.79 (2H, d, J = 4.5 Hz), 5.03 (2H, s), 7.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17-7.39 (6H, m), 8.57 (3H, brs).

実施例 4 2 0 {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (300 mg, 0.703 mmol)とピロリジン (440 mg, 2.11 mmol)から実施例 3 1 1 - 1)と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチル

10

20

30

40

50

ルフェニル)-5-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (120 mg, 収率36%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 2.12-2.25 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.4 Hz), 2.86-2.97 (4H, m), 3.28 (2H, s), 3.36 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.03 (2H, d, J = 4.7 Hz), 4.20 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) {[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (100 mg, 0.208 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、{[2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)ピリジン-3-イル]メチル}アミン 二塩酸塩 (62.4 mg, 収率66%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.26 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.80 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.12-3.29 (4H, m), 3.42 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.43 (3H, brs).

【 0 2 7 5 】

実施例 4 2 1 1- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩

1) [5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol) とピペリジン-4-カルボン酸エチル (553 mg, 3.52 mmol) から実施例 3 1 1 - 1) と同様の方法により、1- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル (330 mg, 収率50%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.27 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.37 (9H, s), 1.54 (1H, dd, J = 13.2, 9.8 Hz), 1.64-1.75 (1H, m), 1.87 (1H, dd, J = 13.2, 2.6 Hz), 2.12-2.27 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.74 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.81-3.01 (3H, m), 3.30 (2H, s), 3.49-3.60 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.20 (1H, brs), 6.98 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz).

2) 1- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル (20 mg, 0.0354 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、1- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩 (8.2 mg, 収率43%)を白色粉末として得た。

EIMS(M+1) : 466.

実施例 4 2 2 1- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸 二塩酸塩

1) 1- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸エチル (290 mg, 0.513 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、1- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸 (240 mg, 収率87%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.01 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.37 (9H, s), 1.48-1.62 (1H, m), 1.73 (1H, d, J = 11.1 Hz), 1.89 (1H, d, J = 10.6 Hz), 2.14-2.29 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.74 (3H, s), 2.77-3.00 (2H, m), 3.06 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.42 (2H, s), 3.53 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.10 (2H, d, J = 5.09 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.26 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.65 (1H, s), 7.01 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.5 Hz).

2) 1- {[5- {[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸 (230 mg, 0.428 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、1- {[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}ピペリジン-4-カルボン酸 二

10

20

30

40

50

塩酸塩 (220 mg, 収率100%) を白色粉末として得た。

EIMS(M+1):438

【0276】

実施例 4 2 3 N-2-アダマンチル-2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (300 mg, 0.703 mmol) と 2-アダマンタンアミン (396 mg, 2.11 mmol) から実施例 3 1 1 - 1) と同様の方法により、{[5-[2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (50 mg, 収率13%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.95 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 1.53-1.63 (2H, m), 1.67-1.84 (9H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.30 (2H, s), 3.97 (2H, d, J = 8.1 Hz), 4.06 (2H, d, J = 5.09 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.22 (1H, s), 5.45 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.96 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

2) {[5-[2-(2-アダマンチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸tert-ブチル (48 mg, 0.0857 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、N-2-アダマンチル-2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセトアミド 二塩酸塩 (45.1 mg, 収率100%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.47 (2H, d, J = 12.1 Hz), 1.63-1.94 (12H, m), 2.08-2.26 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.80 (3H, s), 3.22 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.44 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.49 (3H, brs).

実施例 4 2 4 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-(2-チエニルメチル)アセトアミド 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol) と チオフェン-2-メチルアミン (133 mg, 1.17 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解して、氷冷下にシアノホスホン酸ジエチル (286 mg, 1.75 mmol) を添加した。得られた反応液を室温で16時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{2-オキソ-2-[(2-チエニルメチル)アミノ]エチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (493 mg, 収率 81 %) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.11-2.27 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.30 (2H, s), 4.03 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.51 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.85-7.00 (4H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 5.1, 1.1 Hz).

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{2-オキソ-2-[(2-チエニルメチル)アミノ]エチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (480 mg, 0.92 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-(2-チエニルメチル)アセトアミド 二塩酸塩 (300 mg, 収率66%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.33 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.59 (2H, s), 3.28 (2H, s), 3.76 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 5.0, 3.5 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 8.04 (3H, brs).

【0277】

実施例 4 2 5 2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリ

ジン-3-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド 三塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol)と3-(アミノメチル)ピリジン (133 mg, 1.17 mmol)から実施例 4 2 4 - 1)と同様の方法により、[(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{2-オキソ-2-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]エチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (394 mg, 収率65%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 2.14-2.29 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.02 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.35 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.47 (1H, s), 6.88 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 4.7, 1.3 Hz).

