

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4272338号
(P4272338)

(45) 発行日 平成21年6月3日 (2009.6.3)

(24) 登録日 平成21年3月6日 (2009.3.6)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/04 (2006.01)

C O 7 D 401/04

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/4375 (2006.01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 K 31/4418 (2006.01)

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/4545 (2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 10 外国語出願 (全 104 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-289173 (P2000-289173)
 (22) 出願日 平成12年9月22日 (2000.9.22)
 (65) 公開番号 特開2002-114777 (P2002-114777A)
 (43) 公開日 平成14年4月16日 (2002.4.16)
 審査請求日 平成15年10月20日 (2003.10.20)

(73) 特許権者 591063187
 バイエル アクチエンゲゼルシャフト
 Bayer Aktiengesellschaft
 ドイツ連邦共和国 レーフェルクーゼン
 カイザー—ヴィルヘルム—アレー (番地なし)
 D-51368 Leverkusen,
 Germany
 (74) 代理人 110000741
 特許業務法人小田島特許事務所
 (72) 発明者 村田 俊樹
 奈良県生駒市仲之町 1-3-501
 (72) 発明者 梅田 雅臣
 奈良県奈良市佐保台 2-840-156
 最終頁に続く

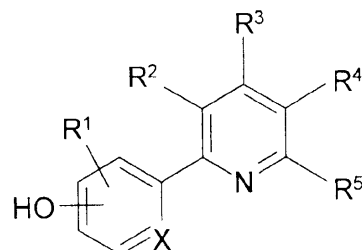
(54) 【発明の名称】 ピリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



(I)

10

[式中、

XはNまたはCHであり；

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₁₂アルコキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノまたは-O-(CH₂)_n-R¹¹であり、

ここで、nは0～6の整数であり、R¹¹はビニル、ジフェニルメチル、C₁₋₆アルカノイルまたは場合によりC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン

20

、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-6} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンーフェニルおよび $-O$ -フェニルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0～3個の原子を有する3～10員の飽和もしくは不飽和環である；

R^2 は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲンまたは C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は水素原子；スチリル；

$-C R^{31} R^{32} R^{33}$ 、

ここで、 R^{31} は水素原子または C_{1-6} アルキルであり、

R^{32} は水素原子、 α -アミノベンジル、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0～3個の原子を有する5～8員の飽和環、または場合によりヒドロキシ、アミノ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル、ハロフェニルもしくはアミノフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、そして

R^{33} は水素原子、アミノ、 C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルケニルオキシカルボニルアミノ、ピペリジノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノまたは9-フルオレニルオキシカルボニルアミノであるか、あるいは

R^{32} と R^{33} は、隣接する炭素原子と共に、場合により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンーフェニル、 $-O$ -フェニル、フェニル- C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノおよびピペリジノ- C_{1-6} アルキルカルボニルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよくまたは場合によりベンゼン環が融合していてもよい、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0～3個の原子を有する5～8員の飽和環を形成してもよい；あるいは

$-N R^{34} R^{35}$ であり、

ここで、 R^{34} は水素原子または C_{1-6} アルキルであり、そして R^{35} は水素原子、 C_{1-6} アルキルまたはヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0～3個の原子を有する5～8員の飽和環であり、あるいは

R^{34} と R^{35} は、隣接する窒素原子と共に、NH、SまたはO原子で中断されていてもよく且つ場合により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンーフェニル、 $-O$ -フェニル、フェニル- C_{1-6} アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノおよびピペリジノ- C_{1-6} アルキルカルボニルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5～8員の飽和異項環を形成してもよい；

R^4 はカルバモイル、シアノ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ- C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-10} アリール（ヒドロキシ）メチル、 C_{5-10} アリール- C_{1-6} アルキレン、5～10員ヘテロアリール（ヒドロキシ）メチル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-6} アルキレンまたはヒドロキシと5～7員の飽和環で置換されたメチルであり；あるいは

R^3 と R^4 は、ピリジン環中の炭素原子と共に、4～10員のモノシクロアルキルまたはビシクロアルキルを形成してもよく、該環は場合によりNHで中断されていてもよく且つ場合によりオキソ基で置換されていてもよく；そして

R^5 はアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ピペラジノ、 C_{1-6} アルカノイルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ、ヒドロキシ、また

10

20

30

40

50

は場合によりヒドロキシ、アミノ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル、ハロフェニルもしくはアミノフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、あるいは R^4 と R^5 は $-CH_2OCONH-$ 、 $-CH_2NHCONH-$ 、 $-CONHCONH-$ 、 $-CON$ （フェニルもしくはメチル） CON （ H もしくは CH_3 ） $-$ 、 $-C(NH_2$ または $NHCOCH_3) = N-NH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-CH=C(COOC_2H_5)CONH-$ 、 $-CH_2CH_2CONH-$ および $-CH_2CH(COOC_2H_5)CONH-$ よりなる群から選ばれるブリッジを形成してもよい]

のピリジン誘導体またはその塩。

【請求項2】

XがCHであり；

R^1 が水素原子、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシまたは $-O-C_{1-6}$ アルキレン- R^{11} であり、

ここで、 R^{11} はビニル、ジフェニルメチル、 C_{1-6} アルカノイル、場合により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルおよび $-O-$ フェニルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{5-10} アリール、場合により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルおよび $-O-$ フェニルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、場合により C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン-フェニルおよび $-O-$ フェニルから選ばれる1個以上の基で置換されていてもよく、場合によりO原子で中断されていてもよい3～8員のシクロアルキル、またはNHおよび/もしくはO原子で中断された5～8員の飽和異項環であり；

R^2 が水素原子であり；

R^3 が水素原子；スチリル；

$-CR^{31}R^{32}R^{33}$ 、

ここで、 R^{31} は水素原子または C_{1-6} アルキルであり、 R^{32} は水素原子または場合によりヒドロキシ、アミノ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル、ハロフェニル、 α -アミノベンジルもしくはアミノフェニルで置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、そして R^{33} は水素原子、アミノまたはピペリジノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノであり、あるいは

R^{32} と R^{33} は場合により置換されていてもよく、場合によりNHで中断されていてもよい C_{5-8} シクロアルキルであって、該置換基が C_{1-6} アルキル、フェニル- C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ベンジルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、カルバモイル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ピペリジノ- C_{1-6} アルキルカルボニルまたは C_{1-6} アルキルスルホニルであり且つ該環はベンゼン環と融合していてもよい；あるいは

$-NR^{34}R^{35}$ であり、

ここで、 R^{34} は水素原子または C_{1-6} アルキルであり、そして R^{35} は水素原子、 C_{1-6} アルキルまたは場合によりNHで中断されていてもよい C_{5-8} シクロアルキルであり、あるいは

R^{34} と R^{35} が、隣接する窒素原子と共に、5～8員の飽和異項環を形成してもよく、該環はNHまたはO原子で中断されていてもよく且つ場合によりアミノまたはカルバ

10

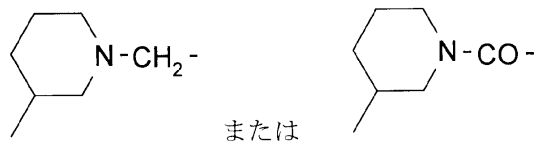
20

30

40

50

モイルで置換されていてもよい；
 R^4 はカルバモイル、シアノ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ- C_{1-6} アルキレンまたは C_{1-6} アルコシ C_{1-6} アルキルであり；あるいは
 R^3 と R^4 は、
 【化2】



10

を形成してもよく；そして

R^5 はアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノまたは C_{1-6} アルカノイルアミノであるか、あるいは

R^4 と R^5 は $-CH_2OCONH-$ 、 $-CH_2NHCONH-$ 、 $-CONHCONH-$ 、 $-CON$ （フェニルもしくはメチル） CON （ H もしくは CH_3 ） $-$ 、 $-C$ （ NH_2 もしくは $NHCOCH_3$ ） $=N-NH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-CH=C$ （ $COOC_2H_5$ ） $CONH-$ 、 $-CH_2CH_2CONH-$ および $-CH_2CH$ （ $COOC_2H_5$ ） $CONH-$ よりなる群から選ばれるブリッジを形成してもよい、
 請求項1に記載の化合物またはその塩。

20

【請求項3】

請求項1記載の化合物またはその塩を活性成分とする医薬。

【請求項4】

請求項1記載の化合物またはその塩と一種以上の薬学的に許容される賦形薬からなる医薬組成物。

【請求項5】

請求項1記載の化合物またはその塩を活性成分とするI κ Bキナーゼ β 阻害剤。

【請求項6】

請求項1記載の化合物またはその塩を活性成分とする抗炎症剤。

30

【請求項7】

喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、結膜炎、春季カタル、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性炎症反応シンドローム（SIRS）、敗血症、多発性筋炎、皮膚筋炎（DM）、結節性多発関節炎（PN）、混合結合組織症（MCTD）、シェーグレン症候群、痛風からなる群から選択される病気の予防・治療に使用される請求項6の抗炎症剤。

【請求項8】

請求項1記載の化合物またはその塩を活性成分とする免疫抑制剤。

【請求項9】

請求項1記載の化合物またはその塩を活性成分とする虚血症治療剤。

40

【請求項10】

請求項1記載の化合物またはその塩を活性成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なピリジン誘導体、その誘導体の製造方法、その誘導体を含有する薬学的製剤に関する。本発明のピリジン誘導体は、I κ Bキナーゼ β （IKK- β 、またはIKK- β ）活性を阻害することにより、ニクレオファクター κ B（NF- κ B）活性を阻害する。その結果、NF- κ B活性に関連する疾患の予防と治療に使用し得る。特に炎症性疾患の治療に使用し得る。

50

【0002】

【従来の技術】

NF- κ Bは、Rel/NF- κ Bファミリーのポリペプチドの多様な組み合わせにより構成される、密接に関連するホモダイマーまたはヘテロダイマーの転写因子複合体のファミリーに属する。NF- κ Bおよび関連するファミリーメンバーは、免疫反応および炎症反応に関する50以上の遺伝子の調節に関与する(Barnes PJ, Karin M, N.Engl. J. Med. 336, 1066-1071 (1997)) および(Baeuerle PA, Baichwal VR, Adv. Immunol. 65, 111-137 (1997))。ほとんどの細胞では、NF- κ Bは、50 kDaおよび65 kDaのサブユニットを含むヘテロダイマー(p50/RelA)として存在する。このヘテロダイマーは、I κ Bファミリーのタンパク質と結びついて細胞質内に留められ、不活性型になっている。I κ Bファミリーのタンパク質は、NF- κ Bの核移行シグナルを遮断している。

細胞が、様々なサイトカイン(例えば、TNF- α 、IL-1)、CD40リガンド、リポ多糖(LPS)、酸化体、マイトジェン(例えばホルボールエステル)、あるいはウイルスで刺激されると、I κ Bタンパクは、特定のセリン残基でリン酸化され、ポリウビキチン化され、プロテアソーム依存経路を介して分解される。I κ Bから遊離して、活性型NF- κ Bは、核移行できるようになり、核において特定の遺伝子特異的エンハンサー配列に選択的に結合する。NF- κ Bで調節される遺伝子は、例えば、サイトカイン、細胞接着分子、および急性期タンパク質を含む炎症性メディエーターである。サイトカインおよび他のタンパク質は、次にシグナル伝達に関与し、さらにNF- κ Bを活性化する。

【0003】

NF- κ Bについての、炎症反応での役割については、喘息を含む気道炎症の研究により明らかになっている。例えば、NF- κ Bのp50サブユニット欠損マウスでは、好酸球増多症の気道炎症が起こりえず、また好酸球の増殖、分化、およびリクルートメントに必須のIL-5とエオタキシンの産生も見られない。p50欠損マウスではまた、T細胞を炎症部位に移動させるのに重要な役割を持つケモカインであるMIP-1 α および β の産生も見られない(Yang Lら、J.Exp. Med. 188, 1739-1750 (1998))。Hart LAらは、喘息患者に由来する気道細胞ではNF- κ Bの活性が増加していることを開示する(Am. J. Respir. Crit. Care Med. 158, 1585-1592 (1998))。Stacey MAらは、埃ダニ(dust mite)の主なアレルゲンであるDer p1が、アレルギー性喘息患者に由来する気管支上皮細胞のNF- κ Bを活性化することを開示する(Biochem. Biophys. Res. Commun. 236, 522-526 (1997))。Barnes PおよびAdcock IMは、気道炎症に関与することが知られている多くのタンパク質および因子(IL-1、IL-2、TNF- α 、GM-CSF、RANTES、MCP-3、iNOS、ICAM-1、およびVCAM-1など)がNF- κ Bによって調節されていると示唆する(Trends Pharmacol.Sci. 18, 46-50 (1997))。さらに、現在喘息の治療にもっとも有効とされるグルココルチコイドは、転写因子NF- κ Bおよび活性化ペプチド1(AP1)と直接相互作用し、その活性を阻害することによって、気道炎症を抑制する(Barnes P Pulmon, Pharmacol.Therapeut. 10, 3-19 (1997)およびDumont Aら、Trends Biochem.Sci. 23, 233-235 (1998))。

【0004】

NF- κ Bの炎症性疾患における主要な役割はまた、リウマチの滑膜の研究により示唆されている。最近の免疫組織化学の研究では、NF- κ Bが、リウマチの滑膜を含む細胞中で活性化されていることが示されている。さらに、NF- κ Bは、TNF- α の刺激に反応して、ヒト滑膜中で活性化されていることが示された(Roshak AK ら、J. Biol. Chem. 271, 31496-31501 (1996))。

従って、NF- κ B活性の阻害により、ステロイド剤と同等またはそれより優れた強い抗炎症作用が得られ、喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、結膜炎、春季カタル、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性炎症反応シンドローム(SIRS)、敗血症(Fischer, C.ら、J.Bio. Chem. 274:24625-24632 (1999))、多発性筋炎、皮膚筋炎、結節性多発関節炎、混合結合組織症、シェーグレン

症候群、痛風などを含む炎症の症状を改善する。

【0005】

更に、NF- κ Bが、新生物（悪性）形質転換に重要な役割を有することが、いくつかの研究により示されている。例えば、NF- κ Bは、過剰発現、遺伝子増幅、遺伝子組換え、あるいは転座の結果、インビトロおよびインビボで細胞の形質転換に関与している（Mercurio, F.および Manning, A.M., *Oncogene*, 18:6163-6171 (1999)）。特定のヒトのリンパ様腫瘍細胞では、NF- κ Bファミリーメンバーの遺伝子が組み換えられ、増幅されている。

NF- κ Bは、アスピリンまたは他の非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）による処理により阻害される。これらの薬剤は、特定の腫瘍の開始および／または進行を阻害することが知られている（Mayo, M.W., Baldwin A.S., *Biochimica et Biophysica Acta* 1470 M55-M62 (2000)）。

10

【0006】

ホジキンリンパ腫細胞系は、構成的に核のNF- κ B複合体を含み、非分解性のI κ B α 分子の過剰発現によるNF- κ B活性の阻害により、これらの細胞の増加と悪性化が阻害される（Slovak MA ら、*J.Clin.Invest.*, 100:2952-2960 (1997)）。多くの乳がん細胞もまた、高いレベルの核NF- κ B DNA結合活性を有し、これらの細胞が培養で生存するための必須物質となっている（Nakshatri, Hら、*Mol. Cell. Biol.*, 17:3629-3639 (1997)）。

更に、NF- κ Bが活性化され、それによって脳虚血症の細胞壊死が促進されることが示されている（*Nature medicine* Vol. 5 No. 5, May 1999）。

20

最近2年間のうちで、I κ Bキナーゼ（IKK）複合体がシグナルに誘導されるI κ Bリン酸化に関与していることが分かった（Mercurio, F., および Manning, A.M., *Current Opinion in Cell Biology*, 11:226-232(1999)）、（Mercurio, F., および Manning, A.M., *Oncogene*, 18:6163-6171(1999)）、（Barnkett, M., および Gilmore T.D., *Oncogene* 18, 6910-6924(1999)）、（Zandi, E., および Karin, M., 19:4547-4551(1999)）、（Israel, A., *trends in CELL BIOLOGY* 10:129-133(2000)）、および（Hatada, E.N. ら、*Current Opinion in Immunology*, 12:52-58(2000)）。この複合体は、すべての異なる刺激を統合しNF- κ Bの活性化に導く部位であると考えられる。IKK複合体（分子量700-900 kDa）は、IKK- α およびIKK- β という、I κ Bキナーゼの2つのホモログ、NF- κ Bを誘導する上流のキナーゼNIK、これらの3つのキナーゼを繋ぐスカホールドタンパク質IKAP、およびIKK- β と相互作用する調節サブユニットIKK- γ を含む様々なタンパク質からなる。

30

【0007】

IKK- β は、756個のアミノ酸のセリントレオニンキナーゼであり、IKK- α と52%の相同性を有し、同じドメイン構造を有している。IKK- β は、インビトロにおいて、ホモダイマーを形成し、細胞内でIKK- α とヘテロダイマーを形成する。IKK- β はまた、IKK- γ 、IKAP、NIKおよびI κ B α と相互作用する。組換え体IKK- β は、I κ B α およびI κ B β の特定のセリン残基を同じ効率でリン酸化する。IKK- β は、IKK- α と比較すると、より高い構成的なキナーゼ活性を有する。このことは、IKK- β の過剰発現により、NF- κ B依存性リポーター遺伝子の転写が、IKK- α と比較してより高く活性化されることと一致している。IKK- β は、様々な刺激に反応して、多様な細胞系あるいは新鮮なヒト細胞中で活性化されていることが示されている。これらの刺激とは、IL-1 β 、TNF- α 、LPS、抗CD3／抗CD28刺激、プロテインキナーゼC、およびカルシニューリン、B細胞レセプター／CD40リガンド刺激、およびバナジウム酸塩などである。IKK- β は、リウマチ性関節炎あるいは骨関節炎の患者の滑膜から単離された線維芽細胞様滑膜細胞（FLS）中で活性化されている。さらに、IKK- β は、構造的に関連している上流のキナーゼのMEKK-1およびNIKにより、また所定のプロテインキナーゼCアイソフォームにより活性化され得る。このことは、T-ループ（活性化ループ）中の特定のセリン残基リン酸化を通じて行われる

40

50

可能性が高い。触媒的に不活性な $\text{IKK}-\beta$ の変異体は、 $\text{TNF}-\alpha$ 、 $\text{IL}-1\beta$ 、 LPS 、抗 $\text{CD}3$ ／抗 $\text{CD}28$ 刺激により、および $\text{MEKK}1$ および NIK の過剰発現により、 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ の活性化を阻害することが示されている。さらに、活性化ループに変異のある $\text{IKK}-\beta$ は、 $\text{IL}-1$ および $\text{TNF}-\alpha$ のシグナルを阻害する。これらのことから、これらの経路中での $\text{IKK}-\beta$ の関与が、 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 活性化の結果を招くことが示唆される。

【0008】

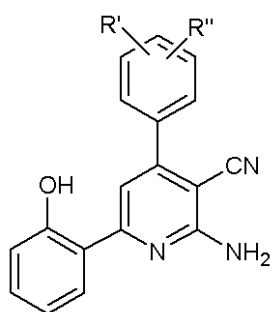
まとめると、 $\text{IKK}-\beta$ の特異的な阻害により、 $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 活性化が阻害され、それにより、喘息あるいはその他の疾患の原因を改善し得る、強力なインビボの抗炎症作用および免疫調節作用、または抗腫瘍作用および抗虚血作用が現れる。

10

【0009】

Manna 等は下記的一般式で表される4, 6-ジ置換3-シアノ-2-アミノピリジンを一般的な抗炎症、鎮痛、解熱剤として開示している (Eur J. Med. Chem. 34, 245-254 (1999))。

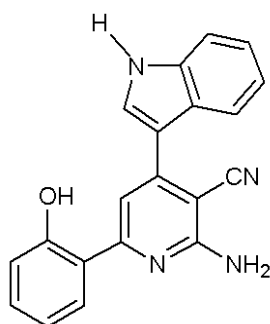
【化3】



20

(式中、 R' と R'' は OCH_3 と OCH_3 、 Cl と Cl 、 H と Cl 、 H と Br 、 H と CH_3 、 H と OCH_3 、 H と NO_2 、または H と $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ を意味する。)、および

【化4】



30

【0010】

Manna 等は該ピリジン環の4位が脂肪属基で置換されたピリジン誘導体を開示していないばかりか、上記公知のピリジン誘導体について $\text{IKK}-\beta$ キナーゼや $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 阻害活性に触れていない。

40

$\text{NF}-\kappa\text{B}$ に対する特異的、選択的阻害活性に基づく抗炎症作用を有する新規化合物の開発が望まれている。

【0011】

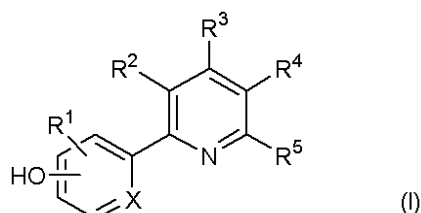
発明の要約

本発明者らはピリジン誘導体の化学的修飾について鋭意研究の結果、本発明に係る新規化学構造の化合物が $\text{IKK}-\beta$ 阻害とサイトカイン阻害に基づく予期せぬ程の優れた $\text{NF}-\kappa\text{B}$ 阻害活性を有することを見出し、これらの知見に基づき本発明を完成した。

本発明は下記式 (I) で示される新規ピリジン誘導体およびその塩を提供することに関する；

【化5】

50



(式中、XはNまたはCHであり；

R¹は水素原子、C₁₋₆アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、C₁₋₁₂アルコキシ、ニトロ、アミノ、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、または
 -O-(CH₂)_n-R¹¹であり、

10

但し、nは0-6の整数、R¹¹はビニル、ジフェニルメチル、C₁₋₆アルカノイル、または置換されていることもある3-10員の飽和または不飽和環で、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する環を意味し；

【0012】

R²は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、またはC₁₋₆アルキルであり；

R³は水素原子；置換されていることもあるスチリル；

-CR³¹R³²R³³、

但し、R³¹は水素原子、またはC₁₋₆アルキル、

R³²は水素原子、α-アミノベンジル、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する5-8員の飽和環、置換されていることもあるC₁₋₆アルキル、および

20

R³³は水素原子、アミノ、C₁₋₆アルコキシカルボニルアミノ、C₂₋₆アルケニルオキシカルボニルアミノ、ピペリジノ-C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ、または9-フルオレニルオキシカルボニルアミノを意味し、または

R³²とR³³は、隣接する炭素原子と共に、置換されていることもあり、あるいはベンゼン環が融合することもある、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する5-8員の飽和環を形成してもよく；あるいは

-NR³⁴R³⁵であり、

但し、R³⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル、およびR³⁵は水素原子、C₁₋₆アルキル、またはヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する5-8員の飽和環を意味し、または

30

R³⁴とR³⁵は、隣接する窒素原子と共に、5-8員の飽和異項環を形成し、該環はNH、S原子またはO原子で中断されていてもよく、そして置換されていてもよく；

【0013】

R⁴は水素原子、カルバモイル、シアノ、カルボキシル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、C₁₋₆アルキルカルバモイル、C₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノ-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキルカルボニルアミノ-C₁₋₆アルキレン、C₁₋₆アルキルアミノ、C₅₋₁₀アリール（ヒドロキシ）メチル、C₅₋₁₀アリール-C₁₋₆アルキレン、5-10員ヘテロアリール（ヒドロキシ）メチル、5-10員ヘテロアリール-C₁₋₆アルキレン、またはヒドロキシと5-7員の飽和環で置換されたメチルであり；または

40

R³とR⁴は、そのピリジン環中の炭素原子と共に、4-10員のモノシクロアルキルまたはビシクロアルキルを形成してもよく、該環はNHで中断されていてもよく、そしてオキソ基で置換されていてもよく；そして

【0014】

R⁵はアミノ、C₁₋₆アルキルアミノ、ジC₁₋₆アルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ピペラジノ、C₁₋₆アルカノイルアミノ、C₁₋₆アルコキシ、ヒドロキシ、またはヒドロキシ、アミノ、フェニル、C₁₋₆アルコキシフェニル、ハロフェニルもしくはアミノフェニルで置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、または

50

R^4 と R^5 は、そのピリジン環中の炭素原子と共に、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子を有し、置換されていてもよい5-7員の飽和または不飽和環を形成してもよい。

【0015】

上で定義された各環または C_{1-6} アルキルの任意の置換基は制限されず、当業者に公知、公用のいかなる置換基でもよい。

本発明の化合物は、驚くべきことに優れたIKK- β キナーゼ阻害活性とサイトカイン阻害活性を示す。従って、これらの化合物は、殊にNF- κ B阻害剤として、そして、特にNF- κ Bに依存する疾病の治療に有用な医薬、あるいは医薬組成物の製造に有用である。

10

【0016】

更に具体的には、本発明のピリジン誘導体はIKK- β キナーゼ活性を阻害するので、NF- κ B活性が関与する以下の病気の予防と治療に有用である。

喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、結膜炎、春季カタル、慢性関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、乾癬、潰瘍性大腸炎、全身性炎症反応シンドローム(SIRS)、敗血症、多発性筋炎、皮膚筋炎(DM)、結節性多発関節炎(PN)、混合結合組織症(MCTD)、シェーグレン症候群、痛風などを含む炎症性症候群。

本発明の化合物は、また虚血や腫瘍のような病気の予防と治療に有用である。何故ならばこれらの病気もIKK- β キナーゼおよびNF- κ B活性に関わっているからである。

20

【0017】

式(I)の好ましい化合物は、

XはCHまたはNであり；

R^1 は水素原子、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシ、ニトロ、アミノ、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルコシカルボニル、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノまたは

$-O-(CH_2)_n-R^{11}$ であり、

但し、 n は0-6の整数、 R^{11} はビニル、ジフェニルメチル、 C_{1-6} アルカノイル、または置換されていることもある3-10員の飽和または不飽和環で、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する環を意味し、その際の3-10員の飽和または不飽和環の好ましい置換基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、ハロゲン、 C_{1-6} アルコシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンフェニル、および $-O$ -フェニルから選ばれる1個以上の基であり；

30

【0018】

R^2 は水素原子、ヒドロキシ、ハロゲン、または C_{1-6} アルキルであり；

R^3 は水素原子；置換されていることもあるスチリル；

$-CR^{31}R^{32}R^{33}$ 、

但し、 R^{31} は水素原子、または C_{1-6} アルキル、

R^{32} は水素原子、 C_{1-6} アルキル、該基はヒドロキシ、アミノ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル、ハロフェニルまたはアミノフェニルで置換されていてもよい、 α -アミノベンジル、またはヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する5-8員の飽和環、および

40

R^{33} は水素原子、アミノ、 C_{1-6} アルコシカルボニルアミノ、 C_{2-6} アルケニルオキシカルボニルアミノ、ピペリジノ- C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、または9-フルオレニルオキシカルボニルアミノを意味し、または

R^{32} と R^{33} が、ヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する、置換されていることもある5-8員の飽和環を形成していてもよく、その際の好ましい置換基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ

50

、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンフェニル、 $-O$ フェニル、フェニル $-C_{1-6}$ アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、およびピペリジノ $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルから選ばれる1個以上の基であり、あるいは該環はベンゼン環と融合していてもよく；または

【0019】

$-NR^{34}R^{35}$ 、

但し、 R^{34} は水素原子または C_{1-6} アルキル、および R^{35} は水素原子、 C_{1-6} アルキル、またはヘテロ原子としてS、OおよびN原子から選ばれる0-3個の原子を有する5-8員の飽和環を意味し、または

R^{34} と R^{35} が隣接する窒素原子と共に、5-8員の飽和異項環を形成し、該環はNH、S原子またはO原子で中断されていてもよく、そして置換されていてもよく、そして好ましい該置換基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンフェニル、 $-O$ フェニル、フェニル $-C_{1-6}$ アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、およびピペリジノ $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルから選ばれる1個以上の基であり、あるいは該環はベンゼン環と融合していてもよく；

【0020】

R^4 は水素原子、カルバモイル、シアノ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ $-C_{1-6}$ アルキレン、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ $-C_{1-6}$ アルキレン、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{5-10} アリール（ヒドロキシ）メチル、 C_{6-10} アリール $-C_{1-6}$ アルキレン、5-10員ヘテロアリール（ヒドロキシ）メチル、または5-10員ヘテロアリール $-C_{1-6}$ アルキレンであり；または
 R^3 と R^4 は、そのピリジン環中の炭素原子と共に、4-10員のモノシクロアルキルまたはビシクロアルキルを形成し、該環はNHで中断されていてもよく、そしてオキソ基で置換されていてもよい；そして

【0021】

R^5 はアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、ピペラジノ、または C_{1-6} アルカノイルアミノであり、または
 R^4 と R^5 は、ピリジン環中の炭素原子と共に、ヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子を有する置換基を有していてもよい5-7員の飽和または不飽和環を形成してもよく、好ましい該置換基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、ハロゲン置換アルキル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、フェニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{3-8} シクロアルキルアミノ、ベンジルアミノ、カルバモイル、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンフェニル、 $-O$ フェニル、フェニル $-C_{1-6}$ アルキル、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、およびピペリジノ $-C_{1-6}$ アルキルカルボニルから選ばれる1個以上の基であり、あるいは該環はベンゼン環と融合していてもよい。

【0022】

式(I)の化合物の更に好ましい化合物は、式(I)において、
XはCHであり；

R^1 は水素原子、ヒドロキシ、 C_{1-12} アルコキシ、または
 $-O-C_{1-6}$ アルキレン $-R^{11}$ であり、

但し、 R^{11} はビニル、ジフェニルメチル、 C_{1-6} アルカノイル、置換されていることもある C_{5-10} アリール、または置換されていることもある5-10員のヘテロアリール、置換されていることもあり、O原子で中断されていることもある3-8員シクロアルキル、またはNHおよび／またはO原子で中断された5-8員の飽和異項環を意味し；

【0023】

10

20

30

40

50

R^2 は水素原子であり；

R^3 は水素原子；置換されていることもあるスチリル；

$-CR^{31}R^{32}R^{33}$ 、

但し、 R^{31} は水素原子、または C_{1-6} アルキル、および R^{32} は、ヒドロキシ、アミノ、フェニル、 C_{1-6} アルコキシフェニル、ハロフェニル、 α -アミノベンジルまたはアミノフェニルで置換されていることもある C_{1-6} アルキル、または水素原子および

R^{33} は水素原子、アミノ、またはピペリジノー C_{1-6} アルキルカルボニルアミノを意味し、または

R^{32} と R^{33} は、置換されていることもあり、あるいはNHで中断されていてもよい C_{5-8} シクロアルキルを形成していてもよく、該置換基は C_{1-6} アルキル、フェニル C_{1-6} アルキル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ベンジルアミノ、ジ C_{1-6} アルキルアミノ、カルバモイル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ピペリジノー C_{1-6} アルキルカルボニル、または C_{1-6} アルキルスルホニルであり、該環はベンゼン環と融合していてもよく；または

【0024】

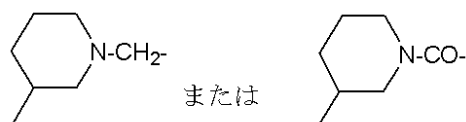
$-NR^{34}R^{35}$ 、

但し、 R^{34} は水素原子または C_{1-6} アルキル、および R^{35} は水素原子、 C_{1-6} アルキル、またはNHで中断されていてもよい C_{5-8} シクロアルキルを意味し、または

R^{34} と R^{35} が隣接する窒素原子と共に、5-8員の飽和異項環を形成してもよく、該環はNHまたはO原子で中断されていてもよく、そしてアミノまたはカルバモイルで置換されていてもよく；

R^4 はカルバモイル、シアノ、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、 C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ C_{1-6} アルキレン、または C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキルであり；または
 R^3 と R^4 は、

【化6】



を形成してもよく；そして

【0025】

R^5 はアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、フェニルアミノ、ベンジルアミノ、または C_{1-6} アルカノイルアミノであり、または

R^4 と R^5 は、 $-CH_2OCONH-$ 、 $-CH_2NHCONH-$ 、 $-CONHCONH-$ 、 $-CON$ （フェニルまたはメチル） CON （Hまたは CH_3 ） $-$ 、 $-C$ （ NH_2 または $NHCOC_2H_5$ ） $=N-NH-$ 、 $-NHCONH-$ 、 $-CH=C$ （ $COOC_2H_5$ ） $CONH-$ 、 $-CH_2CH_2CONH-$ 、および $-CH_2CH$ （ $COOC_2H_5$ ） $CONH-$ からなる群から選ばれる1つのブリッジを意味してもよい。

【0026】

ここで使用される「アリール」とは1ないし2環からなる炭素数5-10の芳香族基を意味する。

ここで使用される「ヘテロアリール」とはO、NおよびS原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有し、1ないし2環からなる炭素数2-9の芳香族基を意味する。

ここで使用される「 C_{1-12} アルコキシ」とは $-O-$ 直鎖あるいは分枝鎖状の炭素数1-12のアルキルを意味する。

【0027】

本発明の好ましい化合物は以下の化合物である；

2-[6-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(3-ピペリジニル)-2-ピリジニル]フェノール、

10

20

30

40

50

2-[6-アミノ-5-メチル-4-(3-ピペリジニル)-2-ピリジニル]-フェノール、

7-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-ピペリジニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、

2-アミノ-6-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル、

2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル、

2-[6-アミノ-5-(メトキシメチル)-4-(3-ピペリジニル)-2-ピリジニル]フェノール、

7-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-ピペリジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン、

2-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-6-プロポキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル、

【0028】

2-[6-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(3-ピペリジニル)-2-ピリジニル]-3-(ベンジルオキシ)フェノール、

2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル-4-(4-ピペリジニル)ニコチノニトリル、

7-[(2-ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル]-5-(3-ピペリジニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、

2-アミノ-6-[2-ヒドロキシ-6-(テトラヒドロ-2-フランメトキシ)フェニル]-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル、

2-アミノ-6-[2-(シクロプロピルメトキシ)-6-ヒドロキシフェニル]-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル、

7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-5-(3-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル、

7-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-ピペリジニル)-3,4-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2(1H)-オン、

7-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-ピペリジニル)-3,4-ジヒドロピリド-1,8-ナフチリジン-2(1H)-オン、

N-{[2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)-3-ピリジニル]メチル}アセタミド、

2-[6-アミノ-5-(ヒドロキシメチル)-4-(3-ピペリジニル)-2-ピリジニル]-3-プロポキシフェノール、

7-[(2-ヒドロキシ)-6-プロポキシフェニル]-5-(3-ピペリジニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン、および

2-アミノ-4-(2-アミノエチル)-6-[2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル]ニコチノニトリル、およびその薬学的に許容される塩。

【0029】

本発明の式(I)の化合物は、限定されることなく、種々の公知の方法を組み合わせることによって製造し得る。

いくつかの例においては、原料や中間体として使用される化合物の、アミノ基、カルボン酸基、水酸基のような1つ以上の置換基は当業者に公知の保護基で有利に保護される。その保護基の例は、GreeneとWuts著Organic Synthesis(2nd Edition)の「保護基」の章で記載されている。

【0030】

下記式(I-a)の化合物またはその塩は、

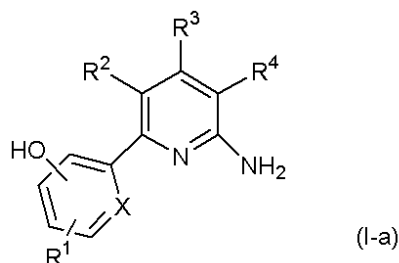
【化7】

10

20

30

40



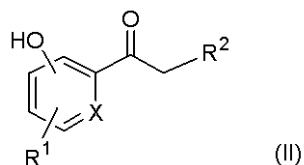
(式中、X、R¹、R²、R³およびR⁴は前掲に同じ。)

