

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-206443

(P2017-206443A)

(43) 公開日 平成29年11月24日(2017.11.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	4 C 0 8 4
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-197523 (P2014-197523)	(71) 出願人	000000206
(22) 出願日	平成26年9月26日 (2014.9.26)		宇部興産株式会社
			山口県宇部市大字小串1978番地の96
		(74) 代理人	110001508
			特許業務法人 津国
		(74) 代理人	100078662
			弁理士 津国 肇
		(74) 代理人	100116528
			弁理士 三宅 俊男
		(74) 代理人	100146031
			弁理士 柴田 明夫
		(74) 代理人	100122747
			弁理士 田中 洋子

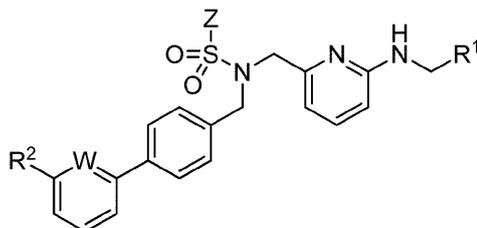
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 置換ピアリール化合物及び他の医薬の組み合わせ

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 喘息等の呼吸器疾患に対する治療薬及び/又は予防薬として有用な医薬組成物であって、ホスホジエステラーゼ4阻害薬等の他の医薬と組み合わせて投与される医薬組成物の提供。

【解決手段】 式(I)に示される置換ピアリール化合物、又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物。



(I)

[R¹ は保護されていてもよいカルボキシル基 ; W は窒素又は - C H = 基 ; R² はエトキシ基、1 - プロペニル基又は1 - プロピニル基 ; Z はフェニル基、3 - フルオロフェニル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、チオフェン - 2 - イル基、又はチオフェン - 3 - イル基]

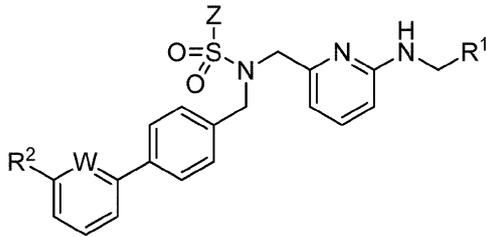
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I) :

【化 3】



(I)

10

(式中、

R¹ は、保護されていてもよいカルボキシ基を示し、

W は、窒素原子又は基 - CH = を示し、

R² は、エトキシ基、1 - プロペニル基又は 1 - プロピニル基を示し、

Z は、フェニル基、3 - フルオロフェニル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、チオフェン - 2 - イル基又はチオフェン - 3 - イル基を示す)

で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

他の医薬 (当該他の医薬は、PDE 4 阻害薬、PDE 5 阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、2 - 受容体作動薬、H₁ - ヒスタミン受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、PGI₂ 受容体作動薬、テオフィリン及びビルフェニドンからなる群から選択される一つ以上の医薬である)

20

と組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

一般式 (I) で表される化合物又はその塩を含む医薬組成物と、他の医薬が、それぞれ別異の製剤として、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

一般式 (I) で表される化合物又はその塩を含む医薬組成物と、他の医薬が、単一の製剤として投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4】

R¹ が、カルボキシ基又は C₁ - C₆ アルコキシカルボニル基を示す、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 5】

R¹ が、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基を示す、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 6】

R¹ が、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基を示し、

40

W が、窒素原子又は基 - CH = を示し、

R² が、1 - プロペニル基又は 1 - プロピニル基を示し、

Z が、フェニル基、3 - フルオロフェニル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、チオフェン - 2 - イル基又はチオフェン - 3 - イル基を示す、請求項 1 乃至 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 7】

一般式 (I) で表される化合物が、

(6 - { [3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル、

(6 - { [3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イ

50

ルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 {6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル)}(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、
 {6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル)}(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸ヘキシル、
 {6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル)}(ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、
 {6- [(ベンゼンスルホニル)(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、
 {6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル)}(チオフエン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、
 (6- {[4-(6-エトキシピリジン-2-イル)ベンジル]}(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフエン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフエン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {(ベンゼンスルホニル)[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {(ベンゼンスルホニル)[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフエン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフエン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {(3-フルオロベンゼンスルホニル)[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、又は
 (6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸イソプロピル
 である請求項1乃至3のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項8】

他の医薬が、PDE4阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、2-受容体作動薬及びピルフェニドンからなる群から選択される一つ以上の医薬である、請求項1乃至7のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項9】

他の医薬が、PDE4阻害薬、コルチコステロイド又はピルフェニドンである、請求項1乃至7のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項10】

他の医薬が、ロフルミラスト、フルチカゾン又はピルフェニドンである、請求項1乃至7のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項11】

喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性

線維症又は肺性高血圧症の治療もしくは予防のための、請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項 12】

喘息、慢性閉塞性肺疾患又は肺線維症の治療もしくは予防のための、請求項 1 乃至 10 のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特定の置換ピアリール化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、他の医薬と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、並びに、治療有効量の特定の置換ピアリール化合物又はその薬理上許容される塩及び治療有効量の他の医薬を、組み合わせて温血動物に投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

呼吸器疾患は種類が多く、例えば、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症、肺性高血圧症等があり、治療法が確立されている疾患もあれば、慢性化して有効な治療方法がない疾患もある。なかでも、気道閉塞性疾患である慢性閉塞性肺疾患は、慢性気管支炎及び不可逆的で持続的な気道閉塞を特徴とし、喫煙等が原因となって気管支の炎症や肺胞の破壊に至る難治性疾患である。慢性閉塞性肺疾患の治療薬としては、安全で確立された治療薬は未だ見出されていない。例えば、ホスホジエステラーゼ 4（以下、PDE4 と略す）阻害薬であるロフルミラストは、炎症系細胞の機能抑制及び気管支平滑筋弛緩等の優れた薬効により慢性閉塞性肺疾患の治療薬として臨床応用されているものの、副作用としての嘔吐や吐き気のために臨床的有用性が制限されている。また、びまん性肺疾患である間質性肺炎・肺線維症も日本では特定疾患に指定されており、発症後の予後も悪く、副作用が強いステロイド剤やピルフェニドン等の投与による対症療法がなされている。一方、アレルギー性肺疾患である喘息は、慢性の気道炎症を呈する疾患であるが、現在では発作のコントロールが可能な複数の有効な治療薬もあり、治療方法がほぼ確立されている。しかしながら、吸入ステロイド剤の投与でも難治化していく重度の喘息もある。

20

30

【0003】

プロスタグランジン E₂（以下、PGE₂ と略す）は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として幅広い生理活性を有し、EP1、EP2、EP3 及び EP4 の 4 つの受容体に対してアゴニストとして作用する。PGE₂ は、多くの炎症反応に関与しており、血管透過性亢進作用、各種の炎症性メディエータの放出、炎症性細胞・免疫細胞の誘導、血管新生作用等の起炎的作用を有する一方で、EP2 及び / 又は EP4 受容体を介して抗炎症作用を示すことが報告されている（非特許文献 1 を参照）。

【0004】

これまで、EP2 アゴニスト作用を有する非プラスタノイド系化合物が知られており（特許文献 1 乃至 8 を参照）、前記特許文献 1 乃至 8 に記載の化合物の医薬用途として列挙された種々の疾患には、慢性閉塞性肺疾患、肺線維症及び喘息を含む呼吸器疾患が含まれている。更に、EP2 アゴニスト作用を有する特定の化合物と他の医薬（例えば、コルチコステロイド、抗コリン薬、 β_2 -受容体作動薬、PDE4 阻害薬等）との組み合わせが開示されている（例えば、特許文献 9）。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献 1】国際公開第 2009 / 113600 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 2011 / 030864 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2011 / 030865 号パンフレット

50

【特許文献4】国際公開第2011/030868号パンフレット
 【特許文献5】国際公開第2011/030871号パンフレット
 【特許文献6】国際公開第2011/030872号パンフレット
 【特許文献7】国際公開第2011/030873号パンフレット
 【特許文献8】国際公開第2011/078303号パンフレット
 【特許文献9】国際公開第2013/164326号パンフレット

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】British Journal of Pharmacology, 122, 149 (1997)

【発明の概要】

10

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、上記何れの先行技術文献にも、特定の部位に特定の置換基が置換されたピアリアル基を部分構造として有するスルホンアミド化合物が強力なEP2アゴニスト作用及び抗炎症作用を有し、かつ他の医薬との組み合わせによる、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症及び肺性高血圧症等の呼吸器疾患の予防及び/又は治療に有用であることは記載も示唆もされていない。

本発明者等は、特定の置換ピアリアル化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、他の医薬と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物が、抗炎症作用、抗線維作用及び気管支拡張作用により、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症及び肺性高血圧症等の呼吸器疾患の治療及び/又は予防において優れた効果を有することを見出し、本発明を完成した。

20

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、下記一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、他の医薬と組み合わせて投与されることを特徴とする医薬組成物、並びに、治療有効量の下記一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩及び治療有効量の他の医薬を、組み合わせて温血動物に投与することを特徴とする呼吸器疾患の治療方法を提供する。

本発明は、一つの側面からは以下を提供する。

30

【0009】

(1)一般式(I)：

【化1】



(I)

40

【0010】

(式中、

R¹は、保護されていてもよいカルボキシ基を示し、

Wは、窒素原子又は基 - CH = を示し、

R²は、エトキシ基、1-プロペニル基又は1-プロピニル基を示し、

Zは、フェニル基、3-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、チオフェン-2-イル基又はチオフェン-3-イル基を示す)

で表される化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物であって、

他の医薬(当該他の医薬は、PDE4阻害薬、PDE5阻害薬、コルチコステロイド、抗

50

コリン薬、 2 - 受容体作動薬、 H₁ - ヒスタミン受容体拮抗薬、 ロイコトリエン受容体拮抗薬、 エンドセリン受容体拮抗薬、 PGI₂受容体作動薬、 テオフィリン、 及び、 ピルフェニドンからなる群から選択される一つ以上の医薬である）と組み合わせて投与されることを特徴とする、 医薬組成物。

【0011】

(2) 一般式(I)で表される化合物又はその塩を含む医薬組成物と、 他の医薬が、 それぞれ別異の製剤として、 同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、 (1)に記載の医薬組成物。

【0012】

(3) 一般式(I)で表される化合物又はその塩を含む医薬組成物と、 他の医薬が、 単一の製剤として投与されることを特徴とする、 (1)に記載の医薬組成物。

10

【0013】

(4) R¹が、 カルボキシ基又はC₁ - C₆アルコキシカルボニル基を示す、 (1)乃至(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0014】

(5) R¹が、 カルボキシ基、 エトキシカルボニル基、 イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基を示す、 (1)乃至(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0015】

(6) R¹が、 カルボキシ基、 エトキシカルボニル基、 イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基を示し、

20

Wが、 窒素原子又は基 - CH = を示し、

R²が、 1 - プロピニル基又は1 - プロピニル基を示し、

Zが、 フェニル基、 3 - フルオロフェニル基、 ピリジン - 2 - イル基、 ピリジン - 3 - イル基、 チオフェン - 2 - イル基又はチオフェン - 3 - イル基を示す、 (1)乃至(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0016】

(7) 一般式(I)で表される化合物が、

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン - 2 - イルアミノ)酢酸エチル、

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン - 2 - イルアミノ)酢酸、

30

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン - 2 - イルアミノ)酢酸エチル、

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン - 2 - イルアミノ)酢酸、

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン - 2 - イルアミノ)酢酸エチル、

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン - 2 - イルアミノ)酢酸、

{ 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸、

40

{ 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸ヘキシル、

{ 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸、

{ 6 - [(ベンゼンスルホニル) (3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸、

{ 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (チオフェン - 2 - イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸、

(6 - { [4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル)ベンジル] (ピリジン - 2 - イルス

50

ルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフェン-2-
 イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフェン-2-
 イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {(ベンゼンスルホニル)[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチ
 ル]}アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {(ベンゼンスルホニル)[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチ
 ル]}アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフェン-3-
 イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、
 (6- {[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(チオフェン-3-
 イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、
 (6- {(3-フルオロベンゼンスルホニル)[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-
 4-イルメチル]}アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、又は
 (6- {[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]}(ピリジン-2-イ
 ルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸イソプロピル
 である(1)乃至(3)のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【0017】

(8)他の医薬が、PDE4阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、2-受容体作
 動薬及びピルフェニドンからなる群から選択される一つ以上の医薬である、(1)乃至(7)
 のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【0018】

(9)他の医薬が、PDE4阻害薬、コルチコステロイド又はピルフェニドンである、(1)
 乃至(7)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0019】

(10)他の医薬が、ロフルミラスト、フルチカゾン又はピルフェニドンである、(1)
 乃至(7)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0020】

(11)喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、
 嚢胞性線維症又は肺性高血圧症の治療もしくは予防のための、(1)乃至(10)のい
 ずれかに記載の医薬組成物。