10

2) [(2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)-5-{2-オキソ-2-[(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]エチル}ピリジン-3-イル)メチル]カルバミン酸tert-ブチル (380 mg, 0.74 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、2-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N-(ピリジン-3-イルメチル)アセトアミド 三塩酸塩(380 mg, 収率98%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.24 (1H, m), 2.40 (3H, s), 2.78 (3H, s), 3.20 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.43 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.0, 5.6 Hz), 8.28 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.48 (3H, brs), 8.70-8.77 (1H, m), 8.80-8.85 (1H, m).

20

実施例 4 2 6 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸メチル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol)と4-アミノチオフェン-3-カルボン酸メチル (184 mg, 1.17 mmol)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロミウム ヘキサフルオロホスフェート (HATU, 1.0 g, 1.75 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)に溶解して室温で24時間攪拌した。反応溶液を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸メチル (440 mg, 収率66%)を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.40 (9H, s), 2.24-2.33 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.52 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.06 (2H, d, J = 4.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 7.02 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.95-7.98 (1H, m), 7.98-8.02 (1H, m).

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸メチル (262 mg, 0.46 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸メチル 二塩酸塩(161 mg, 収率65%)を白色粉末として得た。

40

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.48 (3H, s), 2.80 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.76-3.86 (5H, m), 7.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.32 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.26-8.45 (3H brs), 9.69 (s, 1H).

【 0 2 7 8 】

実施例 4 2 7 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸 二塩酸塩

50

1) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸メチル (280 mg, 0.495 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸 (183 mg, 収率67%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.40 (9H, s), 2.11-2.24 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.78 (2H, s), 3.49 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.20 (1H, br s), 6.98-7.25 (4H, m), 7.85-8.05 (2H, m).

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸 (170 mg, 0.428 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)チオフェン-3-カルボン酸 二塩酸塩 (143 mg, 収率64%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.11-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.79 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.29 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.33-8.44 (3H, s), 9.89 (1H, s).

実施例 4 2 8 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル 二塩酸塩

1) [5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol) と 4-アミノ安息香酸メチル (177 mg, 1.17 mmol) から実施例 4 2 6 - 1) と同様の方法により、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル (442 mg, 収率67%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (9H, s), 2.15-2.28 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.77 (2H, d, J = 7.4 Hz), 3.47 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.06 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.20 (1H, brs), 7.01 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.7 Hz).

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル (154 mg, 0.275 mmol) から実施例 2 - 3) と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル 二塩酸塩 (142 mg, 収率97%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.10-2.30 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.71 (2H, s), 3.01 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.82 (3H, s), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.15 (3H, brs).

【 0 2 7 9 】

実施例 4 2 9 4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸 二塩酸塩

1) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸メチル (280 mg, 0.500 mmol) から実施例 9 - 1) と同様の方法により、4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸 (275 mg, 収率100%) を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.99 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.37 (9H, s), 2.12-2.27 (1H, m), 2.35 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.19 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.15 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.20 (1H, brs), 7.10 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.68 (2H, d, J = 8.5 Hz).

10

20

30

40

50

2) 4-({[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸(270 mg, 0.495 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、4-({[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)安息香酸 二塩酸塩(235 mg, 収率 92%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.80 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.35 (3H, brs).

実施例 430 2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩

1) 2-({(ベンジルオキシ)カルボニル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (3.5 g, 10.9 mmol)を30%臭化水素 酢酸溶液 (50 mL)に溶解して、室温で2時間攪拌した。白色沈殿をろ取り、飽和重曹水に溶解した。得られた溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。不溶物をろ過して除き、ろ液を減圧下濃縮して、2-(アミノメチル)-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル(793 mg, 収率 40%)を油状物として得た。該油状物(793 mg)と[5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (454 mg, 1.07 mmol)から実施例 424 - 1)と同様の方法により、2-([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (649 mg, 収率100%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.97 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35-1.47 (12H, m), 2.13-2.28 (1H, m), 2.36 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.75 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.34 (2H, s), 4.03 (2H, d, J = 5.3 Hz), 4.20 (1H, brs), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.66 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.93 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, s).

2) 2-([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (178 mg, 0.299 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル 二塩酸塩(138 mg, 収率81%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.98 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.10-2.23 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.77 (2H, s), 3.14 (2H, s), 3.41 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.31 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.51 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.36 (3H, brs), 8.91 (1H, s).

【 0 2 8 0 】

実施例 431 2-([5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩

1) 2-([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸エチル (460 mg, 0.773 mmol)を実施例 9 - 1)と同様の方法により、2-([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(438 mg, 収率100%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.93 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.34 (9H, s), 2.09-2.26 (1H, m), 2.34 (3H, s), 2.40 (2H, s), 2.48 (3H, s), 3.24 (2H, s), 3.80 (2H, s), 4.20 (1H, brs), 4.48 (2H, d, J = 5.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 7.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.0 Hz), 8.39 (1H, s).