例えば、以下の反応Aで製造できる。

【0031】

下記式(II)の化合物は

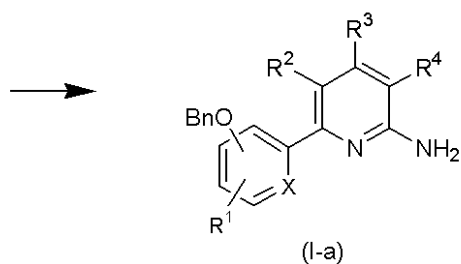
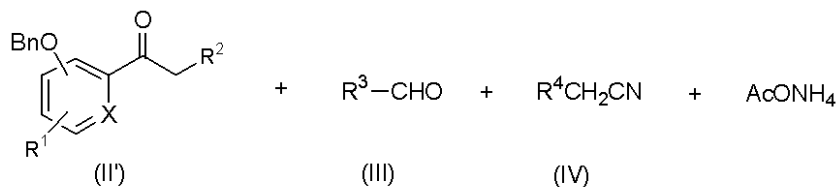
【化8】



(式中、R¹およびR²は前掲に同じ。)

式R³-CHO (III)のアルデヒド、式R⁴-CH₂CN (IV)のニトリルおよび酢酸アンモニウムのようなアンモニウム塩と反応させられる。式(II)の化合物の水酸基は、ベンジル、シリルのような適切な保護基で保護して反応を行い、後で脱保護する。

【化9】



反応 A

【0032】

この反応は無溶媒、あるいはジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、アセトニトリルのようなニトリル類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセタミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類等の溶媒中で行うことができる。

反応温度は反応に供される化合物に基づき適当に決められる。通常、約50-200℃である。反応時間は通常、30分から48時間で、好ましくは1から24時間である。

【0033】

式(II)と(III)の化合物は市場から入手しうるか、あるいは公知の方法で製造しうる。

別法として、下記式(I-b)の化合物またはその塩は、

【化10】

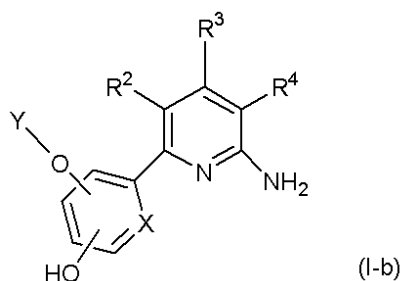
10

20

30

40

50



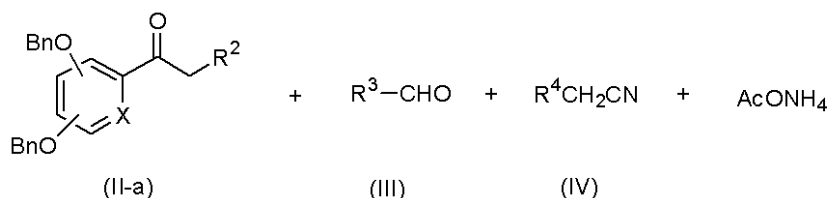
(式中、X、 R^2 、 R^3 および R^4 は前掲に同じ。Yは C_{1-12} アルキルまたは $R^{11}-(CH_2)_n$ を意味し、 R^{11} とnは前掲に同じ。)

10

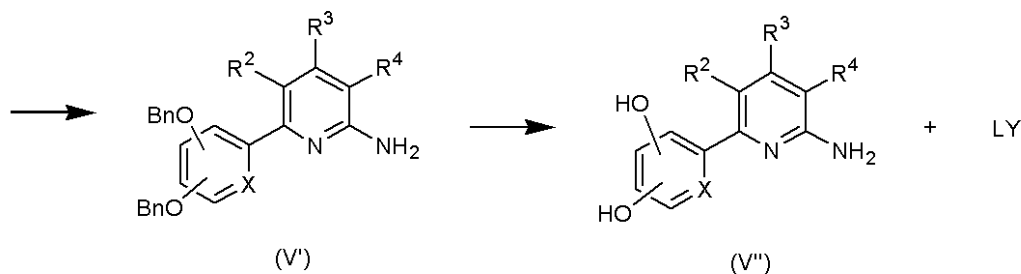
【0034】

次の反応Bで得ることができる。

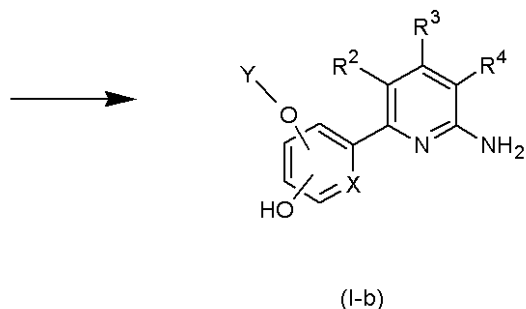
【化11】



20



30



反応 B

【0035】

反応Bでは、式(II-a)の化合物はアルデヒド(III)、ニトリル(IV)および酢酸アンモニアと反応Aと同じ条件下反応させ、式(V)の化合物を得ることができる。式(II-a)の化合物のベンジル保護基は他の適当な保護基で置き換えることもできる。該保護基は反応後脱離される。化合物(V)は、ついでL-Y(Lは塩素、臭素、沃素などのハロゲン、ベンゼンスルホニルオキシ、ポリスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシなどの C_{6-10} アリールスルホニルオキシ、メタンスルホニルオキシなどの C_{1-4} アルキルスルホニルオキシの如き脱離基を意味する。)と反応される。化合物(V)とL-Yの反応は、例えばメタノール、エタノールのようなアルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン(THF)のようなエーテル類、アセトニトリルのようなニトリル類、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセタミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類等の溶媒中で行うことができる。必要に応じて、上記の溶

40

50

媒を２種以上混合し用いてもよい。

【００３６】

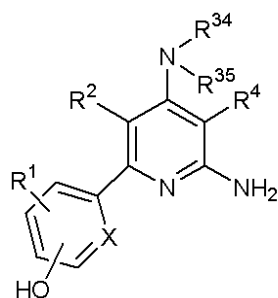
化合物（Ⅴ）とⅠ－Ⅴとの反応温度は反応に供される化合物に基づき適宜決められるが、通常は約－１０から２００℃、好ましくは約１０から８０℃である。反応時間は通常、３０分から４８時間で、好ましくは１から２４時間である。反応は塩基の存在下有利に進行する。塩基の例は、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素塩、トリエチルアミンのような有機アミンである。

10

【００３７】

別法として、下記式（Ⅰ－ｃ）の化合物は

【化１２】

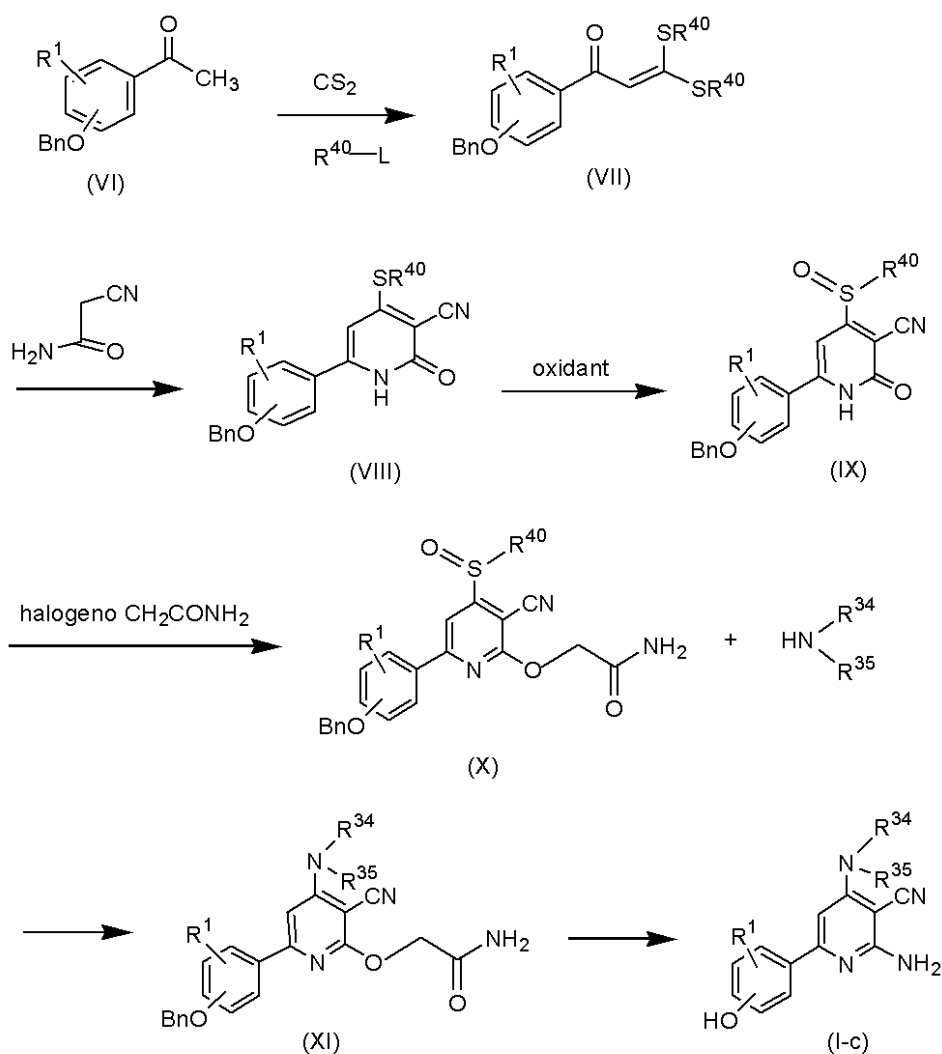


(I-c)

20

（式中、X、R¹、R²、R⁴、R³⁴およびR³⁵は前掲に同じ。）
以下の反応Cで製造される。

【化１３】



10

20

反応 C

【0038】

まず、式 (VI) の化合物は、二硫化炭素と $R^{40}-L$ (R^{40} は C_{1-6} アルキルを、 L は上記で定義した脱離基を意味する。) と反応させ、式 (VII) の化合物が得られる。式 (VI) の化合物のベンジル保護基は他の適当な保護基で置き換えることもできる。本反応は塩基、例えば水素化ナトリウムとジメチルアセタミドの組み合わせの存在下有利に進行する。生じた化合物 (VII) はシアノアセタミドと溶媒と塩基の存在下反応させる。ついで、化合物 (VIII) は酸化されて化合物 (IX) が得られる。化合物 (IX) は溶媒中塩基の存在下クロロアセタミドのようなハロゲノアセタミドと反応される。生じた化合物 (X) を $NHR^{34}R^{35}$ (R^{34} と R^{35} は前掲に同じ。) と反応させ、最後に、生成物を塩基と反応させ、脱保護して、化合物 (I-c) を製造する。

30

【0039】

各反応工程で使用される溶媒は、例えばジオキサン、テトラヒドロフランのようなエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素、アセトニトリルのようなニトリル類、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセタミドのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類等の溶媒であり、これらは単独でも混合して用いてもよい。

40

反応で使用される塩基の例は、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのような炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのような炭酸水素塩、トリエチルアミンのような有機アミンである。

50

【0040】

反応温度は反応に供される化合物に基づき適宜決められるが、特に断らない限り、10から200℃である。各工程の反応時間は通常、30分から48時間で、好ましくは1から24時間である。

該ピリジン環の2位のアミノ基は、必要に応じ、常法に従い修飾し、アルキルアミノ、アルカノイルアミノのような他の基に変換できる。

R⁵が必要により置換されたアルキルである本発明の化合物(I)は常法に従い製造できる。

【0041】

式(I-a)、(I-b)および(I-c)の化合物は、更に反応させて該ピリジン環の2位あるいは3位の置換基を修飾することができる。

式(I)の化合物またはその塩が幾何異性、および／または配座異性体を有するときは、その分離された異性体および混合物も本発明の範囲に含まれる。

式(I)の化合物またはその塩がその構造中に不斉炭素有するときは、その光学異性体およびラセミ体混合物も本発明の範囲に含まれる。

式(I)の化合物の代表的塩は、本発明の化合物と鉱酸または有機酸、あるいは有機塩基または無機塩基との反応で形成される塩であり、そのような塩は酸付加塩および塩基付加塩としてそれぞれ公知である。

【0042】

酸付加塩を形成する酸は、特に限定されないが、硫酸、リン酸、塩酸、臭化水素酸、沃化水素酸などの無機酸、特に限定されないが、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、萘酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸である。

塩基付加塩は、特に限定されないが、水酸化アンモニア、アルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などの無機塩基、あるいは特に限定されないが、エタノールアミン、トリエチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンなどの有機塩基から誘導されるものである。無機塩基の例は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化カルシウム、炭酸カルシウムなどである。

【0043】

そのような塩の例は、式(I)の化合物の、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩酸塩、臭化水素塩、沃化水素塩、酢酸塩、プロピオネート、デカノエート、カプリレート、アクリレート、ホルメート、イソブチレート、カプロエート、ヘプタノエート、プロピオレート、オキザレート、マロネート、サクシネート、スベレート、セバケート、フマレート、マレエート、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6-ジオエート、ベンゾエート、クロロベンゾエート、メトキシベンゾエート、フタレート、スルホネート、キシレンスルホネート、フェニルアセテート、フェニルプロピオネート、フェニルブチレート、シトレート、ラクテート、γ-ヒドロキシブチレート、グリコレート、タータレート、メタンスルホネート、プロパンスルホネート、ナフタレン-1-スルホネート、ナフタレン-2-スルホネート、マンデレートなどである。好ましい酸付加塩は、特に限定されないが、塩酸、臭化水素酸のような鉱酸で形成される塩、および、特に限定されないが、マレイン酸、メタンスルホン酸のような有機酸で形成される塩である。ナトリウム塩およびカリウム塩の形は、特に好ましい塩基付加塩である。

【0044】

本発明の化合物は、特に限定されないが、通常の錠剤、腸溶錠、カプセル剤、ピル、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンク剤、液剤、懸濁剤、シロップ、固体あるいは液状のエアロゾル剤および乳濁剤のような経口剤形で投与してよい。

本発明の化合物は、特に限定されないが、薬学の分野の当業者に良く知られている、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内などの投与剤形で非経口的に投与してもよい。本発明の化合物

10

20

30

40

50

は適切な経鼻用佐薬の局所使用を介する経鼻投与形態で、あるいは当業者に公知の経皮分配システムを使用して、経皮的に投与されうる。

本発明の化合物の投与計画は、特に限定されないが、年齢、体重、性別、患者の医学的コンディション、患者の病状、投与経路、患者の代謝・排泄機能のレベル、採用される投与形態、投与される特定の化合物および塩を含む種々の要素の観点から、当業者によって選定される。

【0045】

本発明の化合物は投薬前に、一種またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤と共に製剤（処方）されるのが好ましい。該賦形剤は、キャリアー、希釈剤、芳香剤、甘味剤、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル用材のような不活性物質である。

本発明の他の態様は、本発明の化合物と、製剤に際して他の成分と相容性があり、被投薬者に有害でない一種またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的製剤である。本発明の薬学的製剤は治療的有效量の本発明の化合物と一種またはそれ以上の薬学的に許容される賦形剤を混合することによって製造される。本発明の組成物を製造するに際して、活性成分を希釈剤と混合してもよく、あるいはカプセル、サッチェ、ペーパー、または包装剤の形でよいキャリアーに包み込んでもよい。キャリアーは希釈剤を兼ねてもよく、それはビヒクルとして機能する固体、半固体または液状物でもよく、あるいは錠剤、ピル、散剤、ローゼンジ、エリキシル剤、懸濁剤、乳化剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤、例えば活性成分の10重量%までを含む軟膏剤、軟・硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、殺菌注射用液剤および殺菌包装散剤の形にできる。

【0046】

経口投与用に、活性成分は、特に限定されないが、乳糖、デンプン、蔗糖、ブドウ糖、炭酸ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、メチルセルロースなどの非毒性の薬学的に許容されるキャリアーと混合してもよい。更に必要に応じて、トウモロコシ、デンプン、メチルセルロース、カンテン、ベントナイト、キサントガム、アルギン酸などの崩壊剤、更に必要に応じて、ゼラチン、アラビアゴム、天然の糖、β-ラクトーズ、トウモロコシ甘味剤、天然ガム、合成ガム、トラガント、アルギン酸ナトリウム、CMC、ポリエチレングリコール、ワックスなどの結合剤、更に必要に応じて、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、タルクなどの滑沢剤を共に加えてもよい。

【0047】

散剤に関しては、キャリアーを細かく碎き、細かく碎いた活性成分と混合してもよい。活性成分は、適切な量の結合性を有するキャリアーと混合し、所望の形と大きさに圧縮し、錠剤を作製する。

散剤および錠剤は好ましくは、本発明の化合物である活性成分を約1-99重量%含有する。適切な固形キャリアーはマグネシウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックスおよびココアバターである。

殺菌液剤には懸濁剤、乳化剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。活性成分は、殺菌水、殺菌有機溶媒、またはそれらの混合液のような薬学的に許容されるキャリアーに溶解、懸濁される。

【0048】

活性成分はポリエチレングリコール水溶液のような適切な有機溶媒にも溶解することができる。他の組成物は細かく碎いた活性成分をデンプンまたはCMCナトリウム水溶液、あるいは適切なオイルに分散させて作製できる。

剤形は、ヒトあるいは他の哺乳類に投与するに適した、単位量を含む物理的に分離した単位投与剤型でよい。単位投与剤型は1カプセル、1錠剤あるいは多数のカプセル、錠剤である。「単位量」は、所望の治療効果を、生み出すよう計算された本発明の活性成分の予め決められた賦形剤を含めた量である。単位量における活性成分の量は関与する特定の処置に応じて、約0.1から1000mgまたはそれ以上に変更、調節してよい。

【0049】

示された効果のために使用される、本発明の典型的経口用量は、約0.01から約100 mg/kg/日、好ましくは0.1から30 mg/kg/日、最も好ましくは0.5から10 mg/kg/日である。非経口投与の場合には、約0.001から約100 mg/kg/日、好ましくは0.01から1 mg/kg/日の量を投与することが有利であるとい一般的に証明されている。本発明の化合物は1日単回投与でもよく、1日量を数回に分割して投与してもよい。経皮分配形態をとるときには、勿論投与は継続的に行われる。

本発明の化合物の効果は以下の検定法、薬理試験で確認された。

【0050】

[IKK-βキナーゼ阻害活性]

10

IKK-βキナーゼタンパクの調製

ヒトIKK-βのオープンリーディングフレームをコードするcDNAフラグメントを、刊行物に記載されている配列(Woronicz JDら (1997) Science 278, 866-869)から設計された対のプライマーを使用して、PCRにより作成した。鋳型は、Elongase Amplification kit (商標名ライフテクノロジー)クイッククロンcDNA (クロンテック)から入手した。PCRで得られたDNAフラグメントをゲル精製し、pBluescriptにサブクローニングした。pBluescript中にクローニングされたcDNAフラグメントを、pCDNA3.1/HisCKpnI/NotI中に挿入し、それをpVL1393SmaI/XbaI (ファーミンゲン)に移して、バキュロウイルストランスファーベクターを構築した。次に、このベクターを、リニア

20

の。

【0051】

得られた組換えバキュロウイルスをSf21細胞中でクローニングし増幅させ、TNM-FH昆虫細胞培地(Life Technologies, Inc)中で浮遊培養した(1L三角 フラスコ、27°C、130rpm)。この培地には、10% FCS、50 g/ml ゲンタマイシン、0.1% Pluronic F-68 (Life Technologies, Inc)を補充してあった。この増幅した高力価のウイルスを、感染多重度5で、標準の手順(Crossen R, Gruenwald S(1997) バキュロウイルス発現ベクターシステムインストラクションマニュアル、ファーミンゲンコーポレーション)に従い、Sf21細胞に感染させて、48時間後に回収した。細胞を溶解させ、ポリヒスチジンと融合させたIKK-βのキメラタンパク(HisタグIKK-ベータ)を調製した。

30

【0052】

(2) 精製GST-IκBα融合タンパクの調製

グルタチオントランスフェラーゼ(GST)とIκBαのアミノ酸残基1から54との融合タンパク質をコードする塩基配列を、IPTG誘導性プロモーターのコントロール下を含む発現ベクターを構築した。この発現ベクターを大腸菌に導入し、形質転換体を培養し溶解させて、GST-IκBα融合タンパク質を得た。得られたGST-IκBα融合タンパク質を、キナーゼアッセイの為に精製しビオチン化した。

40

【0053】

IKK-β活性の測定

IKK-βの96穴フォーマットキナーゼアッセイを、本発明の化合物の阻害活性をテストするのに用いた。まず、5 μlの試験化合物を、2.5%ジメチルスルホキシド(DMSO)の存在下、U字型底96穴プレート(ファルコン)のそれぞれのウェルに加えた。バックグラウンド(BG)および全リン酸化(TP)のコントロールウェルには、5 μlの2.5% DMSOを入れた。組換えIKK-β(最終濃度0.6 μg/ml)およびビオチン-GST-IκBα(1-54)(最終濃度0.2 μM)を、2xキナーゼバッファβ(40 mM トリス-HCl (pH 7.6)、40 mM MgCl₂、40 mM β-グリセロフォスフェート、40 mM p-ニトロフェニルフォスフェート、2 mM EDTA

50

、40 mM クリアチンフォスフェート、2 mM Na_3VO_4 、0.2 mg/ml BSA、2 mM DTT、および0.8 mM フェニルメチルスルフォニルフルオリド) 25 μl で希釈し、96穴プレートに移した。ビオチン-GST-I κ B α (1-54) を、IKK- β 非存在下で25 μl の2xキナーゼバッファ β に入れ、BGウエルに移した。次に、この混合液に、20 μM の12.5 μM のATP、62.5 $\mu\text{Ci/ml}$ [γ - ^{33}P] ATP (アマシャムファルマシアバイオテック)を加えて、得られた混合液を室温にて2時間インキュベートした。

【0054】

キナーゼ反応を150 μl のターミネーションバッファ(100 mM EDTA、1 mg/ml BSA、0.2 mg NaN_3)を加えることによって止めた。150 μl の反応混合液を、ストレプトアビジンでコートしたホワイトMTP (Steffens Biotechnische Analysen GmbH #08114E14.FWD)に移し、ビオチン化基質を捕捉した。1時間のインキュベートの後、MW-96プレートウォッシャー (Bio Tec)を使用して、0.1% (w/v) ツイーン20と0.9% NaClとを含む300 μl の洗浄バッファで5回洗浄することによって、結合していない放射能を除去した。結合した放射能は、170 μl Micro Scint-P Sシンチレーションカクテル (Packard)を加えて、Top Countシンチレーションカウンターを使用して測定した。

【0055】

[選択性を調べる為の Syk チロシンキナーゼ阻害アッセイ]

(1) Syk タンパクの調製

ヒト Syk のオープンリーディングフレームをコードする cDNA フラグメントを、ヒト Burkitt リンパ腫 B 細胞系 Raji (アメリカンタイプカルチャーコレクション) の全 RNA から、RT-PCR 法を利用してクローニングした。cDNA フラグメントを、pAcG2T (ファーミングエン、サンディエゴ、カルフォルニア) に挿入して、バキュロウイルストランスファクターを構築した。次に、このベクターを、リニアのバキュロウイルス (商標名バキュロゴールド、ファーミングエン) と共に使用して、Sf21 細胞 (インビトロゲン、サンディエゴ、カルフォルニア) をトランスフェクトした。

【0056】

得られた組換えバキュロウイルスを Sf21 細胞中でクローニングし増幅させた。この増幅した高力価のウイルスを Sf21 細胞に感染させて、GST と融合させた Syk キナーゼのキメラタンパクを調製した。

【0057】

得られた GST-Syk を、グルタチオンカラム (アマシャムファルマシアバイオテック AB、アップサラ、スウェーデン) を使用して、製造元の指示に従って、精製した。SDS-PAGE により、タンパク質の純度が90%より大きいことを確認した。

【0058】

(2) ペプチドの合成

次に、2つのチロシン残基を含む30残基のペプチドフラグメント、KISDFGLSKALRADENYYKAQTHGKWPVKW をペプチド合成機で合成した。次にこのフラグメントのN末端をビオチン化し、ビオチン化活性ループペプチド (AL) を得た。

【0059】

Syk チロシンキナーゼ活性の測定

以下のすべて試薬は、Syk キナーゼアッセイバッファ (50 mM トリス-HCl (pH 8.0)、10 mM MgCl_2 、0.1 mM Na_3VO_4 、0.1% BSA、1 mM DTT) で希釈した。まず、3.2 μg GST-Syk および0.5 μg のALを含む混合液 (35 μl) を、96穴プレート中のそれぞれのウエル中に入れた。次に、2.5% ジメチルスルフォキシド (DMSO) の存在下の試験化合物 (5 μl) をそれぞれのウエルに加えた。この混合液に、300 μM のATP (10 μl) を加えて、キナーゼの反応を開始させた。最終的な反応混合液 (50 μl) は、0.65 nM GST-Syk、3 μM AL、30 μM ATP、試験化合物、0.25% DMSO および Syk キナーゼアッ

10

20

30

40

50

セイババッファからなる。

【0060】

混合液を室温にて1時間インキュベートし、反応を120 μ lのターミネーションバッファ(50mM トリス-HCl (pH8.0)、10mM EDTA、500 mM NaCl、0.1% BSA)を加えることによって止めた。反応混合液を、ストレプトアビジンでコートしたプレートに移し、室温で30分間インキュベートし、ビオチン-ALをプレートに結合させた。プレートを、0.05%ツイーン20を含むトリสบッファ生理食塩水(TBS)(50mM トリス-HCl (pH8.0)、138mM NaCl、2.7mM KCl)で3回洗浄した後、100 μ lの抗体溶液を加え、室温で60分間インキュベートした。抗体溶液は、50mM トリス-HCl (pH8.0)、138mM NaCl、2.7mM KCl、1% BSA、予めアマシャムファルマシアのキットを使用してユーロピウムでラベルしておいた、60 ng/ml 抗ホスホチロシンモノクローナル抗体4G10(アップステートバイオテクノロジー)からなる。洗浄後、100 μ lのエンハンスメント溶液(アマシャムファルマシアバイオテック)を加え、次に時間分解蛍光度をマルチラベルカウンターARVO(Wallac Oy, フィンランド)で、励起340 nmおよび放出615 nmで、400 msecのディレイ および400 msecのウィンドウで測定した。

10

【0061】

[TNF- α に応答してA549細胞から産生されるRANTESの測定]

(1) A549細胞の調製

20

A549ヒト肺上皮細胞系(ATCC#CCL-885)を、10% FCS(ギブコ)、100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン、および2 mM グルタミン(培養培地)を添加したダルベッコ改良イーグル培地(D-MEM、ニックンバイオメディカルインステチュート)中で保持した。4万個(4×10^4)の細胞(80 μ l/ウェル)を96穴平底組織培養プレート(ファルコン#3072)のそれぞれのウェルに植えた。プレートを2時間放置し、細胞をそれぞれのウェルの底に接着させた。それぞれのウェルに、10 μ lの溶媒(1% DMSO)、1% DMSO中における試験化合物の逐次希釈、またはレファレンスとして5 nM デキサメサゾン(1% DMSO中)を加えた。混合液(90 μ l/ウェル)を37℃にて1時間インキュベートした。1時間後、1 μ g/ml TNF- α (培地中10 μ l)を混合液に加え、100 μ lの反応混合液を得た。反応混合液を24時間培養し、100 ng/ml TNF- α で細胞を刺激した。刺激なしの溶媒のみの細胞も同様に調製した。

30

【0062】

(2) エンザイムイムノアッセイ

次に、各ウェルの上清中に細胞から放出されるRANTESの濃度を定量的サンドイッチエンザイムイムノアッセイ法により決定した。まず、2 μ g/ml マウス抗huRANTESモノクローナル抗体(R&Dシステムズ、#mAb678)(PBSバッファ、pH7.4、100 μ l中)を96穴NUNCフルオロプレート(Nalge Nunc, ニューヨークUSA)(最終200 ng/ウェル)に入れ、プレートを一晩4℃にて放置し、抗体でプレートを被覆した。プレートのそれぞれのウェルを、350 μ lの洗浄バッファ(0.05%ツイーン20、0.85% NaCl、および25mM トリス-HCl、pH7.4)で3回洗浄した。被覆した抗体を安定化させる為、1% BSA(シグマ、99%純度、100 g)、5% スクロース(ナカライテスク、99%純度、500 g)、0.02% アジド(ナカライテスク、100%純度、500 g)をそれぞれのウェルに入れ(200 μ l)、プレートを4時間放置した。次に、上記(1)で調製した細胞培養液の上清50 μ lを、抗体で被覆された96穴NUNCフルオロプレートに入れた。組換えヒトRANTES(ペプロテック、インコーポレーテッド #300-06)をRANTES産生量を決める標準として使用した(1から10 ng/mlのリニアレンジ)。ユーロピウムラベルしたマウス抗huRANTESモノクローナル抗体(60 ng/ml R&Dシステムズ#mAb278)を、1% BSAおよび0.05%ツイーン20を補充したPBSに入れ、それ

40

50

それぞれのウェルに入れた（ $50\mu\text{l}$ ）。反応混合液を、4時間室温にてインキュベートした。洗浄バッファ（ 0.05% ツイーン20、 0.85% NaCl、および 25mM トリス・HCl、 $\text{pH}7.4$ 、 $350\mu\text{l}$ ）で、セラウォッシャー（Bio-Tech, #MW-96R）を使用して5回洗浄した後、エンハンスメント溶液（DELFA, #1244-405, $100\mu\text{l}$ /ウェル）をそれぞれのウェルに入れた。このプレートを穏やかな振盪で室温で10分間インキュベートした。蛍光強度をDELFAフルオロメータ（Wallac）を使用して、測定した。励起 340nm および放出 615nm で測定した。

【0063】

〔抗体刺激に応答してJurkat T細胞から産生されるIL-2の測定〕

10

抗CD3/抗CD28抗体刺激に応答してJurkat T細胞（E6-1クローン、ATCC #TIB-152）から産生されるIL-2産生を測定した。

【0064】

（1）固定化抗体の調製

最初に、抗CD3抗体（ 400ng /ウェル ニチレイ、 $100\mu\text{l}$ ダルベッコPBS中、 $4\mu\text{g}/\text{ml}$ ）を96穴プレート（ファルコン#3072）に入れ、プレートを2時間室温にて放置し、抗体でコートした。プレート中のそれぞれのウェルを、 $250\mu\text{l}$ のPBSで3回洗浄した。

【0065】

（2）Jurkat細胞培養の調製

20

Jurkat T細胞を、 10% 熱不活性化胎児ウシ血清、 2mM L-グルタミン、 $100\text{U}/\text{ml}$ ペニシリンG、および $100\mu\text{g}/\text{ml}$ ストレプトマイシンを補充したRPMI 1640培地（培養培地）で培養した。 20 万個（ 2×10^5 ）の細胞（ $190\mu\text{l}$ /ウェル）を96穴U底組織培養プレート（ファルコン#3077）のそれぞれのウェルに植えた。それぞれのウェルに、 $10\mu\text{l}$ の溶媒（ 0.2% DMSO）、 0.2% DMSO中における試験化合物の逐次希釈、またはレファレンスとして 25nM シクロスポリンA（ 0.2% DMSO中）を加えた。混合液（ $200\mu\text{l}$ /ウェル）を 37°C にて1時間、加湿された 5% CO_2 雰囲気下でインキュベートした。

【0066】

（3）細胞の刺激

30

上記（2）で得られた反応混合液（ $100\mu\text{l}$ ）を、上記（1）で調製した抗体を固定化したウェルに入れた。このウェルに、抗CD28抗体（ニチレイ、KOLT-2、細胞培養培地中 $6\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{l}$ /ウェル）および $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ ヤギ抗マウスκ鎖抗体（Bethyl Laboratories, (Cat # A90-119A)、培養培地中、 $10\mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $50\mu\text{l}$ /ウェル）。それぞれのウェル中の反応混合液を 37°C で24時間インキュベートし、固相化した抗CD3抗体（ $400\text{ng}/\text{ウェル}$ ）および抗CD28抗体（ $1.5\mu\text{g}/\text{ml}$ ）で細胞を刺激し、次に細胞上のレセプターを抗マウスκ鎖抗体（ $2.5\mu\text{g}/\text{ml}$ ）で架橋した。

【0067】

IL-2産生の測定

40

次に反応混合液の上清を回収した。上清中のIL-2濃度を、商標名 DuoSet ELISA ディベロップメントキット（Genzyme Techne, ミネアポリス、USA）で、製造元の指示に従って測定した。まず、 $2\mu\text{g}/\text{ml}$ のマウス抗hu IL-2抗体（PBSバッファ中、 $100\mu\text{l}$ ）を、96穴プレート（NUNC, 商標名 Maxisorp）に入れ、そしてプレートを 4°C にて一晩放置し、抗体でコートした。プレートの各ウェルを、 $350\mu\text{l}$ の洗浄バッファ（PBS, 0.05% ツイーン20（ナカライテック）を含む）で、セラウォッシャー（Bio-Tech, #MW-96R）を使用して3回洗浄した。それぞれのウェルに、 1% BSA（シグマ）を含むPBS、 0.05% ツイーン20（希釈バッファ） $250\mu\text{l}$ を加えた。室温での2時間のインキュベーションの後、バッファを捨て、 $50\mu\text{l}$ の培養培地を加えた。次に上記（3）で調製した刺激を受けた細胞培養液の上清 $50\mu\text{l}$

50

を、マウス抗hu I L - 2 抗体で被覆した96穴プレート中に入れた。

【0068】

組換えヒト I L - 2 (Genzyme Techne) を I L - 2 産生量を定量する標準として使用した (200から5, 400 pg/ml のリニアレンジ)。反応混合液を室温にて1時間インキュベートした。5回の洗浄の後、100 μ l のビオチン化ラビット抗 I L - 2 抗体 (Genzyme Techne, 1. 25 μ /ml 希釈バッファ中) をそれぞれのウェルに入れ、1時間室温でインキュベートした。5回の洗浄の後、100 μ l のストレプトアビジン結合ホースラディッシュペルオキシダーゼ (Genzyme Techne, 希釈液中1/1000) をそれぞれのウェルに入れた。20分後、プレートのそれぞれのウェルを洗浄バッファ (350 μ l /ウェル) で5回洗浄した。基質と H₂O₂ (TMB Z ペルオキシダーゼ検出キット、S U M I L O N # M L - 1 1 2 0 T) を混合液に加え、そして混合液を室温で放置した。反応は、10分後に2NのH₂SO₄を加えることにより停止させた。450 nmの光学濃度を、マイクロプレートリーダー (ラボシステムズ、マルチスキャンマルチソフト) を使用して測定した。各サンプルの I L - 2 産生の定量は、それぞれのサンプルと標準曲線との光学濃度を比較することで行った。

10

【0069】

[マウス L P S - 誘導 T N F - α 産生]

8週齢雌性 B A L B / c マウスを、コントロールグループと処置グループとの2つのグループに分けた。0. 9%の生理食塩中に200 μ g / マウスの L P S を含む溶液をコントロールのマウスに腹腔内投与した。処置グループのマウスでは、L P S 投与の30分前に、本発明の化合物を腹腔内投与した。ペントバルビタール (80 mg / kg, 腹腔内) で軽麻酔下、L P S 投与の90分後に処置グループのマウスおよびコントロールグループのマウスの下大静脈から採血し、2% E D T A 溶液を含む96穴プレートに回収した。血漿を、4℃10分1800 rpmの遠心分離で分離し、次に1% B S A を含むリン酸バッファ生理食塩水 (pH 7. 4) で4倍に希釈した。サンプル中の T N F - α 濃度は、E L I S A キット (ファーマーミンゲン、サンディエゴ、CA) を用いて定量した。それぞれのグループからの5匹のマウスの T N F - α の平均した値を求め、T N F - α の抑制率を計算した。処置したマウスでは、コントロールマウスと比較して、T N F - α レベルの有為な減少が見られた。この結果から、本発明の化合物は、L P S 誘導サイトカイン活性を抑制し得ることが示される。