30

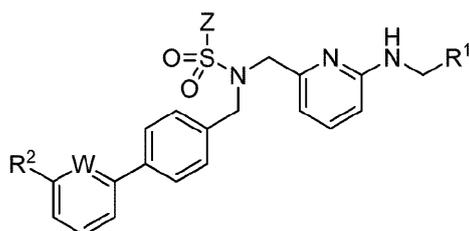
【0021】

(12)喘息、慢性閉塞性肺疾患又は肺線維症の治療もしくは予防のための、(1)乃至
 (10)のいずれかに記載の医薬組成物。

【0022】

(13)(i)治療有効量の一般式(I)：

【化2】



(I)

40

【0023】

(式中、

R¹は、保護されていてもよいカルボキシ基を示し、

Wは、窒素原子又は基-CH=を示し、

R²は、エトキシ基、1-プロペニル基又は1-プロピニル基を示し、

50

Zは、フェニル基、3-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、チオフェン-2-イル基又はチオフェン-3-イル基を示す)

で表される化合物又はその薬理上許容される塩、及び、

(i i) 治療有効量の他の医薬(当該他の医薬は、PDE4阻害薬、PDE5阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、2-受容体作動薬、H1-ヒスタミン受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、PGI2受容体作動薬、テオフィリン、及び、ビルフェニドンからなる群から選択される一つ以上の医薬である。)を組み合わせて温血動物に投与することを特徴とする、疾患の治療方法。

【0024】

(14)一般式(I)で表される化合物又はその塩及び他の医薬が、それぞれ別異の製剤として、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、(13)に記載の方法。

10

【0025】

(15)一般式(I)で表される化合物又はその塩及び他の医薬の双方が、単一の製剤として投与されることを特徴とする、(13)に記載の方法。

【0026】

(16)R¹が、カルボキシ基又はC₁-C₆アルコキシカルボニル基を示す、(13)乃至(15)のいずれかに記載の方法。

【0027】

(17)R¹が、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基を示す、(13)乃至(15)のいずれかに記載の方法。

20

【0028】

(18)R¹が、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基を示し、

Wが、窒素原子又は基-CH=を示し、

R²が、1-プロペニル基又は1-プロピニル基を示し、

Zが、フェニル基、3-フルオロフェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、チオフェン-2-イル基又はチオフェン-3-イル基を示す、(13)乃至(15)のいずれかに記載の方法。

【0029】

(19)一般式(I)で表される化合物が、

30

(6- {[3'- (1-プロペニル)ピフェニル-4-イルメチル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、

(6- {[3'- (1-プロペニル)ピフェニル-4-イルメチル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

(6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、

(6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル] (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

40

(6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸エチル、

(6- {[3'- (1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル] (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル}ピリジン-2-イルアミノ)酢酸、

{6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル) (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、

{6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル) (ピリジン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸ヘキシル、

{6- [(3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル) (ピリジン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、

{6- [(ベンゼンスルホニル) (3'-エトキシピフェニル-4-イルメチル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸、

50

{ 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸、
 (6 - { [4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) ベンジル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸、
 (6 - { [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル、
 (6 - { [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸、
 (6 - { (ベンゼンスルホニル) [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル、
 (6 - { (ベンゼンスルホニル) [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸、
 (6 - { [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル、
 (6 - { [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸、
 (6 - { (3 - フルオロベンゼンスルホニル) [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸、又は
 (6 - { [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸イソプロピル
 である (13) 乃至 (15) のいずれかに記載の方法。

10

20

【 0030 】

(20) 他の医薬が、PDE 4 阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、2 - 受容体作動薬及びピルフェニドンからなる群から選択される一つ以上の医薬である、(13) 乃至 (19) のいずれかに記載の方法。

【 0031 】

(21) 他の医薬が、PDE 4 阻害薬、コルチコステロイド又はピルフェニドンである、(13) 乃至 (19) のいずれかに記載の方法。

【 0032 】

(22) 他の医薬が、ロフルミラスト、フルチカゾン又はピルフェニドンである、(13) 乃至 (19) のいずれかに記載の方法。

30

【 0033 】

(23) 疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症又は肺性高血圧症である、(13) 乃至 (22) のいずれかに記載された方法。

【 0034 】

(23) 疾患が、喘息、慢性閉塞性肺疾患又は肺線維症である、(13) 乃至 (22) のいずれかに記載された方法。

【 0035 】

(25) 温血動物が、ヒトである (13) 乃至 (24) のいずれかに記載の方法。

40

【 発明の効果 】

【 0036 】

本発明の医薬組成物は、他の医薬の薬理効果に、一般式 (I) で表される化合物又はその薬理上許容される塩の薬理効果が上乘せされ、他の医薬の用量を低減化することで他の医薬の副作用を軽減できる点で有用である。上記医薬組成物は、呼吸器疾患、好ましくは、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症又は肺性高血圧症、より好ましくは、喘息、慢性閉塞性肺疾患又は肺線維症の治療及び/又は予防のための医薬組成物であり、温血動物用 (特に、ヒト用) の医薬として有用である。

本発明の治療方法は、上記疾患の治療方法として有用であり、また、温血動物用 (特に

50

、ヒト用)の治療方法として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0037】

前記一般式(I)で表される化合物において、各置換基の好ましい形態を以下に示す。

【0038】

一般式(I)のR¹が示す保護されていてもよいカルボキシ基は、カルボキシ基又は保護基により保護されたカルボキシ基を意味し、そのような保護基としては、エステル型の保護基を挙げることができる。エステル型保護基の部分構造の例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、1-エチルプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、3,3-ジメチルブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基若しくはドデシル基のようなC₁-C₁₂アルキル基；ベンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルヘキシル基、フェニルヘプチル基、フェニルオクチル基、フェニルノニル基、フェニルデシル基、フェニルウンデシル基若しくはフェニルドデシル基のようなC₇-C₁₈アラルキル基；アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基、1-アセトキシプロピル基、1-アセトキシブチル基、プロパノイルオキシメチル基、1-プロパノイルオキシエチル基、ブタノイルオキシメチル基、1-ブタノイルオキシエチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基、1-ピバロイルオキシプロピル基若しくは1-ピバロイルオキシブチル基のようなC₂-C₅アルカノイルオキシ基で置換されたC₁-C₄アルキル基；メトキシカルボニルオキシメチル基、1-メトキシカルボニルオキシエチル基、エトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基、プロポキシカルボニルオキシメチル基、1-プロポキシカルボニルオキシエチル基、イソプロポキシカルボニルオキシメチル基、1-イソプロポキシカルボニルオキシエチル基、ブトキシカルボニルオキシメチル基、1-ブトキシカルボニルオキシエチル基、tert-ブトキシカルボニルオキシメチル基若しくは1-tert-ブトキシカルボニルオキシエチル基のような(C₁-C₄アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換されたC₁-C₄アルキル基；N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基若しくはN,N-ジエチルアミノカルボニルメチル基のようなN,N-ジアルキルアミノカルボニルアルキル基；2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル基若しくは2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル基のような2-(N,N-ジアルキルアミノ)エチル基；2-(モルホリン-4-イル)エチル基、2-ペリジノエチル基若しくは2-(4-メチルペリジノ)エチル基のようなN,O及びSから選ばれる1若しくは2個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員の複素飽和単環で置換されたC₁-C₄アルキル基；又は(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基若しくは(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱保護されてカルボキシ基に変換しうる基が挙げられ、好ましくは、C₁-C₁₂アルキル基、C₇-C₁₈アラルキル基、C₂-C₅アルカノイルオキシ基で置換されたC₁-C₂アルキル基、(C₁-C₄アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換されたC₁-C₂アルキル基、N,N-ジメチルアミノカルボニルメチル基、2-(モルホリン-4-イル)エチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基又は(5-フェニル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル基であり、更に好ましくは、C₁-C₆アルキル基であり、特に好ましくは、エチル基、イソプロピル基又はヘキシル基である。

【0039】

したがって、一般式(I)において、R¹は、好ましくは、カルボキシ基又はC₁-C₆アルコキシカルボニル基である。一般式(I)の特定の実施態様において、R¹は、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基又はヘキシルオキシカルボニル基である。

10

20

30

40

50

【0040】

一般式(I)において、Wは、窒素原子又は基 - CH = である。すなわち、一般式(I)において、Wを含む芳香環は、ピリジン環又はベンゼン環である。一般式(I)の特定の実施態様において、Wは、基 - CH = である。一般式(I)の他の特定の実施態様において、Wは、窒素原子である。

【0041】

一般式(I)において、R²は、エトキシ基、1 - プロペニル基又は1 - プロピニル基である。一般式(I)の特定の実施態様において、R²は、エトキシ基である。一般式(I)の他の特定の実施態様において、R²は、1 - プロペニル基又は1 - プロピニル基である。

10

【0042】

一般式(I)において、Zは、フェニル基、3 - フルオロフェニル基、ピリジン - 2 - イル基、ピリジン - 3 - イル基、チオフェン - 2 - イル基又はチオフェン - 3 - イル基である。一般式(I)の特定の実施態様において、Zは、フェニル基、3 - フルオロフェニル基、ピリジン - 2 - イル基又はピリジン - 3 - イル基であり、好ましくは、フェニル基又はピリジン - 2 - イル基又はピリジン - 3 - イル基である。一般式(I)の他の特定の実施態様において、Zは、チオフェン - 2 - イル基又はチオフェン - 3 - イル基であり、好ましくは、チオフェン - 2 - イル基である。

【0043】

一般式(I)で表される化合物に幾何異性体又は回転異性体が存在する場合、それらの異性体も本発明の範囲に含まれ、また、プロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明に係る一般式(I)で表される化合物の範囲に含まれる。

20

【0044】

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

【0045】

一般式(I)で表される化合物は、酸で処理することにより、薬理上許容される酸付加塩に変換される。そのような塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩若しくはリン酸塩等の無機酸塩；又は酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、グルタミン酸塩若しくはアスパラギン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

30

【0046】

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

【0047】

一般式(I)で表される化合物が、R¹が保護基により保護されたカルボキシ基である場合は、生体内に投与した場合(in vivo試験等)、生体内での生化学反応(例えばエステラーゼ等)によって容易に加水分解され、R¹がカルボキシ基である薬理活性体に変換され得る。

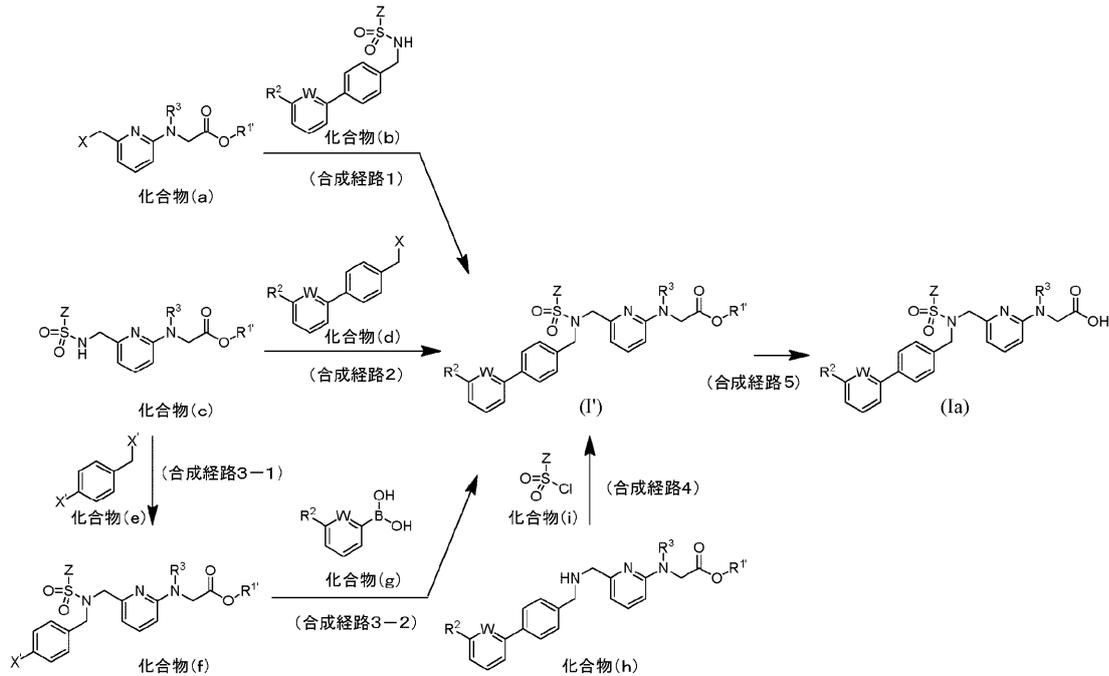
40

【0048】

一般式(I)で表される化合物の代表的な製造方法を以下に示すが、個々の具体的な製造方法については、後述の実施例で詳細に説明する。

【0049】

【化3】



10

20

〔式中、 R^2 、 W 及び Z は、前記と同意義を示し、 $R^{1'}$ は、カルボキシ基の保護基を示し、 R^3 は、*tert*-ブトキシカルボニル基又は水素原子を示し、 X は、ヒドロキシ基、クロロ基、プロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、*p*-トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を示し、 X' は、クロロ基、プロモ基又はヨード基を示す。〕

