

明 細 書

発明の名称：置換ビアリール化合物

技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な新規置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩に関する。より詳細には、本発明の置換ビアリール化合物は、優れた肺線維芽細胞増殖抑制作用を有することから、間質性肺炎・肺線維症に対する治療薬及び／又は予防薬として有用である。

背景技術

[0002] 肺線維症は、肺胞壁において増殖した線維芽細胞が産生するコラーゲン等の膠原線維束の形成による間質の肥厚を特徴とし、乾性咳嗽や労作時呼吸困難を主症状とする疾患である。この病態は、間質性肺炎から移行するもので、多くは間質性肺炎が前段階となりうる。間質性肺炎の予後は不良で肺線維症へと移行するものが多い。原因が特定できる間質性肺炎は、その原因の除去や、ステロイド剤などの抗炎症剤の投与などにより治癒する場合が多いが、原因が不明の特発性間質性肺炎については現在のところ根治療法が存在せず、症状増悪時のステロイド剤やアザチオプリン、シクロホスファミドなどの投与や、低酸素血症発症時の酸素療法などが施される程度であり、肺線維症に移行すれば発症から5年以内に肺線維症患者の約半数が死亡する。このため、日本では特定疾患に指定されている。

[0003] 一方、プロスタグランジン E_2 （以下、 $PG E_2$ 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、 $EP 1$ 、 $EP 2$ 、 $EP 3$ 及び $EP 4$ の4つの受容体に対してアゴニストとして作用することが知られている。近年、 $PG E_2$ による肺線維芽細胞の増殖抑制やコラーゲン産生抑制に関与する受容体は $EP 2$ 受容体であることが報告されている（非特許文献1を参照）。また、 $PG E_2$ による肺胞上皮細胞のアポトーシス抑制に関与する受容体も $EP 2$ 受容体であることが示唆されている（非特許文献2を参照）。従って、 $PG E_2$ 様のアゴニスト作用、特に $EP 2$ 選択的なアゴニ

スト作用を有する化合物は、間質性肺炎・肺線維症の治療薬及び／又は予防薬として期待できる。

[0004] これまで、EP2アゴニスト作用を有するプラスタノイド系化合物が肺線維症を含む呼吸器疾患の予防及び／又は治療に有用であることが開示されている（特許文献1乃至2を参照）。また、EP2アゴニスト作用を有する非プラスタノイド系化合物も知られており（特許文献3乃至17を参照）、中でも特許文献9、11乃至17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、肺線維症も含まれている。しかしながら、上記特許文献9、11乃至17には、その化合物が肺線維症に有用であることを示す具体的な薬理試験例は全く記載されていない。更に、上記何れの特許文献にも、本発明の化合物に係る、特定の部位に特定の置換基が置換されたビアリール基を部分構造として有するスルホンアミド化合物についての実施例は全く記載されていない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：WO2003／74483号公報
特許文献2：WO2006／043655号公報
特許文献3：WO98／28264号公報
特許文献4：WO99／19300号公報
特許文献5：WO2004／078169号公報
特許文献6：WO2008／015517号公報
特許文献7：WO2005／080367号公報
特許文献8：WO2007／017687号公報
特許文献9：WO2009／113600号公報
特許文献10：WO2010／113957号公報
特許文献11：WO2011／030864号公報
特許文献12：WO2011／030865号公報
特許文献13：WO2011／030868号公報

特許文献14 : WO 2 0 1 1 / 0 3 0 8 7 1 号公報

特許文献15 : WO 2 0 1 1 / 0 3 0 8 7 2 号公報

特許文献16 : WO 2 0 1 1 / 0 3 0 8 7 3 号公報

特許文献17 : WO 2 0 1 1 / 0 7 8 3 0 3 号公報

非特許文献

[0006] 非特許文献1 : American Journal of Physiology—Lung Cellular and Molecular Physiology, 292, L405 (2007)

非特許文献2 : American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 45, 445 (2011)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明者等は、間質性肺炎・肺線維症の優れた治療薬及び／又は予防薬の開発を目指して、EP2アゴニスト作用を有する種々のスルホンアミド化合物について鋭意研究を行った。その結果、ビアリール基を有するスルホンアミド化合物の末端アリール基の特定の部位に、特定の長さの特定の置換基を導入することによって肺線維芽細胞の増殖抑制作用が著しく増強されたことから、特に、間質性肺炎・肺線維症の治療薬及び／又は予防薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

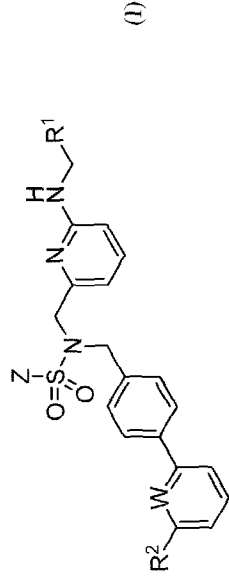
本発明は、優れた肺線維芽細胞増殖抑制作用を有し、特に、間質性肺炎・肺線維症の治療薬及び／又は予防薬として有用なEP2アゴニスト作用を有する置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩を提供する。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下を提供する。

[0009] (1) 一般式(1) ;

[化1]



[0010] (式中、

R^1 は、保護されていてよいカルボキシ基を示し、

W は、窒素原子又は基 $-CH=$ を示し、

R^2 は、エトキシ基、1-プロポペニル基又は1-プロポピニル基を示し、

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)

で表される置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[0011] (2) 一般式 (1) において、

R^1 が、カルボキシ基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を示す、(1) 記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[0012] (3) 一般式 (1) において、

R^1 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ロキシカルボニル基を示す、(1) 記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[0013] (4) 一般式 (1) において、

R^1 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ロキシカルボニル基を示し、

W が、窒素原子又は基 $-CH=$ を示し、

R^2 が、1-プロポペニル基又は1-プロポピニル基を示し、

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) 記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[0014] (5) 一般式 (1) で表される置換ビアリール化合物が、

(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] (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) 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、

(6- { [3'- (1-プロピニル) 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) 酢酸エチル、

(6- { [3'- (1-プロピニル) 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、

{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、

{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、

{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、

{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、

{6- [(3'-エトキシビフェニル-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) ビフェニル-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) ビフェニル-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) 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) ビフェニル-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) 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、(1) 記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[0015] (6) (1) 乃至 (5) の何れかに記載の置換ビアリール化合物又はその薬

理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0016] (7) 間質性肺炎及び／又は肺線維症の予防又は治療のための(6)に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0017] 本発明の一般式(1)で表される置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩は、EP2アゴニスト作用及び優れた肺線維芽細胞増殖抑制作用を有することにより、医薬として、特に間質性肺炎・肺線維症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

発明を実施するための形態

[0018] 前記一般式(1)で表される置換ビアリール化合物において、各置換基の好ましい形態を以下に示す。

[0019] 一般式(1)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 C_2-C_5 アルカノイルオキシ基で置換された C_1-C_4 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(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換された C_1-C_4 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-ピペリジノエチル基若しくは2-(4-メチルピペリジノ)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 C_1-C_4 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、 C_1-C_{12} アルキル基、 C_7-C_{18} アラルキル基、 C_2-C_5 アルカノイルオキシ基で置換された C_1-C_2 アルキル基、(C_1-C_4 アルコキシ)カルボニルオキシ基で置換された C_1-C_2 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、 C_1-C_6 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。

[0020] したがって、本発明の一般式 (1) において、 R^1 は、好ましくは、カルボキシ基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル基である。本発明の一般式 (1) の特定の実施態様において、 R^1 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。

[0021] 本発明の一般式 (1) において、 W は、窒素原子又は基-CH=である。すなわち、本発明の一般式 (1) 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。本発明の一般式 (1) の特定の実施態様において、 W は、基-CH=である。本発明の一般式 (1) の他の特定の実施態様において、 W は、窒素原子である。

[0022] 本発明の一般式 (1) において、 R^2 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。本発明の一般式 (1) の特定の実施態様において、 R^2 は、エトキシ基である。本発明の一般式 (1) の他の特定の実施態様において、 R^2 は、1-プロペニル基又は1-プロピニル基である。

[0023] 本発明の一般式 (1) 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。本発明の一般式 (1) 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。本発明の一般式 (1) 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。