20

30

【0070】

インビトロの試験結果および細胞アッセイ (A 5 4 9 および Jurkat) の結果を以下の実施例および表に示す。データは、固相合成で得られ約40%から90%の純度の化合物に対応している。実際的な理由から、化合物を以下の4つの活性のクラスに分類する。

【0071】

インビトロ I C₅₀ = A $\leq$ 0. 5 μ M < B $\leq$ 2 μ M < C $\leq$ 10 μ M < D

【0072】

細胞 I C₅₀ = A $\leq$ 1 μ M < B $\leq$ 10 μ M < C

【0073】

本発明の化合物はまた、優れた選択性を示し、そして、インビボのアッセイで強い活性を示す。

40

【実施例】

実施例

本発明は以下に実施例の形で詳細に説明するが、これらは本発明の範囲を定義するものとして、解釈されるべきでない。

下記の実施例において、全ての量的値は、特に断らない限り、重量%である。M a s s の測定は M A T 9 5 (F i n n i g a n M A T) で行った。

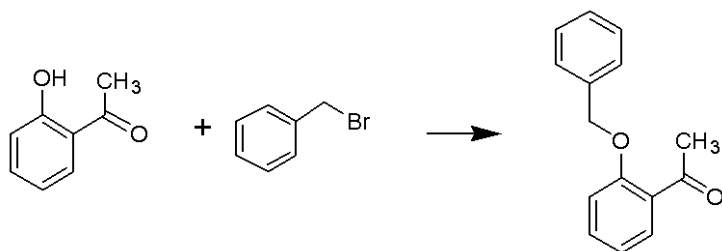
【0074】

出発物質の製法:

[出発物質 1 A]

50

【化 1 4】



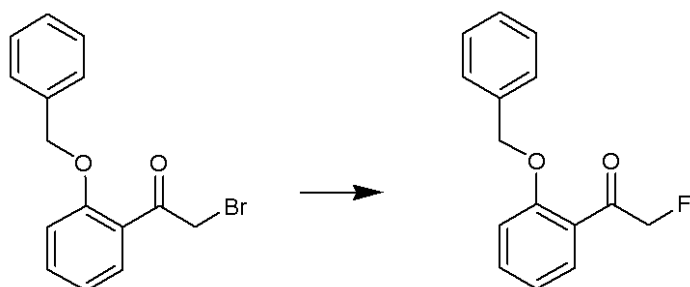
アセトン（１．００Ｌ）中の２－ヒドロキシアセトフェノン（６８．１ｇ、０．５００ｍ
 ｏｌ）、ベンジルブロマイド（６５．４ｍｌ、９４．１ｇ、０．５５０ｍｏｌ）および炭
 酸カリウム（１０３ｇ、０．７５０ｍｏｌ）の混合物を加熱還流した。１晩処理後、揮発
 性物を減圧下留去し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルと水の混合液に溶解した。
 生じた混液を酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し
 た。ろ過後、揮発性物を減圧下留去し、粗生成物を得た。これを減圧下蒸留精製して、無
 色油状物（１００ｇ、収率８８％）を得た。

【００７５】

[出発物質 1 B]

１－[２－（ベンジルオキシ）フェニル]エタノン（６．７９ｇ、３０ｍｍｏｌ）のエーテ
 ル（２００ｍｌ）溶液に臭素（５．００ｇ、３１ｍｍｏｌ）のエーテル（２０ｍｌ）溶液
 を加えた。反応混液を３０分間攪拌した。混合物をエーテル（１００ｍｌ）で希釈、飽和
 炭酸水素水溶液（１００ｍｌ）、ついで食塩水（１００ｍｌ）で洗浄した。有機層を合し
 、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をエーテルとヘキサンの溶液で洗浄し
 、１－[２－（ベンジルオキシ）フェニル]－２－ブロモエタン（８．４２ｇ、収率９２％
 ）を得た。

【化 1 5】



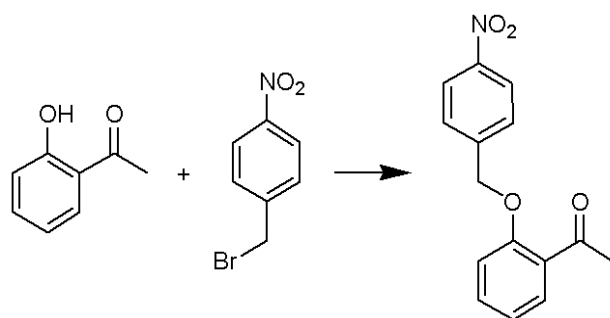
(出発物質 1 B)

この物質（２．５９ｇ、８．５ｍｍｏｌ）とピリジン（１．３７ｍｌ、１７ｍｍｏｌ）の
 THF 溶液に、テトラブチルアンモニウム ハイドロゲンジフルオライド（４．７８ｇ、
 １７ｍｍｏｌ）を加え、２２時間還流攪拌した。混液をエーテル（２５０ｍｌ）で希釈し
 、１Ｎ塩酸水溶液（１００ｍｌ）、ついで食塩水（１００ｍｌ）で洗浄した。有機層を硫
 酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフ（ヘキサン／
 酢酸エチル４：１）で精製し、目的物質（６８８ｍｇ、収率３３％）を得た。

【００７６】

[出発物質 1 C]

【化 1 6】



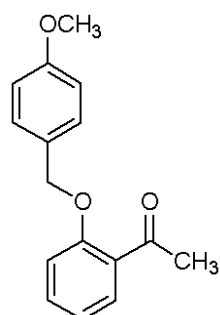
2'-ヒドロキシアセトフェノン（5.000 g、36.724 mmol）のアセトニ
 トリル（200 ml）の溶液に、攪拌下炭酸カリウム（7.613 g、55.086 mm
 ol）を加えた。混液を50℃で30分間攪拌した。この混液に4-ニトロベンジルプロ
 マイド（8.727 g、40.396 mmol）を加え、50℃で12時間攪拌した。これ
 に炭酸カリウム（0.508 g、3.672 mmol）と4-ニトロベンジルプロマイ
 ド（0.793 g、3.672 mmol）を加え、50℃で12時間攪拌した。室温に冷
 却後、減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥し
 、ろ過し、濃縮した。生じた残渣をヘキサンで洗浄し、所望の化合物（8.900 g、収
 率89%）を白色固体として得た。

【0077】

[出発物質1D]

ベンジルブロマイドをメトキシベンジルクロライドに代える以外は、出発物質1Aの製法
 と同様にして、メトキシベンジルアセトフェノンを製造した。

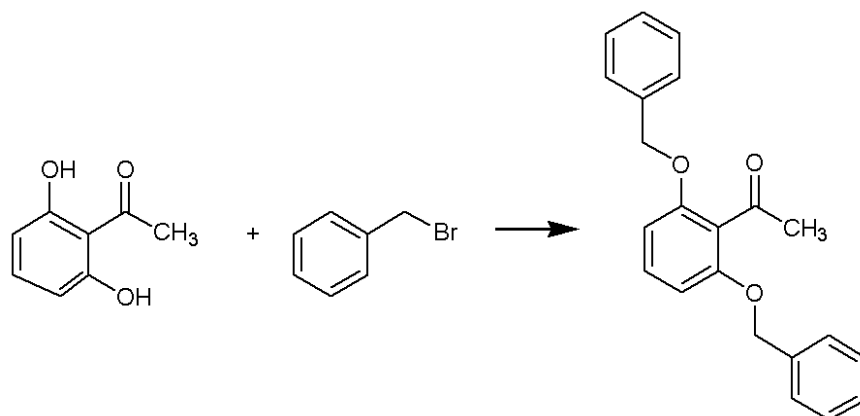
【化17】



【0078】

[出発物質2]

【化18】



（出発物質2）

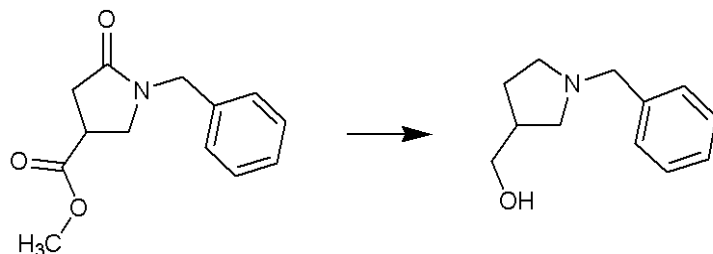
（2',6'-ジヒドロキシ）アセトフェノン（25.0 g、164 mmol）、ベンジ
 ルブロマイド（40 ml、337 mmol）、炭酸カリウム（136 g、986 mmol）

）およびヨウ化ナトリウム（2.5 g、16 mmol）をアセトン（500 ml）に懸濁し、1晩攪拌し、還流した。混液を減圧下濃縮し、酢酸エチル（500 ml）と水（250 ml）で希釈し、酢酸エチル（200 x 2）で抽出した。有機層を合し、食塩水（100 ml）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をろ取り、ヘキサンで洗浄して、目的物（24.9 g、収率46%）を得た。

【0079】

[出発物質3]

【化19】

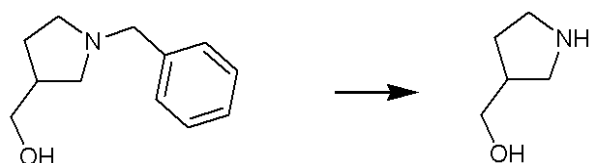


10

リチウムアルミニウムハイドライド（2.44 g、64 mmol）のTHF（40 ml）懸濁液に、メチル1-ベンジル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボン酸エステル（5.00 g、21 mmol）を0℃で加えた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。これに水（2.5 ml）、15%水酸化ナトリウム水溶液（2.5 ml）および水（7.5 ml）を順次加え、この混液をセライトパッドでろ過した。濾液を減圧下濃縮して、目的物（4.16 g、収率約100%）を得た。

20

【化20】

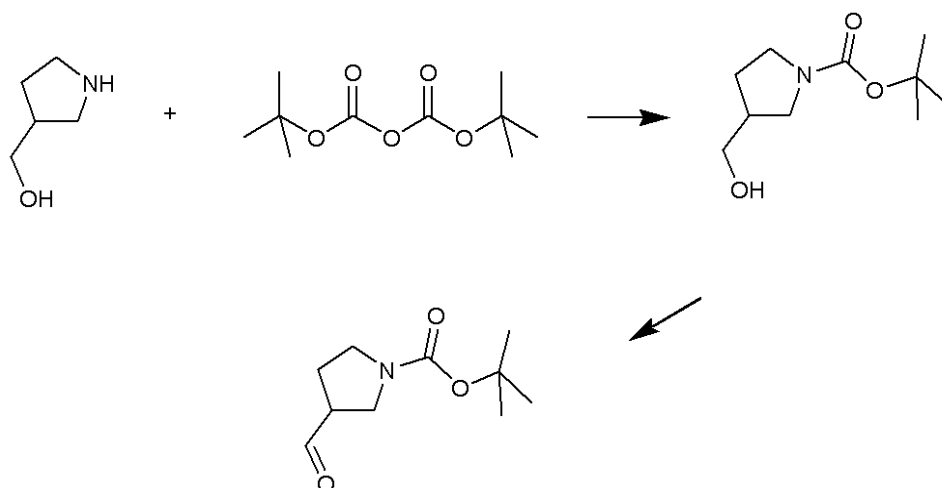


【0080】

Pd(OH)₂（0.4 g）のメタノール（30 ml）懸濁液に、（1-ベンジル-3-ピロリジニル）メタノール（4.16 g、21 mmol）を加えた。混液を24時間水素雰囲気下攪拌した。反応混液を酢酸エチル（200 ml）で希釈し、ついでセライトパッドでろ過した。濾液を減圧下濃縮して、目的物（2.33 g、収率約100%）を得た。

30

【化21】



40

【0081】

3-ピロリジニルメタノール（2.33 g、21 mmol）とトリエチルアミン（4.8 ml、35 mmol）のジクロロメタン（60 ml）溶液に、ジ（tert-ブチル）ジ炭酸エステル（5.3 g、24 mmol）を0℃で加えた。混液を室温で26時間攪拌し

50

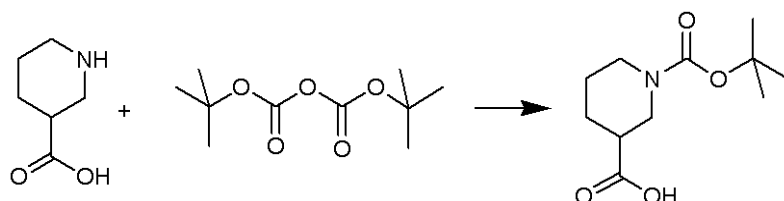
た。反応混液を酢酸エチル（200ml）で希釈し、ついで1N塩酸（100ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、食塩水（100ml）で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、tert-ブチル3-（ヒドロキシメチル）-1-ピロリジンカルボン酸エステル（4.06g、収率96%）を得た。

tert-ブチル3-（ヒドロキシメチル）-1-ピロリジンカルボン酸エステル（4.0g、20mmol）をジクロロメタン（100ml）、ジメチルスルホキシド（20ml）およびトリエチルアミン（16.9ml、121mmol）に溶解し、アルゴン雰囲気下0℃で、ストリオキサイド-ピリジン錯化合物（9.63g、60mmol）を加えた。反応混液を室温で1時間攪拌し、エーテル（200ml）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）で抽出した。水層を分離し、更にこれをエーテル（100ml x 2）で抽出した。二つのエーテル層を合し、これを1N塩酸水溶液（100ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100ml）、食塩水（100ml）で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して、目的物（5.32g、収率約100%）を得た。

【0082】

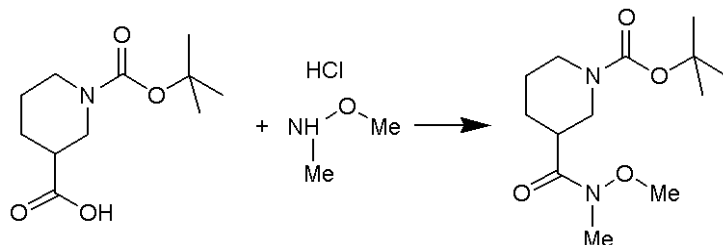
[出発物質4]

【化22】



3-ピペリジンカルボン酸（100.000g、774.233mmol）のジオキサン（400ml）溶液を0℃に冷却し、攪拌下、これに2N水酸化ナトリウム（400ml、800mmol）とジ（tert-ブチル）ジ炭酸エステル（168.978g、774.233mmol）を加えた。混液を0℃から室温で12時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、1N塩酸水溶液で酸性（pH3-4）にした。生じた白色固体を濾取し、これを酢酸エチル/水に溶かし、有機層を分離した。これを硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。生じた固体をヘキサンに懸濁し、濾取して、所望の化合物（156g、収率約88%）を白色粉末として得た。

【化23】

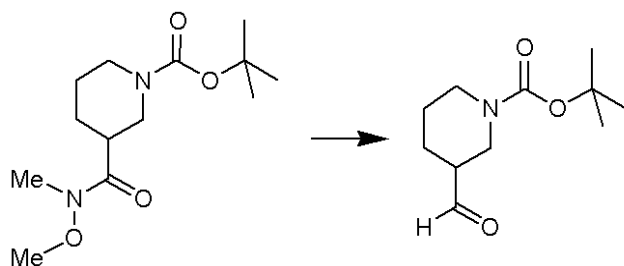


【0083】

1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-ピペリジンカルボン酸（7.000g、30.531mmol）のジクロロメタン（200ml）溶液に攪拌下、トリエチルアミン（4.681ml、33.584mmol）を加えた。0℃に冷却後、これにベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト（15.885g、30.531mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシアミン（3.276g、33.584mmol）およびトリエチルアミン（4.255ml、30.531mmol）を順次加えた。混液を室温で12時間攪拌した。反応混液をジクロロメタンで希釈し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラム（クロロホルム/酢酸エチル=10/1-9/1）で精製して白色固体として、所望の化

合物 (8.050 g、収率 96%) を得た。

【化 2 4】



10

【0084】

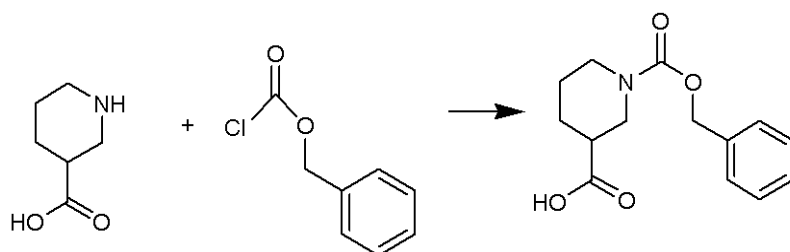
リチウムアルミニウムハイドライド (4.355 g、114.743 mmol) をジエチルエーテル (500 ml) に懸濁し、これを冷却 (-15°C)、攪拌下 *tert*-ブチル 3-[[[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル]-1-ピペリジン-カルボキシレート (25.000 g、91.795 mmol) の THF (150 ml) 溶液を 30 分間、滴下した。反応を 1 N 硫酸水素カリウム水溶液 (300 ml) で終了させた。生成物をジエチルエーテルと酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣 (所望の物質) (22.56 g、収率約 100%) を更に精製することなく次の工程に使用した。

【0085】

20

[出発物質 5]

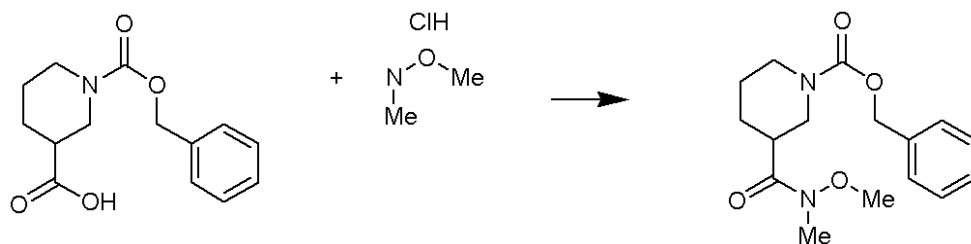
【化 2 5】



ニペコチン酸 (3.0 g、23.3 mmol) のジオキサン (12 ml) 溶液を冷却し、攪拌下、これに 2 N 水酸化ナトリウム (24.0 ml、48.0 mmol) を加えた。ついで、クロロ炭酸ベンジルエステル (3.96 g、23.2 mmol) の 1,4-ジオキサン (12 ml) 溶液を 0°C で滴下した。反応混合物を 0°C から室温で 3 時間攪拌した。混液を減圧下濃縮し、残渣を水で希釈し、1 N 塩酸で酸性 (pH 3-4) にした。混液を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。白色固体をヘキサンで洗浄し、1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸 (4.4 g、収率 71%) を白色固体として得た。

30

【化 2 6】



40

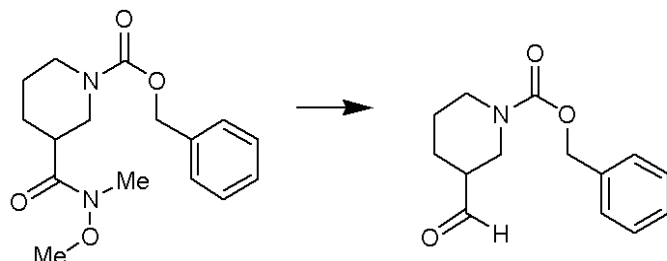
【0086】

1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジンカルボン酸 (4.0 g、15.2 mmol) の乾燥 THF (50 ml) 溶液を冷却 (-15°C から -20°C) し、攪拌下、これにメチルホルホルン (2 ml) を加えた。この混液にクロロ蟻酸イソブチルエステル (2.28 g、16.7 mmol) の THF (10 ml) 溶液を -15°C から -20°C で

50

滴下し、20分間攪拌した。混液にメチルホルホルン(2ml)のTHF(20ml)溶液を加えた後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(1.63g、16.7mmol)を-15℃から-20℃で滴下した。反応混液を室温まで加温し、16時間攪拌した。反応混液を減圧下濃縮し、酢酸エチルと水で分配し、有機層を分取し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム、および食塩水で、順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボン酸ベンジルエステル(4.7g、収率約100%)を無色油状物として得た

【化27】



10

【0087】

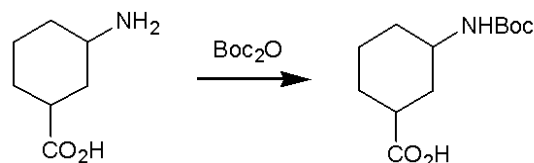
リチウムアルミニウムヒドライド(0.70g、18.4mmol)を乾燥THF(100ml)に懸濁させ、これを冷却(-78℃)、これにベンジル3-{[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル}-1-ピペリジンカルボキシレート(4.5g、14.7mmol)のTHF(30ml)溶液をアルゴン雰囲気下、滴下した。反応混液を-78℃で45分間攪拌した。反応を0.5N硫酸水素カリウム水溶液(130ml)で終了させた。生成物をエーテルで抽出、抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮し、目的の物質(0.54g、収率82%)を無色油状物として得た。

20

【0088】

[出発物質6]

【化28】

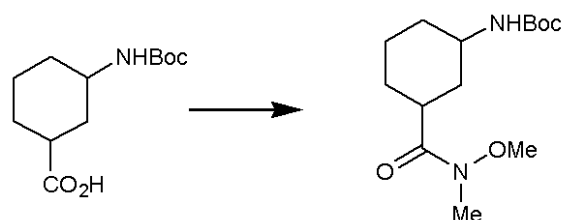


30

3-アミノシクロヘキサンカルボン酸(10.0g、69.8mmol)の1,4-ジオキサン(100ml)溶液と2N水酸化ナトリウム(100ml)の混合液に、0℃でBoc₂O(15.2g、69.8mmol)を加えた。これを室温で1.5時間攪拌し、ついで2N塩酸で中和した。生じた混液を減圧で濃縮し、1,4-ジオキサンを除去した。残渣の水溶液を2N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で、洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣の固体をn-ヘキサンで粉碎し、3-{[tert-butoxycarbonyl]amino}シクロヘキサンカルボン酸(8.00g、収率47%)を白色個体として得た。

40

【化29】



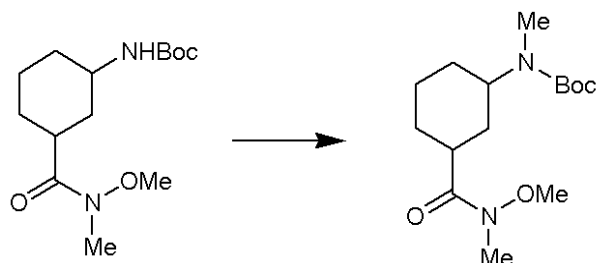
【0089】

3-{[tert-butoxycarbonyl]amino}シクロヘキサンカルボン酸(5.00g、20.6mmol)のジクロロメタン(50ml)溶液にトリエチルアミン(3.1m

50

1、22.2 mmol)を加え、混液を0℃に冷却した。ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト(10.7 g、20.6 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(2.21 g、20.6 mmol)およびトリエチルアミン(3.2 ml、23.0 mmol)を順次加えた。生じた混液を18時間室温で攪拌した。反応混液をジクロロメタンで希釈し、1 N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製して、tert-ブチル3-[[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル]シクロヘキシルカルバメート(5.39 g、収率92%)を無色油状物として得た。

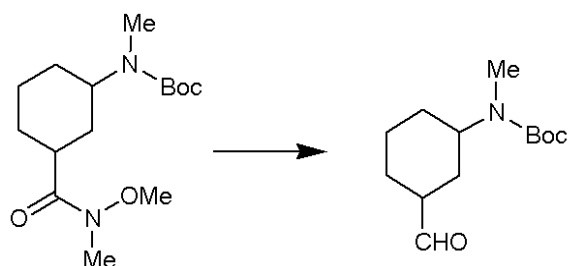
【化30】



【0090】

水素化ナトリウム(60%、340 mg、8.38 mmol)のTHF(10 ml)の懸濁液にtert-ブチル3-[[メトキシ(メチル)アミノ]カルボニル]シクロヘキシルカルバメート(2.00 g、6.98 mmol)のTHF(10 ml)溶液を滴下した。ヨウ化メチル(1.09 g、7.68 mmol)を添加後、混液を0.5時間60℃で攪拌した。混液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、この抽出液を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(n-ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製して、tert-ブチルN-[3-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)cyclohexyl]-N-methylcarbamate(1.94 g、収率93%)を無色油状物として得た。

【化31】



(出発物質6)

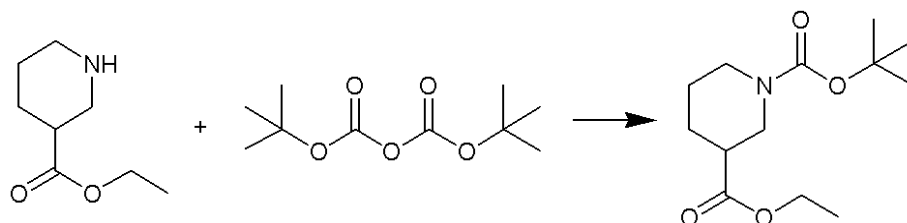
【0091】

LiAlH₄(380 mg、9.9 mmol)のジエチルエーテル(40 ml)の懸濁液に、tert-ブチルN-[3-(N-methoxy-N-methylcarbamoyl)cyclohexyl]-N-methylcarbamate(2.38 g、7.92 mmol)のジエチルエーテル(40 ml)溶液を0℃で10分間かけて加えた。反応混液を0℃で0.5時間攪拌し、1 N硫酸水素カリウム(100 ml)で反応を停止させた。有機層を分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させ、tert-ブチル3-ホルミルシクロヘキシル(メチル)カルバメート(1.66 g、収率87%)を無色油状物として得、これを精製することなく次工程で使用した。

【0092】

[出発物質7]

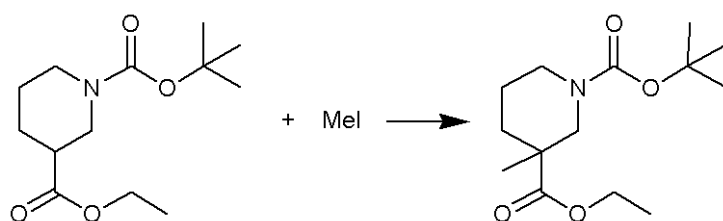
【化 3 2】



エチルニコテート（7.86 g、50 mmol）のジクロロメタン（120 ml）溶液を氷水で冷却し、これにジ-tert-ブチルジ炭酸エステル（11.46 g、52.5 mmol）を加えた。生じた混液を室温で4時間攪拌した。反応混液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液に加え、これを硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させ、化合物（12.8 g、収率約100%）を得た。

10

【化 3 3】



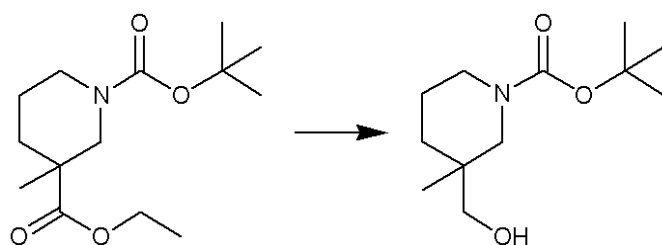
20

【0093】

リチウムジイソプロピルアミド（LDA）（23.3 mmol）の乾燥THFの溶液を攪拌し、これにピペリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル3-エチルエステル（3 g、11.6 mmol）を-78℃で加え、ついで-50℃で2時間攪拌した。この混液にヨウ化メチル（1.98 g、14 mmol）のTHF溶液を-50℃で加えた。反応液を攪拌し、室温に加温し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止させた。大部分のTHFを留去し、残渣をエーテルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧下濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル=9：1）で精製して、淡黄色油状物（2.27 g、収率72%）を得た。

30

【化 3 4】

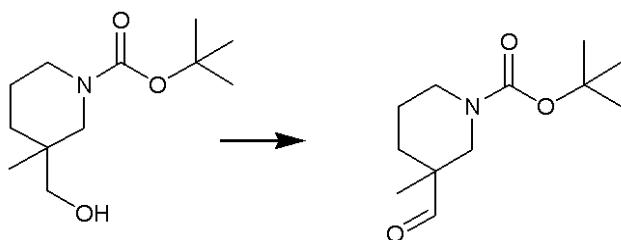


【0094】

tert-ブチル3-エトキシカルボニル-3-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート（2.3 g、8.48 mmol）の乾燥THF溶液に1.25当量のLiBH₄（2 M（THF中）、10.6 mmol）を-20℃で滴下し、1晩攪拌し、室温に加温した。反応混液を氷水で冷却し、1 N塩酸水溶液で酸性（pH：5-6）にした。大部分のTHFを減圧で留去し、酢酸エチルで抽出、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル=4：1-3：1）で精製して、無色油状のアルコール（1.5 g、収率78%）を得た。

40

【化 3 5】



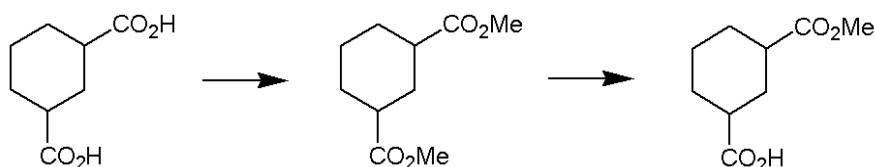
【0095】

tert-ブチル 3-ヒドロキシメチル-3-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.5 g、6.6 mmol) のジクロロメタンの氷水冷却溶液に、DMSO (7.1 g、91.6 mmol)、トリエチルアミン (5.5 ml、39.8 mmol)、および S トリオキサイドーピリジン錯化合物 (3.1 g、19.9 mmol) を加え、混合物を 1 時間室温で撹拌した。反応混液をエーテルで希釈し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 5 : 1 - 4 : 1) で精製して、所望の化合物 (1.3 g、収率 86%) を無色油状物として得た。

【0096】

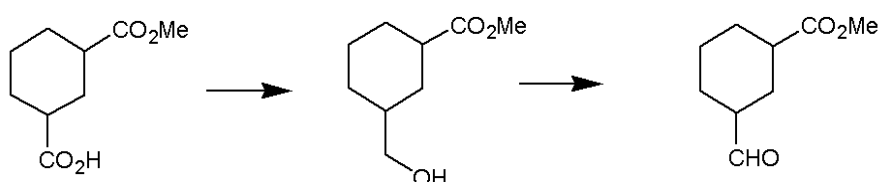
[出発物質 8]

【化 36】



1, 3-シクロヘキサンジカルボン酸 (10 g、58 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に濃硫酸 (2 ml) を加えた。混液を 4 時間室温で撹拌した。これを減圧で濃縮し、ついで酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分別した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、ジメチル 1, 3-シクロヘキサンジカルボキシレート (11.6 g、収率約 100%) を無色油状物として得た。ジメチル 1, 3-シクロヘキサンジカルボキシレート (11.6 g、57.9 mmol) のメタノール (58 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム溶液 (58 ml) を 0℃ で 1 時間かけて滴下した。生じた混液を 0℃ で 0.5 時間、室温で 2 時間撹拌した。混液を減圧で濃縮し、残渣溶液を酢酸エチルと水で分配した。水層を分離し、濃塩酸 (15 ml) で酸性にし、食塩で飽和化し、そして酢酸エチルで抽出した。抽出液を乾燥 (Na₂SO₄)、蒸発させた。残渣のオイルをカラムクロマトグラフィで精製して、3-(メトキシカルボニル)シクロヘキサancarboxylic acid (6.16 g、収率 57%) を無色油状物として得た。

【化 37】



【0097】

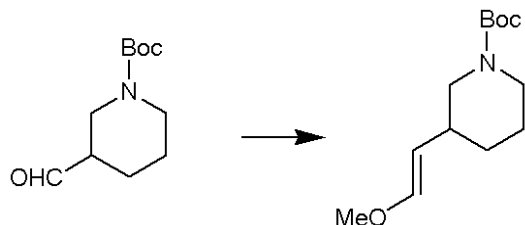
3-(メトキシカルボニル)シクロヘキサancarboxylic acid (1.25 g、6.71 mmol) の THF (20 ml) 溶液を -78℃ に冷却し、これに BH₃·Me₂S (0.7 ml、7.38 mmol) を加えた。生じた混液を -78℃ から室温で 1 晩撹拌した。反応を飽和塩化アンモニア水溶液で停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) で精製して、メチル 3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサancarboxylic acid (845 mg、収率 73%) を無色油状物として得た。このメチル 3-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサancarboxylic acid (840 mg、4.88 mmol) のトリエ

チルアミン（４．４ｍｌ、３２ｍｍｏｌ）とＤＭＳＯ（１０ｍｌ）の溶液にＳトリオキサイドーピリジン錯化合物（２．５６ｇ、１６．１ｍｍｏｌ）を加えた。混液を室温で１時間攪拌し、反応混液を酢酸エチルと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝２：１）で精製して、メチル３－ホルミルシクロヘキサンカルボキシレート（７９５ｍｇ、収率９６％）を淡黄色油状物として得た。

【００９８】

[出発物質 ９]

【化 ３ ８】

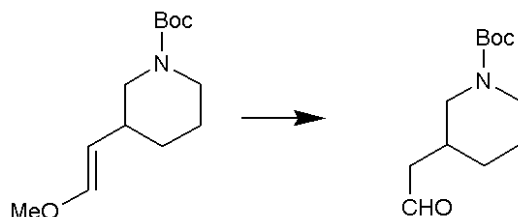


10

メトキシメチルホスホニウムクロライド（５．１４ｇ、１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１８ｍｌ）の懸濁液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキサイド（１．９８ｇ、１５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混液を０℃で０．５時間攪拌した。これにｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミル－１－ピペリジンカルボキシレート（２．１３ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍｌ）溶液を－２０℃で滴下し、生じた混液を０℃から室温で１晩攪拌した。混液をトルエンと水で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝５：１）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシエチニル）－１－ピペリジンカルボキシレート（１．１６ｇ、収率４８％）を無色油状物として得た。

20

【化 ３ ９】



30

【００９９】

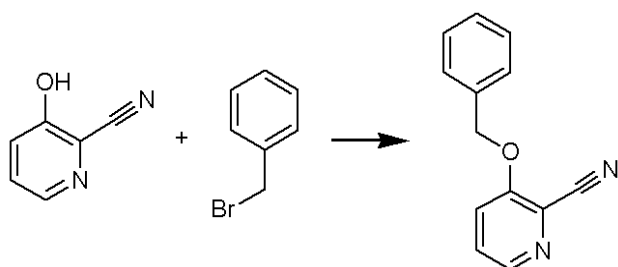
ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシエチニル）－１－ピペリジンカルボキシレート（１．１６ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を９０％蟻酸（２ｍｌ）に溶解した。混液を室温で４０分間攪拌した。ついで混液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。カラムクロマトグラフィ（ｎ－ヘキサン／酢酸エチル＝４：１）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－オキシエチル）－１－ピペリジンカルボキシレート（６５２ｍｇ、収率６０％）を無色油状物として得た。