2) 2-([5-{{(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}メチル}-6-イソブチル-2-メチル-4-(4

10

20

30

40

50

-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸(270 mg, 0.495 mmol)から実施例 2 - 3)と同様の方法により、2-[(5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}アミノ)メチル]-1,3-チアゾール-4-カルボン酸 二塩酸塩(235 mg, 収率91%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 1.00 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.28 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.80 (2H, s), 3.15 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.9 Hz), 8.35 (3H, brs).

実施例 4 3 2 メチル 1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}プロリナート 二塩酸塩 10

1) [5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]酢酸 (500 mg, 1.17 mmol)とメチルプロリン 塩酸塩 (194 mg, 1.17 mmol) から実施例 4 2 6 - 1)と同様の方法により、メチル 1-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}プロリナート (456 mg, 収率72%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.98 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.37 (9H, s), 1.84-2.00 (3H, m), 2.05 (3H, s), 2.08-2.24 (2H, m), 2.75 (3H, s), 3.15-3.26 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.71 (3H, s), 4.11-4.21 (3H, m), 4.31-4.55 (2H, m), 7.02-7.15 (2H, m), 7.28-7.41 (2H, m). 20

2) メチル 1-{[5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル]-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}プロリナート (456 mg, 0.848 mmol) から実施例 2 - 3)と同様の方法により、メチル 1-{[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]アセチル}プロリナート 二塩酸塩(277.5 mg, 収率64%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.97 (6H, d, J = 6.4 Hz), 1.76-1.91 (3H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.65 (3H, s), 2.96 (2H, s), 3.17 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.42 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.19-4.32 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.4 Hz), 8.10 (3H, s).

実施例 4 3 3 N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ベンズアミド 二塩酸塩 30

{[5-アミノ-2-イソブチル-6-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]メチル}カルバミン酸 tert-ブチル (383 mg, 1.0 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に3-シアノベンゾイルクロリド (245 mg, 1.5 mmol) を加えた後、トリエチルアミン (280 μL, 2.0 mmol) を加えて18時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。該油状物のエタノール(5 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(420 mg, 4.0 mmol)とヒドロキシルアミン 塩酸塩(192 mg, 3.0 mmol)を加え80 °Cで15時間攪拌した。反応液に蒸留水(10 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して油状物を得た。該油状物のテトラヒドロフラン(3 mL)溶液に、N,N'-カルボニルジイミダゾール (324 mg, 2.0 mmol) を加え65 °Cで2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して油状物を得た。得られた油状物の酢酸エチル(2 mL)溶液に、4規定塩化水素 - 酢酸エチル溶液(2 mL)を加え室温で3時間攪拌した。減圧下溶媒を留去して得られた残留物をヘキサンから結晶化し、N-[5-(アミノメチル)-6-イソブチル-2-メチル-4-(4-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-3-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル) 40 50

)ベンズアミド 二塩酸塩(115 mg, 収率21%)を白色粉末として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 0.99 (6H, d, J = 6.6 Hz), 2.21-2.29 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.96 (2H, s), 3.82 (2H, s), 7.21 (4H, s), 7.62 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.25 (3H, brs), 10.13 (1H, brs), 13.12 (1H, brs).

【0281】

実験例1

ラット血漿中のジペプチジルペプチダーゼIV阻害活性の測定

反応はレイモンド(Raymond)らの方法(ダイアビーズ(Diabetes), 47巻, 1253-1258頁, 1998年)に準じて96穴平底プレートを用いて30℃で実施した。水69μL、1Mトリス-塩酸緩衝液(pH7.5)10μL、1mM Gly-Pro-p-NA水溶液100μLに、試験化合物のN,N-ジメチルホルムアミド溶液1μLを添加し、混合溶液を調製した。次いでSDラット血液より常法で調製した血漿20μLを上記混合溶液に加え、30℃で酵素反応を開始した。0時間および1時間後の吸光度をマイクロプレートリーダーを用いて波長405nmで測定しその増加(OD_s)を求めた。同時に、試験化合物を含まない反応液における吸光度の増加(OD_c)、試験化合物および酵素を含まない反応液における吸光度の増加(OD_b)を求め、ジペプチジルペプチダーゼIV酵素活性の阻害率を計算式:

$$\{1 - [(OD_s - OD_b) / (OD_c - OD_b)]\} \times 100$$

により求めた。

試験化合物群のジペプチジルペプチダーゼIV阻害活性は、IC₅₀値(nM)で表し、[表5]に示した。

【0282】

【表5】

試験化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ 値 (nM)
1	520

【0283】

このように、本発明化合物は、優れたジペプチジルペプチダーゼIV阻害活性を有するため、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