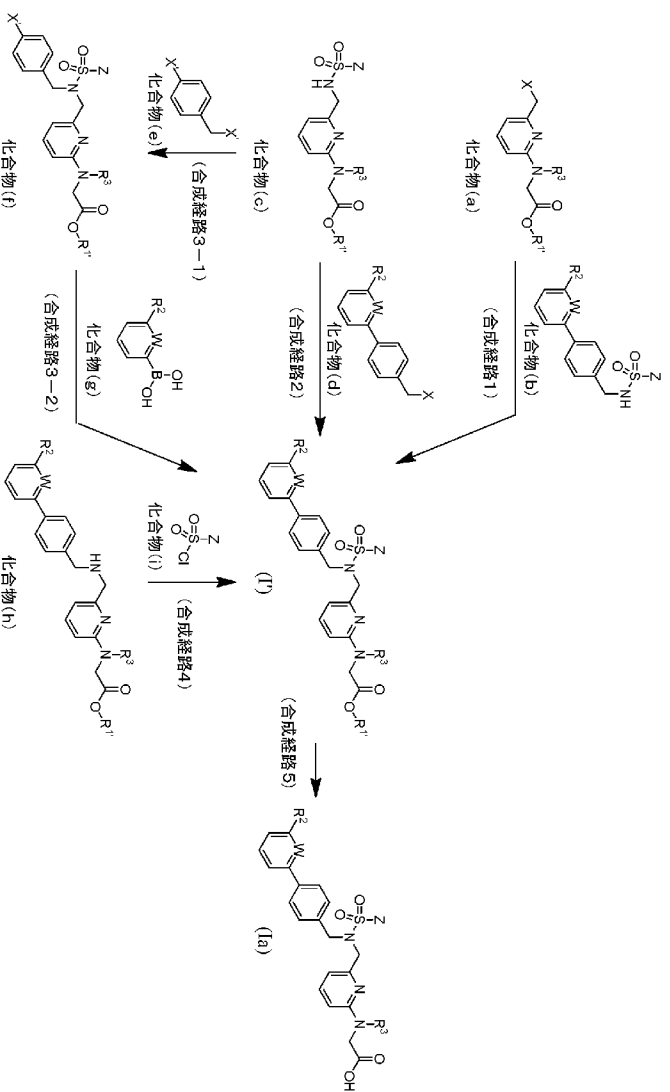
[0024] 本発明の一般式 (1) で表される化合物に幾何異性体又は回転異性体が存在する場合、それらの異性体も本発明の範囲に含まれ、また、プロトン互変異性が存在する場合には、それらの互変異性体も本発明の範囲に含まれる。

[0025] 本発明の一般式 (1) 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。

- [0026] 本発明の一般式（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。
- [0027] 本発明の一般式（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。
- [0028] 本発明の一般式（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。
- [0029] 本発明の化合物の代表的な製造方法を以下に示す。尚、本発明化合物の個々の具体的な製造方法については、後述の実施例で詳細に説明する。
- [0030]

[化2]



〔式中、R²、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、R³は、tert-ブチル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、ブロモ基、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、ブロモ基又はヨード基を示す。〕

〔0031〕 本発明の一般式(1)で表される化合物は、合成経路1乃至4のいずれかの方法により、R¹がカルボキシ基であるものは、R³が水素原子である化合物(1a)として、またR¹が保護基により保護されたカルボキシ基であるものは、R³が水素原子である化合物(1')として得ることができる。

〔0032〕 [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(1')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、原料物質がある程

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。

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°C 乃至 100°C であり、好ましくは、 -5°C 乃至 50°C 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。

[0033] 化合物(a)において、Xがクロロ基、ブロモ基、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(1')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°C 乃至 100°C であり、好ましくは、 0°C 乃至 80°C 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。

[0034] [合成経路2]

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（1'）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、ブロモ基、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（1'）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、ブロモ基、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-トルエンスルホンルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホンルオキシ基である場合に準じて行われる。

[0035] [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、ブロモ基、ヨード基、メタンスルホンルオキシ基、ベンゼンスルホンルオキシ基、p-トルエンスルホンルオキシ基又はトリフルオロメタンスルホンルオキシ基である場合に準じて行われる。

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(l')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。

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。

触媒としてトリリス（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-tert-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。

[0036] [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（1'）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。

[0037] [合成経路5]

化合物（1'）において、R³がtert-ブトキシカルボニル基である場合は、化合物（1'）を酸処理による脱保護に付すことにより、R¹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（1）で表される化合物を得ることができる。但し、化合物（1'）において、R^{1'}がtert-ブチル基であり、且つR³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、R¹がカルボキシ基である、一般式（1）で表される化合物を得ることができる。同様に、化合物（1'）において、R³が水素原子である場合は、化合物（1'）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、R¹がカルボキシ基である、一般式（1）で表される化合物を得ることができる。

[0038] 置換基R²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。

本発明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。本発明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。

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

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

[0040] 本発明の一般式（I）で表される化合物又はその薬理上許容される塩を医薬として使用する場合には、それ自体（原末のままで）投与することができる、或いは適宜の薬理学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、エアロゾル剤、粉末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。

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、矯味矯臭剤又は希釈剤等の添加剤を使用して、周知の方法で製造される。

[0041] 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

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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 乳化剤は、例えば、ベントナイト若しくはビーガム等のコロイド性粘土；ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤；塩化ベンザルコニウム等の陽イオン界面活性剤；又はポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル若しくはショ糖脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

[0046] 安定剤は、例えば、メチルパラベン若しくはプロピルパラベン等のパラヒドロキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール若しくはフェニルエチルアルコール等のアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール若しくはクレゾール等のフェノール類；チメロサール；無水酢酸

；又はソルビン酸等が挙げられる。

[0047] 矯味矯臭剤は、例えば、サッカリンナトリウム若しくはアスパラテーム等の甘味料；クエン酸、リンゴ酸若しくは酒石酸等の酸味料；又はメントール、レモンエキス若しくはオレンジエキス等の香料等が挙げられる。

[0048] 希釈剤は、通常希釈剤として使用される化合物であり、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ショ糖、硫酸カルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶性セルロース、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、デンプン、ポリビニルピロリドン又はこれらの混合物等が挙げられる。

[0049] 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、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。

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

実施例

[0051] 以下に実施例、参考例及び比較例、並びに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。

[0052] [実施例1]

(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

[0053] 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205mg(0.913mmol)のテトラヒドロフラン9.4mL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320mg(0.913mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン570μL(2.31mmol)及びN,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド236mg(1.37mmol)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510mgを微黄色油状物として得た。(定量的)

マスペクトル(FAB, m/z): 557 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル(CDCI₃, δ 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)。

[0054] [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

[0055] 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 時間攪拌した。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%)

マスマスペクトル (FAB, m/z) : 529 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ 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)。

[0056] [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

[0057] 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 μL (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→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483mgを白色泡状物として得た。（収率97%）

マスペクトル（FAB, *m/z*）：555（*M*⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ 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)。

[0058] [実施例4]

（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

[0059] 実施例3で得られた（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時間攪拌した。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%）

マスペクトル（FAB, *m/z*）：527（*M*⁺+1）。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.7, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 5H), 7.43 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.38–7.36 (m, 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)。

[0060] [実施例 5]

(6- { [3' - (1-プロピニル) 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) 酢酸エチル

[0061] 参考例 4 - (b) 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) のテトラヒドロフラン 4.0 mL 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 280 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 : 7 $\rightarrow$ 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 400 mg を微黄色油状物として得た。(収率 90%)

マスペクトル (ESI^+ , m/z) : 555 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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), 2.08 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。

[0062] [実施例 6]

(6- {[3'-(1-プロピニル)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

[0063] 実施例 5 で得られた (6- {[3'-(1-プロピニル)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%)

マスペクトル (ESI⁺, m/z) : 527 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ 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)。

[0064] [実施例 7]

{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

[0065] 7-(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-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5で得られた3'-エトキシビフェニル-4-イルメタノール183mg (0.800mmol) のテトラヒドロフラン4.0mL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422mg (0.880mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン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537mgを白色泡状物として得た。(収率98%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 689 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0066] 7-(b) : {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

実施例 7 - (a) で得られた (t e r t -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 t e r t -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, δ 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)。

[0067] [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

[0068] 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 μ L (1.14 mmol) 及び 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 $\rightarrow$ 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 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0069] [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

[0070] 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 18

3 mg (0.800 mmol) のテトラヒドロフラン 4.0 mL 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 422 mg (0.880 mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン 395 μ L (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; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 7:3 $\rightarrow$ 1:1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 550 mg を白色泡状物として得た。(定量的)