40

【０１００】

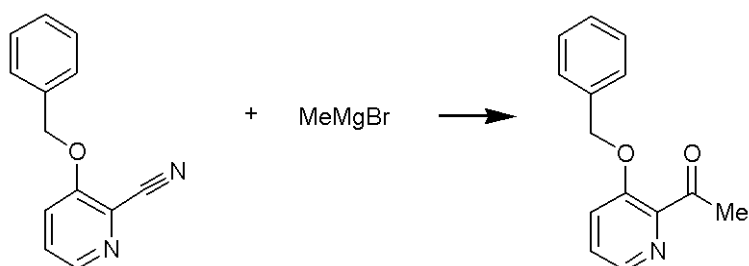
[出発物質 １０]

【化 ４ ０】



"Synthesis" 316 (1983) および "J. Org. Chem." 48 1375 (1983) に従って合成した 3-ヒドロキシピコリノニトリル (3.00 g、25.0 mmol)、炭酸カリウム (5.40 g、39.1 mmol) およびベンジルブロマイド (5.10 g、29.8 mmol) をアセトン (150 ml) に懸濁し、これを室温で 20 時間攪拌した。反応混液をろ過し、ろ液を蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル／*n*-ヘキサン = 1／3 から 1／2) で精製し、そして酢酸エチル／*n*-ヘキサン = 1／4 から再結晶して、無色粉末 (4.354 g、収率 83%) を得た。

【化 4 1】



【0101】

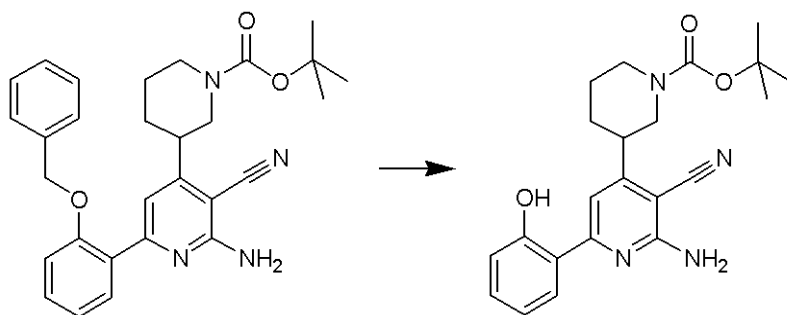
3-ベンジルオキシピコリノニトリル (2.50 g、11.9 mmol) の THF (100 ml) 溶液を氷浴で冷やし、これに THF (150 ml、138 mmol) 中の 0.92 M メチルマグネシウムブロマイドを加え、0℃で 30 分間、ついで室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (2000 ml) に注ぎ、10% 硫酸 (500 ml) で酸性にした。30 分間攪拌後、反応混液に重曹 (100 g) をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、蒸発させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (*n*-ヘキサン／酢酸エチル = 3：1) で精製して、無色油状物 (2.49 g、収率 92%) を得た。

【0102】

実施例 1-1

2'-ベンジルオキシアセトフェノン (出発物質 1A) (10.000 g、44.193 mmol)、tert-ブチル 3-ホルミル-1-ピペリジンカルボキシレート (出発物質 4) (10.368 g、44.613 mmol)、マロノニトリル (3.212 g、48.613 mmol) および酢酸アンモニウム (17.033 g、220.967 mmol) をトルエン (50 ml) に加え、これを 150℃で 2 時間攪拌した。室温まで冷却し、反応混液を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。濃縮液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル／ヘキサン = 1／2) で精製し、そして残渣 (黄色油状物) をエタノールから再結晶して、所望の化合物 (5.83 g、収率 27%) を白色固体として得た。

【化 4 2】

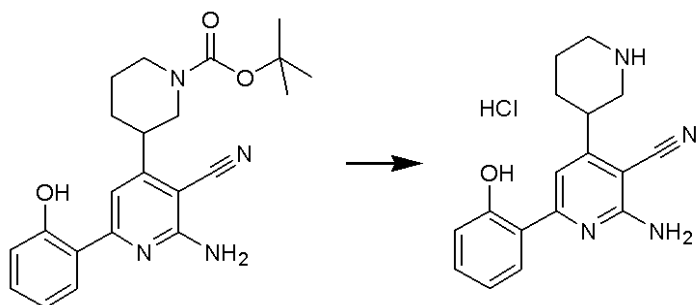


【0103】

10

酢酸エチル（30 ml）中のtert-ブチル 3- {2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarボキシレート（2.160 g、4.457 mmol）と10% Pd-C（0.720 g）の混合物を水素雰囲気下（3気圧）で2日間室温で攪拌した。混合物をセライトパッドでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルから再結晶し、所望の化合物（0.180 g、収率10%）を白色固体として得た。

【化43】



20

【0104】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarボキシレート（0.170 g、0.431 mmol）のジオキサン（30 ml）溶液（澄明）を攪拌下、4N塩酸（3 mlのジオキサン中）を加えた。混液を12時間室温で攪拌した。生じた結晶をろ取し、これをジオキサンで洗浄し、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル（0.075 g、収率53%）を得た。

30

分子量：330.82

Massスペクトル：295

ビトロにおける活性度：A

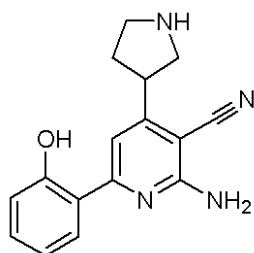
細胞活性度：(A549)-A/(Jurkat)-A

【0105】

実施例1-2

【化44】

40



出発物質1および3を使用して、実施例1-1と同様に処理して、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピロリジニル)ニコチノニトリルを得た。

分子量：394.36

50

Massスペクトル：281

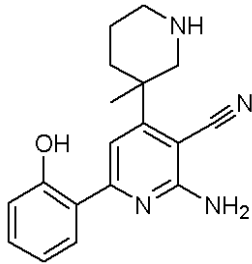
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A594) - A / (Jurkat) - B

【0106】

実施例1-3

【化45】



10

出発物質1および7を使用して、実施例1-1と同様に処理して、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-メチルピペリジン-3-イル)ニコチノニトリル塩酸塩を得た。

分子量：344.85

ビトロにおける活性度：B

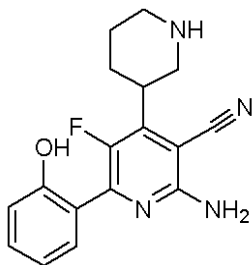
細胞活性度：(A594) - B

20

【0107】

実施例1-4

【化46】



30

出発物質1Bおよび4を使用して、実施例1-1と同様に処理して、2-アミノ-5-フルオロ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリルを得た。

分子量：426.37

Massスペクトル：313

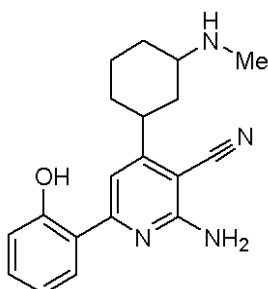
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A594) - B / (Jurkat) - B

【0108】

実施例1-5

【化47】



50

出発物質1Aおよび6を使用して、実施例1-1と同様に処理して、2-アミノ-6-(

2-ヒドロキシフェニル)-4-[3-メチルアミノシクロヘキシル]ニコチノニトリル塩酸塩を得た。

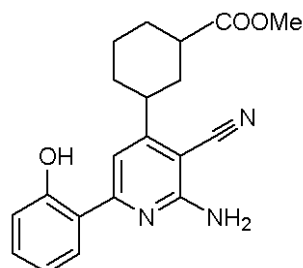
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A 5 9 4) - B

【0109】

実施例1-6

【化48】



10

出発物質1Aおよび8を使用して、実施例1-1と同様に処理して、メチル3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]シクロヘキサノカルボキシレートを得た。

分子量：351.41

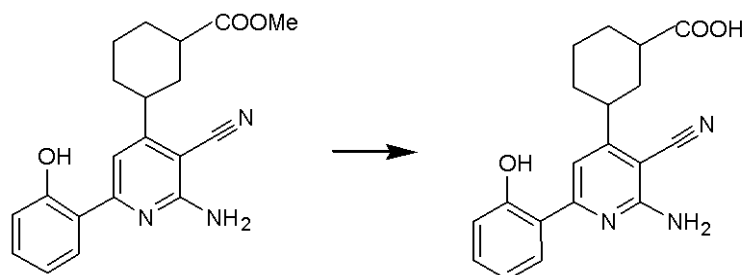
Massスペクトル：352

ビトロにおける活性度：D

【0110】

実施例1-7

【化49】



30

メチル3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]シクロヘキサノカルボキシレート(151mg、0.43mmol)の2N水酸化ナトリウム(1ml)とTHF(2ml)の懸濁液を60℃で4時間攪拌した。反応混液を1N塩酸(2ml)で中和し、ついで水で希釈した。生じた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄し、乾燥(60℃、2時間、減圧下)し、3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]シクロヘキサノカルボン酸(105mg、収率72%)を黄色固体として得た。

分子量：337.38

Massスペクトル：338

ビトロにおける活性度：B

細胞活性度：(A 5 9 4) - C

【0111】

実施例1-8から1-38

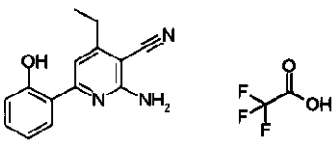
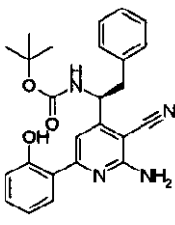
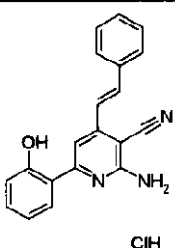
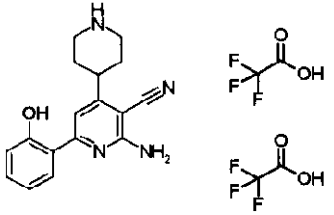
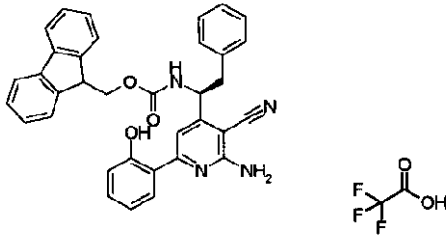
上記の実施例1-1ないし1-7に記載の方法に準じて、表1に示した化合物(実施例1-8から1-38まで)を合成した。

【0112】

【表1-1】

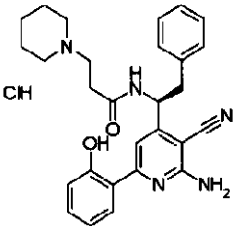
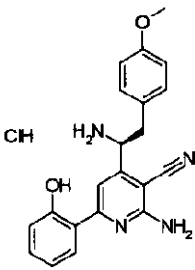
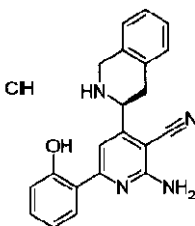
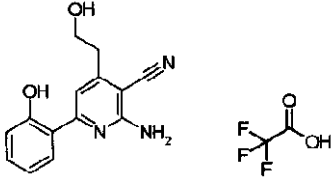
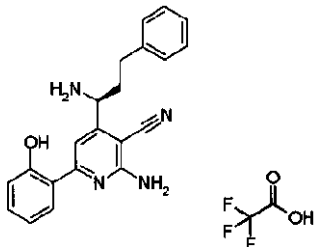
40

表1

Ex. No.	構造式	分子量	MASS	インビトロ	A545	Jurkat
1-8		353.30348	240	C	C	B
1-9		430.51097	431	D		
1-10	 ClH	349.82302	314	D		
1-11		522.40775	295	A	A	B
1-12		666.66266	553	D	C	

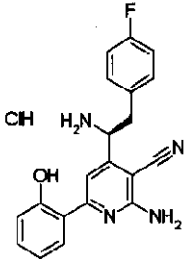
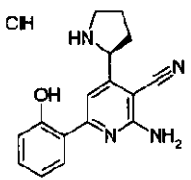
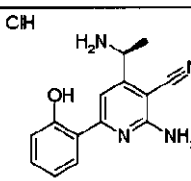
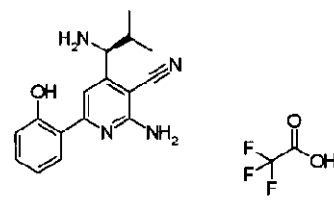
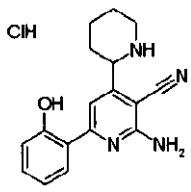
【 0 1 1 3 】

【 表 1 - 2 】

1-13		506.05254	470	B	B	
1-14		396.88012	361	A	B	B
1-15		378.86478	343	C		
1-16		369.30288	256	B	B	
1-17		458.44402	345	B	C	

【 0 1 1 4 】

【表 1 - 3】

1-18		384.84406	349	A	B	B
1-19		316.79309	281	B	B	
1-20		290.75485	255	A	B	
1-21		396.37233	283	A	B	
1-22		330.82018	295	B	B	B

10

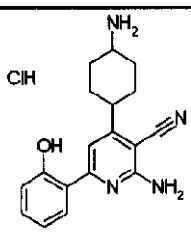
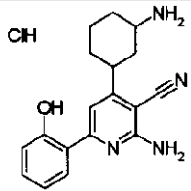
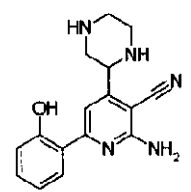
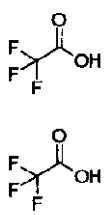
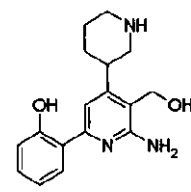
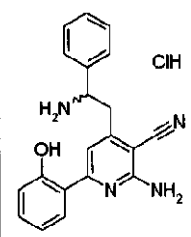
20

30

40

【0115】

【表1-4】

1-23		344.84727	309	A	A	
1-24		344.84727	309	A	A	B
1-25	 	523.39533	296	B	B	
1-26		299.37582	264	A	A	B
1-27		366.85363	no peak	A	B	B

10

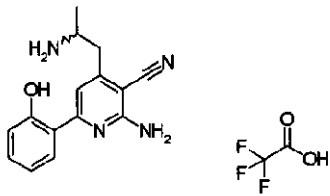
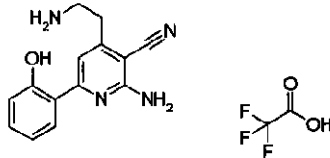
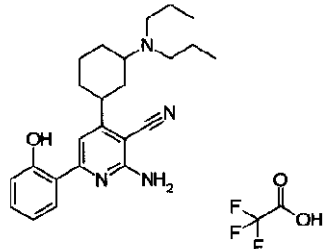
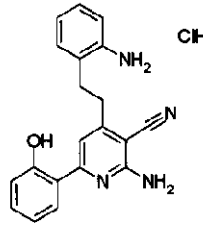
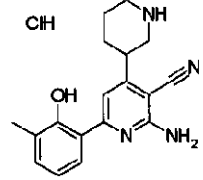
20

30

40

【0116】

【表1-5】

1-28		382.34524	269	A	B	
1-29		368.31815	255	A	A	B
1-30		506.57311	393	A	A	
1-31		366.85363	331	D		
1-32		344.84727	309	B	B	

10

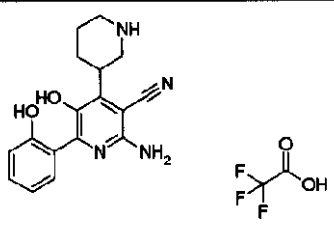
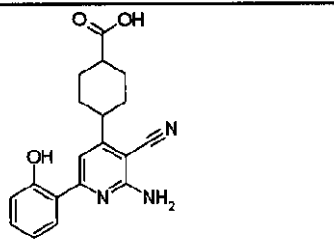
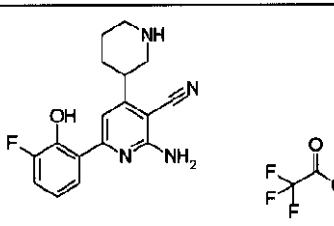
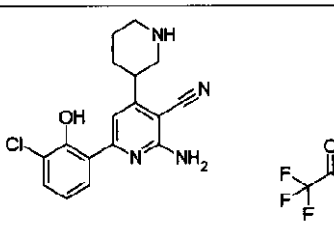
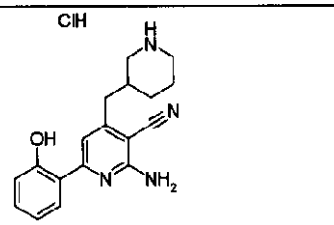
20

30

40

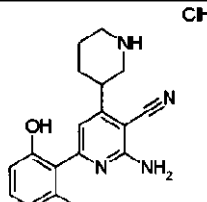
【0117】

【表1-6】

1-33		424.38288	311	D	C	
1-34		337.38158	338	A	B	
1-35		426.37391	313	A	A	
1-36		442.82851	329	A	A	
1-37		344.84727	309	A	B	

【0118】

【表1-7】

1-38		344.84727	309	C		
------	---	-----------	-----	---	--	--

10

20

30

40

【0119】

実施例2-1

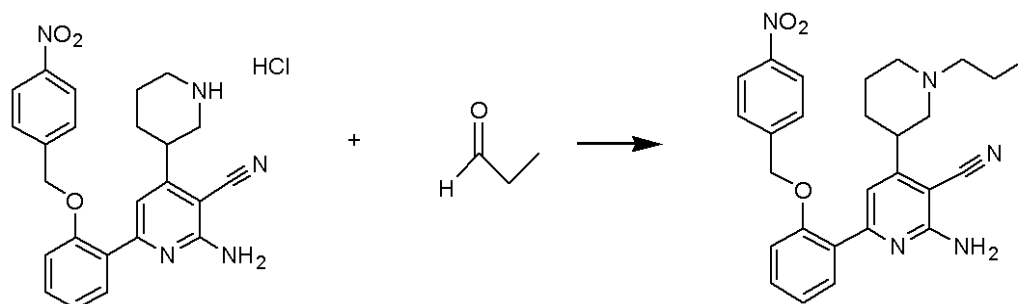
出発物質1Cおよび4を使用して、実施例1-1と同様に処理して、tertブチル3-(2-アミノ-3-シアノ-6-{2-[(4-ニトロベンジル)オキシ]フェニル}-4-ピリジニル)-1-ピペリジincarボキシレート合成した。

tertブチル3-(2-アミノ-3-シアノ-6-{2-[(4-ニトロベンジル)オ

50

キシ]フェニル} - 4 - ピリジニル) - 1 - ピペリジンカルボキシレート (0.300 g、0.566 mmol) のジオキサン (5 ml) 溶液 (澄明) を攪拌下、これに 4 N 塩酸 (5 ml のジオキサン中) を加えた。混液を 12 時間室温で攪拌した。生じた沈殿をろ取り、ジオキサンで洗浄し、所望の物質 (0.130 g、収率 49%) を得た。

【化 50】



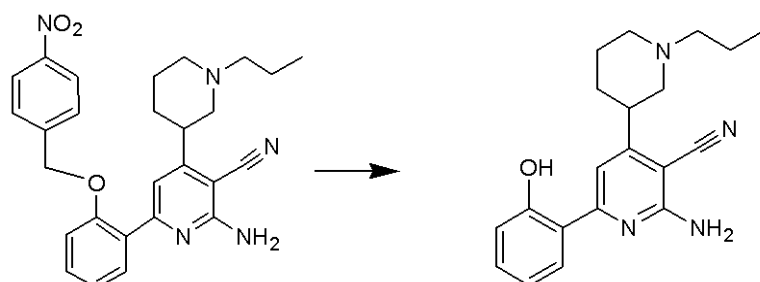
10

【0120】

2-アミノ-6-〔2-〔(4-ニトロベンジル)オキシ]フェニル} - 4 - (3-ピペリジニル)ニコチノニトリル塩酸塩 (0.400 g、0.858 mmol) をメタノール (5 ml) に懸濁し、冷却 (0℃) し、攪拌下アルゴン雰囲気中プロピオンアルデヒド (0.081 ml、1.116 mmol) とナトリウムシアノボロハイドライド (0.070 g、1.116 mmol) を加えた。混液を室温下、1 時間攪拌し、プロピオンアルデヒド (0.081 ml、1.116 mmol) を混液に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応を水を加えて停止させた。酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル/酢酸エチルから再結晶して、所望の化合物 (0.138 g、収率 34%) を黄色無晶形として得た。

20

【化 51】



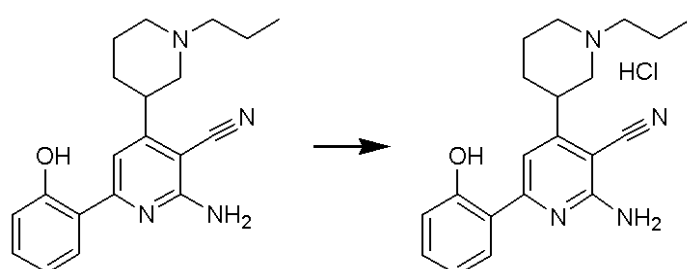
30

【0121】

酢酸エチル (50 ml) 中の 2-アミノ-6-〔2-〔(4-ニトロベンジル)オキシ]フェニル} - 4 - (1-プロピル-3-ピペリジニル)ニコチノニトリル (0.130 g、0.276 mmol) と 10% Pd-C (0.050 g) の混合物を水素雰囲気下 12 時間室温で攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を分取 TLC (シリカゲル、クロロホルム/メタノール = 10/1) で精製して、所望の化合物 (0.010 g、収率 11%) を白色固体として得た。

40

【化 52】



【0122】

50

2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(1-プロピル-3-ピペリジニル)ニコチノニトリル(0.010g、0.030mmol)のジオキサン(1ml)溶液を攪拌下、これに4N塩酸(2mlのジオキサン中)を加えた。生じた沈殿をろ取し、所望の物質(0.002g、収率18%)を黄色固体として得た。

分子量：372.90

Massスペクトル：337

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A594)-B

【0123】

実施例2-2から2-6

実施例2-2の製法に準じて、表2に示した化合物を合成した。

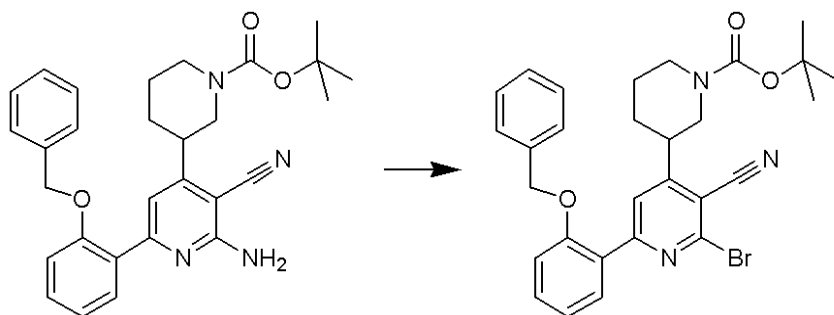
【0124】

【表2】

表2

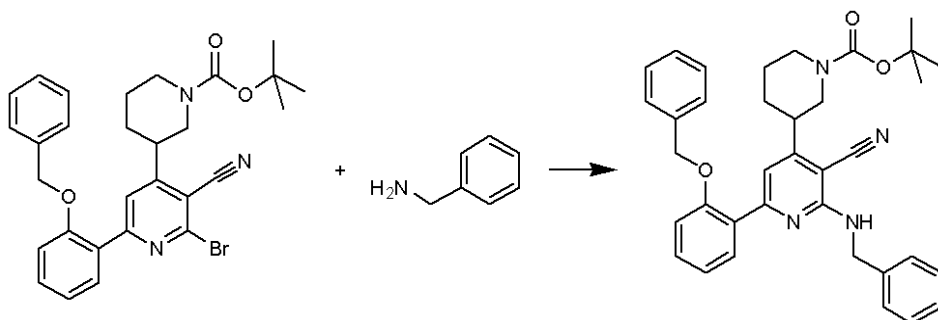
Ex. No.	構造式	分子量	MASS	インビトロ	A545	Jurkat
2-2		661.60666	434	B	B	
2-3		486.47337	373	C	B	
2-4		420.94605	385	A	A	B
2-5		344.84727	309	A	A	B
2-6		434.97314	399	B	B	

【0125】
 実施例3-1
 【化53】



臭化銅(II) (1.106 g、4.953 mmol) と *tert*-ブチル亜硝酸エステル (0.736 ml、6.191 mmol) をアセトニトリル (30 ml) 中で混合し、これを15分間65℃で撹拌した。この混合物に、実施例1-1の方法の途中で得た、*tert*-ブチル3- {2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル} -1-ピペリジンカルボキシレート (2.000 g、4.127 mmol) のアセトニトリル (20 ml) 溶液を加えた。混液を65℃で2時間撹拌し、反応混液を酢酸エチルで希釈し、有機層を1 N塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルから再結晶して、所望の化合物 (1.010 g、収率45%) を白色固体として得た。

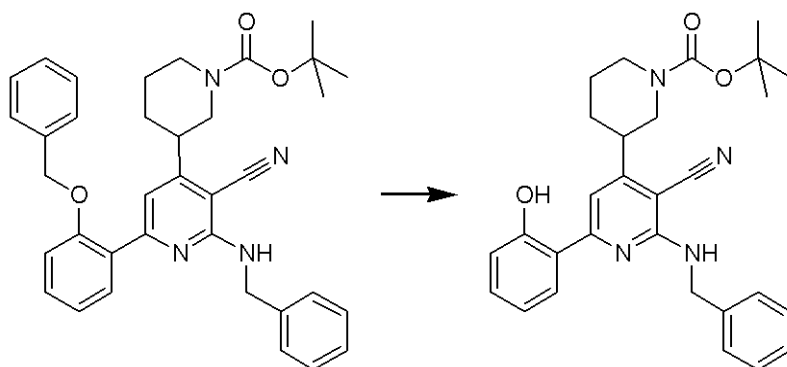
【化54】



【0126】

tert-ブチル3- {6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-3-シアノ-4-ピリジニル} -1-ピペリジンカルボキシレート (0.300 g、0.547 mmol) のDMSO溶液を撹拌下、これにトリエチルアミン (0.229 ml、1.341 mmol) とベンジルアミン (0.147 g、1.367 mmol) を加えた。混液を70℃で12時間撹拌した。水を加えて反応を停止させ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=4/1-2/1) で精製して、所望の化合物 (0.290 g、収率92%) を黄色無晶形で得た。

【化55】



【0127】

ついで、ベンジル基を実施例1-1の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールに懸

10

20

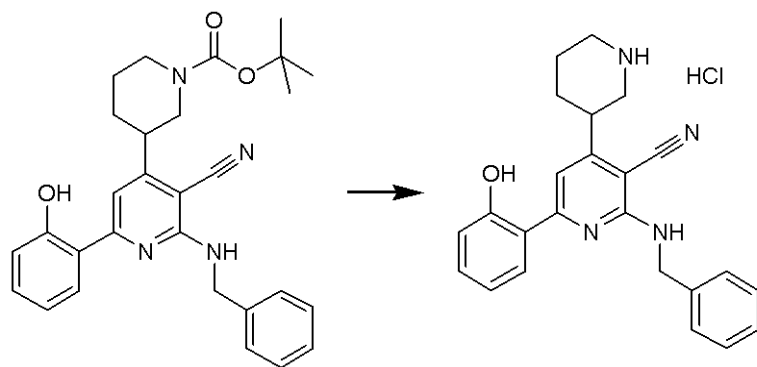
30

40

50

濁し、ろ過して、所望の化合物（0.150 g、収率61%）を白色固体として得た。

【化56】



10

tert-ブチル 3-[2-(ベンジルアミノ)-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarboxylate (0.145 g、0.299 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理した。生じた固体をろ取り、2-(ベンジルアミノ)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル塩酸塩 (0.075 g、収率60%) を得た。

分子量：420.95

Mass スペクトル：385

ビトロにおける活性度：A

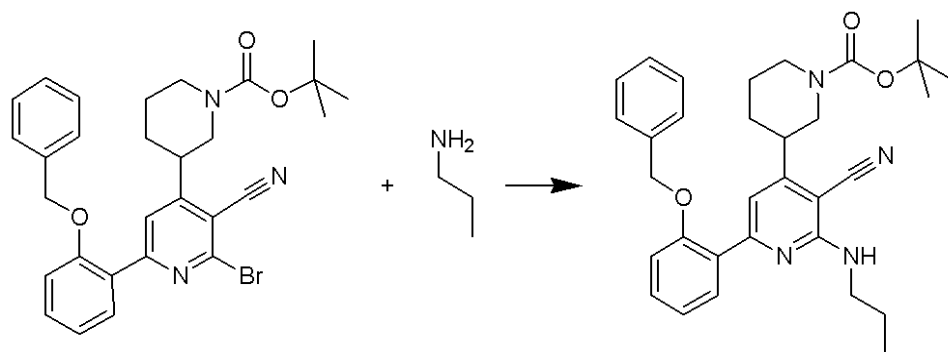
20

細胞活性度：(A549)-B/(Jurkat)-B

【0128】

実施例 3-2

【化57】

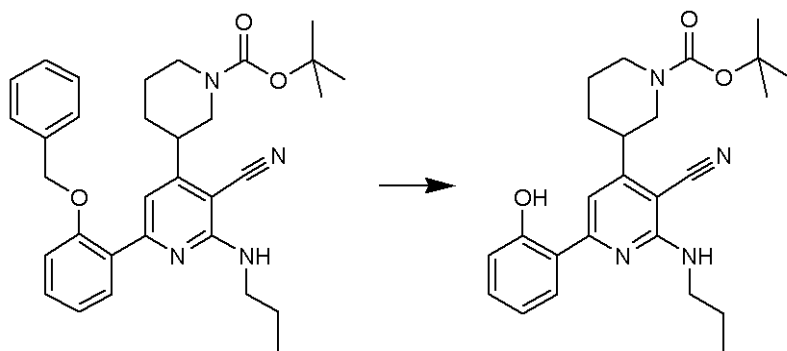


30

実施例 3-1 の方法の途中で得た、tert-ブチル 3-{6-[2-(ベンジロキシフェニル)]-2-ブロモ-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarboxylate (0.100 g、0.182 mmol) の DMSO (2 ml) 溶液を攪拌下、これにプロピルアミン (0.108 g、1.823 mmol) とトリエチルアミン (0.038 ml、0.273 mmol) を加えた。混液を 40 °C で 12 時間攪拌した。水を加えて反応を停止させ、生じた反応混液を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル=4/1）で精製して、所望の化合物を（0.104 g、収率約100%）を無色油状物として得た。

40

【化58】

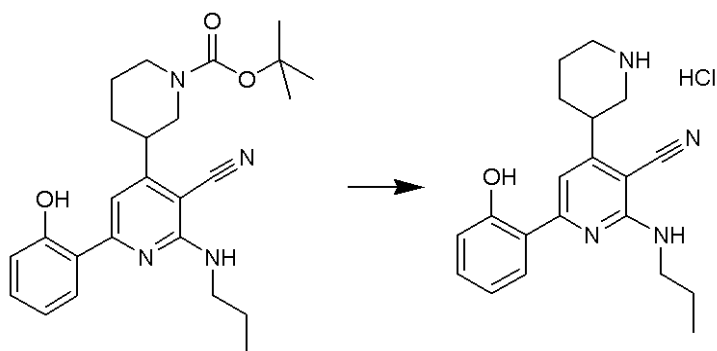


10

【0129】

ついで、ベンジル基を実施例1-1の方法と同様にして除去した。残渣をジエチルエーテルで洗浄して、所望の化合物(0.112g、収率約100%)を白色固体として得た。

【化59】



20

tert-ブチル3-[3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-2-(プロピルアミノ)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarboxylate (0.110g、0.252mmol)を実施例1-1の方法と同様にして塩酸で処理した。生じた固体をろ取り、所望の化合物(0.062g、収率66%)を得た。

分子量：372.90

Massスペクトル：337

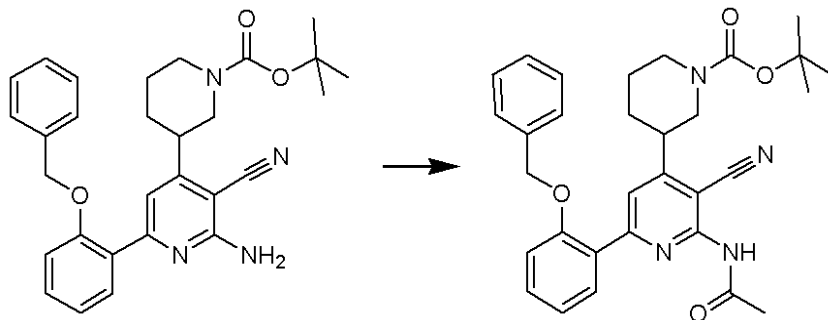
ビトロにおける活性度：C

細胞活性度：C

【0130】

実施例3-3

【化60】



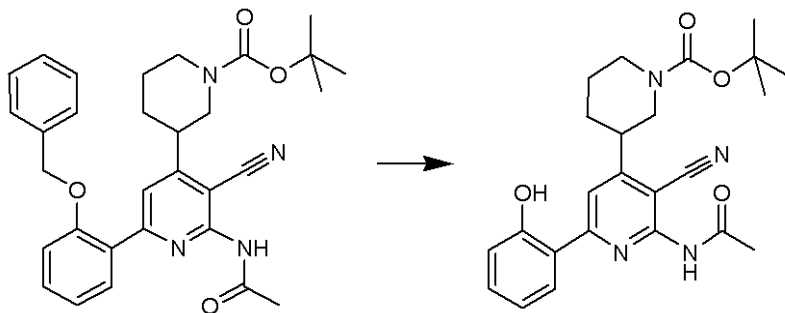
40

実施例1-1の方法の途中で得ることができる、tert-ブチル3-{2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarboxylate (0.500g、1.032mmol)のピリジン(10ml)の溶液を0℃に冷却し、攪拌下これにアセチルクロライド(0.257g、3.611mmol)を加えた。混液を0℃から室温で3時間攪拌した。アセチルクロライド(0.220ml、3.095mmol)を混液に加え、これを室温で5時間攪拌した。水を加えて反応

50

を停止させ、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル＝9／1－4／－1／2／1）で精製し、所望の化合物とジエーシル化化合物の混合物を得た。混合物をTHF（5ml）に溶解し、1Nアンモニア水溶液（1ml）で処理し、そして室温で1時間攪拌した。反応混液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮して、所望の化合物（0.432g、収率80%）を白色無晶形で得た。

【化61】



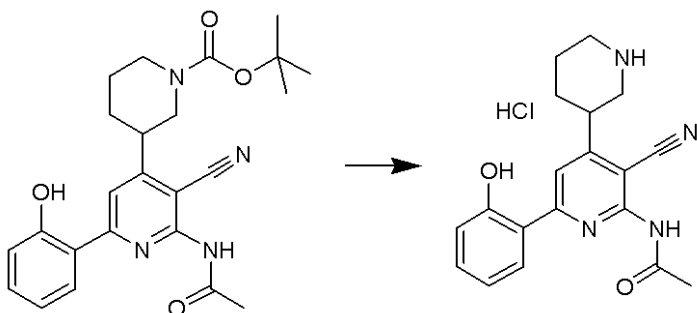
10

【0131】

ついで、ベンジル基を実施例1-1の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールから再結晶して、所望の化合物（0.110g、収率31%）を黄色固体として得た。

20

【化62】



30

tert-ブチル3-[2-(アセチルアミノ)-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジニルカルボキシレート（0.100g、0.229mmol）を実施例1-1の方法と同様にして塩酸で処理した。生じた固体をろ取り、ジオキサンで洗浄し、N-[3-シアノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)-2-ピリジニル]アセタミド塩酸塩（0.101g、収率約100%）を得た。