【0050】

一般式(I)で表される化合物は、合成経路1乃至5のいずれかの方法により、 $R^{1'}$ がカルボキシ基であるものは、 R^3 が水素原子である化合物(Ia)として、また $R^{1'}$ が保護基により保護されたカルボキシ基であるものは、 R^3 が水素原子である化合物(I')として得ることができる。

30

【0051】

〔合成経路1〕

化合物(a)において、 X がヒドロキシ基である場合は、化合物(a)と化合物(b)とを、不活性有機溶媒中、アゾ化合物系の縮合剤とホスフィン試薬の存在下で反応させることにより、化合物(I')を得ることができる。

使用される不活性有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン若しくは1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド若しくは*N*-メチルピロリドン等のアミド類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル類；酢酸メチル、酢酸エチル若しくは酢酸イソプロピル等のエステル類；又はこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフラン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒である。

40

使用されるアゾ化合物系の縮合剤としては、例えば、ジエチルアゾジカルボキシレート(DEAD)、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(DIAD)、*N,N,N',N'*-テトライソプロピルアゾジカルボキサミド(TIPA)、1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)、*N,N,N',N'*-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)又は1,6-ジメチル-1,5,7-ヘキサヒドロ-1,4,6,7-テトラゾシン-2,5-ジオン(DHTD)等が挙げられ、好ましくは、ジエチルアゾジ

50

カルボキシレート (DEAD) 又は N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド (TMAD) である。アゾ化合物系の縮合剤の使用量は、化合物 (b) 1 モルに対して、通常、0.9 乃至 10 倍モル量であり、好ましくは、1 乃至 5 倍モル量である。

使用されるホスフィン試薬としては、例えば、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ - n - ブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィン等が挙げられ、好ましくは、トリ - n - ブチルホスフィン又はトリフェニルホスフィンである。ホスフィン化合物の使用量は、化合物 (b) 1 モルに対して、通常、0.9 乃至 10 倍モル量であり、好ましくは、1 乃至 5 倍モル量である。

化合物 (a) の使用量は、化合物 (b) 1 モルに対して、通常、0.8 乃至 2 倍モル量であり、好ましくは、0.9 乃至 1.5 倍モル量である。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20 乃至 100 であり、好ましくは、-5 乃至 50 である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、30 分間乃至 48 時間であり、好ましくは、1 時間乃至 24 時間である。

【0052】

化合物 (a) において、X がクロロ基、プロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p - トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合は、化合物 (a) と化合物 (b) とを、不活性有機溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (I') を得ることができる。

使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン若しくは 1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム若しくは 1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル類；ギ酸メチル、ギ酸エチル、酢酸メチル若しくは酢酸エチル等のエステル類；ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド若しくは N - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；又はこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフラン、N, N - ジメチルホルムアミド、塩化メチレン又は 1, 2 - ジクロロエタンである。

使用される塩基としては、例えば、水素化ナトリウム若しくは水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド若しくはリチウムビストリメチルシリルアミド等のアルカリ金属アミド；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム tert - ブトキシド若しくはカリウム tert - ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド；炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；又はトリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6 - ルチジン若しくは 4 - ジメチルアミノピリジン等のアミン類等が挙げられ、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンである。ただし、使用する不活性溶媒が、エステル類、ニトリル類又はハロゲン化脂肪族炭化水素類の場合は、塩基としては、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンが好ましい。

塩基の使用量は、化合物 (b) 1 モルに対して、通常、1 乃至 5 倍モル量であり、好ましくは、1 乃至 2.5 倍モル量である。

化合物 (a) の使用量は、化合物 (b) 1 モルに対して、通常、0.5 乃至 3 倍モル量であり、好ましくは、0.5 乃至 1.5 倍モル量である。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-80 乃至 100 であり、好ましくは、0 乃至 80 である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10 分間乃至 48 時間であり、好ましくは、1 時間乃至 24 時間である。

【0053】

[合成経路 2]

10

20

30

40

50

化合物 (d) において、X がヒドロキシ基である場合は、化合物 (c) と化合物 (d) とを、不活性有機溶媒中、アゾ化合物系の縮合剤とホスフィン試薬の存在下で反応させることにより、化合物 (I ') を得ることができる。本工程は、化合物 (a) の代わりに化合物 (d)、化合物 (b) の代わりに化合物 (c) を使用する以外は、前記の [合成経路 1] において化合物 (a) の X がヒドロキシ基である場合に準じて行われる。

化合物 (d) において、X がクロロ基、プロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p - トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合は、化合物 (c) と化合物 (d) とを、不活性有機溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、化合物 (I ') を得ることができる。本工程は、化合物 (a) の代わりに化合物 (d)、化合物 (b) の代わりに化合物 (c) を使用する以外は、前記の [合成経路 1] において化合物 (a) の X がクロロ基、プロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p - トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合に準じて行われる。

10

【 0 0 5 4 】

[合成経路 3]

合成経路 3 - 1 は、化合物 (c) と化合物 (e) とを、不活性有機溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより化合物 (f) を得る工程である。本工程は、化合物 (a) の代わりに化合物 (e)、化合物 (b) の代わりに化合物 (c) を使用する以外は、前記の [合成経路 1] において化合物 (a) の X がクロロ基、プロモ基、ヨード基、メタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、p - トルエンスルホニルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合に準じて行われる。

20

合成経路 3 - 2 は、合成経路 3 - 1 で得られた化合物 (f) と化合物 (g) とを、不活性溶媒中、不活性気体雰囲気下、塩基若しくはフッ化物のいずれかとパラジウム触媒存在下で反応させることにより、化合物 (I ') を得ることができる。

使用される不活性溶媒としては、反応を阻害せず、原料、触媒及び塩基 (又はフッ化物) をある程度溶解する溶媒であれば、特に限定されないが、例えば、ベンゼン若しくはトルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、1, 2 - ジメトキシエタン若しくは1, 4 - ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、プロパノール若しくはイソプロパノール等のアルコール類；酢酸メチル若しくは酢酸エチル等のエステル類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド若しくはN - メチルピロリドン等のアミド類；ジメチルスルホキシド等のスルホキシド類；アセトニトリル等のニトリル類；水；又はこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、トルエン、トルエン - エタノール - 水混合溶媒又はトルエン - 水混合溶媒である。

30

使用される不活性気体としては、例えば、窒素、ヘリウム又はアルゴン等が挙げられる。

使用されるパラジウム触媒としては、例えば、パラジウム - 活性炭素若しくはパラジウム黒等の金属パラジウム類；テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、塩化 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム若しくはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム等の有機パラジウム錯体；又は塩化パラジウム若しくは酢酸パラジウム等のパラジウム塩類等が挙げられ、好ましくは、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム又は酢酸パラジウムである。触媒としてのパラジウムの使用量は、化合物 (f) 1 モルに対して、通常、0.0001 乃至 1 倍モル量であり、好ましくは、0.005 乃至 0.3 倍モル量である。

40

触媒としてトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム、塩化パラジウム又は酢酸パラジウムを用いる場合は、有機ホスフィン化合物を共存させることが好ましい。使用される有機ホスフィン化合物としては、例えば、トリ - n - ブチルホスフィン、トリ - t e r t - ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、ブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリ (o - トリル) ホスフィン、2 - ジシクロヘ

50

キシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニル、1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン又は1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1' - (ジ - tert - ブチルホスフィノ)フェロセン等が挙げられ、好ましくは、トリシクロヘキシルホスフィン、ブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン、トリフェニルホスフィン又は2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジメトキシビフェニルである。有機ホスフィン化合物の使用量は、パラジウム1モルに対して、通常、1乃至5倍モル量であり、好ましくは、1.5乃至2.5倍モル量である。

使用される塩基又はフッ化物としては、例えば、酢酸ナトリウム若しくは酢酸カリウム等のアルカリ金属酢酸塩；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム若しくは炭酸セシウム等のアルカリ金属炭酸塩；リン酸三ナトリウム若しくはリン酸三カリウム等のアルカリ金属リン酸塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化テトラメチルアンモニウム、水酸化テトラエチルアンモニウム若しくは水酸化テトラブチルアンモニウム等の四級アンモニウム水酸化物；又はフッ化セシウム、フッ化テトラメチルアンモニウム、フッ化テトラエチルアンモニウム若しくはフッ化テトラブチルアンモニウム等のフッ化物等が挙げられ、好ましくは、炭酸ナトリウム又はリン酸三カリウムである。塩基又はフッ化物の使用量は、化合物(f)1モルに対して、通常、1乃至10倍モル量であり、好ましくは、1.5乃至5倍モル量である。

化合物(g)の使用量は、化合物(f)1モルに対して、通常、1乃至3倍モル量であり、好ましくは、1乃至2倍モル量である。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、0 乃至200 であり、好ましくは、50 乃至150 である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、10分間乃至120時間であり、好ましくは、1時間乃至48時間である。

【0055】

[合成経路4]

化合物(h)と化合物(i)とを、不活性有機溶媒中、塩基の存在下若しくは非存在下(好ましくは存在下)で反応させることにより、化合物(I')を得ることができる。

使用される不活性有機溶媒としては、反応を阻害せず、原料物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ベンゼン、トルエン若しくはキシレン等の芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム若しくは1, 2 - ジクロロエタン等のハロゲン化脂肪族炭化水素類；1, 4 - ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル若しくは1, 2 - ジメトキシエタン等のエーテル類；N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド若しくはN - メチルピロリドン等のアミド類；アセトニトリル若しくはプロピオニトリル等のニトリル類；又はこれらの任意の混合溶媒等が挙げられ、好ましくは、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン、N, N - ジメチルホルムアミド、アセトニトリル又はこれらの混合溶媒である。

使用される塩基としては、例えば、トリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基；又は炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム等の無機塩基等が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミンである。塩基の使用量は、化合物(i)1モルに対して、通常、0.9乃至20倍モル量であり、好ましくは、1乃至10倍モル量である。

化合物(h)の使用量は、化合物(i)1モルに対して、通常、0.7乃至5倍モル量であり、好ましくは、0.8乃至1.5倍モル量である。

反応温度は、原料、溶媒等の種類、使用量等によって異なるが、通常、-20 乃至100 であり、好ましくは、-5 乃至50 である。

反応時間は、反応温度等によって異なるが、通常、1分間乃至36時間であり、好ましくは、1時間乃至18時間である。

【0056】

[合成経路5]

化合物(I')において、R³がtert - ブトキシカルボニル基である場合は、化合

10

20

30

40

50

物 (I ') を酸処理による脱保護に付すことにより、 R^1 がエステル型の保護基により保護されたカルボキシ基である、一般式 (I) で表される化合物を得ることができる。但し、化合物 (I ') において、 $R^{1'}$ が *tert*-ブチル基であり、且つ R^3 が *tert*-ブトキシカルボニル基である場合は、塩酸、トリフルオロ酢酸等の酸処理による脱保護により、 R^1 がカルボキシ基である、一般式 (I) で表される化合物を得ることができる。同様に、化合物 (I ') において、 R^3 が水素原子である場合は、化合物 (I ') をアルカリ加水分解等による適切な脱保護に付すことにより、 R^1 がカルボキシ基である、一般式 (I) で表される化合物を得ることができる。

【0057】

置換基 R^2 は、当初から所望の置換基を導入しておいてもよく、また、上記の方法により基本骨格を製造した後に、酸化、還元、アルキル化、エステル化、アミド化、脱水反応、脱保護反応、加水分解、カップリング反応、環化反応及び/又はそれらの反応を組み合わせた汎用される合成方法を使用して、所望の置換基を導入してもよい。

一般式 (I) で表される化合物の出発化合物は、市販されているか、当業者に公知の製造方法により製造することができる。一般式 (I) で表される化合物の出発化合物及び中間体化合物の製造方法については、後述の参考例で詳細に説明する。

【0058】

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

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

【0059】

一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩は、水和物若しくは溶媒和物として存在することができる。

【0060】

一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物は、他の医薬と組み合わせ投与されることを特徴とする。本発明における「組み合わせ投与される」は、被投与対象（特に、ヒト）が、一定期間内に一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物及び他の医薬をその体内に取り込むことを意味する。したがって上記医薬組成物は、

(a) 一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物と、他の医薬が、それぞれ別異の製剤として、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする医薬組成物；又は、

(b) 一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物と、他の医薬が、単一の製剤（配合剤）として投与されることを特徴とする医薬組成物であり得、好ましくは、上記 (a) の医薬組成物である。

【0061】

上記 (a) の医薬組成物において、一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含有する製剤及び他の医薬を含有する製剤の投与時期に限定はなく、上記2つの製剤は、同時に、異なる時間に（別々に）又は異なる日に投与され得る。上記2つの製剤の投与の順番、回数、経路及び用量に限定はなく、投与の回数、経路及び用量は異なり得る。また、上記2つの製剤の一方を投与してから他方を投与するまでの期間に限定はなく、一方の薬理効果が残存する一定期間（例えば、1週間、好ましくは、2又は3日間