マスペクトル (FAB, m/z): 689 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0071] 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 540 mg (0.784 mmol) の 1,4-ジオキサン 4.0 mL 溶液に、6 mol/L の塩酸 3.3 mL (20 mmol) 及び水 1.0 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、1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液でpH4.4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した。濃縮物に酢酸エチル2mL及びn-ヘキサン8mL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388mgを白色固体として得た。（収率93%）

マスペクトル（FAB, m/z）：533（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-d₆, δ 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)。

[0072] [実施例10]

{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

[0073] 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350mg(0.639mmol)

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 = 4:1 $\rightarrow$ 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 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 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0074] 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 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm): 12.41 (brs, 0.8H), 7.7

4-7.72 (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)。

[0075] [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

[0076] 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 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 = 9:1 $\rightarrow$ 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%)

マスペクトル (CI, m/z): 694 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0077] 11 – (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 11 – (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%)
マスペクトル (FAB, m/z) : 538 ($M^+ + 1$)。

^1H – NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ 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)。

[0078] [実施例 12]

(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

[0079] 12-(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267mg (1.16mmol) のテトラヒドロフラン11mL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560mg (1.17mmol)、トリ-n-ブチルホスフィン724 μ L (2.90mmol) 及びN, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド300mg (1.74mmol) 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606mgを白色泡状物として得た。(収率76%)

マスペクトル (CI, m/z) : 690 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0080] 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%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 534 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ 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)。

[0081] [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

[0082] 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 μ

L (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 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%)

マスペクトル (CI, m/z): 560 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0083] [実施例 14]

(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

[0084] 実施例 13 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-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。濃縮物を酢酸エチル 10 mL に溶解し、50°C で n-ヘキサン 10 mL を添加後、1.5 時間かけて室温まで攪拌した。

。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%）

マスペクトル（ESI⁺, m/z）：532（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（DMSO-d₆, δ 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)。

[0085] [実施例 15]

（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

[0086] 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）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'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 517 mg（3.00 mmol）を加え、室温で 2 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→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%）

マスペクトル（CI, m/z）：554（M⁺+1）。

¹H-NMR スペクトル（CDCl₃, δ 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)。

[0087] [実施例 16]

(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

[0088] 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。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攪拌した。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%)

マスペクトル (ESI⁺, m/z) : 526 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ 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), 7.38-7.35 (m, 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)。

[0089] [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 μ L (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; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1 (V/V)) に付し、目的物を含む画分を減圧濃縮することにより、標記化合物 432 mg を無色アメ状物として得た。(収率 97%)

マスペクトル (CI, m/z) : 560 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0090] [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 4.4 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°C に加熱し、その後2時間かけて室温まで攪拌した。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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 532 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ 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)。

[0091] [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

[0092] 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時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮

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673mgを白色泡状物として得た。

（収率96％）

マスペクトル（CI, *m/z*）：700（*M*⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ 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）。

[0093] 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[t e r t-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 t e r t-ブチル595mg（0.850mmol）のテトラヒドロフラン5.0mL溶液に、4mol/Lの塩酸5.0mL（20mmol）を加え、70℃で5時間加熱撹拌した。反応終了後、1mol/Lの水酸化ナトリウム水溶液で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、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮物に酢酸エチル10mL及び*n*-ヘキサン5mL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429mgを白色固体として得た。（収率93％）

マスペクトル（ESI⁺, *m/z*）：544（*M*⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（DMSO-*d*₆, δ 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)。

[0094] [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

[0095] 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 → 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 ($M^{++} + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

実施例に用いた化合物は以下のようにして合成した。

[0096] [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

[0097] 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（WO 2006/074884 号公報参照）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。次いでブromo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%）

マススペクトル（CI, m/z）：381（M⁺+1）。

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

[0098] 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

ブス-マ-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 [t e r t -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 t e r t -ブチル 10.0 g (29.6 mmol) の塩化メチレン 50 mL 溶液を、アルゴン雰囲気中、氷冷下で 20 分間かけて滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に 0.1 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。

マススペクトル (EI, m/z) : 336 (M⁺) 。

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

[0100] 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 時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、5 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%)

マススペクトル (EI, m/z) : 351 (M⁺) 。

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

[0101] 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

ラジウムー活性炭素（50重量%含水）0.98gを加え、1気圧水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮することにより、標記化合物2.48gを無色油状物として得た。（収率94%）

マスペクトル（CI, m/z）：338（M⁺+1）。

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

[0102] 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0.640g（3.60mmol）の塩化メチレン14mL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1.20g（3.56mmol）及びトリエチルアミン2.24mL（16.2mmol）の塩化メチレン12mL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1.46gを白色固体として得た。（収率86%）

マスペクトル（APCI, m/z）：479（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.56（ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H）, 7.97（ddd, J = 7.8, 1.1, 0.9 Hz, 1H）, 7.84（ddd, J = 7.8, 7.7, 1.7 Hz, 1H）, 7.68（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.52（dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H）, 7.40（ddd, J = 7.7, 4.7, 1.1 Hz, 1H）, 6.84（dd, J = 7.4, 0.5

Hz, 1H), 5.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.36 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.45 (s, 9H)。

[0103] 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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 351 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ 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)。

[0104] [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

[0105] 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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 479 (M⁺+1)。

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

[0106] 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%)

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0107] [参考例3]

3' - (1-プロペニル) ビフェニル-4-イルメタノール

[0108] 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' - ブロモビフェニル-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°C で 4.5 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 = 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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 223 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0109] 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 (1.88 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401mg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⁺）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ 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）。

[0110] [参考例4]

3'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノール

[0111] 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

3'-ブromoビフェニル-4-イルカルボアルデヒド1.04g（3.98mmol）のトルエン10mL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231mg（0.200mmol）及びトリブチル（1-プロピニル）スズ1.46mL（4.80mmol）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0.8mol/Lのフッ化カリウム水溶液60mL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660mg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, δ 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）。

[0112] 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%)

マスペクトル (EI, m/z) : 222 (M⁺)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0113] [参考例5]

3' - エトキシビフェニル-4-イルメタノール

3-ブロモフェネトール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時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 229 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.61-7.56 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 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)。

[0114] [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、濃硫酸 0.56 mL (10 mmol) を加え、100℃で8時間攪拌した。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 658 mg を微黄色油状物として得た。(収率 81%)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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, $J = 5.3$ 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)。

[0115] [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

[0116] 7-(a): 3'-エトキシビフェニル-4-イルカルボアルデヒド

3-プロモフェネートの代わりに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)及びトリ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う。標記化合物4.08 gを無色油状物として得た。(収率9.5%)

マススペクトル (CI, m/z) : 227 (M+1)。
¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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, 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)。

[0117] 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)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分間撹拌した。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時間撹拌した。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 : 2 → 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3.68 gを淡黄色油状物として得た。(収

率62%)

マスペクトル (CI, m/z) : 548 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0118] [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-ブロモフェネトールの代わりに2-ブロモ-6-エトキシピリジン (US2003/199440号公報参照) 0.49g (2.4mmol) を使用し、4-(ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸0.59g (3.9mmol)、2mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液1.7ml (3.4mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム138mg (0.119mmol) 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284mgを白色固体として得た。(収率51%)

マスペクトル (CI, m/z) : 230 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0119] [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

[0120] 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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 484 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ 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 = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.27 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.47 (s, 9H)。

[0121] 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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 356 (M⁺ + 1)。

^1H -NMRスペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0122] [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

[0123] 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 を微ベージュ色固体として得た。(収率 89%)

マスペクトル (CI , m/z) : 478 ($\text{M}^+ + 1$)。

^1H -NMRスペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0124] 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%)

マスペクトル (CI, m/z) : 350 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ 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 = 7.2 Hz, 3H)。

[0125] [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

[0126] 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 1.35 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 3-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 1.64 g 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, δ 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)。

[0127] 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 1.63 g (3.37 mmol) を使用し、2 mol/L の塩化水素/エタノール溶液 17.5 mL (35.0 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 5 mL で再結晶することにより、標記化合物 731 mg 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, δ 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)。

[0128] [参考例12]

[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

[0129] 12-(a) : 1-ブロモ-3-(1-プロピニル) ベンゼン

1-ブロモ-3-ヨードベンゼン 7.07 g (25.0 mmol) のトルエン 50 mL 溶液に、ヨウ化銅(I) 1.43 g (7.51 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.45 g (1.25 mmol) 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