分子量：372.86

Massスペクトル：337

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：（A549）-B

40

【0132】

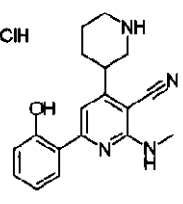
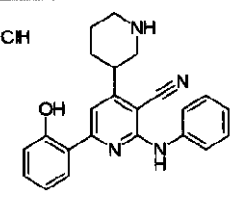
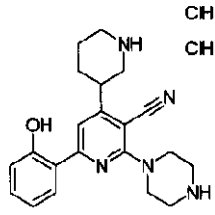
実施例3-4から3-6

実施例3-1ないし実施例3-3の製法に準じて、表3に示した化合物を合成した。

【0133】

【表3】

表3

Ex. No.	構造式	分子量	MASS	インビトロ	A545	Jurkat
3-4		344.84727	309	C	C	
3-5		406.91896	371	D	B	
3-6		436.38824	364	D		

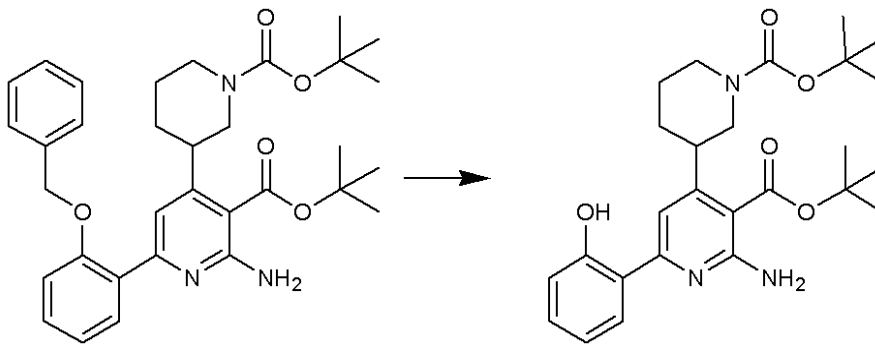
【0134】

実施例4-1

出発物質1A (3.500g、15.47mmol)、出発物質4 (3.299g、15.47mmol)、tert-ブチルシアノアセテート (2.184g、15.47mmol)、酢酸アンモニア (3.577g、46.40mmol) および1,2-ジメトキシエタン (17ml) の混合物を3.5時間加熱還流した。室温まで冷却後混液を減圧下

濃縮し、残渣を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル＝４／１）で精製して、所望の化合物を（１．８９２ｇ、収率２２％）を得た。

【化６３】

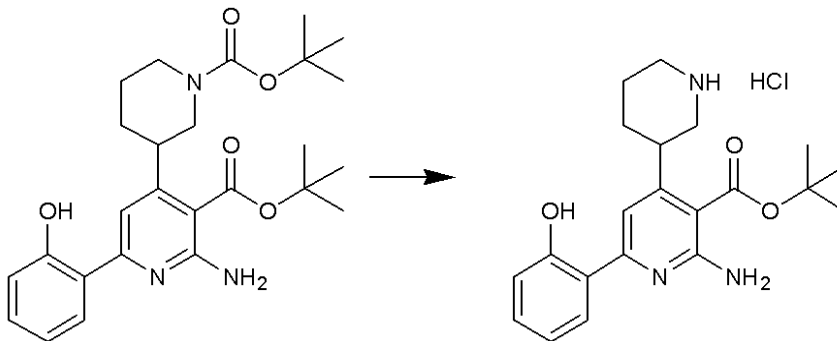


10

【０１３５】

ついで、ベンジル基を実施例１－１の方法と同様にして除去した。生じた固体をエタノールに懸濁し、ろ取し、エタノールで洗浄し、減圧で乾燥して、所望の化合物（０．３２２ｇ、収率３８％）を得た。

【化６４】



20

【０１３６】

tert-ブチル 2-アミノ-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]-6-(2-ヒドロキシフェニル)ニコチネート（０．０５０ｇ、０．１０６mmol）を実施例１－１の方法と同様にして塩酸で処理し、目的の塩酸塩（０．０３４ｇ、収率７９％）を得た。

分子量：４０５．９２

Massスペクトル：３７０

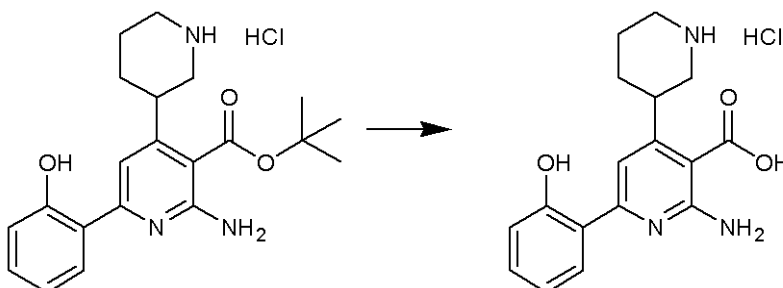
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：（A549）－B

【０１３７】

実施例４－２

【化６５】



30

40

50

実施例 4-1 で得た *tert*-ブチル 2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチネート塩酸塩 (0.023 g, 0.057 mmol) のメチレンクロライド (1.0 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (TFA) (1. ml) を加えた。6 時間攪拌後混液を減圧で濃縮した。残渣を 1, 4-ジオキサン (3.0 ml) に溶かし、塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液 (4 N, 0.2 ml) で処理した。生じた沈殿をアルゴン雰囲気下ろ取し、1, 4-ジオキサンとアセトニトリルで洗浄し、減圧で乾燥し、所望の化合物 (0.020 g、収率 100%) を得た。

分子量：349.82

Mass スペクトル：314

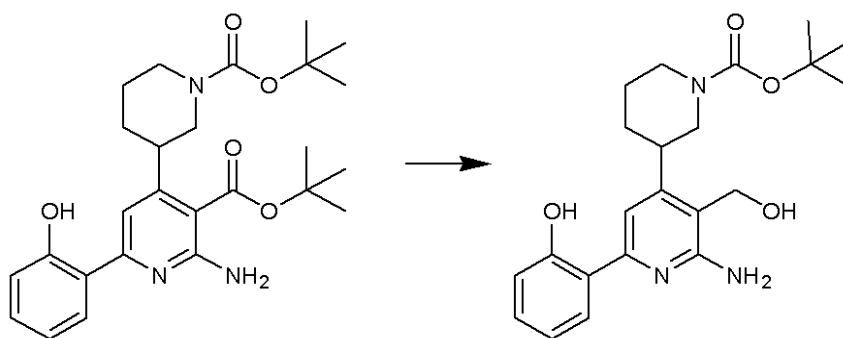
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549) - B

【0138】

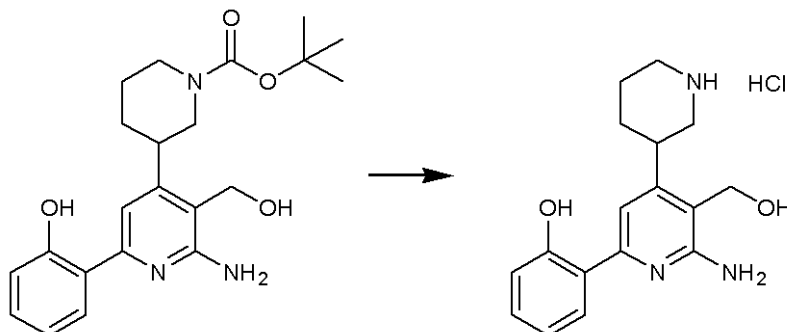
実施例 4-3

【化 66】



実施例 4-1 で得た *tert*-ブチル 2-アミノ-4-[1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]-6-(2-ヒドロキシフェニル)ニコチネート (0.200 g, 0.426 mmol) の THF (3.0 ml) の冷却 (0 °C) 溶液にアルゴン雰囲気下 LiBH_4 (0.019 g, 0.85 mmol) を加えた。室温で 1 晩攪拌後、水で反応を停止させ、酢酸エチルと 0.5 N 塩酸で抽出した。分離した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) で精製して、所望の化合物 (0.161 g、収率 95%) を得た。

【化 67】



【0139】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピペリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.160 g, 0.401 mmol) の 1, 4-ジオキサン溶液 (3.0 ml) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、所望の化合物 (0.132 g、収率 98%) を得た。

分子量：335.84

Mass スペクトル：264

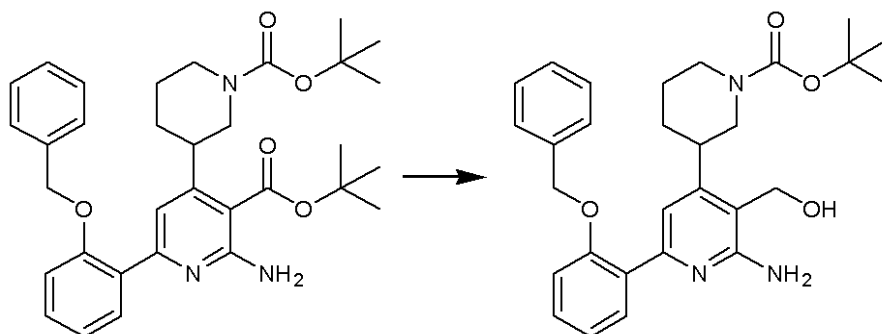
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549) - A / Jurkat - B

【0140】

実施例4-4

【化68】

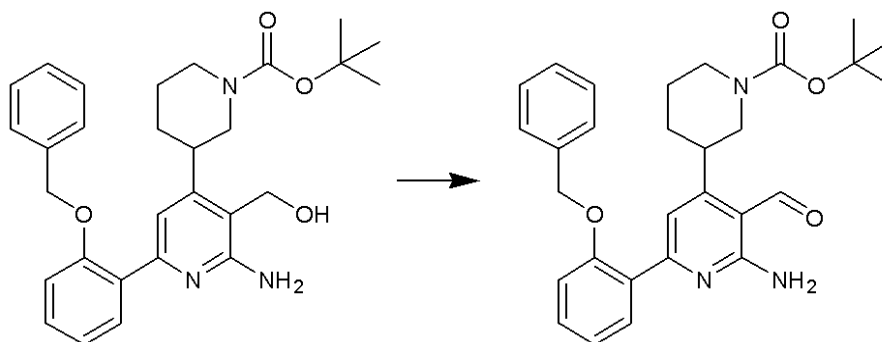


10

実施例4-1の方法の途中で得られうるtert-ブチル2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]ニコチネート(2.590g、4.627mmol)のTHF(25ml)の冷却(0℃)溶液にLiBH₄(0.202g、9.255mmol)を加えた。室温で攪拌後、水で反応を停止させ、酢酸エチルと水で抽出した。分離した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル=2/3)で精製して、所望の化合物(0.904g、収率40%)を得た。

20

【化69】

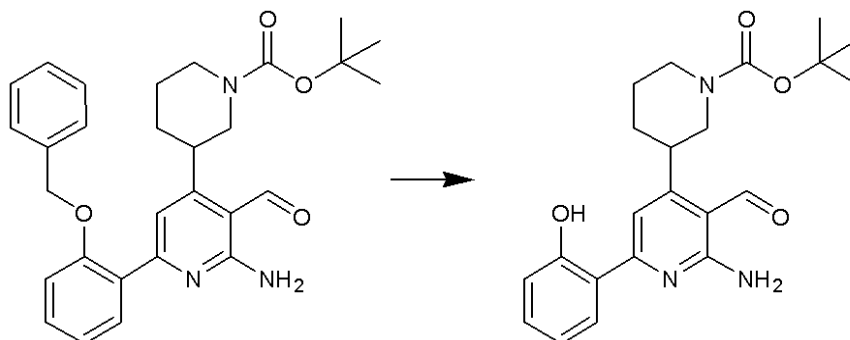


30

【0141】

tert-ブチル3-[2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジニルカルボキシレート(0.900g、1.838mmol)のメチレンクロライド(20ml)溶液に酸化マンガン(IV)(3.20g、36.8mmol)を加えた。室温で40分間攪拌後、混液をろ過した。ろ液を減圧で濃縮し、生じた固体を酢酸エチルとヘキサンから再結晶し、所望の化合物(0.651g、収率73%)を得た。

【化70】



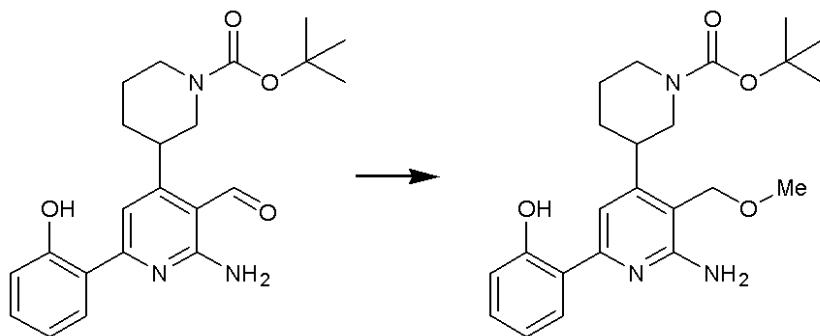
40

【0142】

50

ついで、ベンジル基を実施例 1-1 の方法と同様にして除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製して、所望の化合物（0.536 g、収率約 100 %）を得た。

【化 7 1】



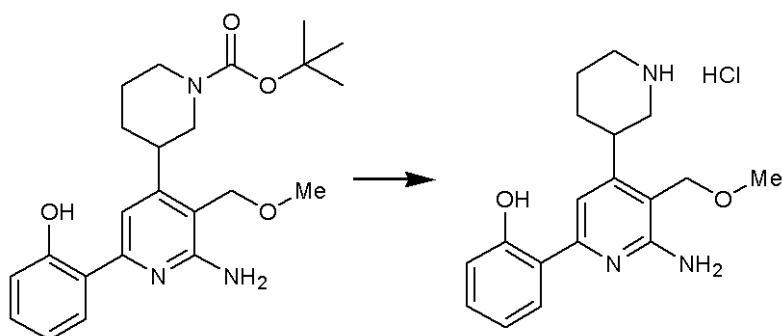
10

【0143】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-ホルミル-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート（0.100 g、0.252 mmol）の 1,4-ジオキサン（2.0 ml）溶液にアルゴン雰囲気下塩酸の 1,4-ジオキサン溶液（4 N、2.0 ml）を加え、1 時間室温で攪拌した。混液をエチルエーテルで希釈し、上澄液を傾斜した。沈殿をエチルエーテルで 2 度洗浄し、減圧で乾燥して、淡黄色固体を得た。これをメタノール（2.0 ml）に溶解し、氷浴で冷却した。ついで、これにナトリウムシアノボロハイドライド（0.047 g、0.76 mmol）をアルゴン雰囲気下加えた。混液を室温まで加温し、1 晩攪拌を続けた。生じた混液を減圧下濃縮し、残渣をメチレンクロライド（2.0 ml）と THF（2.0 ml）の混液に溶かした。これにトリエチルアミン（0.140 ml、1.006 mmol）、ついでジ-tert-ブチル炭酸エステル（0.110 g、0.503 mmol）を加え、2 時間攪拌した。生じた混液を酢酸エチルと水で分配した。分離した有機層を食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製して、所望の化合物（0.033 g、収率 47 %）を得た。

20

【化 7 2】



30

【0144】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-(メトキシメチル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート（0.025 g、0.060 mmol）を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、所望の化合物を得た。分子量：349.86

40

Mass スペクトル：314

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549) - A

【0145】

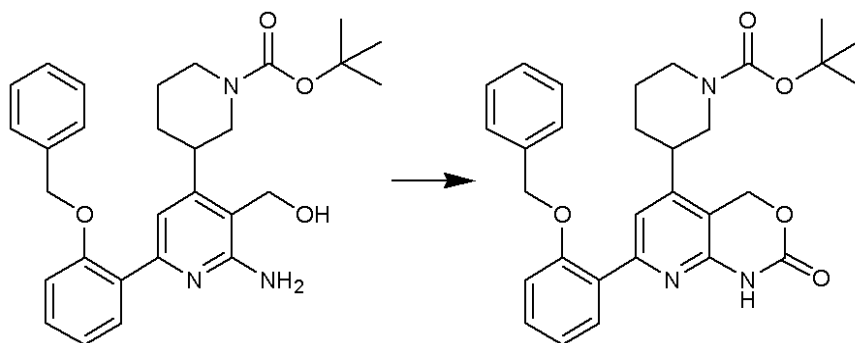
実施例 4-5

実施例 4-4 方法の途中で得た tert-ブチル 3-[2-アミノ-6-[2-(ベンジル

50

オキシ)フェニル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジんカルボキシレートを出発原料として使用した。

【化73】



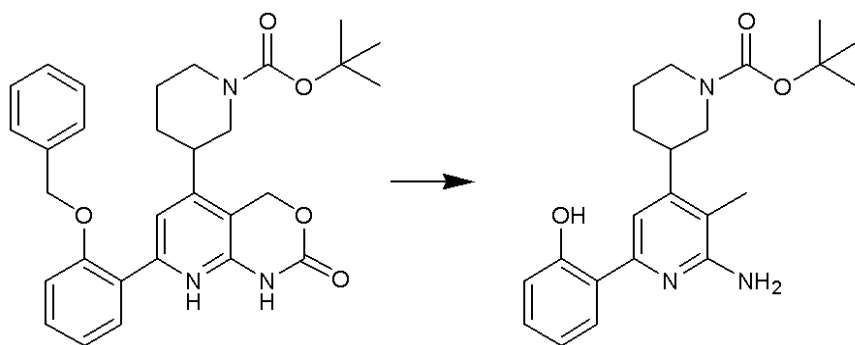
10

【0146】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジんカルボキシレート (0.104 g、0.212 mmol) とトリエチルアミン (0.089 ml、0.64 mmol) の THF (2.0 ml) の冷却 (0℃) 溶液にトリホスゲン (0.044 g、0.15 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、混液を室温まで加温し、更に 1 時間攪拌した。水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 5/3) で精製して、所望の化合物 (0.058 g、収率 53%) を得た。

20

【化74】



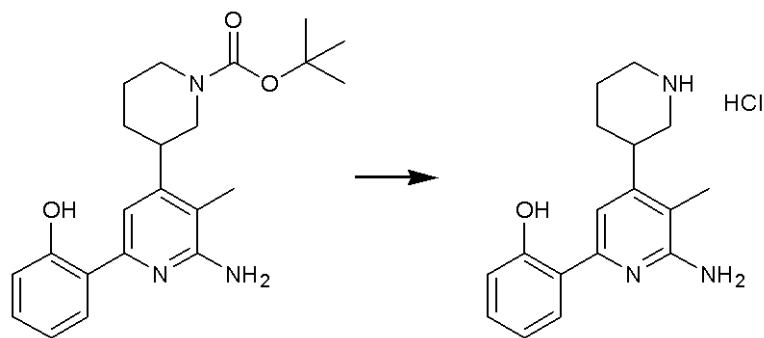
30

【0147】

tert-ブチル 3-{7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジンを-5-イル}-1-ピペラジんカルボキシレート (0.050 g、0.097 mmol) の酢酸エチル (3.0 ml) の溶液を炭素担持パラジウム (10%、0.10 g) の存在下 1 気圧で 1 晩水素化した。生じた混液をセライトでろ過し、酢酸エチルと THF で洗浄した。ろ液を合し、減圧で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して、所望の化合物 (0.027 g、収率 73%) を得た。

40

【化75】



【0148】

10

tert-ブチル 3-[2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-メチル-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.025 g、0.065 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、所望の化合物 (0.017 g、収率 82%) を得た。

分子量: 319.84

Mass スペクトル: 284

ビトロにおける活性度: A

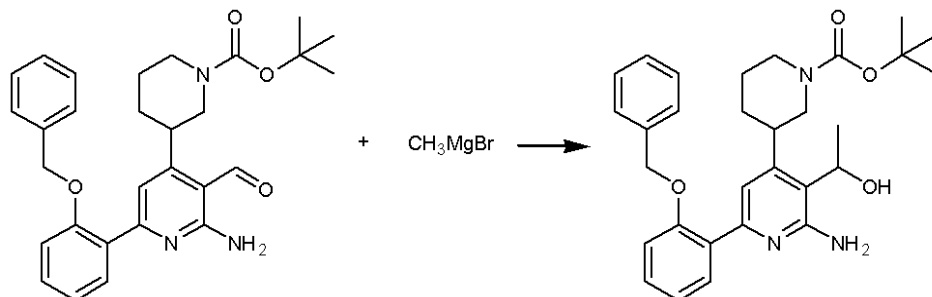
細胞活性度: (A549) - A / Jurkat - B

【0149】

実施例 4-6

20

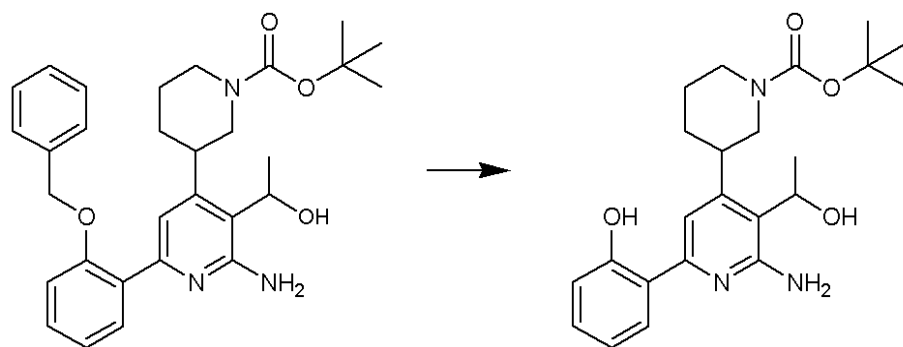
【化76】



実施例 4-4 の方法の途中で得た、tert-ブチル 3-{2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル-3-ホルミル-4-ピリジニル]}-1-ピペリジンカルボキシレート (400 mg、0.82 mmol) の THF (2.0 ml) の冷却 (-20℃) 溶液にメチルマグネシウムブロマイドの THF 溶液 (7.38 ml、7.38 mmol) を滴下した。混液を 2 時間 -20℃ で攪拌、塩化アンモニアで反応を停止させた。混液を酢酸エチルと水で抽出し、飽和食塩水で洗い、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製して、黄色の油状物 (356 mg、収率 86%) を得た。

30

【化77】



40

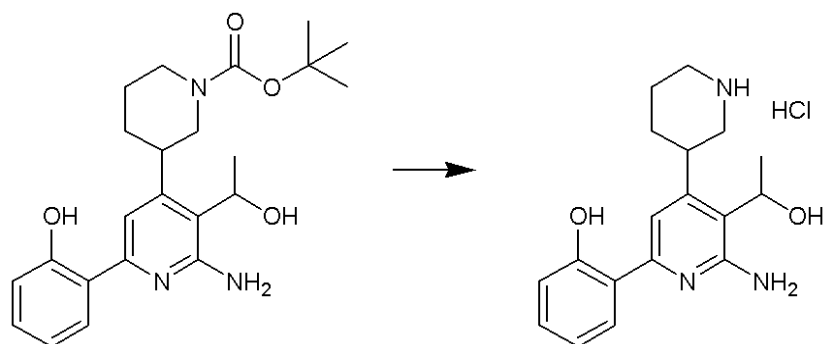
【0150】

ついで、ベンジル基を実施例 1-1 の方法と同様にして除去し、淡黄色の油状物 (147

50

mg、収率 96%) を得た。

【化 78】



10

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-(1-ヒドロキシエチル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (30 mg、0.07 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、黄色固体 (20 mg、収率 78%) を得た。

分子量：349.86

ビトロにおける活性度：A

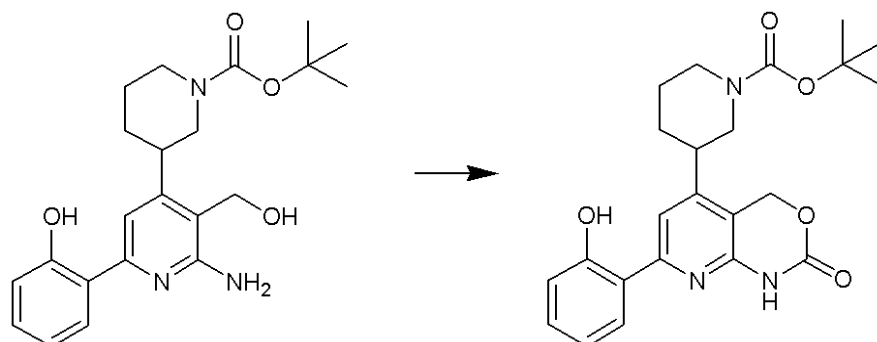
細胞活性度：(A549) - B

【0151】

20

実施例 4-7

【化 79】

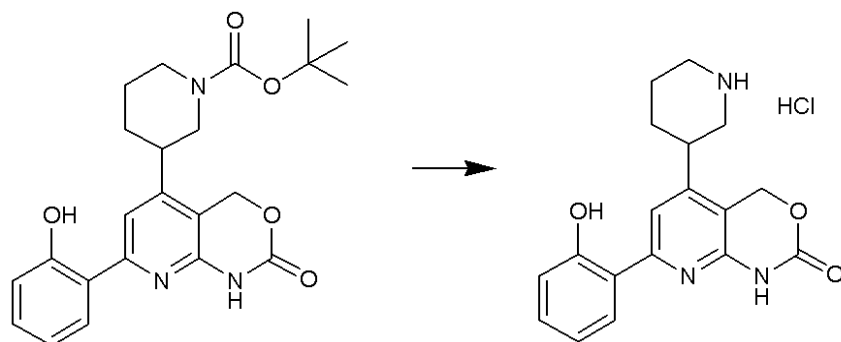


30

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-(ヒドロキシメチル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.297 g、0.74 mmol) とトリエチルアミン (0.226 ml、2.23 mmol) の THF (3.00 ml) の冷却 (0℃) 溶液にトリホスゲン (0.221 g、0.74 mmol) を加えた。30 分間攪拌後、混液を室温まで加温し、更に 1 時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化アンモニア、水、飽和食塩水で順次洗い、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。生じた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製して、淡黄色固体 (46.2 mg、収率 14.6%) を得た。

40

【化 80】



10

【0152】

tert-ブチル 3-[7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-5-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート (45 mg, 0.11 mmol) の 1,4-ジオキサン (1.0 ml) 溶液に 4 N 塩酸 (2.0 ml) を加えた。混液を 1 時間室温で攪拌した。混液をろ過し、生じた白色固体を 1,4-ジオキサンで洗浄し、7-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-ピペリジニル)-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[2,3-d][1,3]オキサジン-2-オン塩酸塩 (22.8 mg、収率 60%) を得た。

分子量：361.83

Mass スペクトル：326

ビトロにおける活性度：A

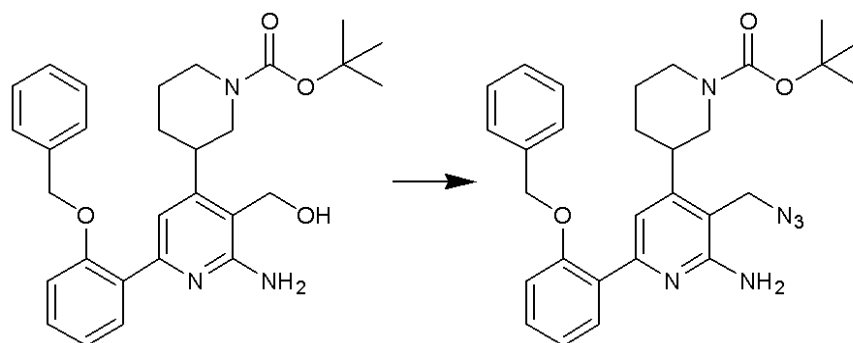
細胞活性度：(A549)-A/Jurkat-B

20

【0153】

実施例 4-8

【化 81】

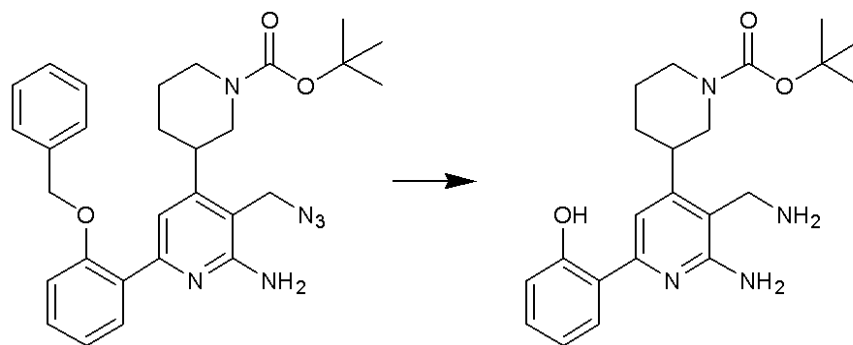


30

実施例 4-4 で得た tert-ブチル 3-[2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-(ヒドロキシメチル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.050 g, 0.102 mmol) のトルエン (1.0 ml) の冷却 (0℃) 溶液にジフェニルホスホリルアジド (0.024 ml, 0.112 mmol)、ついで 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0.]ウンデカ-7-エン (0.017 ml, 0.112 mmol) を加えた。30 分後混液を室温まで加温し、2 時間攪拌を続けた。混液を減圧で濃縮し、残渣を酢酸と水で分配し、分離した有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製して、所望の化合物 (0.038 g、収率 72%) を得た。

40

【化 82】

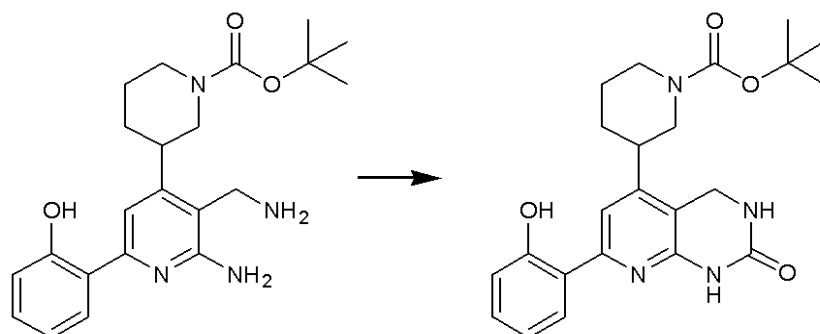


10

【0154】

tert-ブチル 3- {2-アミノ-3-(アジドシメチル)-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarボキシレート (0.030 g、0.058 mmol) の酢酸エチル (1.0 ml) の溶液を炭素担持パラジウム (10%、0.015 g) の存在下 1 気圧で 1 晩水素化した。生じた混液をろ過し、酢酸エチルで洗浄した。ろ液を合し、減圧で濃縮して、所望の化合物を得た。これを更に精製することなく次工程で使用した。

【化83】



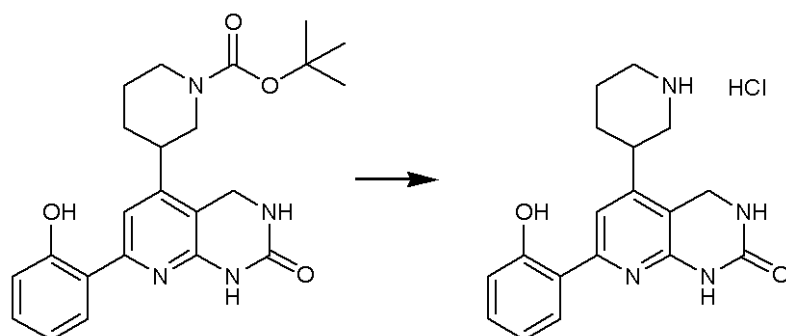
20

【0155】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-(アミノメチル)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarボキシレート (0.020 g、0.050 mmol) の冷却 (0℃) THF (2.0 ml) 溶液にアルゴン雰囲気下 1, 1'-カルボニルジイミダゾール (0.009 g、0.055 mmol) を加えた。15 分攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応を停止させた。混液を酢酸エチルと飽和塩化アンモニアで分配し、有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチル (2.0 ml) に溶解した。混合物を 60℃ で 1 時間加熱し、ついで室温に戻した。生じた沈殿をろ取、酢酸エチルで洗浄し、減圧で乾燥して、所望の化合物 (0.007 g、収率 33%) を得た。

30

【化84】



40

【0156】

tert-ブチル 3-[7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-5-イル]-1-ピペリジincarボキシ

50

レート (0.006 g、0.014 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、所望の化合物 (0.005 g、収率 98%) を得た。

分子量: 360.8467

Mass スペクトル: 325

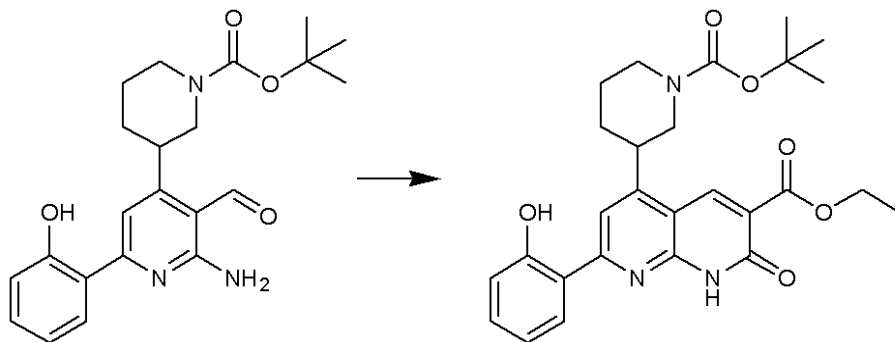
ビトロにおける活性度: A

細胞活性度: B

【0157】

実施例 4-9

【化 85】

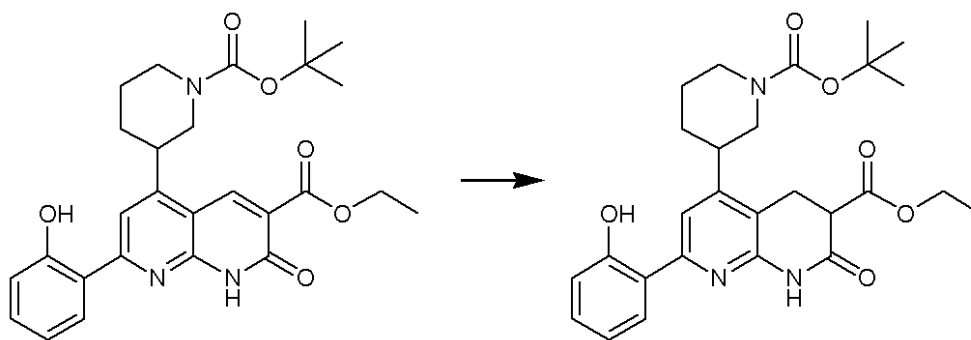


10

実施例 4-4 の方法の途中で得た、tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-ホルミル-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarboxylate (0.160 g、0.403 mmol)、マロン酸ジエチル (1.290 g、8.051 mmol) とエタノール (5.0 ml) の混合物にピペリジン (0.398 ml、4.025 mmol) を加え、1 晩加熱還流した。混液を室温に戻し、エタノールで希釈した。生じた沈殿をろ取り、エタノールで洗浄し、減圧下乾燥し、所望の化合物 (0.136 g、収率 69%) を得た。

20

【化 86】



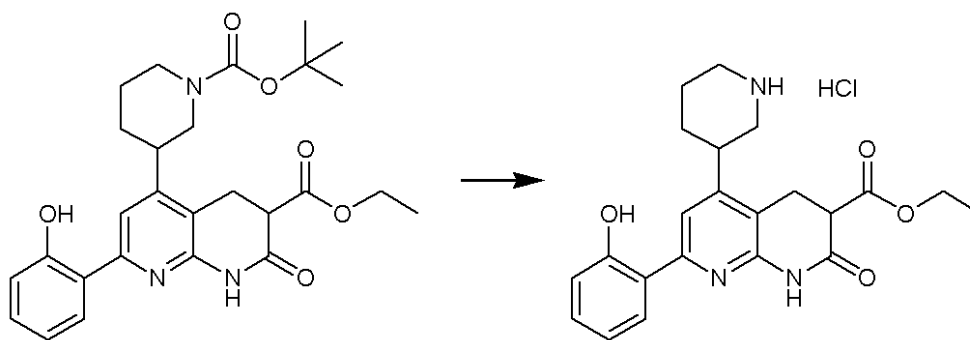
30

【0158】

エチル 5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]-7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-carboxylate (0.050 g、0.101 mmol) の THF (2.0 ml) の冷却 (0 °C) 溶液にアルゴン雰囲気下 LiBH_4 (0.004 g、0.20 mmol) を加えた。混液を室温まで加温し、3 時間攪拌を続けた。水で反応を停止させ、酢酸エチルと飽和塩化アンモニア溶液で分配した。分離した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製して、所望の化合物 (0.027 g、収率 54%) を得た。