10

20

30

40

50

、より好ましくは、1日間、更に好ましくは、1乃至8時間)内に他方が投与されればよい。所望の効果を示す限りにおいては一般式(I)で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩及び他の医薬が同時に一定以上の濃度で血液中に存在する必要はなく、一方が投与される際に他方が血液中から消失していてもよい。

【0062】

本発明の医薬組成物の投与形態は、例えば、以下の通りである。

(A)一般式(I)で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含有する製剤及び他の医薬を含有する製剤(2つの異なる製剤)が同時に投与される；

(B)一般式(I)で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含有する製剤及び他の医薬を含有する製剤(2つの異なる製剤)が一定期間をおいて別々に投与される；

(C)一般式(I)で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩及び他の医薬の双方を含有する単一の製剤が投与される。

【0063】

本発明の医薬組成物における他の医薬は、所望の効果(好ましくは、炎症性メディエータの産生抑制等による抗炎症効果、抗線維化、又は気管支拡張効果)を示すものであれば限定はなく、例えば、PDE4阻害薬、PDE5阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、 β_2 -受容体作動薬、H₁-ヒスタミン受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、エンドセリン受容体拮抗薬、PGI₂受容体作動薬、テオフィリン及びピルフェニドンからなる群より選択される1以上の医薬であり得、好ましくは、PDE4阻害薬、コルチコステロイド、抗コリン薬、 β_2 -受容体作動薬及びピルフェニドンからなる群より選択される1以上の医薬であり、より好ましくは、PDE4阻害薬、コルチコステロイド又はピルフェニドンであり、最も好ましくは、ロフルミラスト、フルチカゾン又はピルフェニドンである。

【0064】

本発明において、他の医薬におけるPDE4阻害薬は、例えば、シロミラスト、ロフルミラスト、テトミラスト、トフィミラスト、フィラミナスト、ピクラミラスト又はリリミラスト等が挙げられ、好ましくは、シロミラスト又はロフルミラストであり、より好ましくは、ロフルミラストである。

【0065】

本発明において、他の医薬におけるPDE5阻害薬は、例えば、シルденаフィル、バルденаフィル、タダラフィル、ウデナフィル又はアバナフィル等が挙げられる。

【0066】

本発明において、他の医薬におけるコルチコステロイドは、例えば、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルドロコルチゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、ベクロメタゾン、モメタゾン、トリアムシノロン又はシクレソニド等が挙げられる。

【0067】

本発明において、他の医薬における抗コリン薬は、例えば、グリコピロニウムブロミド、アクリジニウムブロミド、チオトロピウムブロミド又はイプラトロピウムブロミド等が挙げられる。

【0068】

本発明において、他の医薬における β_2 -受容体作動薬は、例えば、サルブタモール、ミルベテロール、インダカテロール、カルモテロール、サルメテロール又はフォルモテロール等が挙げられる。

【0069】

本発明において、他の医薬におけるH₁-ヒスタミン受容体拮抗薬は、例えば、アゼラストリン、オロパタジン、ロラタジン、デスロラタジン又はセチリジン等が挙げられる。

【0070】

本発明において、他の医薬におけるロイコトリエン受容体拮抗薬は、例えば、モンテルカスト、ブランルカスト又はザフィルルカスト等が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本発明において、他の医薬におけるエンドセリン受容体拮抗薬は、例えば、ボセンタン、アンブリセタン、アトラセタン、ダルセタン、クラゾセタン又はアボセタン等が挙げられる。

【 0 0 7 2 】

本発明において、他の医薬における P G I 2 受容体作動薬は、例えば、ベラプロスト又はエボプレステノールが挙げられる。

【 0 0 7 3 】

これらの他の医薬は、テオフィリン及びピルフェニドンを含め、市販されているか、当業者に公知の製造方法により製造することができる。

10

【 0 0 7 4 】

一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物 (製剤) 及び他の医薬 (製剤) は、それ自体で (原末のまま) 投与することができ、或いは適宜の薬理的に許容される賦形剤、希釈剤等と混合して製造される、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、座剤、軟膏剤、ローション、吸入剤又は注射剤等の製剤の形態で、経口又は非経口 (静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与、経鼻投与、経気道投与、経肺投与、皮内投与又は皮下投与等) で投与することができる。一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物及び他の医薬は、それぞれ別異の製剤であってもよく、一般式 (I) で表わされる化合物又はその薬理上許容される塩を含む医薬組成物が、さらに他の医薬

20

を含む、単一の製剤であってもよい。これらの製剤は、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、乳化剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤等の添加剤を使用して、周知の方法で製造される。

【 0 0 7 5 】

賦形剤は、例えば、有機系賦形剤又は無機系賦形剤が挙げられる。有機系賦形剤は、例えば、乳糖、ショ糖、ブドウ糖、マンニトール若しくはソルビトール等の糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 α -デンプン若しくはデキストリン等のデンプン誘導体；結晶セルロース等のセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；又はプルラン等が挙げられる。無機系賦形剤は、例えば、軽質無水珪酸；又は硫酸カルシウム等の硫酸塩等が挙げられる。

30

【 0 0 7 6 】

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

【 0 0 7 7 】

結合剤は、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール又は上記の賦形剤で示された化合物等が挙げられる。

40

【 0 0 7 8 】

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

【 0 0 7 9 】

乳化剤は、例えば、ベントナイト若しくはビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；又

50

はポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはシヨ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

【0080】

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

【0081】

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

10

【0082】

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

【0083】

その他、投与形態に応じて、適切な添加剤を使用することができる。例えば、本発明の医薬組成物の有効成分を、経鼻投与又は経気道投与用にエアロゾル剤とする場合は、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタン等のクロロフルオロカーボン(CFC)類、又は二酸化炭素等を噴射剤として使用することができる。

20

【0084】

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

30

【0085】

本発明の医薬組成物において、他の医薬の投与量は、他の医薬の種類、患者の症状、年齢、体重等の条件により変化し得るが、経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.001mg/Kg(好ましくは0.01mg/Kg)、上限500mg/Kg(好ましくは50mg/Kg)を、非経口投与の場合には、各々、1回当たり下限0.0001mg/Kg(好ましくは0.0005mg/Kg)、上限50mg/Kg(好ましくは5mg/Kg)を、成人に対して1日当たり1乃至6回、症状に応じて投与することができる。

【実施例】

【0086】

以下に実施例、参考例及び試験例を示して本発明を更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

40

【0087】

[実施例1]

(6 - { [3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル

【0088】

参考例3 - (b) で得られた 3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール 205 mg (0.913 mmol) のテトラヒドロフラン 9.4 mL 溶液に、参考例1 - (g) と同様の方法で得られた { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル 320 mg (0.913 mmol)、トリ -

50

n - ブチルホスフィン 570 μ L (2.31 mmol) 及び N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 236 mg (1.37 mmol) を加え、室温で 5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 3 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 510 mg を微黄色油状物として得た。(定量的)

マススペクトル (F A B , m / z) : 557 (M ⁺ + 1) 。

¹ H - N M R スペクトル (C D C l ₃ , ppm) : 8.62 (ddd , J = 4.7 , 1.8 , 1.0 Hz , 1H) , 7.83 (ddd , J = 7.8 , 1.0 , 1.0 Hz , 1H) , 7.75 (ddd , J = 7.8 , 7.6 , 1.8 Hz , 1H) , 7.52-7.43 (m , 3H) , 7.41-7.30 (m , 6H) , 7.27-7.20 (m , 1H) , 6.51 (d , J = 7.3 Hz , 1H) , 6.50-6.42 (m , 1H) , 6.38-6.26 (m , 1H) , 6.23 (d , J = 8.3 Hz , 1H) , 4.80 (s , 2H) , 4.70 (t , J = 5.4 Hz , 0.9H) , 4.42 (s , 2H) , 4.22 (q , J = 7.1 Hz , 2H) , 3.96 (d , J = 5.4 Hz , 2H) , 1.91 (dd , J = 6.3 , 1.5 Hz , 3H) , 1.28 (t , J = 7.1 Hz , 3H) 。

【 0089 】

[実施例 2]

(6 - { [3 ' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

【 0090 】

実施例 1 で得られた (6 - { [3 ' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル 220 mg (0.395 mmol) のエタノール 2.0 mL 溶液に、1 mol / L の水酸化ナトリウム水溶液 1.98 mL (1.98 mmol) を加え、室温で 2.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を添加し、次いで 1 mol / L の塩酸で pH 4.5 に調整した。析出した固体を濾取した後、減圧乾燥することにより、標記化合物 146 mg を白色固体として得た。(収率 70%)

マススペクトル (F A B , m / z) : 529 (M ⁺ + 1) 。

¹ H - N M R スペクトル (D M S O - d ₆ , ppm) : 8.64 (ddd , J = 4.8 , 1.7 , 0.9 Hz , 1H) , 7.95 (ddd , J = 7.7 , 7.7 , 1.7 Hz , 1H) , 7.80 (ddd , J = 7.7 , 1.0 , 0.9 Hz , 1H) , 7.61-7.56 (m , 4H) , 7.48-7.44 (m , 1H) , 7.39-7.37 (m , 2H) , 7.35-7.32 (m , 2H) , 7.19 (dd , J = 8.3 , 7.2 Hz , 1H) , 6.61 (brs , 0.8H) , 6.52-6.47 (m , 1H) , 6.44-6.37 (m , 1H) , 6.33 (d , J = 8.3 Hz , 1H) , 6.28 (d , J = 7.2 Hz , 1H) , 4.74 (s , 2H) , 4.24 (s , 2H) , 3.76 (d , J = 4.0 Hz , 2H) , 1.87 (dd , J = 6.2 , 1.5 Hz , 3H) 。

【 0091 】

[実施例 3]

(6 - { [3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル

【 0092 】

参考例 4 - (b) で得られた 3 ' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール 200 mg (0.900 mmol) のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に、参考例 1 - (g) と同様の方法で得られた { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル 315 mg (0.900 mmol) 、トリ - n - ブチルホスフィン 450 μ L (1.82 mmol) 及び N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 310 mg (1.80 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 : 3 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 483 mg を白色泡状物として得た。(収率 97%)

マススペクトル (F A B , m / z) : 555 (M ⁺ + 1) 。

^1H -NMRスペクトル(CDCI₃, ppm): 8.62 (ddd, J = 4.6, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0093】

[実施例4]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

10

【0094】

実施例3で得られた(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル476mg(0.858mmol)のエタノール3.0mL溶液に、1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液3.43mL(3.43mmol)を加え、室温で5時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を添加し、1mol/Lの塩酸でpH4.5に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; 塩化メチレン:メタノール=15:1 10:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物444mgを白色泡状物として得た。(収率98%)

20

マススペクトル(FAB, m/z): 527 (M⁺ + 1)。

^1H -NMRスペクトル(DMSO-d₆, ppm): 12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.8, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 5H), 7.43 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 7.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0095】

[実施例5]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル

30

【0096】

参考例4 - (b)と同様の方法で得られた3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメタノール178mg(0.800mmol)のテトラヒドロフラン4.0mL溶液に、参考例2 - (b)と同様の方法で得られた{6 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸エチル280mg(0.800mmol)、トリ - n - プチルホスフィン395μL(1.60mmol)及びN, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド276mg(1.60mmol)を加え、室温で3時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n - ヘキサン:酢酸エチル=3:7 0:1(V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物400mgを微黄色油状物として得た。(収率90%)

40

マススペクトル(ESI⁺, m/z): 555 (M⁺ + 1)。

^1H -NMRスペクトル(CDCI₃, ppm): 8.97 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.69 (dd, J = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.92 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.7 Hz, 1H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.46 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H),

50

2.08 (s, 3H), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0097】

[実施例6]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

【0098】

実施例5で得られた(6 - { [3' - (1 - プロピニル)ピフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル 395 mg (0.712 mmol) のエタノール 3.0 mL 溶液に、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL (3.0 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を添加し、1 mol/L の塩酸でpH 4.5に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣にtert - ブチルメチルエーテル 10 mL 及びメタノール 0.5 mL を添加し、超音波処理により析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 340 mg を白色固体として得た。(収率 91%)

10

マススペクトル (ESI⁺, m/z) : 527 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (DMSO - d₆, ppm) : 12.42 (brs, 0.6H), 8.83 (dd, J = 2.4, 0.6 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.65-7.61 (m, 4H), 7.47 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.39-7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

20

【0099】

[実施例7]

{ 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸

【0100】

7 - (a) : (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル

30

参考例5で得られた3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメタノール 183 mg (0.800 mmol) のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に、参考例1 - (f) と同様の方法で得られた(tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 422 mg (0.880 mmol)、トリ - n - ブチルホスフィン 395 μL (1.60 mmol) 及びN, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 276 mg (1.60 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; トルエン: 酢酸エチル = 8:1 6:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 537 mg を白色泡状物として得た。(収率 98%)

40

マススペクトル (FAB, m/z) : 689 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.6, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 7H), 7.11 (ddd, J = 7.9, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 7.9, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0101】

7 - (b) : { 6 - [(3' - エトキシピフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 -