シリルー１－プロピン 2.81 g (25.0 mmol)、トリエチルアミン 11.5 ml (82.5 mmol) 及び 1 mol/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 25.0 mL (25.0 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下、室温で 17 時間攪拌した。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 4.22 g を無色油状物として得た。（収率 86%）

マスペクトル (CI, *m/z*) : 195, 197 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ 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)。

[0130] 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 – ブ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 – ブロモ – 3 – (1 – プロピニル) ベンゼン 2.93 g (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 3.37 g (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 3.31 g 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。

[0131] 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 5.57 g (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 3.30 g (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 4.45 g (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 6.48 g を淡黄色油状物として得た。(収率 80%)

マスペクトル (CI, m/z) : 542 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ 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)。

[0132] [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-ブ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-ブロモ-3-(1-プロピニル) ベンゼン 3.90 g (20.0 mmol) を使用し、4-(ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸 4.56 g (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 1.16 g (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 : 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 : 1

O (V/V)) 45 mL 中で1時間攪拌し、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 3.85 g を白色固体として得た。(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。

[0133] [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, δ 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)。

[0134] [比較例 1]

{6 - [(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

本化合物は、WO 2009/113600号公報の実施例17記載の化合物（例示番号538）である。

[0135] [比較例2]

{6-[(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

本化合物は、WO 2009/113600号公報の実施例6記載の化合物（例示番号546）である。

[0136] [比較例3]

{6-[(4'-フルオロビフェニル-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

本化合物は、WO 2009/113600号公報の実施例9記載の化合物（例示番号605）である。

[0137] [比較例4]

{6-[(4'-クロロビフェニル-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

本化合物は、WO 2009/113600号公報の実施例10記載の化合物（例示番号681）である。

[0138] [比較例5]

(6-{ [4-(5-メチルチアゾール-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

本化合物は、WO 2009/113600号公報の実施例22記載の化合物（例示番号1446）である。

[0139] [比較例6]

{6-[(3'-メチルビフェニル-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

本化合物は、WO 2009/113600号公報記載の例示番号740の化合物である。

[0140] 6-(a) : 3'-メチルビフェニル-4-イルメタノール

3-ブロモフェネトールの代わりに3-ブロモトルエン1.71 g (10.0 mmol) を使用し、4-(ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸2.28 g (15.0 mmol)、2 mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液7.5 ml (15 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム580 mg (0.500 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1.74 gを淡白黄色固体として得た。(収率88%)

マスペクトル (EI, m/z) : 198 (M⁺) 。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.60-7.57 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 4H), 7.35-7.31 (m, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.66 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。

[0141] 6-(b) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-メチルビフェニル-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 tert-ブチル

3'-(1-プロペニル)ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例6-(a)で得られた3'-メチルビフェニル-4-イルメタノール159 mg (0.800 mmol) 及び参考例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403 mg (0.841 mmol) をそれぞれ使用し、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277 mg (1.60 mmol) を使用した以外は、実施例1に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物480 mgを白色泡状物として得た。(収率91%)

マスペクトル (ESI⁺, m/z) : 659 (M⁺⁺1) 。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.2, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.38

(ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.35–7.27 (m, 5H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H)。

[0142] 6 – (c) : {6 – [(3' – メチルビフェニル – 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

比較例 6 – (b) で得られた (tert – ブトキシカルボニル {6 – [(3' – メチルビフェニル – 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 tert – ブチル 477 mg (0.724 mmol) の塩化メチレン 10 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 2.8 mL (37 mmol) を加え、16 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、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。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、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; 酢酸エチル: メタノール = 1:0 → 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 364 mg を白色泡状物として得た。(定量的)

マスペクトル (ESI⁺, m/z) : 503 (M⁺ + 1)。

¹H – NMR スペクトル (DMSO – d₆, δ ppm) : 12.41 (brs, 0.9H), 8.64 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.82–7.79 (m, 1H), 7.60–7.53 (m, 3H), 7.45–7.41 (m, 2H), 7.36–7.30 (m, 3H), 7.23–7.17 (m, 2H), 6.78 (brs, 1H), 6.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.38 (s, 3H)。

[0143] [比較例 7]

{6 – [(3' – エチルビフェニル – 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

本化合物は、WO 2009/113600 号公報記載の例示番号 751 の

化合物である。

[0144] 7-(a) : 3'-エチルビフェニル-4-イルカルボアルデヒド

3'-ブromoビフェニル-4-イルカルボアルデヒド 380 mg (1.43 mmol) のトルエン 21 mL 溶液に、水 1.2 mL、リン酸三カリウム 1.22 g (5.75 mmol) 及びエチルホウ酸 423 mg (5.72 mmol) を加え、減圧脱気後、窒素ガス置換した。次いで、酢酸パラジウム 4.6 mg (0.020 mmol) 及びブチルジー1-アダマンチルホスフィン 15.1 mg (0.0421 mmol) を加え、窒素ガス雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応終了後の後処理は参考例5に準じて行い、標記化合物 325 mg を褐色油状物としてほぼ定量的に得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 1H), 2.74 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

[0145] 7-(b) : 3'-エチルビフェニル-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、比較例7-(a)で得られた3'-エチルビフェニル-4-イルカルボアルデヒド 320 mg (純分 1.43 mmol 相当) を使用し、水素化ホウ素ナトリウム 28.7 mg (0.759 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 317 mg を無色油状物としてほぼ定量的に得た。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.63-7.56 (m, 2H), 7.49-7.31 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.70 (brs, 0.8H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

[0146] 7-(c) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-エチルビフェニル-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 tert-ブチル

3'-(1-プロペニル)ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例7-(b)で得られた3'-エチルビフェニル-4-イルメタノール 8

8. 7 mg (0.418 mmol) 及び参考例 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 200 mg (0.418 mmol) をそれぞれ使用し、トリ-n-ブチルホスフィン 198 μ L (0.802 mmol) 及び N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド 113 mg (0.656 mmol) を使用した以外は、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 253 mg を白色アメ状物として得た。(収率 90%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 673 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8.63-8.58 (m, 1H), 7.85-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.50-7.25 (m, 9H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.72 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H)。

[0147] 7 - (d) : {6 - [(3' -エチルビフェニル-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

比較例 7 - (c) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6 - [(3' -エチルビフェニル-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 tert-ブチル 243 mg (0.361 mmol) の塩化メチレン 3.6 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 3.6 mL (47 mmol) を加え、室温で 2.5 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、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液及び 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、水洗後、減圧濃縮することにより、標記化合物 158 mg を白色固体として得た。(収率 85%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 517 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 12.41 (brs, 0.8H), 8.6

7-8.61 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.83-7.78 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.77 (brs, 0.8H), 6.36 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.67 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H)。

[0148] [比較例 8]

{6-[(3'-プロピルビフェニル-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

本化合物は、WO 2009/113600号公報記載の例示番号 754 の化合物である。

[0149] 8-(a) : 3'-プロピルビフェニル-4-イルカルボアルデヒド

3'-ブromoビフェニル-4-イルカルボアルデヒド 500 mg (1.91 mmol) のトルエン 28 mL 溶液に、水 1.7 mL、リン酸三カリウム 1.63 g (7.68 mmol) 及びプロピルホウ酸 675 mg (7.68 mmol) を加え、減圧脱気後、窒素ガス置換した。次いで、酢酸パラジウム 6.2 mg (0.028 mmol) 及びブチルジー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℃で3時間攪拌した。反応終了後の後処理は参考例 5 に準じて行い、標記化合物 406 mg を淡黄色油状物として得た。(収率 86%)

マスペクトル (EI, m/z) : 224 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.51-7.34 (m, 3H), 7.28-7.20 (m, 1H), 2.73-2.61 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

[0150] 8-(b) : 3'-プロピルビフェニル-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、比較例 8-(a) で得られた 3'-プロピルビフェニル-4-イルカルボアルデヒド 400 mg (1.78 mmol) を使用し、水素化ホウ素ナトリウム 33.7 mg (0.891 mmol) を使用した以外は、参考例 3

ー (b) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 383 mg を白色固体として得た。(収率 95%)

マスペクトル (EI, m/z) : 226 (M^+)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 7.64–7.55 (m, 2H), 7.48–7.30 (m, 5H), 7.21–7.13 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.71–2.59 (m, 2H), 1.77–1.62 (m, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

[0151] 8 – (c) : (tert-ブトキシカルボニル {6 – [(3' – プロピルビフェニル – 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 tert-ブチル