40

【化 87】



【0159】

10

エチル 5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]-7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート (0.024 g、0.048 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、所望の化合物 (0.019 g、収率 91%) を得た。

分子量：431.92

Mass スペクトル：396

ビトロにおける活性度：A

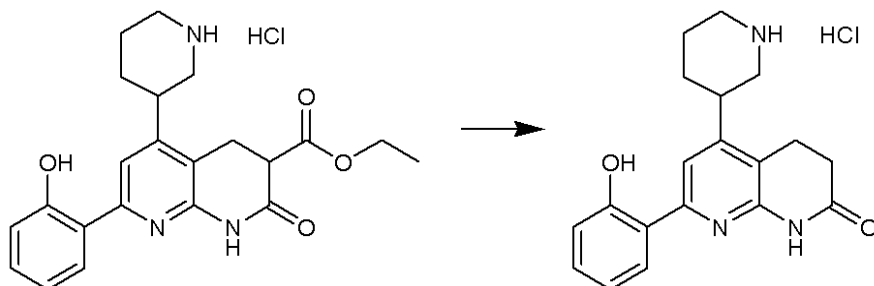
細胞活性度：(A549)-A

【0160】

実施例 4-10

20

【化 88】



エチル 7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-5-(3-ピペリジニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレート塩酸塩 (0.012 g、0.023 mmol) の 2.5 N 塩酸 (3.0 ml) 溶液を 4 時間加熱、還流した。室温まで冷却後、混液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリルで洗浄し、減圧下乾燥して所望の化合物 (0.007 g、収率 70%) を得た。

30

分子量：359.86

Mass スペクトル：324

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549)-A

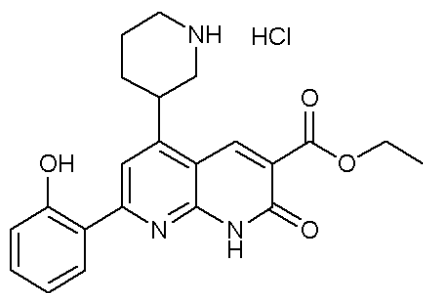
【0161】

実施例 4-11

40

実施例 4-9 の方法の途中で得た 5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]-7-(2-ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシレートを脱保護し、下記の化合物を得た。

【化 89】



分子量：429.91

Massスペクトル：394

ピトロにおける活性度：A

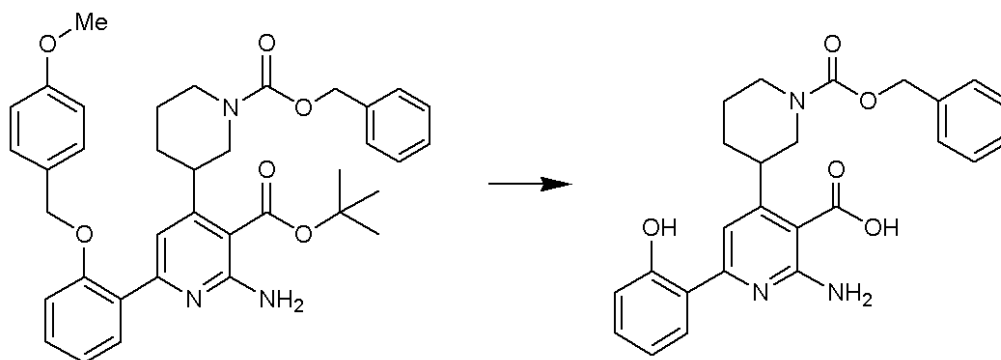
細胞活性度：(A549) - B

【0162】

実施例5-1

1- {2-[(4-メトキシベンジル) オキシ]フェニル} エタノン (14.2 g、55.4 mmol)、ベンジル 3-ホルミル-1-ピペリジincarボキシレート (13.7 g、55.4 mmol)、tert-ブチルシアノアセテート (7.8 g、55.4 mmol) および酢酸アンモニア (9.8 g、166.1 mmol) のDME (60 ml) 溶液を3.5時間攪拌下還流した。室温まで冷却後、混液を酢酸エチルと水で分配し、分離した有機層を水と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製して、tert-ブチル 2-アミノ-4- {1-[(ベンジルオキシ) カルボニル]-3-ピペリジニル} -6- {2-[(4-メトキシベンジル) オキシ]フェニル} ニコチネート (4.89 g、収率14%) を淡黄色油状物として得た。

【化90】



【0163】

tert-ブチル 2-アミノ-4- {1-[(ベンジルオキシ) カルボニル]-3-ピペリジニル} -6- {2-[(4-メトキシベンジル) オキシ]フェニル} ニコチネート (0.95 g、1.67 mmol) のジクロロメタン (10 ml) の溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、1晩室温で攪拌した。混液を減圧で濃縮し、残渣をトルエンで希釈し、ついで減圧で濃縮し、過剰のトリフルオロ酢酸を共沸蒸留で除き、化合物 (1.1 g、収率約100%) を得た。

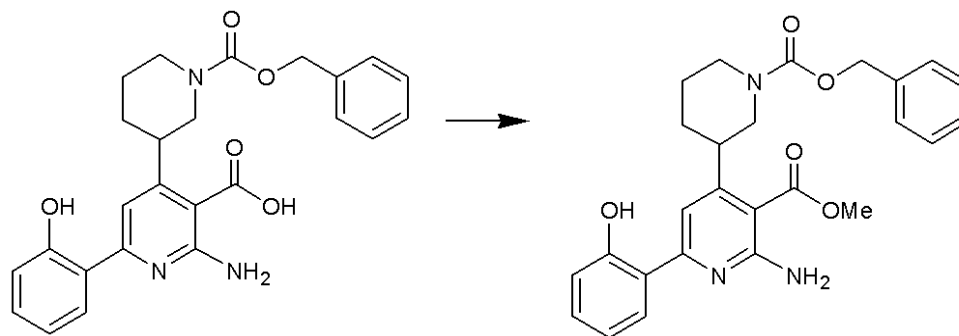
【化91】

10

20

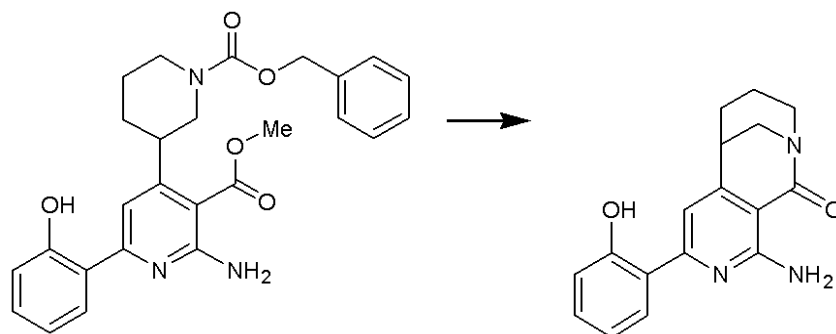
30

40



2-アミノ-4-〔1-〔(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジニル〕-6-(2-ヒドロキシフェニル)ニコチン酸 (1.1 g、2.5 mmol) の THF (10 ml) とメタノール (5 ml) の溶液にトリメチルシリルジアゾメタン (4.0 ml) を室温で滴下した。反応混液を 1.5 時間室温で攪拌、反応を酢酸を加えて停止させた。混液を酢酸エチルと水で分配し、分離した有機層を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製して、黄色固体を得た。この固体をジクロロメタン/ヘキサンから再結晶で精製し、純品 (0.39 g、収率 34%) を得た。

【化 9 2】



【0164】

メタノール (2.0 ml) および THF (1.0 ml) 溶液にメチル 2-アミノ-4-〔1-〔(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジニル〕-6-(2-ヒドロキシフェニル)ニコチネート (60 mg、0.130 mmol) と 10% Pd-C (200 mg) を加えた。混液を室温で水素雰囲気下 6.5 時間攪拌した。混液をセライトでろ過し、メタノールと THF で洗浄した。ろ液を減圧で濃縮し、残渣を分取 TLC (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) で精製して、黄色固体物質 (16 mg、収率 40%) を得た。

分子量：295.34

Mass スペクトル：296

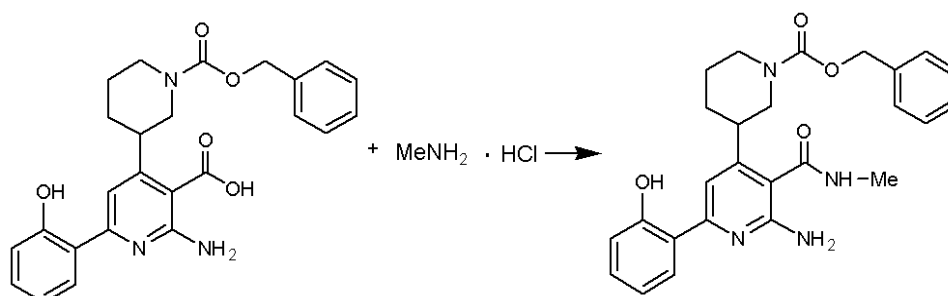
ビトロにおける活性度：B

細胞活性度：(A549)-B

【0165】

実施例 5-2

【化 9 3】



2-アミノ-4-〔1-〔(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジニル〕-6-(

10

20

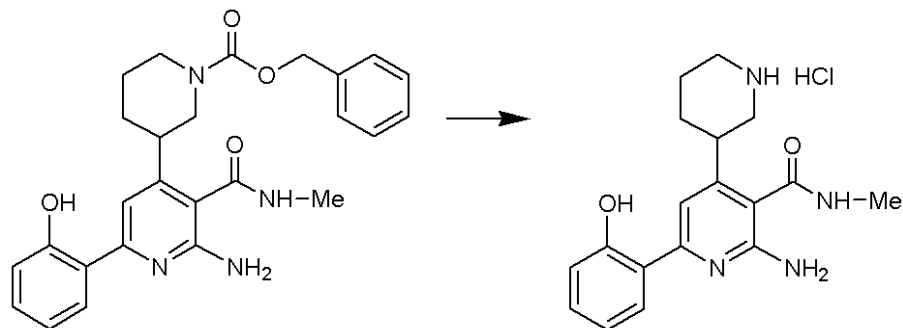
30

40

50

2-ヒドロキシフェニル)ニコチン酸(750mg、1.676mmol)、メチルアミン塩酸塩(230mg、3.352mmol)、トリエチルアミン(340mg、3.35mmol)、および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(360mg、2.68mmol)の溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(390mg、2.0mmol)を0℃でアルゴン雰囲気下加えた。混液を室温で1晩攪拌した。混液を酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製して、化合物(337mg、収率44%)を淡黄色固体として得た。

【化94】



10

【0166】

ベンジル3-{2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-3-(N-メチルカルバモイル)-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarboxylate(130mg、0.274mmol)のメタノール(2ml)とTHF(2ml)の溶液にPd-C(180mg)を加えた。室温で水素雰囲気下1晩攪拌した。反応混液をセライトでろ過し、THFで洗浄し、減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、4N塩酸1,4-ジオキサン溶液を加えた。生じた黄色沈殿をアセトニトリルで洗い、固体を集め減圧で乾燥して、物質(10mg、収率81%)を得た。

20

分子量：362.86

Massスペクトル：327

ビトロにおける活性度：B

細胞活性度：(A549)-B

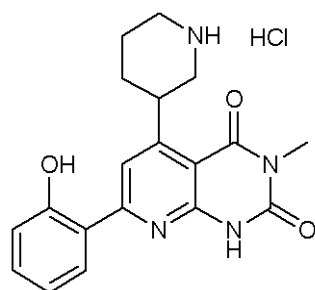
30

【0167】

実施例5-3

実施例5-2と同様の製法で下記の化合物を得た。

【化95】



40

分子量：388.8572

Massスペクトル：353

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549)-B

【0168】

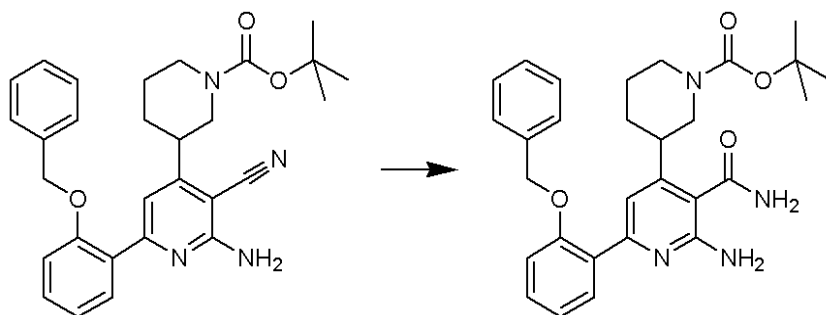
実施例6-1

実施例1-1の方法の途中で得たtert-ブチル3-{2-アミノ-6-[2-ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarboxylate

50

トを出発物質として使用した。

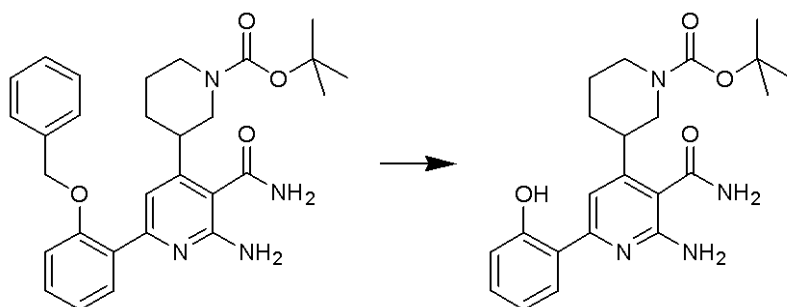
【化 9 6】



10

tert-ブチル 3- {2-アミノ-6- (2-ベンジルオキシ) フェニル}-3-シア
ノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarボキシレート (0.300 g、0.619 m
mol) のエタノール (10 ml) 懸濁液を攪拌下、これに水酸化カリウム (0.695
g、12.381 mmol) のエタノール (20 ml) 溶液を加えた。混液を 70℃まで
加温、70℃で 60 時間攪拌した。室温まで冷やし、反応混液を水に注ぎ、生じた固体を
ろ過し、減圧で乾燥して、所望の物質 (0.226 g、収率 73%) を白色無晶形として
得た。

【化 9 7】



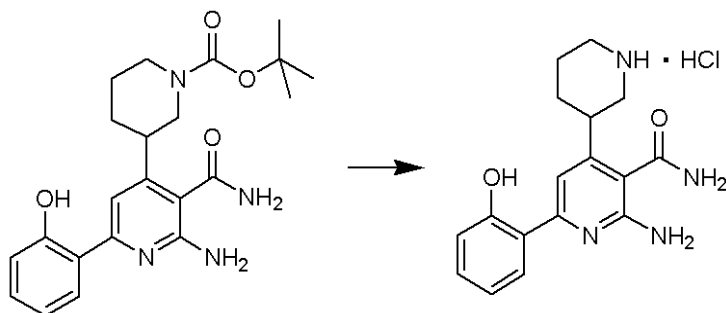
20

【0169】

ついで、ベンジル基を実施例 1-1 の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールに懸
濁し、ろ過して、所望の化合物 (0.045 g、収率 46%) を白色固体として得た。

30

【化 9 8】



40

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-(カルバモイル)-6-(2-ヒドロキシフェ
ニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarボキシレート (0.040 g、0.09
7 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、所望の化合物 (0.00
8 g、収率 24%) を黄色固体として得た。

分子量：348.84

Mass スペクトル：313

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549)-B

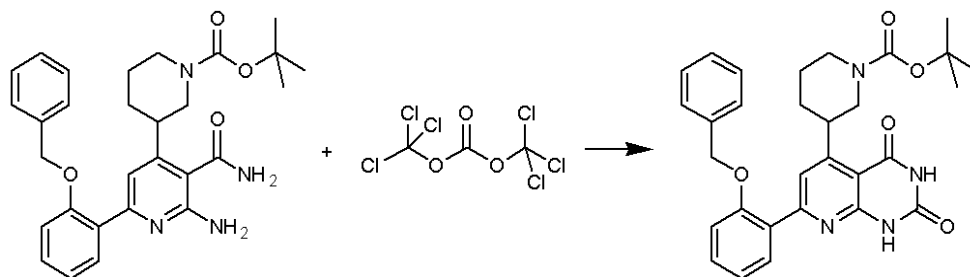
【0170】

50

実施例 6-2

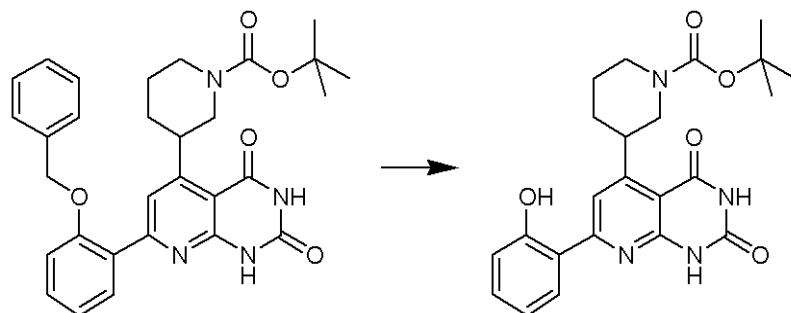
実施例 6-1 で得た *tert*-ブチル 3- {2-アミノカルバモイル-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-カルバモイル-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarボキシレートを出発物質として使用した。

【化 99】



tert-ブチル 3- {2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-カルバモイル-4-ピリジニル}-1-ピペリジincarボキシレート (0.400 g、0.800 mmol) の THF (10 ml) の冷却 (0℃) 溶液に、トリエチルアミン (0.50 ml、3.58 mmol) とトリホスゲン (0.354 g、1.19 mmol) を加えた。反応混液を 12 時間室温で撹拌した。水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1) で精製し、エタノールから再結晶して、所望の物質 (0.406 g、収率 97%) を白色固体として得た。

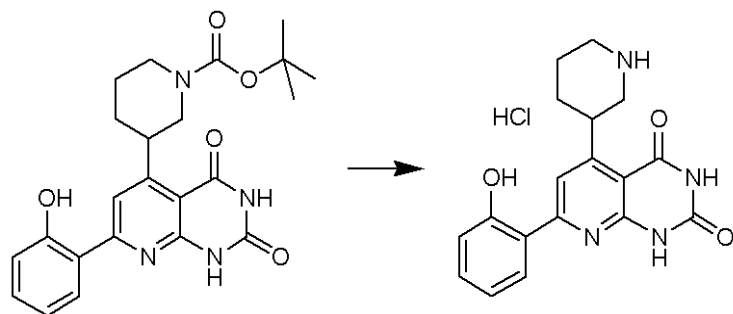
【化 100】



【0171】

ついで、ベンジル基を実施例 1-1 の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールで洗浄して、所望の化合物 (0.036 g、収率 29%) を白色固体として得た。

【化 101】



tert-ブチル 3-[7-(2-ヒドロキシフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-1-ピペリジincarボキシレート (0.036 g、0.80 mmol) のジオキサン (3 ml) 溶液を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理し、7-(2-ヒドロキシフェニル)-5-(3-ピペリジニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン塩酸塩 (0

10

20

30

40

50

． 0 1 6 g、収率 5 2 %）を黄色固体として得た。

分子量：3 7 4． 8 3

M a s s スペクトル：3 3 9

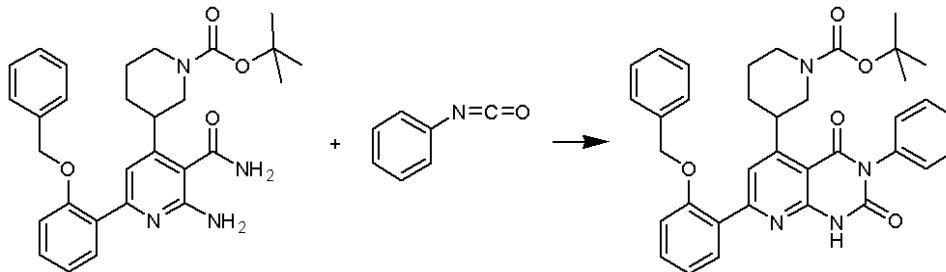
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：C

【 0 1 7 2 】

実施例 6－3

【化 1 0 2】

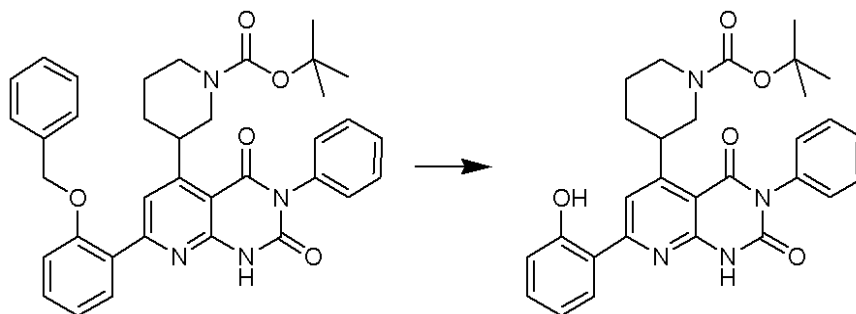


10

t e r t -ブチル 3－{ 2－アミノ－6－[2－（ベンジルオキシ）フェニル]－3－カルバモイル－4－ピリジニル }－1－ピペリジincarボキシレート（0． 1 0 0 g、0． 1 9 9 m m o l）のジオキサンとピリジンの溶液に、攪拌下フェニルイソシアネート（0． 0 4 7 g、0． 3 9 8 m m o l）を加えた。混液を 1 4 0℃で 1 2 時間攪拌した。室温まで冷却後生じた固体（尿素）をろ去し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製して、所望の物質（0． 0 9 0 g、収率 7 8 %）を白色無晶形で得た。

20

【化 1 0 3】

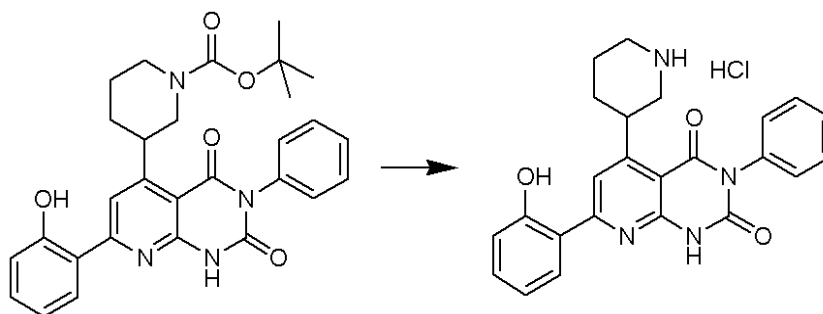


30

【 0 1 7 3 】

ついで、ベンジル基を実施例 1－1 の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールで洗浄して、所望の化合物（0． 0 6 0 g、収率 8 3 %）を白色固体として得た。

【化 1 0 4】



40

t e r t -ブチル 3－[7－（2－ヒドロキシフェニル）－2， 4－ジオキソ－3－フェニル－1， 2， 3， 4－テトラヒドロピリド[2， 3－d]ピリミジン－5－イル]－1－ピペリジincarボキシレート（0． 0 5 0 g、0． 1 0 0 m m o l）を実施例 1－1 の方法と同様にして塩酸で処理し、7－（2－ヒドロキシフェニル）－3－フェニル－5－（

50

3-ピペリジニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2, 4(1H, 3H)-ジオン塩酸塩(0.016mg、収率37%)を黄色固体として得た。

分子量: 450.93

Massスペクトル: 415

ビトロにおける活性度: B

細胞活性度: C

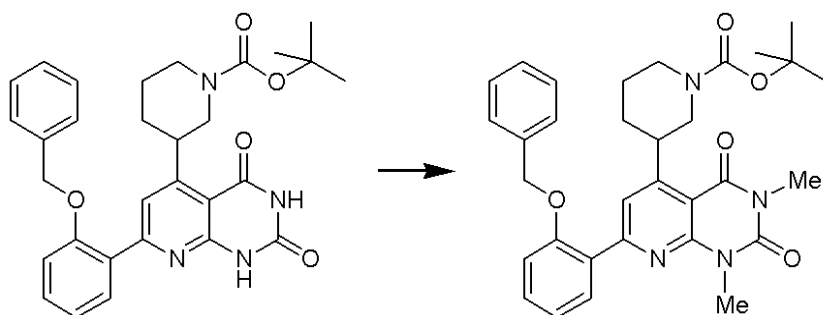
【0174】

実施例6-4

実施例6-2で得たtert-ブチル3-{7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-5-イル}-1-ピペリジニルカルボキシレートを使用した。

10

【化105】



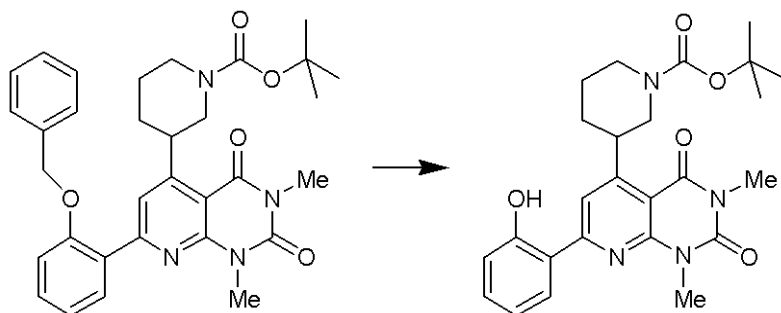
20

【0175】

tert-ブチル3-{7-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-5-イル}-1-ピペリジニルカルボキシレートのTHF溶液を冷却(0℃)攪拌下、これに水素化ナトリウム(0.036g、0.946mmol)とヨウ化メチル(0.059ml、0.946mmol)を加えた。混液を室温で5時間攪拌した。水素化ナトリウム(0.004g、0.095mmol)とヨウ化メチル(0.013g、0.095mmol)を混液に加え、室温で12時間攪拌した。反応を水で停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/酢酸エチル=4/1-2/1)で精製し、所望の物質(0.150g、収率57%)を得た。

30

【化106】

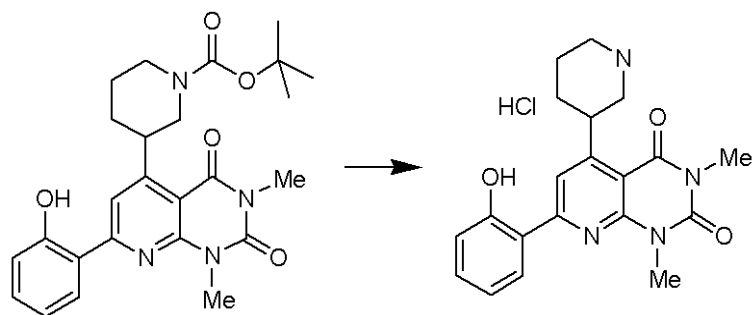


40

【0176】

ついで、ベンジル基を実施例1-1の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールで洗浄し、減圧で乾燥して、所望の化合物(0.019g、収率16%)を白色固体として得た。

【化107】



【0177】

10

tert-ブチル 3-[7-(2-ヒドロキシフェニル)-1,3-ジメチル-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.015 g、0.032 mmol) のジオキサン (3 ml) の懸濁溶液に 4 N 塩酸ジオキサン (3 mmol) 溶液を攪拌下加え、これを室温で 12 時間攪拌した。生じた固体をろ取り、ジオキサンで洗浄して、所望の化合物 (0.005 g、収率 39%) を黒色固体として得た。

分子量：402.88

Mass スペクトル：367

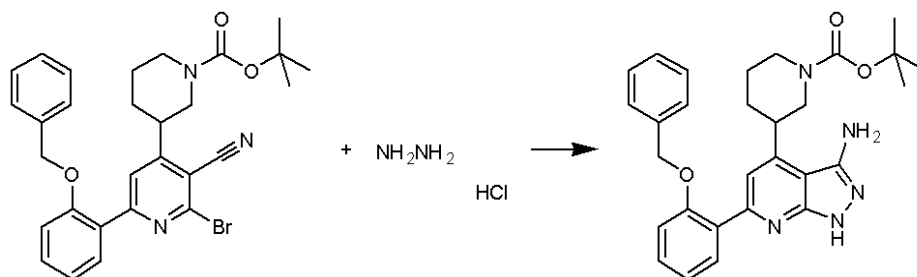
ビトロにおける活性度：D

【0178】

20

実施例 6-5

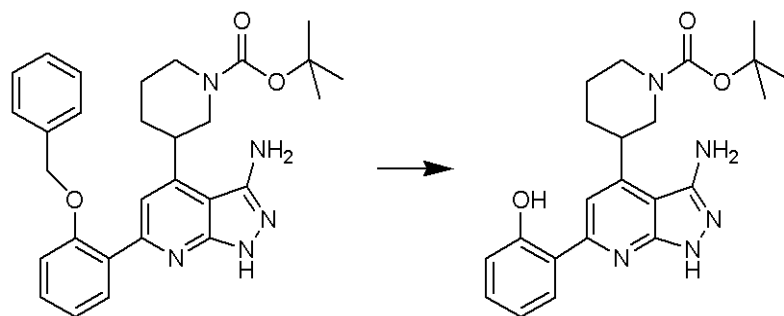
【化108】



30

実施例 3-1 の方法の途中で得た tert-ブチル 3-{6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-ブロモ-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジンカルボキシレート (0.300 g、0.547 mmol) をヒドラジン (3 ml) に懸濁し、これを 80℃で 1 時間攪拌した。1,4-ジオキサンを加えたとき、混液は澄明な液に変化し、30 分間 100℃で攪拌した。反応を水で停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、所望の物質 (0.210 g、収率 72%) を黄色固体として得た。

【化109】



40

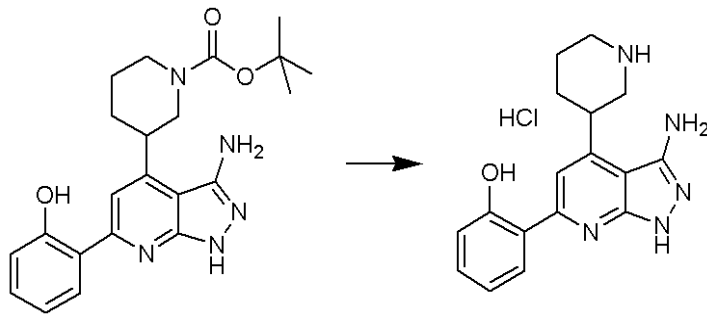
【0179】

ついで、ベンジル基を実施例 1-1 の方法と同様にして除去した。残渣をシリカゲルカラム (ヘキサン/酢酸エチル=2/1-1/1) で精製して、所望の化合物 (0.080 g

50

、収率49%)を橙色固体として得た。

【化110】



10

tert-ブチル 3-[3-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]-1-ピペリジincarboxylate (0.075 g、0.183 mmol) の1,4-ジオキサン (3 ml) の溶液に4 N塩酸のジオキサン (3 ml) 溶液を攪拌下加えた。混液を室温で12時間攪拌し、生じた固体をろ取し、2-[3-アミノ-4-(3-ピペリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル]フェノール塩酸塩 (0.062 g、収率98%) を得た。

分子量：345.83

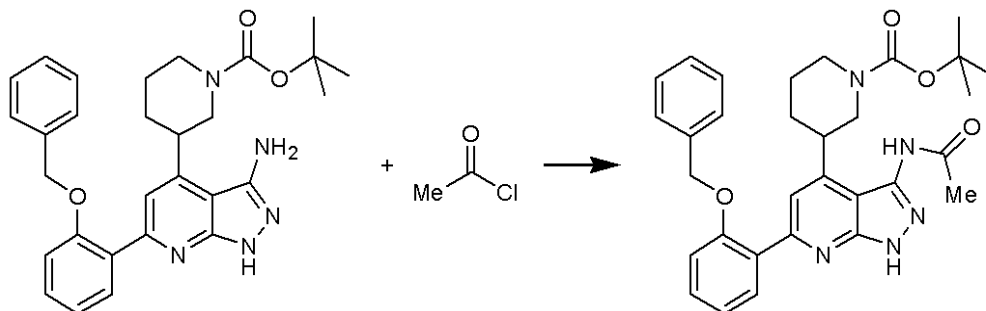
Massスペクトル：310

ビトロにおける活性度：C

細胞活性度：(A549)-B

【0180】

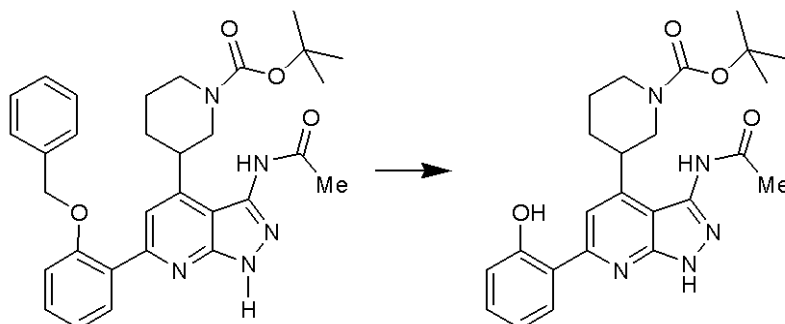
実施例6-6



30

tert-ブチル 3-{3-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル}-1-ピペリジincarboxylate (0.200 g、0.400 mmol) のTHF (3 ml) の冷却(0℃)溶液に、ピリジン (1 ml) とアセチルクロライド (0.035 g、0.440 mmol) を加えた。混液を0℃で1時間攪拌し、水で反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテルから再結晶し、所望の物質 (0.180 g、収率83%) を白色固体として得た。

【化111】



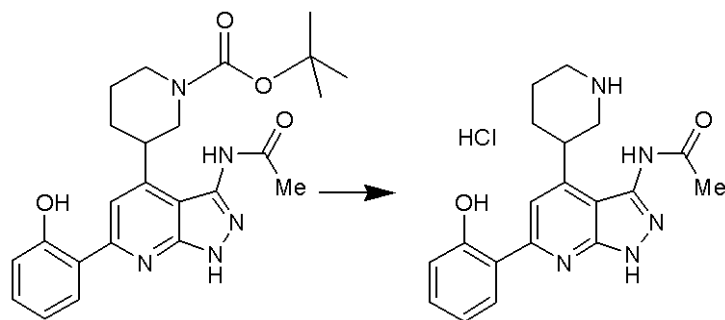
【0181】

40

50

ついで、ベンジル基を実施例 1-1 の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールに懸濁し、ろ過して、所望の化合物 (0.120 g、収率 82%) を白色固体として得た。

【化 112】



10

tert-ブチル 3-[3-(アセチルアミノ)-6-(2-ヒドロキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル]-1-ピペリジンカルボキシレート (0.115 g、0.260 mmol) を実施例 1-1 に記載の方法と同様にして、塩酸で処理して、N-[6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル]アセタミド塩酸塩 (0.097 g、収率 96%) を得た。