50

イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸

実施例 7 - (a) で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 525 mg (0.762 mmol) の 1, 4 - ジオキサン 4.0 mL 溶液に、6 mol / L の塩酸 3.2 mL (19.2 mmol) 及び水 0.8 mL を加え、70 で 2 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いで水を加えて、1 mol / L の水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 塩化メチレン : メタノール = 15 : 1 10 : 1 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 369 mg を白色泡状物として得た。(収率 91%)

マスペクトル (FAB , m / z) : 533 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (DMSO - d₆ , ppm) : 12.41 (brs, 0.4H), 8.64 (ddd, J = 4.6, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.8, 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.8, 1.0, 0.9 Hz, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.1, 8.1 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 8.1, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 1.8 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.1, 2.3, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H) 。

【 0 1 0 2 】

[実施例 8]

{ 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸ヘキシル

【 0 1 0 3 】

参考例 5 で得られた 3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメタノール 171 mg (0.750 mmol) のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に、参考例 6 で得られた { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸ヘキシル 305 mg (0.750 mmol) 、トリ - n - ブチルホスフィン 280 μL (1.14 mmol) 及び N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 196 mg (1.14 mmol) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 2 2 : 3 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 429 mg を無色油状物として得た。(収率 93%)

マスペクトル (FAB , m / z) : 617 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , ppm) : 8.61 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.1, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.38 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 8.1, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.4, 1.8 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 6H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) 。

【 0 1 0 4 】

[実施例 9]

{ 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸

10

20

30

40

50

ル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ} 酢酸

【 0 1 0 5 】

9 - (a) : (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル

参考例 5 で得られた 3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメタノール 1 8 3 m g (0 . 8 0 0 m m o l) のテトラヒドロフラン 4 . 0 m L 溶液に、参考例 2 - (a) と同様の方法で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 4 2 2 m g (0 . 8 8 0 m m o l) 、トリ - n - ブチルホスフィン 3 9 5 μ L (1 . 6 0 m m o l) 及び N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 2 7 6 m g (1 . 6 0 m m o l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 1 : 1 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 5 5 0 m g を白色泡状物として得た。 (定量的)

マススペクトル (F A B , m / z) : 6 8 9 (M ⁺ + 1) 。

¹ H - N M R スペクトル (C D C l ₃ , ppm) : 8.96 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (ddd, J = 7.9, 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 4H), 7.13 (ddd, J = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.3, 1.9 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 8.3, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 6 . 87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H) 。

【 0 1 0 6 】

9 - (b) : { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ} 酢酸

実施例 9 - (a) で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 5 4 0 m g (0 . 7 8 4 m m o l) の 1 , 4 - ジオキサン 4 . 0 m L 溶液に、 6 m o l / L の塩酸 3 . 3 m L (2 0 m m o l) 及び水 1 . 0 m L を加え、 7 0 ° で 2 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いで水を加えて、 1 m o l / L の水酸化ナトリウム水溶液で p H 4 . 4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; 塩化メチレン : メタノール = 1 5 : 1 1 0 : 1 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。濃縮物に酢酸エチル 2 m L 及び n - ヘキサン 8 m L を添加し、析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 3 8 8 m g を白色固体として得た。 (収率 9 3 %)

マススペクトル (F A B , m / z) : 5 3 3 (M ⁺ + 1) 。

¹ H - N M R スペクトル (D M S O - d ₆ , ppm) : 12.43 (brs, 0.4H), 8.83 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.7 Hz, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.7 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.20 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.2, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 5 . 9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4 . 21 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H) 。

【 0 1 0 7 】

[実施例 1 0]

{ 6 - [(ベンゼンスルホニル) (3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) アミノ

メチル]ピリジン - 2 - イルアミノ}酢酸

【0108】

10 - (a) ({ 6 - [(ベンゼンスルホニル) (3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } tert - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert - ブチル

参考例 7 - (b) で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 350 mg (0.639 mmol) の塩化メチレン 1.8 mL 溶液に、氷冷下にて、トリエチルアミン 178 μ L (1.28 mmol) 及びベンゼンスルホニルクロリド 98 μ L (0.77 mmol) を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 17 : 3 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 392 mg を白色泡状物として得た。(収率 89%)

マススペクトル (CI , m / z) : 688 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , ppm) : 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.56-7.41 (m, 6H), 7.33 (dd, J = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11 (ddd, J = 7.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (ddd, J = 7.9, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【0109】

10 - (b) : { 6 - [(ベンゼンスルホニル) (3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸

実施例 10 - (a) で得られた ({ 6 - [(ベンゼンスルホニル) (3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } tert - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert - ブチル 389 mg (0.566 mmol) の塩化メチレン 5.8 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 5.8 mL (76 mmol) を加え、3.5 時間静置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いで水を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 1 mol / L の塩酸で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物にジイソプロピルエーテル 3.9 mL を添加し、析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 293 mg を白色固体として得た。(収率 97%)

マススペクトル (FAB , m / z) : 532 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (DMSO - d₆ , ppm) : 12.41 (brs, 0.8H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 7.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 2.3, 1.7 Hz, 1H), 6.91 (ddd, J = 7.8, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

【0110】

[実施例 11]

{ 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸

【0111】

11 - (a) (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル

参考例 7 - (b) で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキ

10

20

30

40

50

シビフェニル - 4 - イルメチル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) 酢酸 tert - ブチル 350 mg (0.639 mmol) の塩化メチレン 1.8 mL 溶液に、氷冷下にて、トリエチルアミン 178 μL (1.28 mmol) 及び 2 - チオフェンスルホニルクロリド 141 mg (0.772 mmol) の塩化メチレン 0.3 mL 溶液を添加し、室温で 1.5 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 3 : 2 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 376 mg を白色泡状物として得た。(収率 85%)

マススペクトル (C I , m / z) : 694 (M + 1) 。

¹ H - NMR スペクトル (C D C l ₃ , ppm) : 7.70 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 7.54-7.42 (m , 5H) , 7.33 (dd , J = 8.0 , 7.8 Hz , 1H) , 7.27-7.23 (m , 2H) , 7.12 (ddd , J = 7.7 , 1.7 , 0.9 Hz , 1H) , 7.08 (dd , J = 2.4 , 1.7 Hz , 1H) , 7.02 (dd , J = 5.1 , 3.7 Hz , 1H) , 6.92 (d , J = 7.6 Hz , 1H) , 6.88 (ddd , J = 8.0 , 2.4 , 0.9 Hz , 1H) , 4.56 (s , 2H) , 4.43 (s , 2H) , 4.39 (s , 2H) , 4.10 (q , J = 7.0 Hz , 2H) , 1.52 (s , 9H) , 1.44 (t , J = 7.0 Hz , 3H) , 1.42 (s , 9H) 。

【 0 1 1 2 】

1 1 - (b) { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸

実施例 1 1 - (a) で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3 ' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) 酢酸 tert - ブチル 374 mg (0.538 mmol) の塩化メチレン 5.6 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 5.6 mL (73 mmol) を加え、3.5 時間静置した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いで水を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び 1 mol / L の塩酸で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物に tert - ブチルメチルエーテル 3.7 mL を添加し、析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 272 mg を白色固体として得た。(収率 94%)

マススペクトル (F A B , m / z) : 538 (M + 1) 。

¹ H - NMR スペクトル (D M S O - d ₆ , ppm) : 12.42 (brs , 0.7H) , 7.91 (dd , J = 5.1 , 1.4 Hz , 1H) , 7.61-7.58 (m , 2H) , 7.54 (dd , J = 3.7 , 1.4 Hz , 1H) , 7.35 (dd , J = 7.9 , 7.8 Hz , 1H) , 7.34-7.31 (m , 2H) , 7.27 (dd , J = 8.4 , 7.2 Hz , 1H) , 7.19 (ddd , J = 7.8 , 1.7 , 0.9 Hz , 1H) , 7.15 (dd , J = 2.3 , 1.7 Hz , 1H) , 7.13 (dd , J = 5.1 , 3.7 Hz , 1H) , 6.91 (ddd , J = 7.9 , 2.3 , 0.9 Hz , 1H) , 6.79 (t , J = 5.8 Hz , 1H) , 6.41 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 6.35 (d , J = 7.2 Hz , 1H) , 4.58 (s , 2H) , 4.17 (s , 2H) , 4.10 (q , J = 7.0 Hz , 2H) , 3.83 (d , J = 5.8 Hz , 2H) , 1.35 (t , J = 7.0 Hz , 3H) 。

【 0 1 1 3 】

[実施例 1 2]

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

【 0 1 1 4 】

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

参考例 8 で得られた 4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) フェニルメタノール 267 mg (1.16 mmol) のテトラヒドロフラン 11 mL 溶液に、参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) 酢酸 tert - ブチル 560 mg (1.17 mmol) 、トリ - n - ブチルホスフィン 724 μL (2.90 mmol) 及び N , N , N ' , N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 300 mg (1.74 mmol)

10

20

30

40

50

o 1) を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 606 mg を白色泡状物として得た。(収率 76%)

マススペクトル (CI, m/z) : 690 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 7.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 7.38 (ddd, J = 7.5, 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.5, 0.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

【0115】

12 - (b) (6 - { [4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) ベンジル] (ピリジン - 2 - イル) スルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ) 酢酸

実施例 12 - (a) で得られた [tert - ブトキシカルボニル (6 - { [4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) ベンジル] (ピリジン - 2 - イル) スルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル 590 mg (0.855 mmol) の塩化メチレン 8.6 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 8.6 mL (112 mmol) を加え、室温下、6 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、次いで水を加えて、2 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液及び希塩酸で pH 4.5 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 357 mg を白色泡状物として得た。(収率 78%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 534 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, ppm) : 12.59 (brs, 0.5H), 8.67 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 3H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.2, 4.7 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0116】

[実施例 13]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イル) メチル] (チオフェン - 2 - イル) スルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ) 酢酸エチル

【0117】

参考例 9 - (b) で得られた {6 - [(チオフェン - 2 - イル) スルホニル] アミノメチル} ピリジン - 2 - イル) アミノ} 酢酸エチル 533 mg (1.50 mmol) のテトラヒドロフラン 8.0 mL 溶液に、参考例 13 と同様の方法で得られた 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イル) メタノール 333 mg (1.50 mmol)、トリ - n - ブチルホスフィン 740 μL (3.00 mmol) 及び N, N, N', N' - テトラメチルアゾカルボキサミド 517 mg (3.00 mmol) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0.1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 806 mg を無色油状物として得た。(収率 96%)

マススペクトル (CI, m/z) : 560 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.60-7.59 (m, 1H), 7.51 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.36-7.27 (m, 5H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz,

1H), 6.54 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0118】

[実施例14]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル) ピフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

【0119】

実施例13で得られた(6 - { [3' - (1 - プロピニル) ピフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル 800 mg (1.43 mmol) のエタノール 6.0 mL 溶液に、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 6.0 mL (6.0 mmol) を加え、室温で4時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を添加し、1 mol/L の塩酸で pH 4.5 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物を酢酸エチル 10 mL に溶解し、50 で n - ヘキサン 10 mL を添加後、1.5時間かけて室温まで撹拌した。析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 620 mg を白色固体として得た。(収率 82%)

マススペクトル (ESI⁺, m/z) : 532 (M⁺ + 1)。
¹H - NMR スペクトル (DMSO - d₆, ppm) : 12.39 (brs, 0.9H), 7.91 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.84 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0120】

[実施例15]

(6 - { (ベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ピフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル

【0121】

参考例10 - (b) で得られた { 6 - [(ベンゼンスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル 524 mg (1.50 mmol) のテトラヒドロフラン 8.0 mL 溶液に、参考例13と同様の方法で得られた 3' - (1 - プロピニル) ピフェニル - 4 - イルメタノール 333 mg (1.50 mmol)、トリ - n - ブチルホスフィン 740 μL (3.00 mmol) 及び N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 517 mg (3.00 mmol) を加え、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 1 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 809 mg を無色油状物として得た。(収率 97%)

マススペクトル (CI, m/z) : 554 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.78-7.75 (m, 2H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.40 (m, 6H), 7.37-7.25 (m, 5H), 6.48 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0122】

[実施例16]

(6 - { (ベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ピフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

【0123】

10

20

30

40

50

実施例 15 で得られた (6 - { (ベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル 804 mg (1.45 mmol) のエタノール 6.0 mL 溶液に、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 6.0 mL (6.0 mmol) を加え、室温で 4 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を添加し、1 mol/L の塩酸で pH 4.5 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物を酢酸エチル 10 mL に溶解し、50 で n - ヘキサン 10 mL を添加後、2 時間かけて室温まで撹拌した。析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 724 mg を白色固体として得た。(収率 95%)

マススペクトル (ESI⁺, m/z) : 526 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (DMSO - d₆, ppm) : 12.40 (brs, 0.6H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 5H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 7.7, 1.4, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 3.77 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0124】

[実施例 17]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル

参考例 11 - (b) で得られた {6 - [(チオフェン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ} 酢酸エチル 284 mg (0.800 mmol) のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に、参考例 13 と同様の方法で得られた 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール 178 mg (0.800 mmol)、トリ - n - ブチルホスフィン 395 μL (1.60 mmol) 及び N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 276 mg (1.60 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶出溶媒; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 432 mg を無色アメ状物として得た。(収率 97%)