3' – (1 – プロペニル) ビフェニル – 4 – イルメタノールの代わりに比較例 8 – (b) で得られた 3' – プロピルビフェニル – 4 – イルメタノール 94.6 mg (0.418 mmol) 及び参考例 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 200 mg (0.418 mmol) をそれぞれ使用し、トリ – n – ブチルホスフィン 198 μL (0.802 mmol) 及び N, N, N', N' – テトラメチルアゾジカルボキサミド 113 mg (0.656 mmol) を使用した以外は、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 255 mg を得た。(収率 89%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 687 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.62–8.58 (m, 1H), 7.85–7.73 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49–7.23 (m, 9H), 7.20–7.12 (m, 1H), 6.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.52 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.69–2.61 (m, 2H), 1.77–1.61 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)。

[0152] 8 – (d) : {6 – [(3' – プロピルビフェニル – 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

(tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-エチルビフェニル-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 tert-ブチルの代わりに比較例 8-(c) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-プロピルビフェニル-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 tert-ブチル 247 mg (0.360 mmol) を使用し、トリフルオロ酢酸 0.74 mL (9.7 mmol) を使用した以外は、比較例 7-(d) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 161 mg を白色固体として得た。(収率 84%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 531 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.8H), 8.66-8.63 (m, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.6, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.78 (brs, 0.8H), 6.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0153] [比較例 9]

(6-{[(3'-(1-ブテニル) 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

[0154] 9-(a) : 3'-(1-ブテニル) ビフェニル-4-イルカルボアルデヒド

3-ブロモフェネトールの代わりに 1-ブロモ-3-(1-ブテニル) ベンゼン (WO 2008/124848 号公報参照) 445 mg (2.11 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 497 mg (3.31 mmol) をそれぞれ使用し、2 mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 1.5 mL (3.0 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 120 mg (0.104 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 489 mg を無色油状物として得た。(収率 98%)

マスペクトル (CI, m/z) : 237 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 10.06 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 3H), 6.50-6.30 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

[0155] 9-(b) : 3'-(1-ブテニル)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、比較例 9-(a) で得られた 3'-(1-ブテニル)ビフェニル-4-イルカルボアルデヒド 480 mg (2.03 mmol) を使用し、水素化ホウ素ナトリウム 38.5 mg (1.02 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 465 mg を白色固体として得た。(収率 96%)

マスペクトル (EI, m/z) : 238 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.64-7.57 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 6.50-6.26 (m, 2H), 4.75 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.66 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

[0156] 9-(c) : (6-{[3'-(1-ブテニル)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

3'-(1-プロペニル)ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例 9-(b) で得られた 3'-(1-ブテニル)ビフェニル-4-イルメタノール 136 mg (0.571 mmol) 及び参考例 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 200 mg (0.571 mmol) をそれぞれ使用し、トリ-n-ブチルホスフィン 270 μL (1.09 mmol) 及び N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド 154

mg (0.894 mmol) を使用した以外は、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 188 mg を無色油状物として得た。(収率 58%)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.62 (ddd, $J = 4.6, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.83 (ddd, $J = 7.7, 1.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 7.7, 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.53–7.50 (m, 1H), 7.50–7.45 (m, 2H), 7.40–7.32 (m, 6H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 7.3$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.49–6.27 (m, 2H), 6.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.80 (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), 2.32–2.20 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。

[0157] 9 – (d) : (6 – { [3' – (1 – ブテニル) 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

(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) 酢酸エチルの代わりに比較例 9 – (c) で得られた (6 – { [3' – (1 – ブテニル) 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 180 mg (0.315 mmol) を使用し、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 1.58 mL (1.58 mmol) を使用した以外は、実施例 2 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 134 mg を白色固体として得た。(収率 78%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 543 ($M^+ + 1$) 。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 12.52 (brs, 0.6H), 8.69–8.65 (m, 1H), 8.03–7.95 (m, 1H), 7.89–7.81 (m, 1H), 7.65–7.53 (m, 4H), 7.46–7.43 (m, 1H), 7.40–7.38 (m, 2H), 7.36–7.22 (m, 3H), 6.60–6.21 (m, 4H), 4.70 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.26–2.20 (m, 2H)

), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

[0158] [比較例 10]

(6- {[3'-(2-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

[0159] 10-(a) : 3'-(2-プロペニル)ビフェニル-4-イルメタノール

3'-(2-プロペニル)ビフェニル-4-イルメタノール (WO 2001/070753号公報参照) 2.11 g (8.00 mmol) のトルエン/エタノール = 1 : 1 (V/V) 80 mL 混合溶液に、2 mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 8.0 mL (16 mmol) 及びアリルホウ酸ピナコールエステル 2.24 mL (12.0 mmol) を加え、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 462 mg (0.400 mmol) を加え、アルゴンガス雰囲気下、100℃で9時間攪拌した。更に、アリルホウ酸ピナコールエステル 1.50 mL (8.00 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 925 mg (0.800 mmol) を追加し、同温度で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 → 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 1.11 g を淡褐色固体として得た。(収率 62%)

マスペクトル (EI, m/z) : 224 (M⁺)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.61-7.57 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 5H), 7.20-7.17 (m, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.17-5.07 (m, 2H), 4.74 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 4.4 Hz, 1H)。

[0160] 10-(b) : (6- {[3'-(2-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

3' - (1-プロペニル) ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例10-(a) で得られた3' - (2-プロペニル) ビフェニル-4-イルメタノール202 mg (0.900 mmol) 及び参考例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331 mg (0.945 mmol) をそれぞれ使用し、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) を使用した以外は、実施例1に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物478 mg を無色油状物として得た。(収率95%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 557 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.61 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.3, 1.1 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 6H), 7.23 (dd, J = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08-5.95 (m, 1H), 5.17-5.15 (m, 1H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0161] 10-(c) : (6- { [3' - (2-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

(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) 酢酸エチルの代わりに比較例10-(b) で得られた (6- { [3' - (2-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473 mg (

0.849 mmol) を使用し、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 3.40 mL (3.40 mmol) を使用した以外は、実施例 4 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 409 mg を白色泡状物として得た。(収率 91%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 529 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 12.44 (brs, 0.5H), 8.64 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.8, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 7.8, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.56–7.53 (m, 2H), 7.48–7.44 (m, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.06–5.97 (m, 1H), 5.15–5.11 (m, 1H), 5.09–5.06 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H)。

[0162] [比較例 11]

{6-[(3'-メトキシビフェニル-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

本化合物は、WO 2009/113600 号公報記載の例示番号 797 の化合物である。

[0163] 11-(a) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-ヨードベンジル) (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 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 1.50 g (3.14 mmol) のアセトニトリル 9 mL 溶液に、炭酸カリウム 8.57 g (6.20 mmol) 及び 4-ヨードベンジルブロミド 1.1 g (3.7 mmol) を加え、室温で 1 時間、次いで 50°C で 1 時間攪拌した。更に 4-ヨードベンジルブロ

ミド 0.47 g (1.6 mmol) を追加し、50℃で2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。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；n-ヘキサン：酢酸エチル=3：1→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 2.04 g を白色泡状物として得た。（収率94%）

マスペクトル（CI, m/z）：695（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.59 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.87 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0164] 11-(b) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-メトキシビフェニル-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

3-ブロモフェネトールの代わりに比較例 11-(a) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-ヨードベンジル) (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 400 mg (0.577 mmol) 及び 4-(ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸の代わりに 3-メトキシフェニルホウ酸 134 mg (0.879 mmol) をそれぞれ使用し、2 mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 1.3 ml (2.6 mmol) 及び テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 67 mg (0.058 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 315 mg を白色泡状物として得た。（収率81%）

マスペクトル（CI, m/z）：675（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.60 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1

.1 Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 7.7, 1.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.47–7.27 (m, 7H), 7.14–7.11 (m, 1H), 7.08–7.06 (m, 1H), 6.92–6.87 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0165] 11 – (c) : {6 – [(3' –メトキシビフェニル–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

比較例 11 – (b) で得られた (tert –ブトキシカルボニル {6 – [(3' –メトキシビフェニル–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 312 mg (0.462 mmol) の塩化メチレン 3.7 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 3.7 mL (48 mmol) を加え、4 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、減圧濃縮することにより、標記化合物 257 mg を白色泡状物として得た。(定量的)

マスペクトル (FAB, m/z) : 519 ($M^+ + 1$)。

^1H – NMR スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 12.41 (brs, 0.9H), 8.64 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.95 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.80 (ddd, $J = 7.8, 1.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.34–7.31 (m, 2H), 7.21–7.18 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (ddd, $J = 8.0, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.29 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.82 (s, 3H)。