【0284】

実験例2

ラット血漿中のジペプチジルペプチダーゼIV阻害活性の測定

実験例1と同様にして試験化合物のジペプチジルペプチダーゼIV阻害活性を測定した。結果を[表6]に示した。

【0285】

【表 6】

試験化合物 (実施例番号)	I C ₅₀ 値 (nM)
1 3	2 5
2 2	1 2
2 6	5 . 1
4 0	5 6
1 7 0	1 0 0
2 1 0	1 2
2 6 7	7 . 4
3 0 5	3 . 5
3 1 2	2 0
3 3 6	1 9
3 5 0	1 5
4 2 1	1 6
4 2 2	7 . 3

10

【 0 2 8 6 】

このように、本発明化合物は、優れたジペプチジルペプチダーゼ I V 阻害活性を有する
ため、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

20

【 0 2 8 7 】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 1 の化合物	3 0 mg
2) 微粉末セルロース	1 0 mg
3) 乳糖	1 9 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

計 6 0 mg

1)、2)、3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

30

1) 実施例 1 の化合物	3 0 g
2) 乳糖	5 0 g
3) トウモロコシデンプン	1 5 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g

1 0 0 0 錠 計 1 4 0 g

1)、2)、3) の全量および 3 0 g の 4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。
この整粒末に 1 4 g の 4) および 1 g の 5) を混合し、打錠機により打錠する。このように
して、1 錠あたり実施例 1 の化合物 3 0 mg を含有する錠剤 1 0 0 0 錠を得る。

【産業上の利用可能性】

40

【 0 2 8 8 】

本発明化合物は、優れたペプチダーゼ阻害作用を有し、糖尿病の予防・治療剤などとして有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 213/32 (2006.01)	C 0 7 D 213/32	
C 0 7 D 213/34 (2006.01)	C 0 7 D 213/34	
C 0 7 D 213/38 (2006.01)	C 0 7 D 213/38	
C 0 7 D 213/42 (2006.01)	C 0 7 D 213/42	
C 0 7 D 213/53 (2006.01)	C 0 7 D 213/53	
C 0 7 D 213/55 (2006.01)	C 0 7 D 213/55	
C 0 7 D 213/56 (2006.01)	C 0 7 D 213/56	
C 0 7 D 213/57 (2006.01)	C 0 7 D 213/57	
C 0 7 D 213/65 (2006.01)	C 0 7 D 213/65	
C 0 7 D 213/71 (2006.01)	C 0 7 D 213/71	
C 0 7 D 213/75 (2006.01)	C 0 7 D 213/75	
C 0 7 D 213/76 (2006.01)	C 0 7 D 213/76	
C 0 7 D 213/80 (2006.01)	C 0 7 D 213/80	
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82	
C 0 7 D 213/85 (2006.01)	C 0 7 D 213/85	
C 0 7 D 401/06 (2006.01)	C 0 7 D 401/06	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4

(56) 参考文献 特表 2 0 0 1 - 5 1 2 4 1 6 (J P , A)

特開平 1 0 - 0 2 9 9 7 9 (J P , A)

特表平 1 0 - 5 0 6 9 2 2 (J P , A)

特開昭 6 2 - 1 4 9 6 6 2 (J P , A)

Egyptian Journal of Chemistry, 1 9 7 6 年, Vol.19, No.16, p.989-1011

Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, 1 9 6 8 年, No.3, p.484-486

(58) 調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 1 3 / 3 0

A 6 1 K 3 1 / 4 4 1 8

A 6 1 K 3 1 / 4 4 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4 5

A 6 1 K 3 1 / 4 5 5

A 6 1 K 3 1 / 4 7 2 5

A 6 1 K 3 1 / 4 9 7
A 6 1 K 3 1 / 4 9 8
A 6 1 K 3 1 / 5 0 6
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 4 1
C 0 7 D 2 1 3 / 3 2
C 0 7 D 2 1 3 / 3 4
C 0 7 D 2 1 3 / 3 8
C 0 7 D 2 1 3 / 4 2
C 0 7 D 2 1 3 / 5 3
C 0 7 D 2 1 3 / 5 5
C 0 7 D 2 1 3 / 5 6
C 0 7 D 2 1 3 / 5 7
C 0 7 D 2 1 3 / 6 5
C 0 7 D 2 1 3 / 7 1
C 0 7 D 2 1 3 / 7 5
C 0 7 D 2 1 3 / 7 6
C 0 7 D 2 1 3 / 8 0
C 0 7 D 2 1 3 / 8 2
C 0 7 D 2 1 3 / 8 5
C 0 7 D 4 0 1 / 0 6
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2
C 0 7 D 4 0 5 / 1 2
C 0 7 D 4 0 9 / 1 2
C 0 7 D 4 1 3 / 0 4
C 0 7 D 4 1 3 / 1 2
C 0 7 D 4 1 7 / 1 2
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)