マススペクトル (CI, m/z) : 560 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.80 (dd, J = 3.1, 1.3 Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.17 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0125】

[実施例 18]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

実施例 17 で得られた (6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (チオフェン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸エチル 426 mg (0.762 mmol) のエタノール 3.5 mL 溶液に、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 3.5 mL (3.5 mmol) を加え、室温で 16 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を添加し、1 mol/L の塩酸で pH 4.4 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物に酢酸エチル 5 mL 及び n - ヘキサン 5 mL を添加して 50 に加熱し、その後 2 時間かけて室温まで撹拌した。析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 390 mg を白色固体として得た。(収率 96%)

10

20

30

40

50

マススペクトル (C I, m/z) : 532 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, ppm) : 12.46 (brs, 0.6H), 8.14 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.45-7.24 (m, 6H), 6.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.84 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0126】

[実施例19]

(6 - { (3 - フルオロベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

【0127】

19 - (a) [tert - ブトキシカルボニル (6 - { (3 - フルオロベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル

参考例12 - (c) で得られた [tert - ブトキシカルボニル (6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル 542 mg (1.00 mmol) の塩化メチレン 3.5 mL 溶液に、氷冷下にて、トリエチルアミン 280 μL (2.01 mmol) 及び 3 - フルオロベンゼンスルホニルクロリド 150 μL (1.13 mmol) を添加し、室温で2時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 9 : 1 : 7 : 3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 673 mg を白色泡状物として得た。(収率 96%)

マススペクトル (C I, m/z) : 700 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.59-7.58 (m, 1H), 7.53-7.32 (m, 9H), 7.27-7.19 (m, 3H), 6.87 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0128】

19 - (b) (6 - { (3 - フルオロベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸

実施例19 - (a) で得られた [tert - ブトキシカルボニル (6 - { (3 - フルオロベンゼンスルホニル) [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル 595 mg (0.850 mmol) のテトラヒドロフラン 5.0 mL 溶液に、4 mol/L の塩酸 5.0 mL (20 mmol) を加え、70 で5時間加熱撹拌した。反応終了後、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液で pH 4.5 に調整した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物に酢酸エチル 10 mL 及び n - ヘキサン 5 mL を添加して 50 に加熱し、その後2時間かけて室温まで撹拌した。析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物 429 mg を白色固体として得た。(収率 93%)

マススペクトル (ESI⁺, m/z) : 544 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, ppm) : 12.41 (brs, 0.9H), 7.65-7.60 (m, 4H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.74 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

【0129】

[実施例20]

(6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] (ピリジン - 2 - イル) スルホニル) アミノメチル } ピリジン - 2 - イルアミノ) 酢酸 イソプロピル

【0130】

10

20

30

40

50

参考例 14 で得られた { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸イソプロピル 1.05 g (2.88 mmol) のテトラヒドロフラン 15.0 mL 溶液に、参考例 13 と同様の方法で得られた 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール 640 mg (2.88 mmol)、トリ - n - ブチルホスフィン 1.42 mL (5.76 mmol) 及び N, N, N', N' - テトラメチルアゾジカルボキサミド 992 mg (5.76 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 2 : 3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 1.59 g を無色アメ状物として得た。(収率 97%)

マスペクトル (CI, m/z) : 569 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.38 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.09 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.92 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

【0131】

実施例に用いた化合物は以下のようにして合成した。

【0132】

[参考例 1]

{ 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

【0133】

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

水素化ナトリウム (鉱物油 55 重量% 分散物) 15.7 g (0.360 mol) の N, N - ジメチルホルムアミド 362 mL 溶液に、6 - tert - ブトキシカルボニルアミノピリジン - 2 - カルボン酸エチル (国際公開第 2006/074884 号パンフレット参照) 81.2 g (0.305 mol) の N, N - ジメチルホルムアミド 300 mL 溶液を、アルゴン雰囲気中、氷冷下で 20 分間かけて滴下し、室温で 1 時間攪拌した。次いでプロモ酢酸 tert - ブチル 54.0 mL (0.366 mol) を、氷冷下で 10 分間かけて滴下し、更に室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に塩化アンモニウム 1.77 g (33.0 mmol) を水 300 mL に溶解した水溶液を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 9 : 1 : 4 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 108 g を淡黄色油状物として得た。(収率 93%)

マスペクトル (CI, m/z) : 381 (M⁺ + 1)。

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

【0134】

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

参考例 1 - (a) で得られた [tert - ブトキシカルボニル (6 - エトキシカルボニルピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル 98.8 g (0.260 mol) のエタノール 195 mL 溶液に、塩化カルシウム 34.6 g (0.312 mol) のエタ

10

20

30

40

50

ノール 195 mL 溶液を、氷冷下で 20 分間かけて滴下した。滴下終了後、3 mol/L の水素化ホウ素ナトリウム/テトラエチレングリコールジメチルエーテル溶液 105 mL (0.315 mol) を、35 以下で 20 分間かけて滴下し、更に室温で 15 分間撹拌した。反応終了後、反応溶液を、酢酸 17.8 mL 及び水 195 mL の混合溶液に、氷冷下で 10 分間かけて滴下し、室温で 1 時間撹拌した。次いで水 315 mL を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル = 4:13:2 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 81.1 g を淡黄色油状物として得た。(収率 92%)

マスペクトル (CI, m/z): 339 (M⁺ + 1)。

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

【0135】

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

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

マスペクトル (EI, m/z): 336 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, ppm): 9.82 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

【0136】

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

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

マスペクトル (EI, m/z): 351 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, ppm): 8.06 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

【0137】

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

参考例 1-(d) で得られた [tert-ブトキシカルボニル(6-ヒドロキシイミノ

10

20

30

40

50

メチルピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 *tert* - ブチル 2.75 g (7.83 mmol) のエタノール 49 mL 溶液に、10 重量% パラジウム - 活性炭素 (50 重量% 含水) 0.98 g を加え、1 気圧水素雰囲気下、室温で 1 時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物 2.48 g を無色油状物として得た。(収率 94%)

マススペクトル (CI, m/z) : 338 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

【0138】

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

2 - ピリジルスルホニルクロリド 0.640 g (3.60 mmol) の塩化メチレン 14 mL 溶液に、参考例 1 - (e) で得られた [(6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) *tert* - ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 *tert* - ブチル 1.20 g (3.56 mmol) 及びトリエチルアミン 2.24 mL (16.2 mmol) の塩化メチレン 12 mL 溶液を加え、室温で 0.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に 5 重量% 硫酸水素カリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 1.46 g を白色固体として得た。(収率 86%)

マススペクトル (APCI, m/z) : 479 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 8.56 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.8, 1.1, 0.9 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 7.4, 0.5 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

【0139】

1 - (g) : { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (*tert* - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル} アミノ) 酢酸 *tert* - ブチル 3.59 g (7.50 mmol) に、2 mol/L の塩化水素/エタノール溶液 37.5 mL (75.0 mmol) を加え、加熱還流下で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、標記化合物 2.17 g を褐色油状物として得た。(収率 83%)

マススペクトル (CI, m/z) : 351 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (DMSO - d₆, ppm) : 8.71 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (brs, 0.1H), 8.05 (ddd, J = 7.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (ddd, J = 7.8, 1.0, 0.8 Hz, 1H), 7.64 (ddd, J = 7.6, 4.6, 1.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 6.1 Hz, 0.2H), 6.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0140】

[参考例 2]

{ 6 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

10

20

30

40

50

【0141】

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

参考例 1 - (e) と同様の方法で得られた [(6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) tert - ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert - ブチル 1.20 g (3.56 mmol) を使用し、2 - ピリジルスルホニルクロリドの代わりに 3 - ピリジルスルホニルクロリド 640 mg (3.60 mmol) を使用した以外は、参考例 1 - (f) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.45 g を無色油状物として得た。(収率 85%)
 マススペクトル (CI, m/z) : 479 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.24 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

10

【0142】

2 - (b) : { 6 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

(tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチルの代わりに、参考例 2 - (a) と同様の方法で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 3 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 1.00 g (2.09 mmol) を使用し、2 mol / L の塩化水素 / エタノール溶液 10.4 mL (20.8 mmol) を使用した以外は、参考例 1 - (g) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 686 mg を褐色油状物として得た。(収率 94%)

20

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 9.06 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 8.0, 2.3, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.0, 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

【0143】

[参考例 3]

3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール

【0144】

3 - (a) : 3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド

3' - プロモビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド (Journal of Organic Chemistry, 68, 247 (2003) 参照) 500 mg (1.91 mmol) に、トルエン 27.5 mL 及び水 1.65 mL を加え、次いでリン酸三カリウム 1.63 g (7.68 mmol) 及び 1 - プロペニルホウ酸 656 mg (7.64 mmol) を添加後、窒素ガス雰囲気下にした。更に酢酸パラジウム 6.2 mg (0.028 mmol) 及びブチルジ - 1 - アダマンチルホスフィン 20.2 mg (0.0563 mmol) を加え、窒素ガス雰囲気下、100

40

で 4.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 4 : 1 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 420 mg を微黄色油状物として得た。(収率 99%)

マススペクトル (CI, m/z) : 223 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 6.48 (dd, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 6.33 (dq, J = 15.9, 6.3 Hz, 1H), 1.92 (dd, J = 6.3, 1.5 Hz, 3H)。

50

【0145】

3 - (b) : 3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール

参考例 3 - (a) で得られた 3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド 417 mg (3.88 mmol) のエタノール 4.6 mL 溶液に、室温下で水素化ホウ素ナトリウム 35.6 mg (0.941 mmol) を加え、同温度で 45 分間撹拌した。反応終了後、反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 7 : 3 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 401 mg を白色固体として得た。(収率 95%)

マススペクトル (EI, m/z) : 224 (M⁺)。 10

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.63-7.56 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.47-7.29 (m, 5H), 6.47 (dd, J = 15.9, 1.5 Hz, 1H), 6.31 (dq, J = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.91 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 3H), 1.70 (t, J = 5.7 Hz, 1H)。

【0146】

[参考例 4]

3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール

【0147】

4 - (a) : 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド 20

3' - プロモビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド 1.04 g (3.98 mmol) のトルエン 10 mL 溶液を、減圧脱気後、アルゴンガス置換した。次いで、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 231 mg (0.200 mmol) 及びトリブチル (1 - プロピニル) スズ 1.46 mL (4.80 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下、110 で 7 時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に 0.8 mol/L のフッ化カリウム水溶液 60 mL を加え、トルエンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0.4 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 660 mg を淡黄色固体として得た。(収率 75%)

マススペクトル (CI, m/z) : 221 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7.76-7.72 (m, 2H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.55-7.52 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 2.08 (s, 3H)。

【0148】

4 - (b) : 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール

3' - (1 - プロペニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒドの代わりに、参考例 4 - (a) と同様の方法で得られた 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド 723 mg (3.28 mmol) を使用し、水素化ホウ素ナトリウム 62.2 mg (1.64 mmol) を使用した以外は、参考例 3 - (b) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 588 mg を微黄白色固体として得た。(収率 81%)

マススペクトル (EI, m/z) : 222 (M⁺)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.63-7.62 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.51-7.47 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 4.75 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.68 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。

【0149】

[参考例 5]

3' - エトキシビフェニル - 4 - イルメタノール

3 - プロモフェネトール 1.21 g (6.02 mmol) にトルエン 15 mL、エタノール 15 mL 及び 2 mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 4.5 mL (9.0 mmol) を

10

20

30

40

50

加え、減圧脱気後、アルゴンガス置換した。次いで、4 - (ヒドロキシメチル)フェニル
 ホウ酸 1.37 g (9.02 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウ
 ム 347 mg (0.300 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下、100 で4時間
 撹拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した
 。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃
 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エ
 チル = 9 : 1 7 : 3 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより
 、標記化合物 1.23 g を淡黄色油状物として得た。(収率 90%)

マススペクトル (CI, m/z) : 229 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.61-7.56 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H) 10
), 7.34 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.18-7.11 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 4.74 (d,
 J = 5.9 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.45 (t,
 J = 7.0 Hz, 3H)。

【0150】

[参考例 6]

{ 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ }
 酢酸ヘキシル

参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピ
 リジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert
 - ブチル 957 mg (2.00 mmol) の n - ヘキサノール 6.0 mL 溶液に、濃 20
 硫酸 0.56 mL (10 mmol) を加え、100 で8時間撹拌した。反応終了後、反
 応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和
 塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣を
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; n - ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1
 3 : 7 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 6
 58 mg を微黄色油状物として得た。(収率 81%)

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.6, 1.8, 1.0 Hz, 1H)
), 7.97 (ddd, J = 7.7, 1.2, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7
 .41 (ddd, J = 7.7, 4.6, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 6.44 (d, J
 = 7.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.02 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 30
 5.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.18 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 5.
 3 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 6H), 0.91-0.87 (m, 3H)。

【0151】

[参考例 7]

(tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル
) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル

【0152】

7 - (a) : 3' - エトキシビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド

3 - プロモフェネトールの代わりに 4 - プロモベンズアルデヒド 4.20 g (22.7
 mmol)、4 - (ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸の代わりに 3 - エトキシフェニル 40
 ホウ酸 3.13 g (18.9 mmol) をそれぞれ使用し、2 mol / L の炭酸ナトリウ
 ム水溶液 28.4 mL (56.8 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラ
 ジウム 2.18 g (1.89 mmol) を使用した以外は、参考例 5 に準じて反応及び後
 処理を行い、標記化合物 4.08 g を無色油状物として得た。(収率 95%)

マススペクトル (CI, m/z) : 227 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 2H), 7
 .76-7.73 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.1, 7.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 7.9, 2.0, 0.9 Hz
 z, 1H), 7.16 (dd, J = 2.3, 2.0 Hz, 1H), 6.95 (ddd, J = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 4.
 11 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0153】

10

20

30

40

50

7 - (b) : (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(3' - エトキシビフェニル - 4 - イルメチル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル

参考例 1 - (e) と同様の方法で得られた [(6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) tert - ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert - ブチル 4.02 g (11.9 mmol) の塩化メチレン 12 mL 溶液に、参考例 7 - (a) で得られた 3' - エトキシビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド 2.46 g (10.9 mmol) を加え、室温で 30 分間攪拌した。次いで、氷冷下でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 3.25 g (15.3 mmol) を添加し、同温度で 3.5 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 3 : 20 : 1 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 3.68 g を淡黄色油状物として得た。(収率 62%)

マススペクトル (CI , m / z) : 548 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , ppm) : 7.69 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 7.59 (dd , J = 8.2 , 7.3 Hz , 1H) , 7.57-7.53 (m , 2H) , 7.43-7.39 (m , 2H) , 7.33 (dd , J = 7.9 , 7.7 Hz , 1H) , 7.16 (ddd , J = 7.7 , 1.7 , 0.9 Hz , 1H) , 7.12 (dd , J = 2.3 , 1.7 Hz , 1H) , 6.97 (d , J = 7.3 Hz , 1H) , 6.87 (ddd , J = 7.9 , 2.3 , 1.0 Hz , 1H) , 4.57 (s , 2H) , 4.10 (q , J = 7.1 Hz , 2H) , 3.84 (s , 2H) , 3.83 (s , 2H) , 1.53 (s , 9H) , 1.44 (t , J = 7.1 Hz , 3H) , 1.42 (s , 9H) 。

【 0154 】

[参考例 8]

4 - (6 - エトキシピリジン - 2 - イル) フェニルメタノール

3 - プロモフェネトールの代わりに 2 - プロモ - 6 - エトキシピリジン (US 2003 / 199440 号公報参照) 0.49 g (2.4 mmol) を使用し、4 - (ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸 0.59 g (3.9 mmol) 、 2 mol / L の炭酸ナトリウム水溶液 1.7 mL (3.4 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 138 mg (0.119 mmol) を使用した以外は、参考例 5 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 284 mg を白色固体として得た。(収率 51%)

マススペクトル (CI , m / z) : 230 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , ppm) : 8.05-8.01 (m , 2H) , 7.62 (dd , J = 8.2 , 7.4 Hz , 1H) , 7.47-7.43 (m , 2H) , 7.32 (dd , J = 7.4 , 0.6 Hz , 1H) , 6.67 (dd , J = 8.2 , 0.6 Hz , 1H) , 4.75 (d , J = 6.0 Hz , 2H) , 4.49 (q , J = 7.1 Hz , 2H) , 1.67 (t , J = 6.0 Hz , 1H) , 1.44 (t , J = 7.1 Hz , 3H) 。

【 0155 】

[参考例 9]

{ 6 - [(チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

【 0156 】

9 - (a) : (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル

参考例 1 - (e) と同様の方法で得られた [(6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) tert - ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert - ブチル 1.35 g (4.00 mmol) を使用し、2 - ピリジルスルホニルクロリドの代わりに 2 - チオフェンスルホニルクロリド 731 mg (4.00 mmol) を使用した以外は、参考例 1 - (f) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.61 g を白色固体として得た。(収率 84%)

マススペクトル (CI , m / z) : 484 (M⁺ + 1) 。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃ , ppm) : 7.71 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 7.57 (dd , J = 3.8 , 1.3 Hz , 1H) , 7.56 (dd , J = 8.4 , 7.4 Hz , 1H) , 7.50 (dd , J = 5.0 , 1.3 Hz , 1H) , 7.01 (dd , J = 5.0 , 3.8 Hz , 1H) , 6.83 (d , J = 7.4 Hz , 1H) , 5.67 (t , J = 5.

10

20

30

40

50

3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

【0157】

9 - (b) : { 6 - [(チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

参考例 9 - (a) で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 1.60 g (3.31 mmol) に、2 mol / L の塩化水素 / エタノール溶液 20 mL (40 mmol) を加え、加熱還流下で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 ; n - ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3 1 : 1 (V / V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 1.10 g を無色油状物として得た。(収率 93%)

マススペクトル (CI, m / z) : 356 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.57 (dd, J = 3.8, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 5.86 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0158】

[参考例 10]

{ 6 - [(ベンゼンスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

【0159】

10 - (a) : ({ 6 - [(ベンゼンスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } tert - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert - ブチル

参考例 1 - (e) と同様の方法で得られた [(6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) tert - ブトキシカルボニルアミノ] 酢酸 tert - ブチル 1.35 g (4.00 mmol) を使用し、2 - ピリジルスルホニルクロリドの代わりにベンゼンスルホニルクロリド 707 mg (4.00 mmol) を使用した以外は、参考例 1 - (f) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.71 g を微ページユ色固体として得た。(収率 89%)

マススペクトル (CI, m / z) : 478 (M⁺ + 1)。
¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.86-7.83 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.19 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.46 (s, 9H)。

【0160】

10 - (b) : { 6 - [(ベンゼンスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸エチル

(tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチルの代わりに、参考例 10 - (a) で得られた ({ 6 - [(ベンゼンスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } tert - ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert - ブチル 1.70 g (3.56 mmol) を使用し、2 mol / L の塩化水素 / エタノール溶液 20 mL (40 mmol) を使用した以外は、参考例 9 - (b) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.13 g を白色固体として得た。(収率 91%)

マススペクトル (CI, m / z) : 350 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 7.87-7.84 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.28 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 5.73 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.92 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 1.32 (t, J

10

20

30

40

50

= 7.2 Hz, 3H)。

【0161】

[参考例11]

{6-[(チオフェン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸エチル

【0162】

11-(a) : (tert-ブトキシカルボニル{6-[(チオフェン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル}アミノ)酢酸tert-ブチル

参考例1-(e)と同様の方法で得られた[(6-アミノメチルピリジン-2-イル)tert-ブトキシカルボニルアミノ]酢酸tert-ブチル1.35g(4.00mmol)を使用し、2-ピリジルスルホニルクロリドの代わりに3-チオフェンスルホニルクロリド731mg(4.00mmol)を使用した以外は、参考例1-(f)に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物1.64gを微黄白色固体として得た。(収率85%)

マスペクトル(CI, m/z) : 484 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, ppm) : 7.93 (dd, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 5.1, 2.9 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.4, 0.6 Hz, 1H), 5.59 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.23 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

【0163】

11-(b) : {6-[(チオフェン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イルアミノ}酢酸エチル

(tert-ブトキシカルボニル{6-[(チオフェン-2-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル}アミノ)酢酸tert-ブチルの代わりに、参考例11-(a)で得られた(tert-ブトキシカルボニル{6-[(チオフェン-3-イルスルホニル)アミノメチル]ピリジン-2-イル}アミノ)酢酸tert-ブチル1.63g(3.37mmol)を使用し、2mol/Lの塩化水素/エタノール溶液17.5mL(35.0mmol)を使用した以外は、参考例9-(b)に準じて反応及び後処理を行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン:酢酸エチル=7:3 1:1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗体を酢酸エチル5mLで再結晶することにより、標記化合物731mgを白色固体として得た。(収率61%)

マスペクトル(CI, m/z) : 356 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, ppm) : 7.93 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 3H), 6.40 (dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 8.3, 0.6 Hz, 1H), 5.76 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0164】

[参考例12]

[tert-ブトキシカルボニル(6-{[3'-(1-プロピニル)ピフェニル-4-イルメチル]アミノメチル}ピリジン-2-イル)アミノ]酢酸tert-ブチル

【0165】

12-(a) : 1-プロモ-3-(1-プロピニル)ベンゼン

1-プロモ-3-ヨードベンゼン7.07g(25.0mmol)のトルエン50mL溶液に、ヨウ化銅(I)1.43g(7.51mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム1.45g(1.25mmol)を加え、減圧脱気後、アルゴンガス置換した。次いで、1-トリメチルシリル-1-プロピン2.81g(25.0mmol)、トリエチルアミン11.5mL(82.5mmol)及び1mol/Lのテトラフルオロアンモニウムフロリド/テトラヒドロフラン溶液25.0mL(25.0mmol)

を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で17時間撹拌した。反応終了後、反応溶液に水及びt-ブチルメチルエーテルを添加し、セライト(商品名)濾過により不溶物を濾別した。分液後の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン)に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物4.22gを無色油状物として得た。(収率86%)

マススペクトル(CI, m/z): 195, 197 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, ppm): 7.53 (dd, J = 1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 8.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H)。

【0166】

12 - (b): 3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド

3 - プロモフェネトールの代わりに参考例12 - (a)と同様の方法で得られた1 - プロモ - 3 - (1 - プロピニル) ベンゼン2.93g (15.0 mmol)、4 - (ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸の代わりに4 - ホルミルフェニルホウ酸3.37g (37.5 mmol)をそれぞれ使用し、2 mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液11.3 ml (22.6 mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム867 mg (0.750 mmol)を使用した以外は、参考例5に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物3.31gを淡黄白色固体として得た。(定量的)

本参考例12 - (b)で得られた化合物のNMRスペクトルは、参考例4 - (a)で得られた化合物のNMRスペクトルと同一であった。

【0167】

12 - (c): [tert - ブトキシカルボニル (6 - { [3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメチル] アミノメチル } ピリジン - 2 - イル) アミノ] 酢酸 tert - ブチル

参考例1 - (e)と同様の方法で得られた[(6 - アミノメチルピリジン - 2 - イル) tert - ブトキシカルボニルアミノ]酢酸tert - ブチル5.57g (16.5 mmol)、及び3' - エトキシビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒドの代わりに、参考例12 - (b)で得られた3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルカルボアルデヒド3.30g (15.0 mmol)を使用し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム4.45g (21.0 mmol)を使用した以外は、参考例7 - (b)に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物6.48gを淡黄色油状物として得た。(収率80%)

マススペクトル(CI, m/z): 542 (M⁺ + 1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCl₃, ppm): 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.63-7.62 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 8.2, 7.4 Hz, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.41 (s, 9H)。

【0168】

[参考例13]

3' - (1 - プロピニル) ビフェニル - 4 - イルメタノール

3 - プロモフェネトールの代わりに参考例12 - (a)と同様の方法で得られた1 - プロモ - 3 - (1 - プロピニル) ベンゼン3.90g (20.0 mmol)を使用し、4 - (ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸4.56g (30.0 mmol)、2 mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液15 ml (30 mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム1.16g (1.00 mmol)を使用した以外は、参考例5に準じて反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 : 1 (V/V))に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮した。得られた粗体を混合溶媒(酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 10 (V/V))45 mL中で1時間撹拌し、析出した固体を濾取した後に減圧乾燥することにより、標記化合物3.85gを白色固体として得た。

10

20

30

40

50

(収率 87%)

本参考例 13 で得られた化合物の NMR スペクトルは、参考例 4 - (b) で得られた化合物の NMR スペクトルと同一であった。

【0169】

[参考例 14]

{ 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イルアミノ } 酢酸イソプロピル

(tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(チオフェン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチルの代わりに、参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (tert - ブトキシカルボニル { 6 - [(ピリジン - 2 - イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン - 2 - イル } アミノ) 酢酸 tert - ブチル 1.44 g (3.01 mmol) を使用し、2 mol/L の塩化水素 / エタノール溶液の代わりに 2 mol/L の塩化水素 / イソプロパノール溶液 16.0 mL (32.0 mmol) を使用した以外は、参考例 9 - (b) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.05 g を白色固体として得た。(収率 96%)

マスペクトル (CI, m/z) : 365 (M⁺ + 1)。

¹H - NMR スペクトル (CDCl₃, ppm) : 8.63 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 5.10 (sep, J = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

【0170】

[試験例 1]