[0166] [比較例 12]

{6 – [(3' –プロポキシビフェニル–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

本化合物は、WO 2009/113600号公報記載の例示番号803の化合物である。

[0167] 12-(a) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-プロポキシビフェニル-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

3-ブロモフェネトールの代わりに比較例11-(a)で得られた(tert-ブトキシカルボニル {6-[(4-ヨードベンジル) (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 401 mg (0.577 mmol) 及び4-(ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸の代わりに3-プロポキシフェニルホウ酸 156 mg (0.868 mmol) をそれぞれ使用し、2 mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液 1.3 ml (2.6 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 67 mg (0.058 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 332 mg を白色泡状物として得た。(収率82%)

マスペクトル (CI, m/z) : 703 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.48-7.26 (m, 7H), 7.12-7.07 (m, 2H), 6.93-6.86 (m, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.90-1.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

[0168] 12-(b) : {6-[(3'-プロポキシビフェニル-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

比較例12-(a)で得られた(tert-ブトキシカルボニル {6-[(3'-プロポキシビフェニル-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

チル 328 mg (0.466 mmol) の塩化メチレン 4.7 mL 溶液に、室温下、トリフルオロ酢酸 4.7 mL (61 mmol) を加え、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；酢酸エチル：酢酸 = 100 : 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 158 mg を白色泡状物として得た。（収率 62%）

マスペクトル (FAB, m/z) : 547 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.34 (brs, 0.7H), 8.64 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.59–7.56 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.1, 8.0 Hz, 1H), 7.33–7.31 (m, 2H), 7.21–7.17 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.1, 2.0 Hz, 1H), 6.92 (ddd, J = 8.1, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.79–1.72 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。

[0169] [比較例 13]

{6-[(2'-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

[0170] 13-(a) : {6-[(4-ブロモベンジル) (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} tert-ブトキシカルボニルアミノ} 酢酸 tert-ブチル

4-ヨードベンジルブロミドの代わりに 4-ブロモベンジルブロミド 787 mg (3.15 mmol) を使用し、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

ル 1.44 g (3.00 mmol) 及び炭酸カリウム 830 mg (6.00 mmol) を使用した以外は、比較例 11-(a) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 1.77 g を微黄色油状物として得た。(収率 91%)
 マススペクトル (FAB, m/z) : 647, 649 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.59 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.33 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 2H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.42 (s, 9H)。

[0171] 13-(b) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(2'-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

3-ブロモフェネトールの代わりに比較例 13-(a) で得られた ({6-[(4-ブロモベンジル) (ピリジン-2-イルスルホニル) アミノメチル] ピリジン-2-イル} tert-ブトキシカルボニルアミノ) 酢酸 tert-ブチル 518 mg (0.800 mmol) 及び 4-(ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸の代わりに 2-エトキシフェニルホウ酸 199 mg (1.20 mmol) をそれぞれ使用し、2 mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 0.60 ml (1.2 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 46.2 mg (0.0400 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 548 mg を微黄白色泡状物として得た。(収率 99%)

マススペクトル (FAB, m/z) : 689 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.7, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.83-7.73 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48-7.41 (m, 3H), 7.37 (ddd, J = 7.3, 4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 4H), 7.03-6.91 (m, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0172] 13-(c) : {6-[(2'-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-ブチルの代わりに比較例 13-(b) で得られた (tert-ブトキシカルボニル {6-[(2'-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 541 mg (0.785 mmol) を使用し、6 mol/L の塩酸 3.3 mL (20 mmol) 及び水 1.0 mL を使用した以外は、実施例 7-(b) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 413 mg を微黄白色泡状物として得た。(収率 99%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 533 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.6H), 8.64 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 7.7, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.20 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 7.01 (ddd, J = 7.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

[0173] [比較例 14]

{6-[(4'-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

[0174] 14-(a) : (tert-ブトキシカルボニル {6-[(4'-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

3-ブロモフェネトールの代わりに比較例 13-(a) と同様の方法で得

られた（{6-[(4-ブロモベンジル)（ピリジン-2-イルスルホニル）アミノメチル]ピリジン-2-イル}tert-ブトキシカルボニルアミノ）酢酸tert-ブチル389mg（0.600mmol）及び4-（ヒドロキシメチル）フェニルホウ酸の代わりに4-エトキシフェニルホウ酸150mg（0.900mmol）をそれぞれ使用し、2mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液0.45mL（0.90mmol）及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム34.7mg（0.0300mmol）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395mgを微黄白色泡状物として得た。（収率96%）

マスペクトル（FAB, m/z）：689（M⁺+1）。

¹H-NMRスペクトル（CDCl₃, δ ppm）：8.60（ddd, J = 4.6, 1.7, 1.0 Hz, 1H），7.82（ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H），7.76（ddd, J = 7.7, 7.6, 1.7 Hz, 1H），7.65（d, J = 8.1 Hz, 1H），7.49-7.36（m, 6H），7.27-7.24（m, 2H），6.97-6.90（m, 3H），4.72（s, 2H），4.51（s, 2H），4.46（s, 2H），4.08（q, J = 7.0 Hz, 2H），1.52（s, 9H），1.44（t, J = 7.0 Hz, 3H），1.42（s, 9H）。

[0175] 14-(b)：{6-[(4'-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-ブチルの代わりに比較例14-(a)で得られた（tert-ブトキシカルボニル{6-[(4'-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390mg（0.566mmol）を使用し、6mol/Lの塩酸2.35mL（14.1mmol）及び水0.65mLを使用した以外は、実施例7-(b)に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物296mgを微黄白色泡状物として得た

。(収率98%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 533 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$, δ ppm) : 12.42 (brs, 0.8H), 8.63 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.94 (ddd, $J = 7.8, 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.79 (ddd, $J = 7.8, 0.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.59–7.55 (m, 3H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 8.4, 7.1$ Hz, 1H), 7.01–6.98 (m, 2H), 6.75 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.28 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.06 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0176] [比較例15]

(6- { [4- (2-エトキシピリジン-4-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

[0177] 15-(a) : 4- (2-エトキシピリジン-4-イル) フェニルメタノール

3-ブロモフェネトールの代わりに4-ブロモ-2-エトキシピリジン (Tetrahedron Letters, 51, 3041 (2010)参照) 0.55 g (2.7 mmol) を使用し、4- (ヒドロキシメチル) フェニルホウ酸0.66 g (4.3 mmol)、2 mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液1.9 ml (3.8 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム154 mg (0.133 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250 mgを黄色油状物として得た。(収率40%)

マスペクトル (CI, m/z) : 230 ($M^{++}1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (CDCl_3 , δ ppm) : 8.19 (dd, $J = 5.4, 0.7$ Hz, 1H), 7.64–7.60 (m, 2H), 7.49–7.45 (m, 2H), 7.09 (dd, $J = 5.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.79 (t, $J = 5.2$ Hz, 0.9H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H)。

[0178] 15-(b) : [tert-ブトキシカルボニル (6- { [4- (2-エト

キシピリジン-4-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 t e r t -ブチル

3' - (1-プロペニル) ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例 15 - (a) で得られた 4 - (2-エトキシピリジン-4-イル) フェニルメタノール 242 mg (1.06 mmol) 及び参考例 1 - (f) と同様の方法で得られた (t e r t -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 t e r t -ブチル 505 mg (1.06 mmol) をそれぞれ使用し、トリ- n -ブチルホスフィン 662 μ L (2.65 mmol) 及び N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド 273 mg (1.59 mmol) を使用した以外は、実施例 1 に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 0.49 g を白色泡状物として得た。(収率 67%)

マスペクトル (CI, m/z) : 690 (M⁺ + 1)。

¹H-NMR スペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.60 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.4, 0.7 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.1, 1.0 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 7.7, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 7.39 (ddd, J = 7.5, 4.8, 1.1 Hz, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.43 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H)。

[0179] 15 - (c) (6 - { [4 - (2-エトキシピリジン-4-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

比較例 15 - (b) で得られた [t e r t -ブトキシカルボニル (6 - { [4 - (2-エトキシピリジン-4-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 t e r t -ブチル 0.47 g (0.68 mmol) の塩化メチレン 6.8 mL 溶液に

、室温下、トリフルオロ酢酸 6.8 mL (89 mmol) を加え、6.5 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 0.1 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 293 mg を得た。(収率 81%)