分子量：387.87

Mass スペクトル：352

20

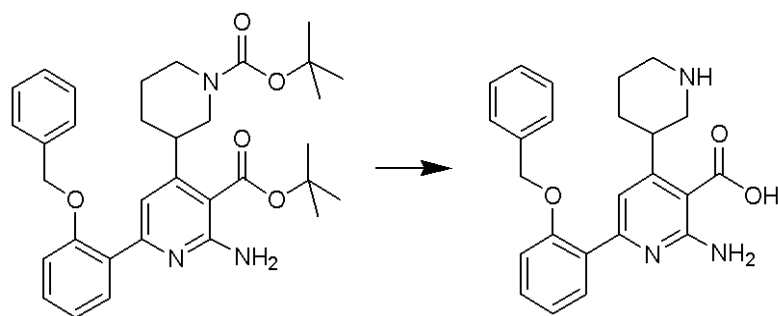
ビトロにおける活性度：D

細胞活性度：(A549)-C

【0182】

実施例 7-1

【化 113】



30

実施例 4-1 の方法の途中で得た tert-ブチル 2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]ニコチネート (1.5 g、2.68 mmol) のジクロロメタン (10 ml) の溶液にトリフルオロ酢酸 (10 ml) を室温に加えた。混液を 2 時間室温で攪拌し、減圧で濃縮した。残渣をトルエンで希釈し、減圧で濃縮し、過剰のトリフルオロ酢酸を共沸蒸留で除去した。残渣を 1,4-ジオキサンで希釈し、それに 4 N 塩酸を加えた。生成物 (1.3 g、収率約 100%) を塩酸塩として単離せず、次工程に使用した。

40

【0183】

2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-3-(ピペリジニル)ニコチン酸 (1.33 g、3.30 mmol) の 1,4-ジオキサン/水 (10 ml/5 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム (3.3 ml) とジ-tert-ブチルジ炭酸エステル (0.79 g、3.6 mmol) を 0℃ で加えた。0℃ から室温で 1 晩攪拌を続け、反応混液を減圧で濃縮した。残渣を 1 N 塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣 (1.12 g、収率約 68%) を更に精製することなく次工程で使用した。

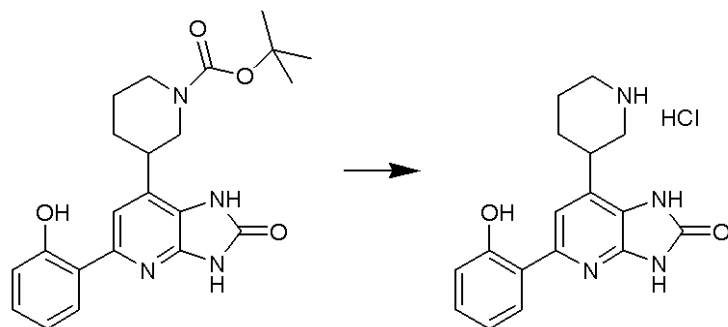
【0184】

50

2-アミノ-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリジニル]ニコチン酸(0.97g、1.936mmol)の1,4-ジオキサン(10ml)溶液にトリエチルアミン(0.24g、2.42mmol)とジフェニルホスホリルアジド(0.67g、2.42mmol)を加えた。反応混液を3.5時間攪拌還流した。室温まで冷却後、減圧で濃縮した。生じた残渣を酢酸エチルで希釈し、水と食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。生じた褐色残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製して、化合物(0.531g、収率55%)を黄色油状物として得た。

tert-ブチル 3-{5-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル}-1-ピペリジンカルボキシレート(70mg、0.14mmol)の酢酸エチル(10ml)溶液に10%Pd-C(165mg)を加えた。室温で水素雰囲気下1晩攪拌した。セライトでろ過し、Pd-Cを除き、ろ液を減圧で濃縮した。生じた固体をエーテルで洗い、減圧で乾燥して、物質(20mg、収率35%)を白色固体として得た。

【化114】



【0185】

tert-ブチル 3-[5-(2-(ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-1-ピペリジンカルボキシレート(20mg、0.1041mmol)を実施例1-1の方法と同様にして塩酸で処理した。白色沈殿をヘキサンで洗い、減圧で乾燥し、化合物(5mg、収率32%)を得た。

分子量：346.82

Massスペクトル：311

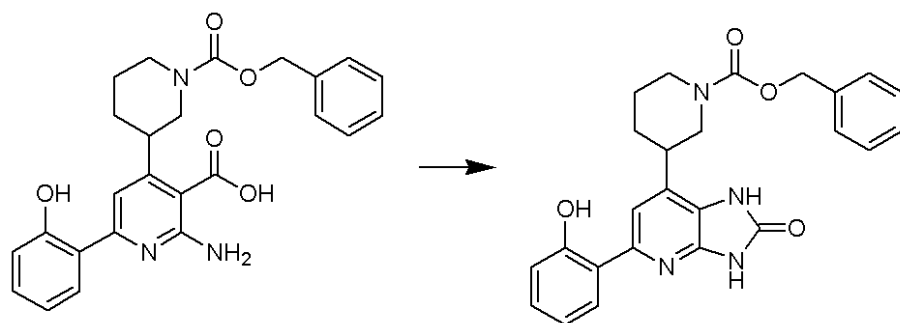
ビトロにおける活性度：C

細胞活性度：(A549)-B

【0186】

実施例7-2

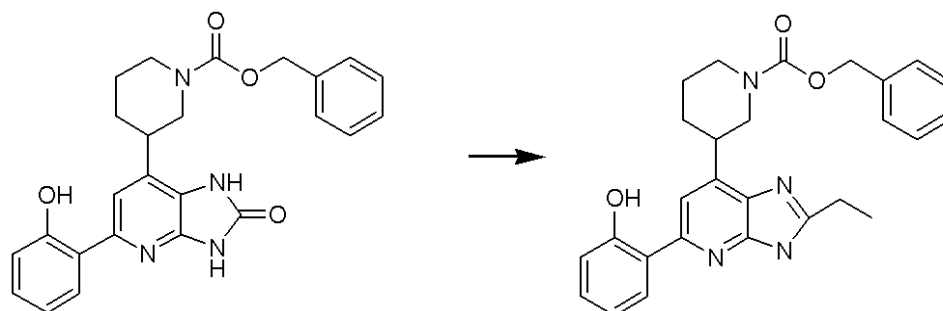
【化115】



実施例5-1で得た2-アミノ-4-{1-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3-ピペリジニル}-6-(2-(ヒドロキシフェニル)ニコチン酸(600mg、1.34mmol)とトリエチルアミン(380mg、1.676mmol)の1,4-ジオキサン(

8 ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (460 mg、1.676 mmol) を攪拌下、室温で加えた。混液を1晩攪拌還流した。室温まで冷却後、反応混液を減圧で濃縮し、酢酸エチルで抽出し、水と食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン/メタノール = 19/1) で精製して、化合物 (204 mg、収率34%) を淡黄色固体として得た。

【化116】



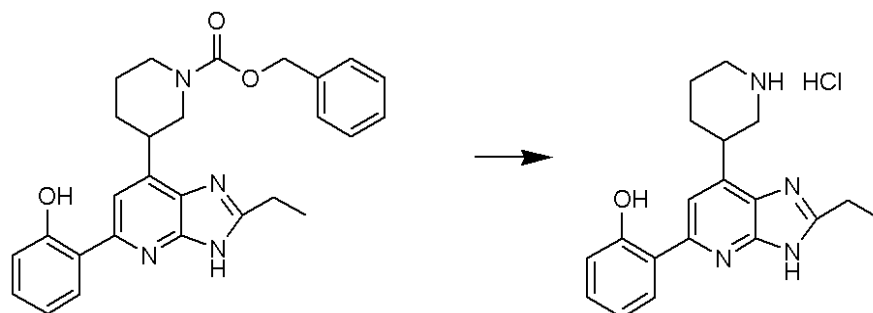
10

【0187】

プロピオン酸 (330 mg、4.5 mmol) とプロピオン酸無水物 (320 mg、2.5 mmol) の混合物に、ベンジル 3-[5-(2-(ヒドロキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-1-ピペリジんカルボキシレート (100 mg、0.225 mmol) を加えた。5分後混液に塩化マグネシウムを加えた。反応混液を145℃で1晩攪拌還流した。60℃に冷やし、これにメタノール (1 ml) を加えた。混液を60℃で5.5時間攪拌した。室温まで冷却し、反応混液を酢酸エチルで抽出し、ついで飽和炭酸水素ナトリウム、食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣を分取 TLC (酢酸エチル) で精製して、化合物 (25 mg、収率24%) を淡黄色油状物として得た。

20

【化117】



30

【0188】

ベンジル 3-[2-エチル-5-(2-(ヒドロキシフェニル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-1-ピペリジんカルボキシレート (30 mg、0.055 mmol) の酢酸エチル (4 ml) 溶液に10% Pd-C (90 mg) を加えた。室温で水素雰囲気下4時間攪拌した。ろ過してPd-Cを除き、ろ液を減圧で濃縮した。残渣を1,4-ジオキサソランで希釈、4N塩酸の1,4-ジオキサソラン溶液を加えた。黄色沈殿をシアノメチルで洗い、固体を集め、減圧で乾燥して、物質 (2 mg、収率12%) を得た。

40

分子量: 358.8744

Mass スペクトル: 323

ビトロにおける活性度: D

細胞活性度: C

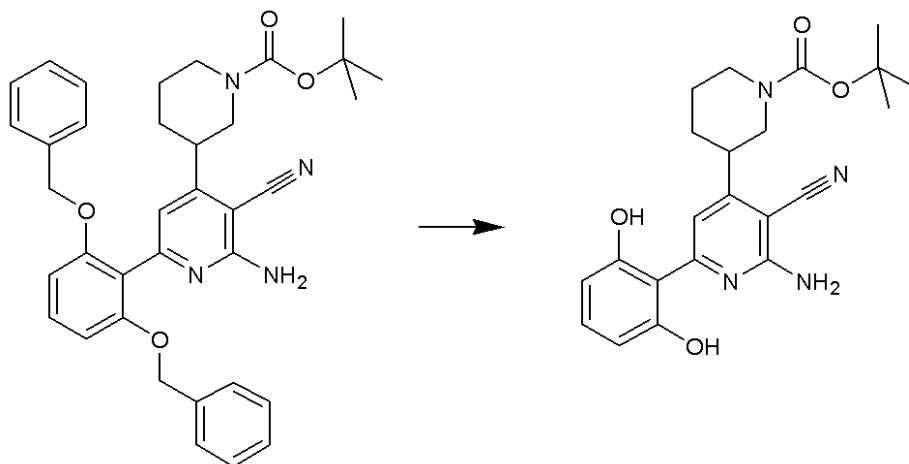
【0189】

実施例 8-1

50

出発原料 2 と出発原料 4 を用い、実施例 1-1 と同様に反応して、tert-ブチル 3-{2-アミノ-6-[2,6-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジンカルボキシレート (3.54 g、収率 30%) を製造した。

【化 118】



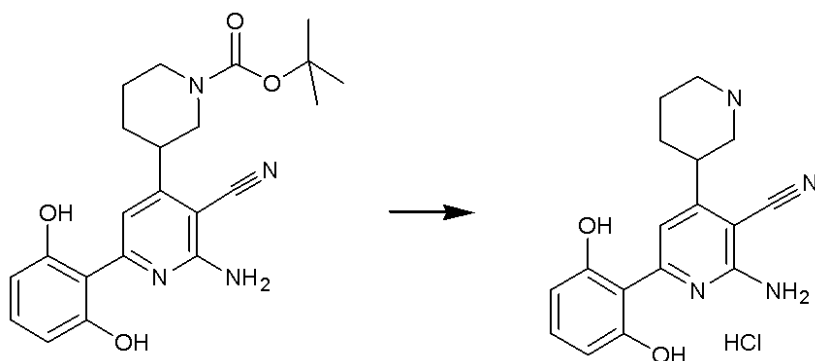
10

【0190】

酢酸エチル (50 ml) と酢酸 (5 ml) 中の tert-ブチル 3-{2-アミノ-6-[2,6-ビス(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル}-1-ピペリジンカルボキシレート (3.46 g、5.9 mmol) と 10% Pd-C (600 mg) の懸濁液を室温で水素雰囲気下 2 日間攪拌した。反応混液を THF (200 ml) で希釈し、セライトパッドでろ過し、ろ液を減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチルとヘキサンで洗浄して、生成物 (1.82 g、収率 76%) を得た。

20

【化 119】



30

【0191】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (200 mg、0.49 mmol) を実施例 1-1 の方法と同様にして塩酸で処理した。生じた残渣をろ過し、酢酸エチルとヘキサンの混液で洗い、化合物 (123 mg、収率 73%) を得た。

40

分子量：346.8196

Mass スペクトル：311

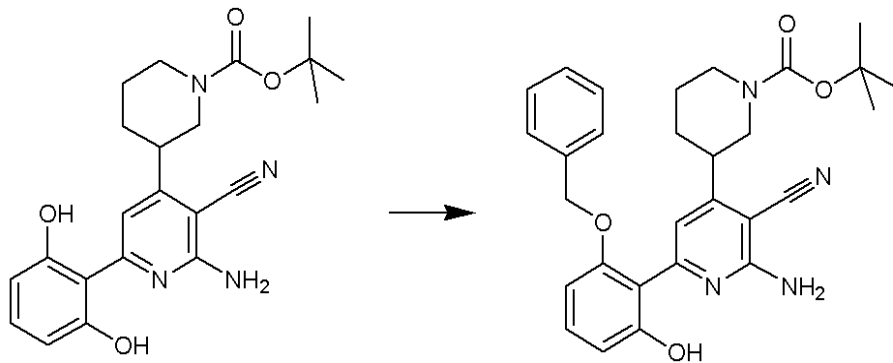
ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549) - A

【0192】

実施例 8-2

【化 120】

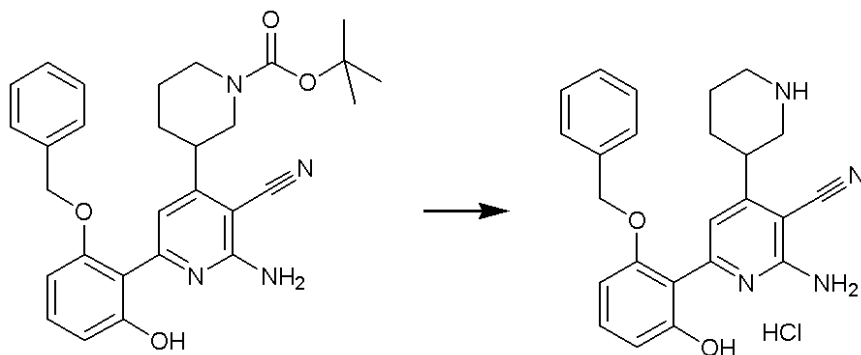


10

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジincarboxylate (300 mg、0.73 mmol)、ベンジルブロマイド (0.1 ml、0.80 mmol) および炭酸カリウム (303 mg、2.19 mmol) をアセトン (15 ml) と THF (15 ml) の溶液に懸濁し、室温で2日間攪拌した。反応混液を減圧で濃縮し、ついで酢酸エチル (100 ml) と水 (100 ml) に溶解した。混液を酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出した。有機層を合し、食塩水 (100 ml) で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル=4/1-2/1-1/1) で精製して、化合物 (239 mg、収率65%) を得た。

【化121】

20



30

【0193】

tert-ブチル 3-{2-アミノ-6-[(2-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシフェニル)-3-シアノ-ピリジニル]}-1-ピペリジincarboxylate (239 mg、0.48 mmol) のジオキサン (25 ml) 溶液に4N塩酸のジオキサン (25 ml) 溶液を加えた。反応混液を室温で1晩攪拌し、生じた残渣をろ取り、酢酸エチルとヘキサンの混液で洗浄し、化合物 (184 mg、収率88%) を得た。

分子量：436.95

Massスペクトル：401

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549)-A

40

【0194】

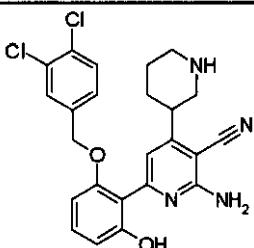
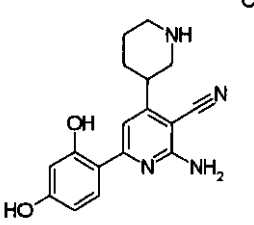
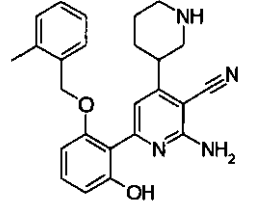
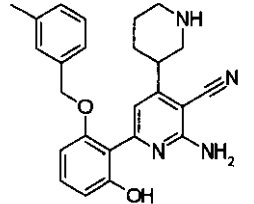
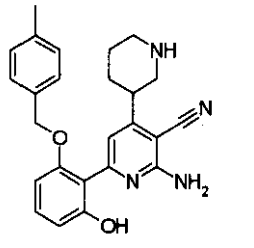
実施例8-3から8-45

上記実施例8-2に記載の方法に準じて、表4に示す実施例8-3から8-45までの化合物を合成した。

【0195】

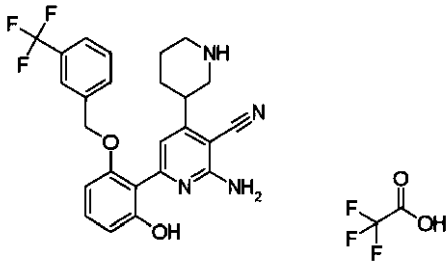
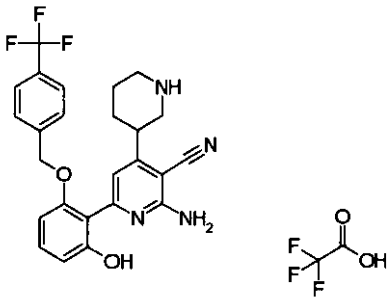
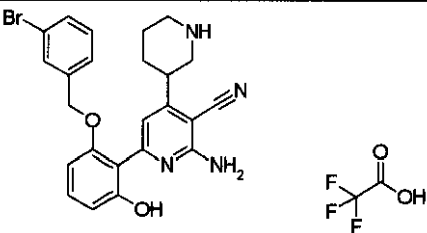
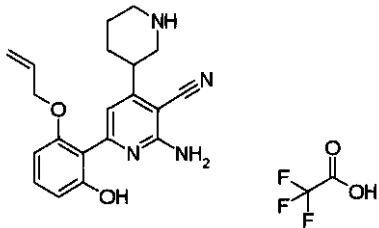
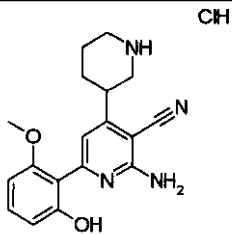
【表4-1】

表4

Ex. No.	構造式	分子量	MASS	インビトロ	A545	Jurkat
8-3	 <chem>Nc1nc(NC2CCNCC2)c3c(c1)cc(O)c3COc4ccc(Cl)cc4.[Cl-]</chem>	505.83551	470	A	B	
8-4	 <chem>Nc1nc(NC2CCNCC2)c3c(c1)cc(O)c3COc4ccc(O)cc4.[Cl-]</chem>	346.81958	311	B	B	
8-5	 <chem>Cc1ccc(COc2c3c(N)nc(NC4CCNCC4)c3cc(O)c2OC(=O)C(F)(F)F)cc1</chem>	528.53584	415	A	B	
8-6	 <chem>Cc1ccc(COc2c3c(N)nc(NC4CCNCC4)c3cc(O)c2OC(=O)C(F)(F)F)cc1</chem>	528.53584	415	A	B	
8-7	 <chem>Cc1ccc(COc2c3c(N)nc(NC4CCNCC4)c3cc(O)c2OC(=O)C(F)(F)F)cc1</chem>	528.53584	415	A	A	

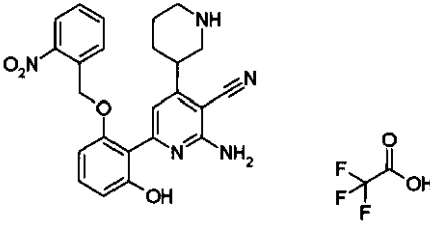
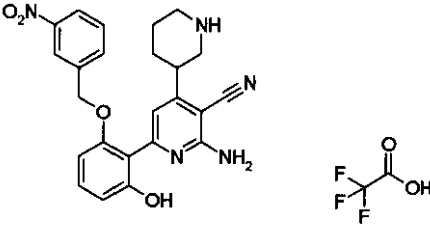
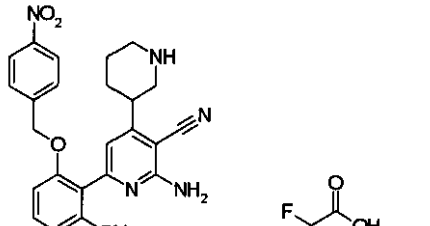
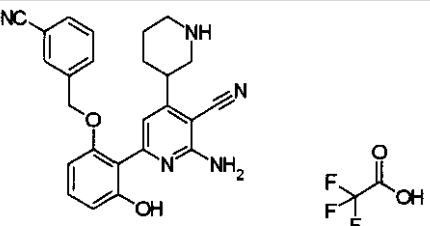
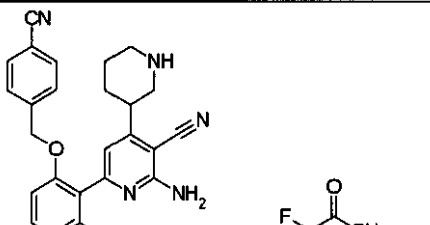
【0196】

【表4-2】

8-8		582.50713	469	A	B	
8-9		582.50713	469	A	B	
8-10		593.40478	no peak	A	B	
8-11		464.44821	351	A	A	
8-12		360.84667	325	A	A	

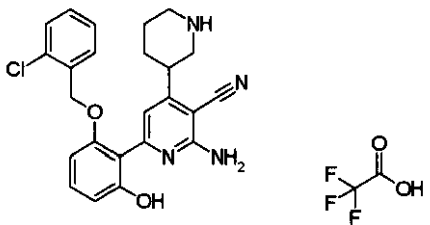
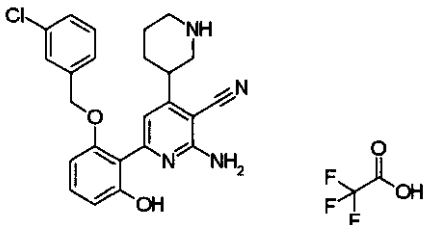
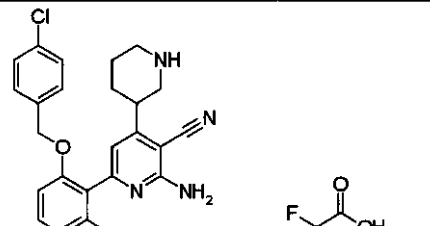
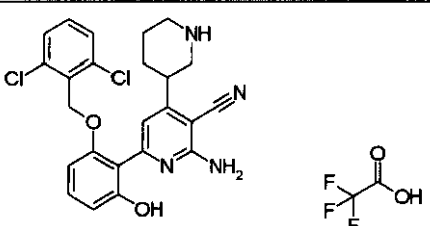
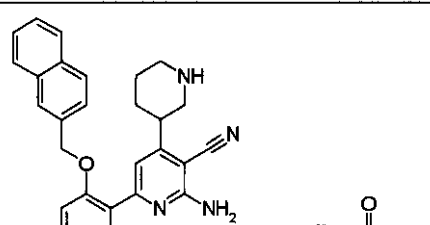
【 0 1 9 7 】

【 表 4 - 3 】

8-13		559.50628	446	A	B	
8-14		559.50628	446	A	B	
8-15		559.50628	446	A	A	
8-16		539.51863	426	A	A	
8-17		539.51863	426	A	A	

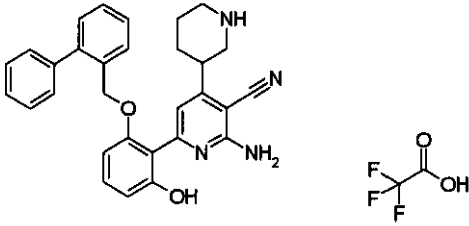
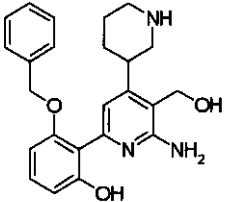
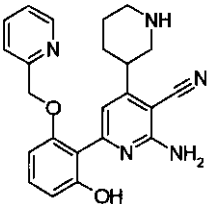
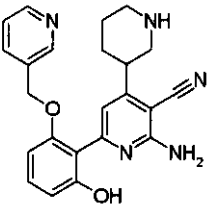
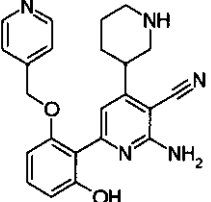
【 0 1 9 8 】

【 表 4 - 4 】

8-18		548.95378	435	A	B	
8-19		548.95378	435	A	B	
8-20		548.95378	435	A	A	
8-21		583.39881	470	A	B	
8-22		564.56929	451	A	B	

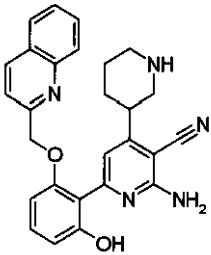
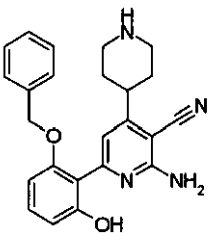
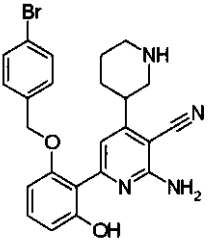
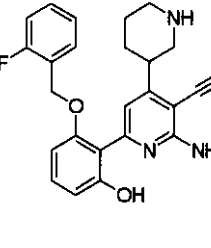
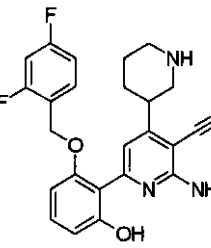
【 0 1 9 9 】

【 表 4 - 5 】

8-23		590.60753	477	A	B	
8-24	CH 	441.96206	406	A	B	
8-25	CH 	437.93303	402	A	B	
8-26	CH 	437.93303	402	A	A	
8-27	CH 	437.93303	402	A	A	

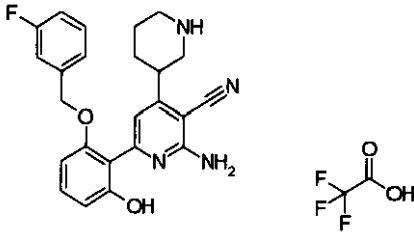
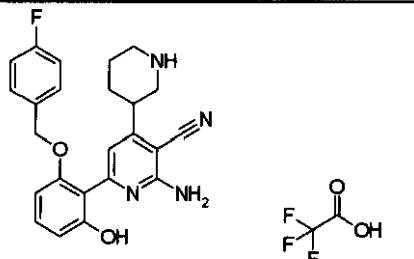
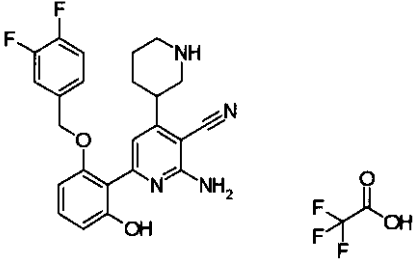
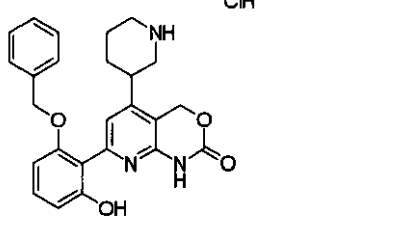
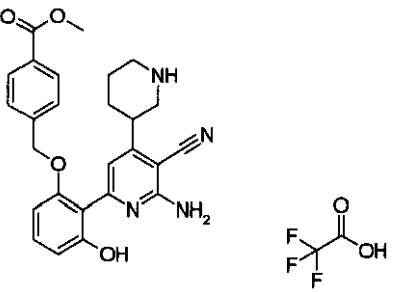
【 0 2 0 0 】

【 表 4 - 6 】

8-28	 <chem>N#Cc1cc(N)nc(C2=CC=C(C(=C2)Oc3ccc(N4C=CC=CC=C4N)cc3)c5ccccc5O)c1.[Cl-]</chem>	487.99357	452	A	A
8-29	 <chem>N#Cc1cc(N)nc(C2=CC=C(C(=C2)Oc3ccc(N4C=CC=CC=C4N)cc3)c5ccccc5O)c1.[Cl-]</chem>	436.94545	401	A	B
8-30	 <chem>N#Cc1cc(N)nc(C2=CC=C(C(=C2)Oc3ccc(N4C=CC=CC=C4N)cc3)c5ccccc5O)c1.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem>	593.40478	480	A	A
8-31	 <chem>N#Cc1cc(N)nc(C2=CC=C(C(=C2)Oc3ccc(N4C=CC=CC=C4N)cc3)c5ccccc5O)c1.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem>	532.49918	419	A	A
8-32	 <chem>N#Cc1cc(N)nc(C2=CC=C(C(=C2)Oc3ccc(N4C=CC=CC=C4N)cc3)c5ccccc5O)c1.[O-]C(=O)C(F)(F)F</chem>	550.48961	437	A	A

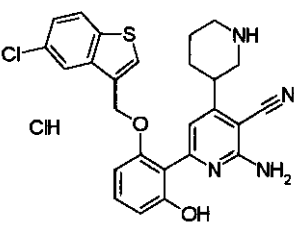
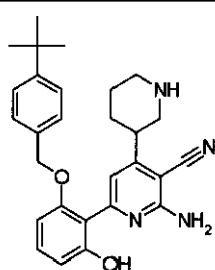
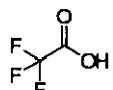
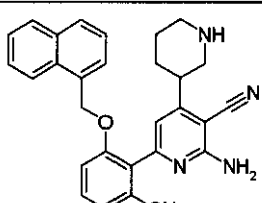
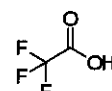
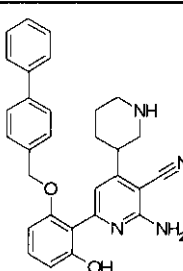
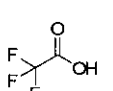
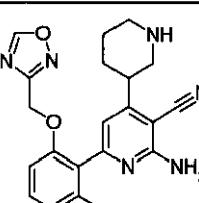
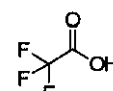
【 0 2 0 1 】

【 表 4 - 7 】

8-33		532.49918	419	A	A	
8-34		532.49918	419	A	A	
8-35		550.48961	437	A	B	
8-36		467.95667	432	A	A	
8-37		572.54579	459	A	A	

【 0 2 0 2 】

【 表 4 - 8 】

8-38		527.47678	490	A	B	
8-39	 	570.61711	457	A	B	
8-40	 	564.56929	451	A	B	
8-41	 	590.60753	477	A	B	
8-42	 	506.44507	393	A		

【 0 2 0 3 】

【 表 4 - 9 】

8-43	 <chem>Cc1cc(O)cc2c(c1)nc(N)c(C#N)c2C3CCNCC3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5OC6=CC=CC=C6</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>	519.48458	408	A	A	
8-44	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1COC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4OC5=CC=CC=C5</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>	583.39881	470	A	B	
8-45	 <chem>NCC1=CC=CC=C1OC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4OC5=CC=CC=C5</chem> <chem>FC(F)(F)C(=O)O</chem>	474.44342	361			

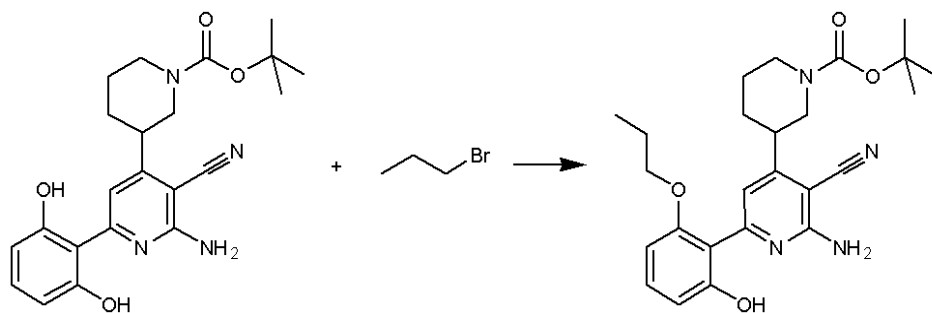
10

20

30

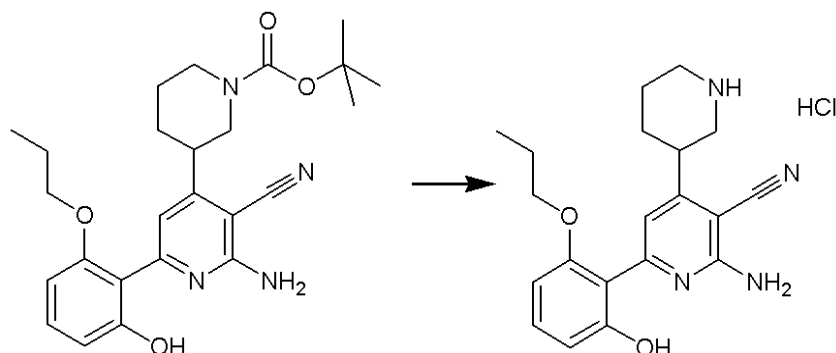
40

【0204】
実施例9-1
【化122】



tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2,6-ジヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (300 mg、0.73 mmol) の DMF (8 ml) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (505 mg、3.65 mmol) と 1-ブロモプロパン (73 μ l、0.80 mmol) を加えた。50℃で20時間攪拌を続けた。混液を減圧で濃縮し、残渣を酢酸エチル (100 ml) で希釈し、水と食塩水 (100 ml) で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥し、抽出液を減圧で濃縮した。ついで残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=7/3) で精製して、tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-6-プロポキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (258 mg、収率78%) を淡黄色固体として得た。

【化123】



【0205】

tert-ブチル 3-[2-アミノ-3-シアノ-6-(2-ヒドロキシ-6-プロポキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート (257 mg、0.57 mmol) を実施例1-1の方法と同様にして塩酸で処理し、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシ-6-プロポキシフェニル)-4-(3-ピペリジニル)ニコチノニトリル塩酸塩 (388 mg、収率98%) を淡黄色固体で得た。

分子量：388.90

Massスペクトル：353

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549)-A

【0206】

実施例9-2から9-24

上記実施例9-1に記載の方法に準じて、表5に示す実施例9-2から9-24までの化合物を合成した。

【0207】

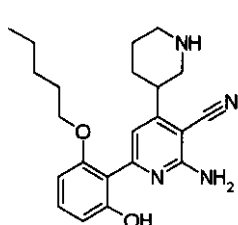
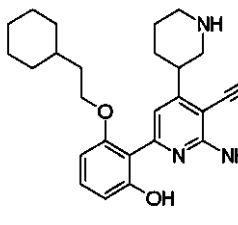
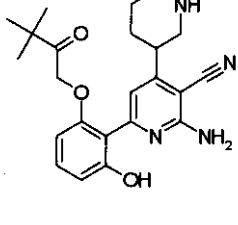
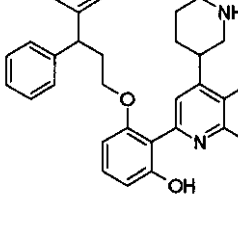
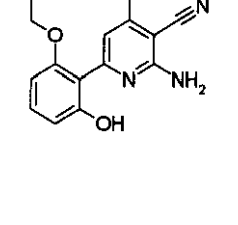
【表5-1】

表5

Ex. No.	構造式	分子量	MASS	インビトロ	A545	Jurkat
9-2	CH	442.99327	407	A	A	
9-3	CH	388.90085	353	A	A	
9-4	CH	450.97254	415	A	A	
9-5	CH	374.87376	339	A	A	
9-6	CH	402.92794	367	A	A	