EP2 受容体結合作用の測定

EP2 受容体結合作用の測定は、Abramovitz らの方法 (Biochimica et Biophysica Acta, 1483, 285 (2000)) に準じて行った。ヒト EP2 受容体を発現させた HEK293 細胞の膜画分 (ES-562-M, Euroscreen 社製) 10 μg を懸濁させた緩衝液 (10 mM MES - KOH (pH 6.0)、10 mM MgCl₂、1 mM EDTA) に、ジメチルスルホキシド (終濃度 1.0 (V/V)%) に溶解した被験化合物及び [³H] プロスタグランジン E₂ (NET-428, PerkinElmer 社製) (終濃度 10 nM) を加え、30 で 60 分間インキュベートした。セルハーベスター (M30R, Brandel 社製) を使用して、膜画分をガラス繊維濾紙 (GF/B, Whatman 社製) に回収し、緩衝液 (10 mM MES - KOH (pH 6.0)、10 mM MgCl₂) で洗浄後に、液体シンチレーションアナライザー (2000CA, Packard 社製) で放射活性を測定した。受容体に結合した [³H] プロスタグランジン E₂ の 50% を置換するのに必要な被験化合物の濃度 (IC₅₀ 値) を EXSAS (バージョン 7.1.6、アームステックス社製) を用いて算出し、以下の式から阻害定数 (Ki 値) を求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([^3H] \text{プロスタグランジン } E_2 \text{ 濃度} / K_d))$$

尚、解離定数 (K_d 値) は Scatchard 解析により算出した。

試験結果を表 1 に示す。

【0171】

10

20

30

40

【表 1】

被験化合物番号	EP2受容体結合作用 Ki値 (nM)
実施例 2	0.53
実施例 4	0.80
実施例 6	0.75
実施例 7	0.61
実施例 9	0.80
実施例 10	0.97
実施例 11	0.79
実施例 12	0.94
実施例 14	0.90
実施例 16	0.95
実施例 18	0.99

10

【0172】

本試験において、一般式(I)で表わされる化合物は、優れたEP2受容体結合作用を示した。

【0173】

[試験例2]

20

ヒト末梢血単核球を用いたLPS誘発TNF 産生抑制試験

健常人よりヘパリン存在下採血した末梢血を2(V/V)%FBS含有PBSにて2倍に希釈した。SepMateTM-50(STEMCELL社製)に血球分離液(Ficoll PaqueTM PLUS、GEヘルスケアバイオサイエンス社製)を添加し、次いで希釈血液を重層した。20、1200×gの条件で10分間遠心することにより末梢血単核球(以下、PBMCと略す)層を回収した。得られたPBMCは更に遠心、洗浄を2回繰り返し、1(V/V)%FBS含有RPMI1640培地に懸濁後、以下の試験に使用した。

【0174】

LPS誘発TNF 産生抑制試験は、Maryらの方法(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 284, 420(1998))を一部改変して行った。最終濃度が 5×10^5 cells/mLになるよう調製したPBMC懸濁液185μLを96ウェルプレートに添加し、次いで被験化合物を溶解した1(V/V)%DMSO含有RPMI1640培地を、各ウェルに10μLずつ添加した(DMSO最終濃度は0.05(V/V)%とした)。被験化合物を添加しないウェルには、1(V/V)%DMSO含有RPMI1640培地を同様に添加した。炭酸ガスインキュベーター内で1時間インキュベートした後に、RPMI1640培地にて調製したLPS(L2880-500MG、SIGMA社製)を各ウェルに5μLずつ添加した(LPSの終濃度は100ng/mLとした)。LPS無刺激のウェルには、RPMI1640培地を5μL添加した。炭酸ガスインキュベーター内で約18時間培養した後、培養上清を回収した。回収した培養上清は、TNF 含量測定まで-20℃に保存した。

30

40

【0175】

TNF 含量測定にはサンドイッチELISAキット(Quantikine DTA00c、R&D Systems社製)を用いた。各サンプルのTNF 含量は、キット付属の大腸菌由来ヒト組み換えTNF の標準曲線から算出した。DMSOのみ添加の場合のLPSによるTNF 産生量を100%とし、被験化合物各濃度におけるTNF 産生抑制率を算出した。添加した被験化合物の濃度と被験化合物のTNF 産生抑制率との関係から、TNF 産生を50%阻害する被験化合物濃度をIC₅₀値(nM)として算出した。

試験結果を表2に示す。

【0176】

50

【表 2】

被験化合物番号	ヒトPBMC TNF α 産生抑制作用 IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 4	3.3
実施例 6	9.4
実施例 7	20
実施例 10	18
実施例 11	23
実施例 12	16
実施例 14	13
実施例 16	15
実施例 18	3.2

10

【0177】

本試験において、一般式(I)で表わされる化合物は、優れたTNF α 産生抑制作用を示した。

【0178】

[試験例3]

併用効果確認のためのヒト末梢血単核球を用いたLPS誘発TNF α 産生抑制試験

20

本試験は、前記[試験例2]に準じて行った。

被験化合物及びロフルミラストそれぞれの単独作用、並びに被験化合物とロフルミラストの併用作用を評価するために、最終濃度が 5×10^5 cells/mLになるよう調製したPBMC懸濁液175 μ Lを96ウェルプレートに添加し、次いでロフルミラストを溶解した1(V/V)%DMSO含有RPMI1640培地を、各ウェルに10 μ Lずつ添加した。ロフルミラストを添加しないウェルには、1(V/V)%DMSO含有RPMI1640培地を同様に添加した。炭酸ガスインキュベーター内で30分間インキュベートした後に、被験化合物を溶解した1(V/V)%DMSO含有RPMI1640培地を、各ウェルに10 μ Lずつ添加した(ウェルあたりのDMSO最終濃度は0.1(V/V)%とした)。被験化合物を添加しないウェルには、1(V/V)%DMSO含有RPMI1640培地を同様に添加した。炭酸ガスインキュベーター内で30分間インキュベートした後に、RPMI1640培地にて調製したLPS(L2880-500MG、SIGMA社製)を各ウェルに5 μ Lずつ添加した(LPSの終濃度は100ng/mLとした)。LPS無刺激のウェルには、RPMI1640培地を5 μ L添加した。炭酸ガスインキュベーター内で約16~18時間培養した後、培養上清を回収した。回収した培養上清は、TNF α 含量測定まで-20 $^{\circ}$ Cに保存した。

30

【0179】

TNF α 含量測定にはサンドイッチELISAキット(Quantikine DTA00c、R&D Systems社製)を用いた。各サンプルのTNF α 含量は、キット付属の大腸菌由来ヒト組み換えTNF α の標準曲線から算出した。DMSOのみ添加の場合のLPSによるTNF α 産生量を100%とし、被験化合物及びロフルミラスト各濃度におけるTNF α 産生抑制率を算出した。同時に、被験化合物とロフルミラストとの組み合わせ各濃度におけるTNF α 産生抑制率を算出し、被験化合物単独での作用と、ロフルミラストとの併用による作用とを比較した。

40

試験結果を表3及び表4に示す。

【0180】

【表 3】

被験化合物（濃度）	TNF α 産生抑制率（%）
実施例 4 の化合物（1 nM）	29.1
ロフルミラスト（1 nM）	57.9
実施例 4 の化合物（1 nM）及び ロフルミラスト（1 nM）	77.5

【0181】

10

【表 4】

被験化合物（濃度）	TNF α 産生抑制率（%）
実施例 16 の化合物（3 nM）	17.4
ロフルミラスト（1 nM）	46.2
実施例 16 の化合物（3 nM）及び ロフルミラスト（1 nM）	68.9

【0182】

20

本試験において、一般式（I）で表わされる化合物は、ロフルミラストと併用することで、ロフルミラストの薬理効果に一般式（I）で表わされる化合物の薬理効果が上乗せされ、より優れたTNF α 産生抑制作用を示した。

【0183】

[試験例 4]

ラット肺好中球浸潤抑制作用

約16時間絶食したSDラット（雄、7 - 8週齢、体重240g - 270g（平均約250g）、日本チャールス・リバー株式会社供給）に、イソフルラン吸入麻酔下、LPS（L2880 - 500MG、SIGMA社製）の生理食塩水溶液（濃度0.04mg/mL）を、25 μ L（約4 μ g/Kg）気管内投与した。気管内投与にはMicroSprayerTM（IA - 1C - M、PennCentury社製）を用いた。

30

【0184】

ロフルミラストの投与溶液はロフルミラストをメノウで2 - 3分粉碎後、0.5%のメチルセルロース溶液に粉碎したロフルミラストを懸濁することにより調整した（ロフルミラストの終濃度0.01mg/mL）。このようにして調整したロフルミラスト溶液を、LPS投与の1時間前に10mL/kg（0.1mg/Kg）経口投与した。コントロール群には0.5%のメチルセルロース溶液を投与した。また被験化合物の投与溶液は、0.1mol/L若しくは1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液に被験化合物を溶解後、媒体を加えて中和することにより調製した（被験化合物の終濃度0.1mg/mL）。媒体にはPBS若しくはリン酸緩衝液（20mM、pH = 7.4）を用いた。このようにして調製した被験化合物溶液を、ロフルミラスト投与の10分後にLPS投与と同様の方法で25 μ L（約0.01mg/Kg）気管内投与した。コントロール群には媒体を投与した。尚、被験化合物投与群及びコントロール群には、それぞれ5匹のラットを用いた。

40

【0185】

LPS投与の4時間後に気管支肺胞洗浄を下記のように実施し、肺中白血球を回収した。SDラットをソムノペンチル（1mL/kg）の腹腔内投与で麻酔し、次いで、下大静脈切開により放血致死させた。気管を露出させ、ディスプレイブル注射筒（5mL、テルモ株式会社製）に接続したマウス用経口ゾンデ（フチガミ器械社製）を挿入した後、気管を結紮固定した。BSA（終濃度1%）及びヘパリン（終濃度1U/mL）を含む生理食塩液4mLを注入し、直ちに回収して気管支肺胞洗浄液（以下、BALFと略す）を得た。

50

この操作を更に2回繰り返して得られたBALFを遠心(420×g、10分間、4)した後、液量が1.5mlになるまで上清を取り除き、沈殿した細胞を懸濁してBALF細胞懸濁液を得た。BALF細胞懸濁液の白血球数及び好中球数の測定を下記の(方法1)又は(方法2)のいずれかの方法で行った。

【0186】

(方法1)

BALF細胞懸濁液の白血球数を、多項目自動血球計測装置(KX-21、シスメックス社製)を用いて測定した。次に白血球数が 10^6 cells/mlになるように希釈し、この細胞懸濁液100µLをスライドガラスに塗布し、単層塗抹標本を作製した。次いで、Diff-Quick染色キット(カタログ番号16920、シスメックス社製)を用いて細胞染色した後、白血球300個中の好中球数を光学顕微鏡(BH-2、オリンパス社製)下計測し、白血球中の好中球の割合($NR = \text{白血球300個中の好中球数} / 300$)を算出した。被験化合物投与における好中球浸潤抑制率を以下の式から算出した。

$$\text{抑制率}(\%) = 100 - [(WBCc \times NRc) / (WBCv \times NRv)] \times 100$$

WBCv: コントロール群のBALF細胞懸濁液中の白血球数

WBCc: 被験化合物投与群のBALF細胞懸濁液中の白血球数

NRv: コントロール群の白血球中の好中球の割合

NRc: 被験化合物投与群の白血球中の好中球の割合

【0187】

(方法2)

BALF細胞懸濁液の好中球数を、多項目自動血球計測装置(XT-2000iV、シスメックス社製)を用いて測定した。被験化合物投与における好中球浸潤抑制率を以下の式から算出した。

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

NEUTv: コントロール群のBALF細胞懸濁液中の好中球数

NEUTc: 被験化合物投与群のBALF細胞懸濁液中の好中球数

【0188】

本試験において、一般式(I)で表わされる化合物は、ロフルミラストと併用することで、ロフルミラストの薬理効果に一般式(I)で表わされる化合物の薬理効果が上乘せられ、より優れた肺好中球浸潤抑制作用を示した。例えば、実施例4の化合物及びロフルミラスト単独での肺好中球浸潤抑制率は、それぞれ51%及び10%であったが、実施例4の化合物とロフルミラストを併用した場合は、64%の肺好中球浸潤抑制率を示した。

【産業上の利用可能性】

【0189】

本発明の医薬組成物は、他の医薬の薬理効果に、一般式(I)で表される化合物又はその薬理上許容される塩の薬理効果が上乘せられ、他の医薬の用量を低減化することで他の医薬の副作用を軽減できる点で有用である。上記医薬組成物は、呼吸器疾患、好ましくは、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、肺気腫、肺線維症、急性呼吸窮迫症候群、嚢胞性線維症又は肺性高血圧症、より好ましくは、喘息、慢性閉塞性肺疾患又は肺線維症の治療及び/又は予防のための医薬組成物であり、温血動物用(特に、ヒト用)の医薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K	31/444
A 6 1 K	31/4436 (2006.01)	A 6 1 K	31/4436
A 6 1 K	31/56 (2006.01)	A 6 1 K	31/56
A 6 1 K	31/4418 (2006.01)	A 6 1 K	31/4418

- (72)発明者 米田 健治
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 柴川 信彦
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 神田 智子
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 勝部 哲嗣
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 伊藤 幸治
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 山本 喜代志
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 岩瀬 徳明
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内
- (72)発明者 牛山 茂
 山口県宇部市大字小串1978番地の96 宇部興産株式会社内

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA362 ZA592 ZB132 ZB262 ZC752
 4C086 AA01 AA02 BC17 DA08 GA04 GA08 MA02 MA04 NA14 ZA36
 ZA59 ZB13 ZB26 ZC75