マスペクトル (FAB, m/z) : 534 ($M^+ + 1$)。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトル (DMSO- d_6 , δ ppm) : 12.52 (brs, 0.7H), 8.66 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 5.5, 0.7$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.69–7.66 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 7.7, 4.7$ Hz, 1H), 7.37–7.35 (m, 2H), 7.28 (brs, 1H), 7.26 (dd, $J = 5.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 1.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.35 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)。

[0180] [比較例 16]

(6- { [2' - (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

[0181] 16-(a) : 1-ブロモ-2-(1-プロピニル) ベンゼン

1-ブロモ-3-ヨードベンゼンの代わりに 1-ブロモ-2-ヨードベンゼン 7.07 g (25.0 mmol) を使用し、ヨウ化銅 (I) 1.43 g (7.51 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.45 g (1.25 mmol)、1-トリメチルシリル-1-プロピン 2.81 g (25.0 mmol)、トリエチルアミン 11.5 mL (82.5 mmol) 及び 1 mol/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 25.0 mL (25.0 mmol) を使用した以外は、参考例 12-(a) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 3.77 g を無色油状物として得た。(収率 77%)

マスペクトル (C I, m/z) : 195, 197 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.55 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 8.0, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。

[0182] 16-(b) : 2'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノール

3-ブロモフェネトールの代わりに比較例16-(a)で得られた1-ブロモ-2-(1-プロピニル)ベンゼン1.95g (10.0mmol)を使用し、4-(ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸2.28g (15.0mmol)、2mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液7.5ml (15mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム580mg (0.502mmol)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1.86gを淡黄色油状物として得た。(収率83%)

マスペクトル (EI, m/z) : 222 (M⁺)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.62-7.59 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 4.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.73 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

[0183] 16-(c) : (6-{[2'-(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

3'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例16-(b)で得られた2'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノール178mg (0.800mmol)及び参考例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280mg (0.800mmol)をそれぞれ使用し、トリ-n-ブチルホスフィン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)を使用した以外は、実施例1に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物420mgを無色アメ状物として得た。(収率

95%)

マススペクトル (CI, m/z) : 555 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.62 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.39-7.22 (m, 7H), 6.51 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

[0184] 16-(d) : (6-{[2'-(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

比較例16-(c)で得られた(6-{[2'-(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415mg(0.748mmol)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3.0mL(3.0mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。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。得られたスラリー溶液を50℃に加熱し、その後2時間かけて室温まで攪拌した。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357mgを微黄白色固体として得た。(収率91%)

マススペクトル (ESI⁺, m/z) : 527 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.44 (brs, 0.6H), 8.65 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 3H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H)。

[0185] [比較例 17]

(6- {[4'-(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

[0186] 17-(a) : 1-ブロモ-4-(1-プロピニル)ベンゼン

1-ブロモ-3-ヨードベンゼンの代わりに1-ブロモ-4-ヨードベンゼン7.07g (25.0mmol)を使用し、ヨウ化銅(I) 1.43g (7.51mmol)、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)、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)を使用した以外は、参考例12-(a)に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物4.11gを白色固体として得た。(収率84%)

マスペクトル (CI, m/z) : 195, 197 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.42-7.39 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 2.03 (s, 3H)。

[0187] 17-(b) : 4'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノール

3-ブロモフェネトールの代わりに比較例17-(a)で得られた1-ブロモ-4-(1-プロピニル)ベンゼン1.95g (10.0mmol)を使用し、4-(ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸2.28g (15.0mmol)、2mol/Lの炭酸ナトリウム水溶液7.5mL (15mmol)及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム581mg (0.503mmol)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1.95gを微黄色固体として得た。(収率88%)

マスペクトル (EI, m/z) : 222 (M⁺)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 7.60-7.56 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 4H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H)

, 1.68 (t, J = 5.9 Hz, 1H)。

[0188] 17-(c) : (6-{[4'-(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

3'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノールの代わりに比較例17-(b)で得られた4'-(1-プロピニル)ビフェニル-4-イルメタノール180mg (0.810mmol) 及び参考例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281mg (0.801mmol) をそれぞれ使用し、トリ-n-ブチルホスフィン395 μ L (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) を使用した以外は、実施例1に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物419mgを無色アメ状物として得た。(収率94%)

マスペクトル (CI, m/z) : 555 (M⁺+1)。

¹H-NMRスペクトル (CDCl₃, δ ppm) : 8.61 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.75 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 6H), 7.38 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.0 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 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), 4.79 (s, 2H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.22 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0189] 17-(d) : (6-{[2'-(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

(6-{[2'-(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) 酢酸エチルの代わりに比較例17-(c)で得られた(6-{[4'-(1

ープロピニル) 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 415 mg (0.748 mmol) を使用し、1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液 3.0 mL (3.0 mmol) を使用した以外は、比較例 16-(d) に準じて反応及び後処理を行い、標記化合物 371 mg を白色固体として得た。(収率 94%)

マスペクトル (ESI⁺, m/z) : 527 (M⁺+1)。

¹H-NMR スペクトル (DMSO-d₆, δ ppm) : 12.43 (brs, 0.7H), 8.64 (ddd, J = 4.7, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 7.7, 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 7.7, 1.0, 1.0 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 5H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H)。

[0190] [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°C で 60 分間インキュベートした。セルハーベスター (M3OR、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、アームシステックス社製）を用いて算出し、以下の式から阻害定数（K_i値）を求めた。

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

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。

[0191] [表1]

被験化合物番号	EP2受容体結合作用 K _i 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
実施例 19	1.4
比較例 1	1.5
比較例 2	3.8
比較例 3	4.4
比較例 4	> 10
比較例 5	> 10
比較例 6	2.2
比較例 7	1.4
比較例 8	1.1
比較例 9	1.5
比較例 10	1.7
比較例 11	1.2
比較例 12	2.0
比較例 13	2.6
比較例 14	> 10
比較例 15	3.2
比較例 16	0.75
比較例 17	6.8

[0192] 本試験において、本発明の化合物は、優れたEP2受容体結合作用を示し

た。

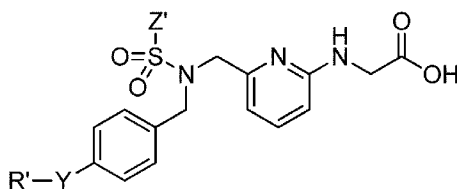
[0193] [試験例 2]

肺線維芽細胞増殖抑制試験

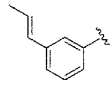
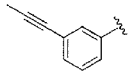
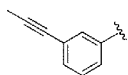
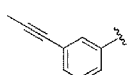
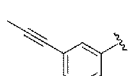
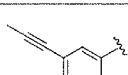
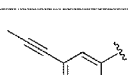
肺線維芽細胞増殖抑制作用の測定は、Huangらの方法 (American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 39, 482 (2008)) を改変して実施した。ヒト胎児由来肺線維芽細胞 (IMR 90、American Type Culture Collectionから入手) を、10% FBS 含有の DMEM 培地で培養し、96 穴プレートに 1×10^4 個/well ずつ播種した。炭酸ガスインキュベーターで約 8 時間培養後に、FBS 不含の DMEM 培地に交換して一晩培養した。翌日、新しい FBS 不含の DMEM 培地に交換して、ジメチルスルホキシド (終濃度 0.1%) に溶解した被験化合物及び FGF (終濃度 10 ng/mL、和光純薬製) を加えて炭酸ガスインキュベーター中に静置した。22 時間後、BrdU 標識溶液 (Roche 社製) を添加し、さらに 2 時間培養した。培養終了後、Cell Proliferation ELISA BrdU (Colorimetric) (Roche 社製) を用いて、BrdU 取り込み量を測定した。被験化合物濃度と BrdU 取り込み量の非線形回帰により、BrdU 取り込みを 50% 抑制するのに必要な被験化合物の濃度 (IC_{50} 値) を EXSAS (バージョン 8.0.0、アームシステックス社製) を用いて算出した。

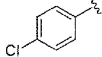
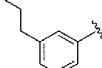
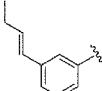
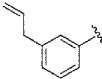
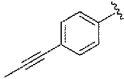
試験結果を表 2 及び 3 に示す。

[0194] [化 3]