【 0 2 0 8 】

【 表 5 - 2 】

9-7	 <chem>CCCOc1ccc(cc1)c2nc(N)c(C#N)c(CNCC2)c2cc(O)ccc2</chem>	416.95503	381	A	A
9-8	 <chem>C1CCCCC1COc2ccc(cc2)c3nc(N)c(C#N)c(CNCC3)c3cc(O)ccc3</chem>	457.02036	421	A	A
9-9	 <chem>CC(C)(C)COC(=O)c1ccc(cc1)c2nc(N)c(C#N)c(CNCC2)c2cc(O)ccc2</chem>	444.96558	409	A	A
9-10	 <chem>c1ccccc1Cc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)c4nc(N)c(C#N)c(CNCC4)c4cc(O)ccc4</chem>	618.66171	505	A	B
9-11	 <chem>c1ccccc1Cc2ccc(cc2)Oc3ccc(cc3)c4nc(N)c(C#N)c(CNCC4)c4cc(O)ccc4</chem>	522.52888	409	A	A

【 0 2 0 9 】

【 表 5 - 3 】

9-12	 	508.50179	395	A	A
9-13	 	478.4753	365	A	A
9-14	 ClH ClH	494.46891	422	B	B
9-15	 ClH ClH	496.44122	424	A	B
9-16	 ClH	414.93909	379	A	

【 0 2 1 0 】

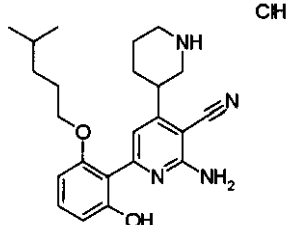
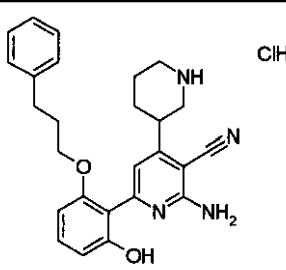
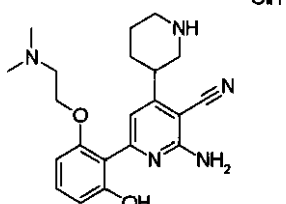
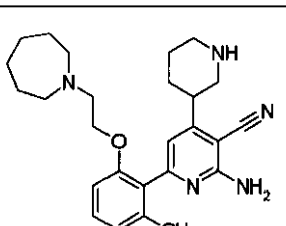
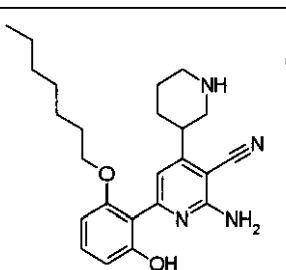
【表 5-4】

10

20

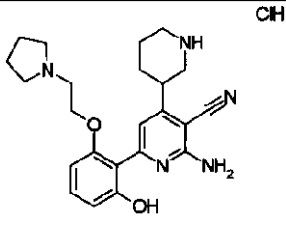
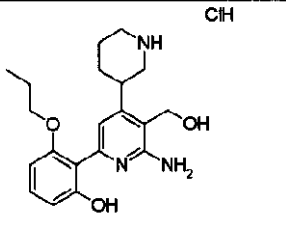
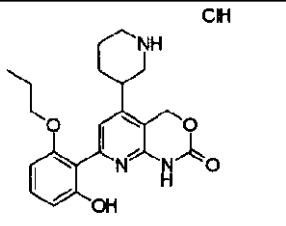
30

40

9-17		430.98212	395	A	A	
9-18		464.99963	429	A	A	
9-19		417.94261	382	B	B	
9-20		472.03503	436	C	B	
9-21		445.00921	409		B	

【 0 2 1 1 】

【表 5 - 5】

9-22		443.98085	408		B	
9-23		393.91746	358			
9-24		419.91207	384			

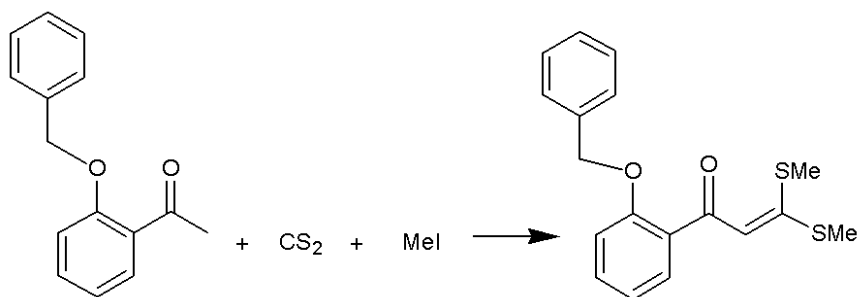
10

20

30

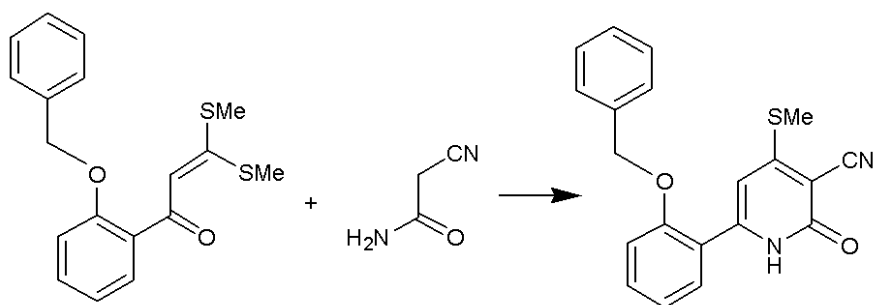
40

【0212】
 実施例10-1
 【化124】



2-(ベンジルオキシ)アセトフェノン(5.66g、25mmol)のトルエン(40ml)溶液に二硫化炭素(6.0ml、99.8mmol)とヨウ化メチル(10ml、245mmol)を加えた。この溶液に、水素化ナトリウム(60%懸濁液、2.00g、50mmol)とN,N-ジメチルアセタミド(10ml)を加えた。生じた混液を室温で1時間攪拌し、2時間還流した。室温に冷却し、反応液をジクロロメタンと水で分配し、有機層を分離し、水洗し、乾燥し、蒸発させた。残渣の固体をジイソプロピルエーテルで碎き、1-[2-(ベンジル)フェニル]-3,3-ビス(メチルチオ)-2-プロペン-1-オン(5.17g、収率63%)を薄黄色固体で得た。

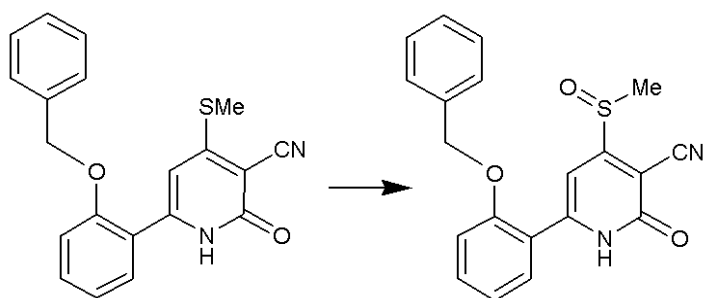
【化125】



【0213】

シアノアセタミド(1.27g、15.1mmol)の2-プロパノール(50ml)懸濁液に水素化ナトリウム(60%懸濁液、0.605g、15.1mmol)を加えた。混液を室温で10分間攪拌し、これに1-[2-(ベンジル)フェニル]-3,3-ビス(メチルチオ)-2-プロペン-1-オン(5.00g、15.1mmol)を一度に加えた。得られた混液を4時間還流した。室温に冷却後、1N塩酸で希釈した。生じた沈殿をろ取し、エタノールで洗浄して、6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-4-(メチルチオ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロニコチノニトリル(4.43g、収率84%)を黄色結晶性固体で得た。

【化126】

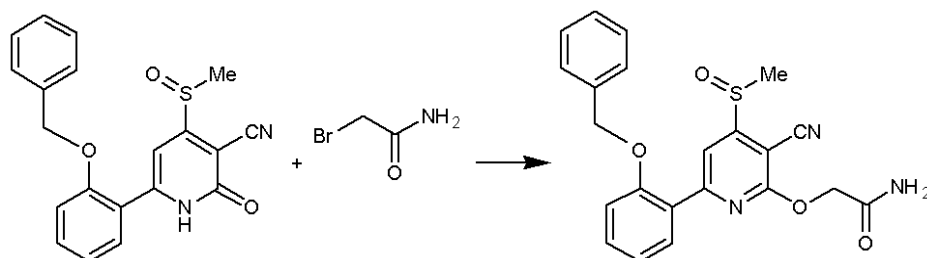


【0214】

6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-4-(メチルチオ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロニコチノニトリル(4.00g、11.5mmol)のジクロロメタン溶液に、m-クロロ過安息香酸(mCPBA)(69%、3.45g、13.8mmol)を一度に0℃で加えた。反応混液を0℃から室温で1時間攪拌し、Na₂S₂O₃·5H₂O(5g)を含む飽和炭酸水素ナトリウム(80ml)で反応を停止させ、ジクロロメタンで希釈し

た。有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗い、乾燥し、蒸発させた。残渣の固体をジイソプロピルエーテルで粉碎し、6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-4-(メチルスルフィニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロニコチノニトリル(4.00g、収率96%)を黄色固体で得た。

【化127】



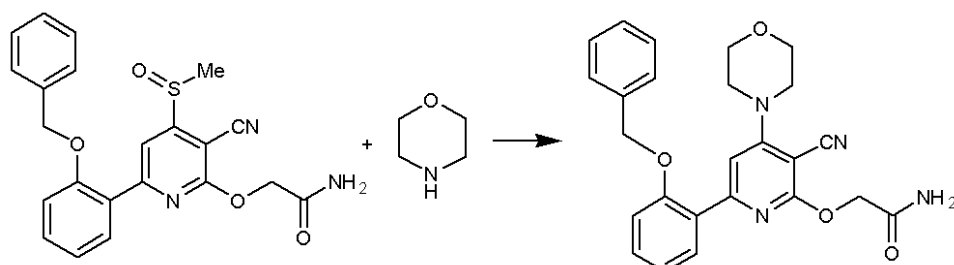
10

【0215】

6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-4-(メチルスルフィニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3-ピリジンカルボニトリル(2.97g、8.16mmol)、ブromoアセタミド(1.27g、9.21mmol)および炭酸カリウム(1.43g、10.4mmol)のDMF(30ml)混液を60℃で1.5時間攪拌した。反応混液を水に注ぎ、生じた沈殿をろ取し、得られた固体をアセトンで洗い、2-{6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(メチルスルフィニル)-2-ピリジニル}オキシ

20

【化128】

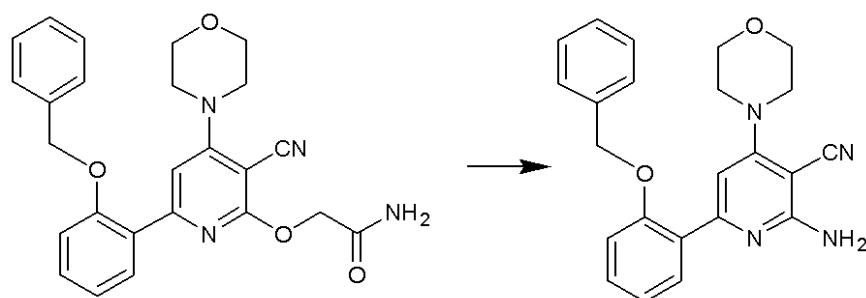


30

【0216】

2-{[6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(メチルスルフィニル)-2-ピリジニル]オキシ}アセタミド(300mg、0.71mmol)とモルホリン(1.0ml)の混合物を130℃で1時間攪拌、ついで水を加えた。生じた沈殿をろ取し、減圧で乾燥し、2-{[6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]オキシ}アセタミド(304mg、収率96%)を黄色固体で得た。

【化129】



40

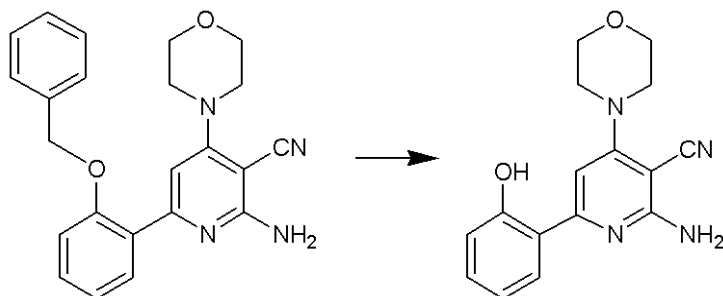
【0217】

2-{[6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(4-モルホリニル)-2-ピリジニル]オキシ}アセタミド(318mg、0.72mmol)のDMF(1ml)溶液に炭酸カリウム(198mg、1.43mmol)を加え、これを130℃で

50

24時間攪拌した。混液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、カラムクロマトグラフィ（*n*-ヘキサン／酢酸エチル＝3／1－2／1）で精製し、ジイソプロピルエーテルで碎き、2-アミノ-6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-4-(4-モルホリニル)ニコチノニトリル（141mg、収率51%）を白色固体で得た。

【化130】



10

【0218】

ついで、ベンジル基を実施例1-1の方法と同様にして除去した。残渣をエタノールで碎き、減圧で乾燥して、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(4-モルホリニル)ニコチノニトリル（68mg、収率76%）を固体で得た。

分子量：296.33

Massスペクトル：297

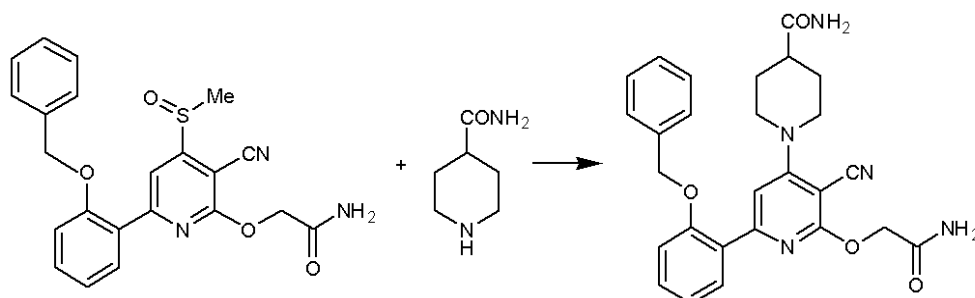
ビトロにおける活性度：B

細胞活性度：(A549)-C

20

【0219】

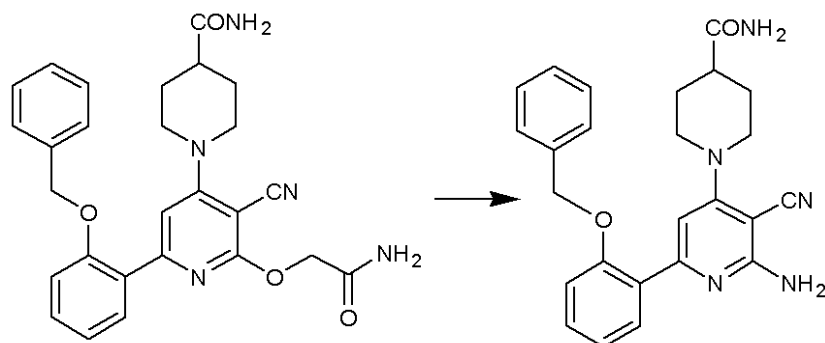
実施例10-2



30

実施例10-1方法で製造した2-{6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(メチルスルフィニル)-2-ピリジニル}オキシ}アセタミド（500mg、1.19mmol）とイソニペコタミド（228mg、1.78mmol）のDMF（2ml）溶液を130℃で5時間攪拌した。冷後混液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、1-{2-(2-アミノ-2-オキシエトキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル}-4-ピペリジニルカルボキサミド（485mg、収率84%）を固体で得た。

【化131】



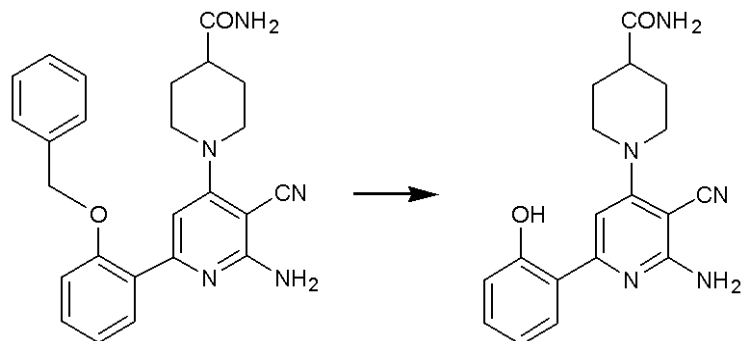
40

50

【0220】

1- {2- (2-アミノ-2-オキシエトキシ) -6-[2- (ベンジルオキシ) フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル} -4-ピペリジincarボキサミド (485mg、1.00mmol) と炭酸カリウム (280mg、2.03mmol) のDMF (2.5ml) 溶液を130℃で28時間攪拌した。冷却後、混液を水で希釈し、生じた沈殿をろ取り、エタノールとジクロロメタンで洗浄して、1- {2-アミノ-6-[2- (ベンジルオキシ) フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル} -4-ピペリジincarボキサミド (119mg、収率28%) を固体で得た。

【化132】



10

【0221】

1- {2-アミノ-6-[2- (ベンジルオキシ) フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル} -4-ピペリジincarボキサミド (66mg、0.15mmol) とチオアニソール (0.181ml、1.54mmol) のTFA (2ml) 溶液を2日間室温で攪拌し、溶媒を蒸発させた。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。生じた沈殿をろ取り、ジクロロメタンと水で洗浄して、1-[2-アミノ-3-シアノ-6- (2-ヒドロキシフェニル) -4-ピリジニル} -4-ピペリジincarボキサミド (19mg、収率36%) を固体で得た。

分子量：337.38

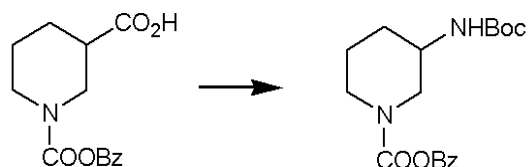
Massスペクトル：338

ビトロにおける活性度：B

細胞活性度：(A549) -C

【0222】

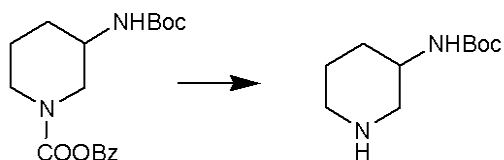
実施例10-3



1- [(ベンジルオキシ) カルボニル] -3-ピペリジincarボン酸 (3.00g、11.4mmol) とトリエチルアミン (1.56ml、11.4mmol) のtert-ブタノール (30ml) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (2.46ml、11.4mmol) を加え、これを21時間還流した。室温に冷却後、減圧で濃縮し、残渣を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、そしてカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=4/1-3/1) で精製して、ベンジル3- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -1-ピペリジincarボキシレート (2.22g、収率58%) を固体で得た。

【化133】

40



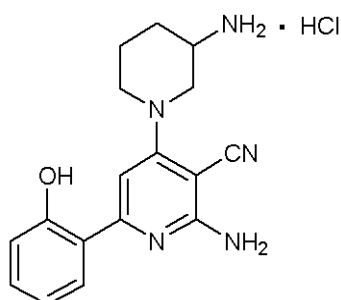
【0223】

ベンジル 3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-1-ピペリジンカルボキシレート (2.25 g、6.73 mmol) と 10% Pd-C (0.229 g) のエタノール (20 ml) 混合液を室温で水素雰囲気下 (1 気圧) 14 時間攪拌した。触媒をセライト

10

パッドでろ過して除き、ろ液を減圧で濃縮して、tert-ブチル 3-ピペリジニルカルバメート (1.22 g、収率 91%) を得た。
生じた tert-ブチル 3-ピペリジニルカルバメートと 2- {[6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(メチルスルフィニル)-2-ピリジニル]オキシ} アセタミドを出発物質として使用して、実施例 10-1 に記載の方法と同様にして、2-アミノ-4-(3-アミノ-1-ピペリジニル)-6-(2-(ヒドロキシフェニル)ニコチノニトリル塩酸塩を製造した。

【化134】



20

分子量：345.83

Mass スペクトル：310

ビトロにおける活性度：B

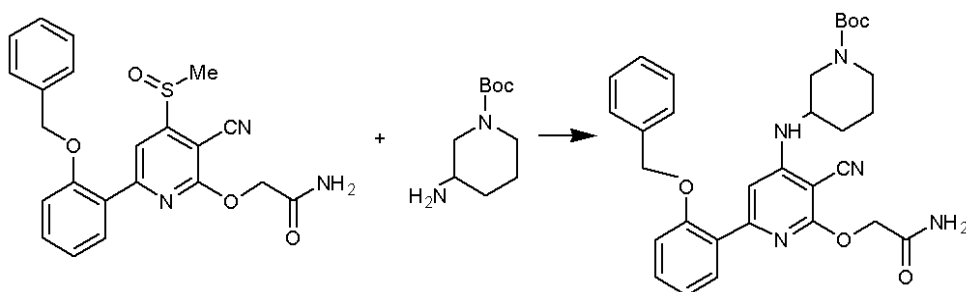
細胞活性度：(A549) - B

【0224】

30

実施例 10-4

【化135】



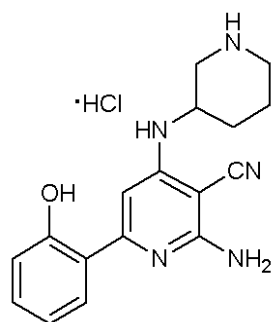
40

2- {[6-[2-(ベンジロキシ)フェニル]-3-シアノ-4-(メチルスルフィニル)-2-ピリジニル]オキシ} アセタミド (500 mg、1.19 mol) と tert-ブチル 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレート (555 mg、2.77 mol) の DMF (0.6 ml) 混液を 130 °C で 24 時間攪拌した。冷却後、混液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水と食塩水で洗い、硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させ、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィ (n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、tert-ブチル 3-(({[2-(カルバモイルメトキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-4-ピリジニル} アミノ)-1-ピペリジンカルボキシレート (360 mg、収率 64%) を泡状で得た。生成した化合物を用いて、実施例 10-2 に記載の方法と同様にして、2-アミノ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-(3-ピペ

50

リジニルアミノ)ニコチノニトリル塩酸塩を製造した。

【化 1 3 6】



10

分子量：345.83

Mass スペクトル：310

ビトロにおける活性度：A

細胞活性度：(A549) - A

【0225】

実施例 10-5 から 10-9

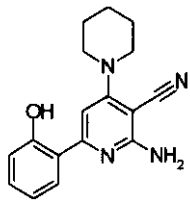
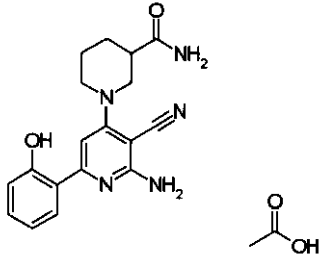
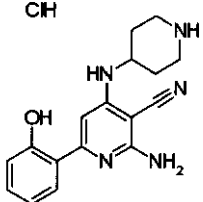
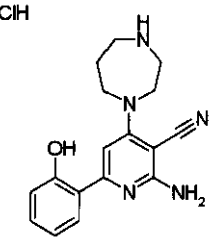
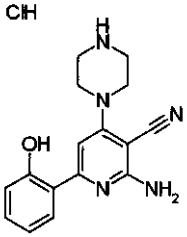
上記実施例 10-1 から 10-4 に記載の方法に準じて、表 6 に示す実施例 10-5 から 10-9 までの化合物を合成した。

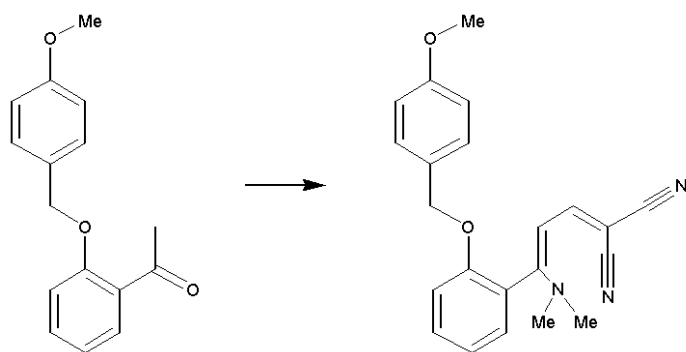
【0226】

20

【表 6】

表6

Ex. No.	構造式	分子量	MASS	インビトロ	A545	Jurkat
10-5		294.35921	295	D		
10-6		397.43741	338	C	C	
10-7		345.83485	310	A	B	
10-8		345.83485	310	B	B	
10-9		331.80776	296	A	B	

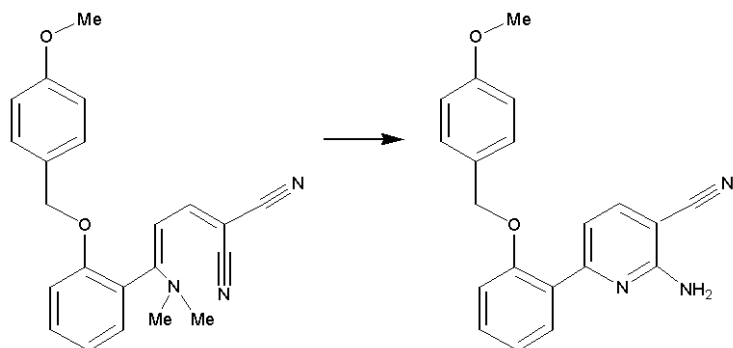


10

DMF (5.0 ml) をオキザリルクロライド (3.63 g、28.6 mmol) のシアノメチル (5.00 ml) 溶液に室温に加えた。10分後、2-(4-メトキシフェニルメトキシ) アセトフェノン (3.33 g、13.0 mmol) の DMF (50 ml) 溶液を加えた。生じた溶液を1晩攪拌した。反応混液にマロノニトリル (1.03 g、15.6 mmol)、ついでトリエチルアミン (7.25 ml、5.26 g、52.0 mmol) を加え、生じた反応混液を1晩攪拌した。反応混液を水に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後揮発物を減圧で除去して、褐色残渣を得た。これを150 gのシリカゲルに通し、純粋の目的物と稍不純物を含む目的物を得た。後者の物質を、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィ (50 gクロロホルム) で精製して、所望の物質 (1.27 g、収率27%) を得た。

20

【化138】



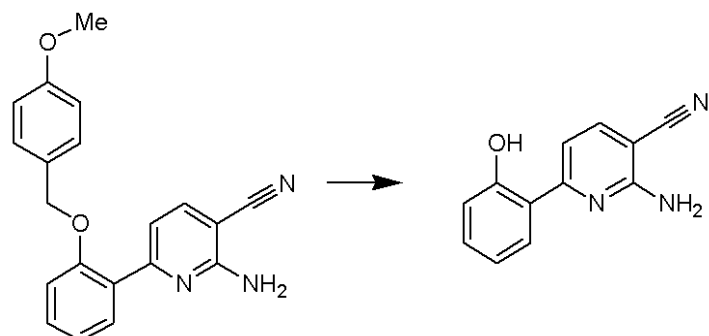
30

【0228】

2-((2Z)-3-(ジメチルアミノ)-3-{2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}-2-プロペニリデン) マロノニトリル (1.26 g、3.51 mmol) のメタノール溶液をドライアイス-アセトン浴で冷却し、これに液体アンモニアを加え、混合物を封管チューブに入れ120℃(浴)で1晩加熱した。反応混液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後揮発物を減圧で除去して、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン：酢酸エチル=70：30) で精製して、所望の物質 (0.050 g、収率4.3%) を得た。

40

【化139】



50

【0229】

2-アミノ-6-（{2-[(4-メトキシベンジル)オキシ]フェニル}ニコチノニトリル（0.050g、0.151mmol）、TFA（3.00ml）、アニソール（0.50ml）および水（0.50ml）の混合物を1晩室温で攪拌した。この反応混液にトルエンを加え、揮発物を減圧で除去した。得られた残渣をTHFに溶解し、ついでヘキサンを加え沈殿を生ぜしめた。沈殿をろ取し、ヘキサンで洗い、減圧で乾燥して、所望の物質（0.026g、収率82%）を得た。

分子量：211.23

Massスペクトル：212

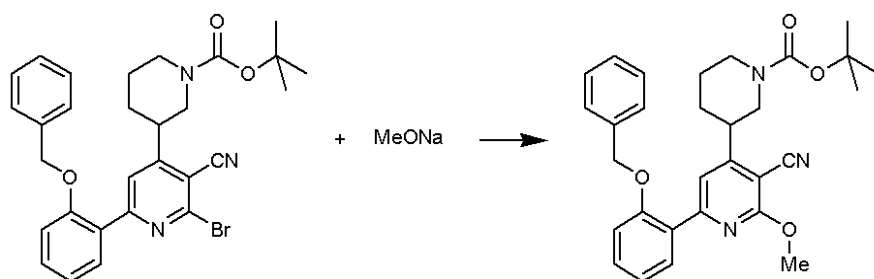
ビトロにおける活性度：B

細胞活性度：（A549）-C

【0230】

実施例12

【化140】



tert-ブチル3-〔6-〔2-（ベンジルオキシ）フェニル〕-2-ブロモ-3-シアノ-4-ピリジニル〕-1-ピペリジンカルボキシレート（0.300g、0.547mmol）のメタノール（10ml）溶液を攪拌下ナトリウムメトキサイド（0.089g、1.641mmol）を加えた。混液を48時間攪拌還流した。室温に冷却し、水で反応を停止させた。反応混液を酢酸エチルで処理し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧で濃縮した。残渣をエタノールから再結晶し、所望の物質（0.095g、収率39%）を得た。

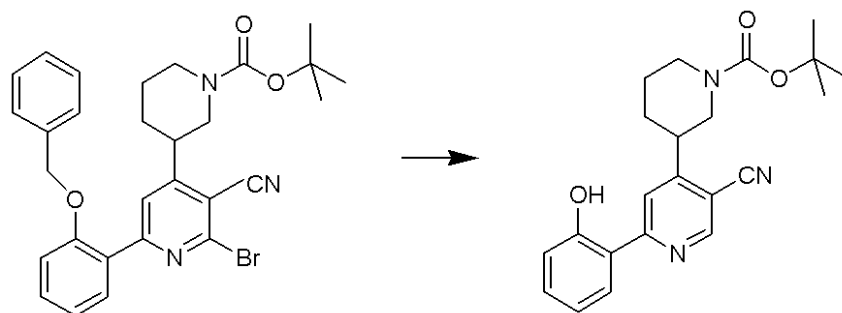
分子量：345.83

ビトロにおける活性度：C

【0231】

実施例13

【化141】



tert-ブチル3-〔6-〔2-（ベンジルオキシ）フェニル〕-2-ブロモ-3-シアノ-4-ピリジニル〕-1-ピペリジンカルボキシレート（0.100g、0.182mmol）と10%Pd-C（0.100g）の酢酸エチル（10ml）混合液を室温で水素雰囲気下、6日間攪拌した。反応混液をセライトパッドでろ過し、ろ液を減圧で濃縮し、残渣を、分取シリカゲルプレート（ヘキサン：酢酸エチル=4：1）で精製して、所望の物質（21mg、収率29%）を得た。

分子量：315.81

ビトロにおける活性度：C

【0232】

実施例14

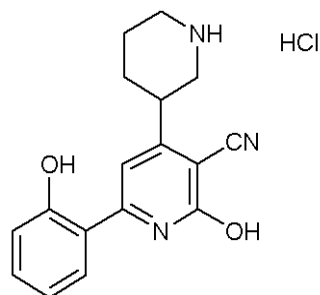
1-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]エタノン(3.50g、15.5mmol)、tert-ブチル3-ホルミル-1-ピペリジンカルボキシレート(3.30g、15.5mmol)、n-ブチルシアノアセテート(2.18g、15.5mmol)および酢酸アンモニア(3.48g、46.4mmol)の1,4-ジオキサン(17ml)混合液を1晩還流した。室温に冷却後、減圧で濃縮した。残渣を酢酸エチルと水で抽出し、分離した有機層を飽和食塩水で洗い、減圧で濃縮した。生じた沈殿を酢酸エチルに懸濁し、ろ取し、乾燥して、tert-ブチル3-{6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-2-ヒドロキシ-4-ピリジニル}-1-ピペリジンカルボキシレート(2.75g、収率37%)を得た。

tert-ブチル3-{6-[2-(ベンジルオキシ)フェニル]-3-シアノ-2-ヒドロキシ-4-ピリジニル}-1-ピペリジンカルボキシレート(200mg、0.412mmol)のDMF(5.0ml)溶液に10%Pd-C(250mg)を加えた。これを室温で水素雰囲気下、1晩攪拌した。混液をろ過し、減圧で濃縮した。生じた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥して、tert-ブチル3-[3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート(122mg、収率75%)を得た。

【0233】

tert-ブチル3-[3-シアノ-2-ヒドロキシ-6-(2-ヒドロキシフェニル)-4-ピリジニル]-1-ピペリジンカルボキシレート(120mg、0.307mmol)の1,4-ジオキサン(6.0ml)溶液に、4N塩酸(6.0ml)を加えた。混液を1時間室温で攪拌した。生じた固体をろ取し、1,4-ジオキサンで洗浄し、減圧で乾燥して、所望の物質を得た。

【化142】



分子量：331.80

Massスペクトル：296

ビトロにおける活性度：D

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/5365 (2006.01)	A 6 1 K 31/5365	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 11/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/02	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 19/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/06	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
C 0 7 D 213/85 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 213/85	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 471/18 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 5 A
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 5 C
	C 0 7 D 471/04	1 1 8 Z
	C 0 7 D 471/18	
	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T

(72)発明者 榊原 佐知子

奈良県奈良市三条町 5 4 4 - 1 A - 1

(72)発明者 吉野 孝

奈良県奈良市西大寺野神町 1 - 1 - 1 7 - 1 0 1

(72)発明者 佐藤 浩樹

奈良県奈良市藤ノ木台 1 - 8 - 2 8 - 3 0 7

(72)発明者 榊田 努

奈良県奈良市神功 3 - 1 5 - 6 - 6 A

(72)発明者 郡山 雄二

奈良県奈良市南紀寺町 3 - 3 2 0 - 1 - 3 0 5

(72)発明者 島田 満之

奈良県奈良市京終地方東側町 4 - 7 - 9 0 5

(72)発明者 新谷 拓也

奈良県奈良市大安寺 6 - 1 5 - 3 5 - 2 0 3

- (72)発明者 楞野 浩司
兵庫県宝塚市仁川宮西町5-2-103
- (72)発明者 ティモシー・ビー・ローウインジャー
兵庫県西宮市千歳町5-7-203
- (72)発明者 カール・ペー・チーゲルバウワー
ドイツ連邦共和国デー42781ハーン、グーテンタークローベンシュトラッセ21番
- (72)発明者 瀧上 欣司
京都府相楽郡木津町梅美台7-1-8-A103
- (72)発明者 小村 弘
奈良県奈良市西大寺芝町2-1-8

審査官 長部 喜幸

- (56)参考文献 特表2000-509408(JP, A)
特開2000-350937(JP, A)
米国特許第03767652(US, A)
Manna FEDELE, Eur. J. Med. Chem., 1999年, Vol.34, No.3, Pages 245-254
Manna F., Eur. J. Med. Chem., 1992年, Vol.27, No.6, Pages 627-632
竹内 烈, 薬学雑誌, 1979年, Vol.99, No.5, Pages 451-457
Ankhiwala M. D., J. INDIAN CHEM. SOC., 1992年, Vol.69, Pages 166-167

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 213/00
C07D 401/00
C07D 405/00
C07D 409/00
C07D 413/00
C07D 471/00
C07D 498/00
CA(STN)
REGISTRY(STN)