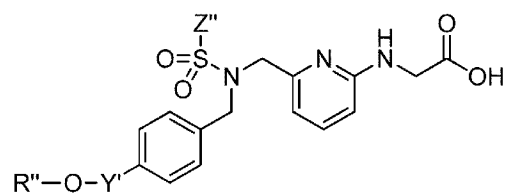


[表2]

被験化合物番号	$R'-Y$	Z'	肺線維芽細胞増殖抑制作用 IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 2			0.035
実施例 4			0.016
実施例 6			0.045
実施例 14			0.011
実施例 16			0.0088
実施例 18			0.0042
実施例 19			0.026

比較例 1			> 1.0
比較例 2			0.97
比較例 3			> 1.0
比較例 4			> 1.0
比較例 5			> 1.0
比較例 6			0.58
比較例 7			0.88
比較例 8			0.34
比較例 9			0.75
比較例 10			0.56
比較例 16			0.50
比較例 17			> 1.0

[0195] [化4]



[表3]

被験化合物番号	$R''-O-Y'$	Z''	肺線維芽細胞増殖抑制作用 IC ₅₀ 値 (nM)
実施例 7			0.028
実施例 9			0.051
実施例 10			0.035
実施例 11			0.049
実施例 12			0.037
比較例 11			0.20
比較例 12			0.44
比較例 13			> 1.0
比較例 14			> 1.0
比較例 15			> 1.0

[0196] 本試験において、本発明の化合物は、優れた肺線維芽細胞増殖抑制作用を示した。

[0197] [試験例3]

マウス肺線維化抑制試験

マウスを用いた肺線維化抑制作用の試験は、Okuraの方法 (European Journal of Pharmacology, 590, 400 (2008)) を一部改変して行った。即ち、ICRマウス (雄、12-15週齢、日本チャールス・リバー株式会社供給) に

、生理食塩水に溶解したブレオマイシン（ブレオ注射用 15 mg、日本化薬社製）を 5 日間連続して静脈内投与（10 mg/kg）することでマウスの肺線維症モデルを作成し、ブレオマイシンコントロール群及び被験化合物投与群とした。正常群には同様に生理食塩水を 5 日間投与した。実験には各群 7 匹以上のマウスを使用した。

被験化合物の投与溶液は、被験物質を等モルの 0.1 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液に溶解後、媒体であるリン酸緩衝液（PBS）を加えて中和することにより調製した。被験化合物は試験開始日より 1 日 2 回、28 日間の気管内投与を行った。正常及びブレオマイシンコントロール群には同様に媒体を気管内投与した。気管内投与には Micro Sprayer™（IA-1C-M、PennCentury 社製）を用いた。

28 日間の投与が終了した翌日に、吸入麻酔下で放血致死させ肺を採取した。採取した肺に 6 mol/L の塩酸を 0.5 mL 加え、肺を破碎装置（Fast Prep-24、フナコシ社製）で処理し肺ホモジネートを調製した。この肺ホモジネートを加熱処理（105–110℃、約 30 時間）することにより、黄色の粗加水分解液を得た。この液をフィルター（Minisart RC4、0.45 µm、SARTORIUS 社製）でろ過して肺加水分解液を取得した。

コラーゲン蓄積の指標である肺加水分解液中のヒドロキシプロリン（HYP）量は、Woessner らの方法（Archives of Biochemistry and Biophysics, 93, 440 (1961)）により測定した。テストチューブに上記の肺加水分解液と同量の 6 mol/L の水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、0.3 mol/L の塩化ナトリウム水溶液で全量を 1 mL とした。クロラミン T 溶液 0.5 mL（室温、20 分間）及び過塩素酸溶液 0.5 mL（室温、5 分間以上）で順次処理し、更に p-ジメチルアミノベンズアルデヒド溶液 0.5 mL を添加して加温（60℃、20 分間）することで発色させた。冷却後の発色した溶液 200 µL をマイクロプレートに移し、プレートリーダー（SPECTRA FLOUR, TECAN 社製）で吸光度（測定波長 570 nm、参照

波長 620 nm) を測定した。規定濃度の HYP 溶液を同様に反応させて検量線を作製し、各サンプルの HYP 濃度を算出した。算出した HYP 濃度から体重 100 g 当たりの肺中 HYP 量を算出した。被験化合物投与における肺中 HYP 産生抑制率を以下の式から算出した。

$$\text{抑制率 (\%)} = [(\text{HYP b} - \text{HYP c}) / (\text{HYP b} - \text{HYP n})] \times 100$$

HYP b : プレオマイシンコントロール群の体重 100 g 当たりの肺中 HYP 量

HYP c : 被験化合物投与群の体重 100 g 当たりの肺中 HYP 量

HYP n : 正常群の体重 100 g 当たりの肺中 HYP 量

[0198] 本試験において、例えば、本発明の実施例 4、10 及び 16 の化合物は、0.3 mg/kg の投与量で抑制率 70% 以上を示し、優れた肺線維化抑制作用を有することが示された。

[0199] [試験例 4]

ヒト肺ミクロソーム画分を用いた代謝試験

ヒト肺ミクロソーム (Xenotech 社製) 3.5 mg タンパク相当を懸濁させた反応組成液 (NADPH 産生系溶液 A (Corning 社製) 150 μ L、NADPH 産生系溶液 B (Corning 社製) 10 μ L、0.5 mol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) 86 μ L、蒸留水 394 μ L) 990 μ L 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 10 μ L を加え、37°C で 20 分間インキュベートした。高速液体クロマトグラフィー (LC-20A シリーズ、島津製作所製) にて被験化合物 (未変化エステル体) 及び生成した薬理活性体であるカルボン酸体のピーク面積 (測定 UV 波長 245 nm) を算出し、以下の式からカルボン酸体の生成率を算出した。

HPLC 条件; カラム: Phenomenex Kinetex C18, 2.1 mm $\times$ 100 mm, 2.6 μ m, カラム温度 40°C、溶離液; A: 0.1% ギ酸、B 液: アセトニトリル/メタノール/ギ酸 = 500/500/1, グラジエント条件; 0 $\rightarrow$ 3 分: A 液 80%、3 $\rightarrow$ 11 分: A 液 20%

→ 5 %、11 → 15 分：A 液 5 %、分析時間 20 分)

カルボン酸体生成率（反応 20 分後）% = 反応 20 分後のカルボン酸体の
ピーク面積 / 反応 0 分の被験化合物のピーク面積 × 100

試験結果を表 4 に示す。

[0200] [表4]

被験化合物番号	カルボン酸体生成率 (%)
実施例 3	27
実施例 20	35

[0201] 本試験において、本発明のエステル体化合物は、速やかに薬理活性体であるカルボン酸体に変換された。

[0202] 本発明に用いられる代表的な製剤例を以下に示す。

(製剤例 1) (ハードカプセル剤)

50 mg の粉末状の実施例 2 の化合物、128.7 mg の乳糖、70 mg のセルロース及び 1.3 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、60 メッシュのふるいを通した後、この粉末 250 mg を 3 号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

[0203] (製剤例 2) (錠剤)

50 mg の実施例 2 の化合物、124 mg の乳糖、25 mg のセルロース及び 1 mg のステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1 錠 200 mg の錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

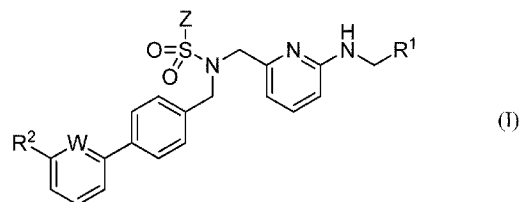
産業上の利用可能性

[0204] 本発明の一般式 (I) で表される置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩は、EP2 アゴニスト作用及び優れた肺線維芽細胞増殖抑制作用を有することにより、医薬として、特に間質性肺炎・肺線維症の治療薬及び／又は予防薬として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化5]



(式中、

R^1 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、

R^2 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)

で表される置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2] R^1 が、カルボキシ基又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル基を示す、請求項1記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項3] R^1 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記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項4] R^1 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、
 R^2 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記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項5]

置換ビアリール化合物が、

(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]
(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) 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、

(6- { [3'- (1-プロピニル) 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) 酢酸エチル、

(6- { [3'- (1-プロピニル) 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、

{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、

{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、

{6- [(3'-エトキシビフェニル-4-イルメチル) (ピリジン

ー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'-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

である請求項 1 記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項 6] 請求項 1 乃至 5 の何れかに記載の置換ビアリール化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項 7] 間質性肺炎及び／又は肺線維症の予防又は治療のための請求項 6 に記載の医薬組成物。