

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6556861号
(P6556861)

(45) 発行日 令和1年8月7日 (2019. 8. 7)

(24) 登録日 令和1年7月19日 (2019. 7. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 3

A 6 1 K 31/4375 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 C S P

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4375

A 6 1 P 19/02 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

A 6 1 P 19/02

請求項の数 26 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-551697 (P2017-551697)
 (86) (22) 出願日 平成27年12月14日 (2015. 12. 14)
 (65) 公表番号 特表2018-513144 (P2018-513144A)
 (43) 公表日 平成30年5月24日 (2018. 5. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2015/097244
 (87) 国際公開番号 W02016/155357
 (87) 国際公開日 平成28年10月6日 (2016. 10. 6)
 審査請求日 平成29年11月21日 (2017. 11. 21)
 (31) 優先権主張番号 201510140858.2
 (32) 優先日 平成27年3月27日 (2015. 3. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 中国 (CN)

(73) 特許権者 517340035
 瀋陽三生製薬有限責任公司
 SHENYANG SUNSHINE P
 HARMACEUTICAL CO.,
 LTD.
 中国遼寧省瀋陽市瀋陽経済技術開発区十号
 路1甲3号
 No. 3, A1, Road 10, She
 nyang Economy & Tec
 hnology Development
 Zone, Shenyang, Liao
 ning, 110027 China
 (74) 代理人 100103894
 弁理士 家入 健

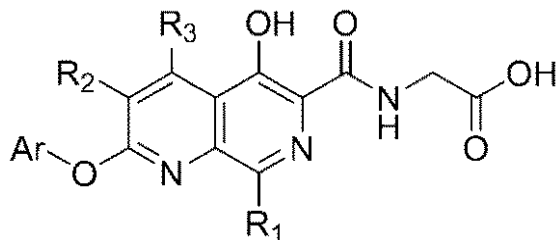
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリーロキシ又はヘテロアリーロキシ置換の5-ヒドロキシ-1, 7-ナフチリジン化合物、その製造方法及び医薬の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、
 【化1】

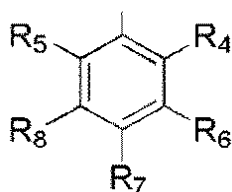


(I)

そのうち、R2、R3は、それぞれ独立した水素であり、R1は水素又はC1～C3アルキルであり、Arはナフタレン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環及び置換若しくは非置換のベンゼン環から選択される芳香環又はヘテロ芳香環であり、

前記置換若しくは非置換のベンゼン環は、下記化学式 (II) に示す構造を有し、

【化 2】



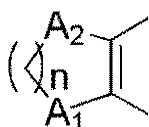
(I I)

そのうち、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は、水素、C₁～C₇アルキル、C₁～3アルコキシ、ハロゲンによって任意に置換されるC₁～C₃アルコキシ、ハロゲンによって任意に置換されるC₁～C₃アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択される、

10

上記化学式 (I I) 中の R₆、R₇によって下記構造の環を形成することができ、

【化 3】



そのうち、nは1、2、3又は4の整数であり、A₁及びA₂は、酸素、炭素及び窒素原子からそれぞれ独立に選択される、化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

20

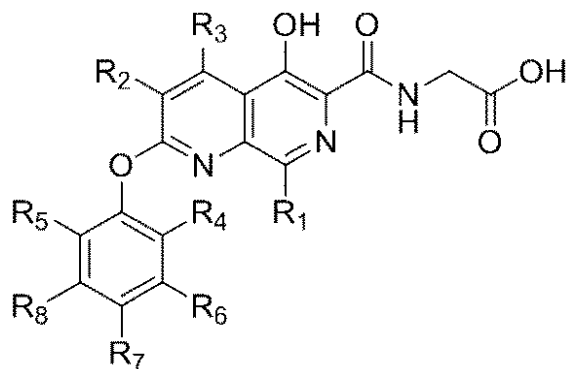
【請求項 2】

前記薬学的に許容可能な塩は、塩基付加塩である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

前記化合物は、下記化学式 (I I I) に示す構造を有し、

【化 4】



30

(I I I)

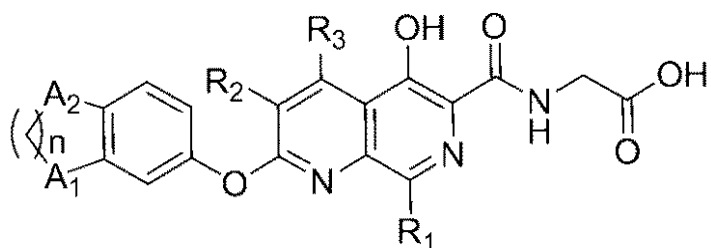
そのうち、R₄、R₅、R₆、R₇及びR₈は、水素、C₁～C₇アルキル、C₁～3アルコキシ、ハロゲンによって任意に置換されるC₁～C₃アルコキシ、ハロゲンによって任意に置換されるC₁～C₃アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ及びフェニルからなる群からそれぞれ独立に選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 4】

前記化合物は、下記化学式 (I V) に示す構造を有し、

【化 5】



(I V)

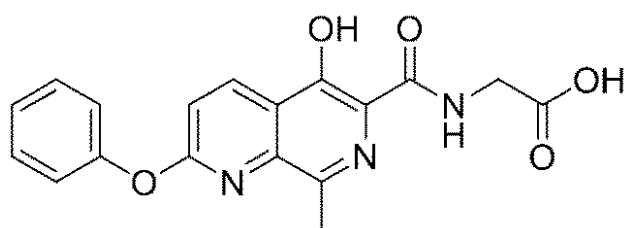
そのうち、 n は1、2、3又は4の整数であり、 A_1 及び A_2 は、酸素、炭素及び窒素原子からそれぞれ独立に選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項 5】

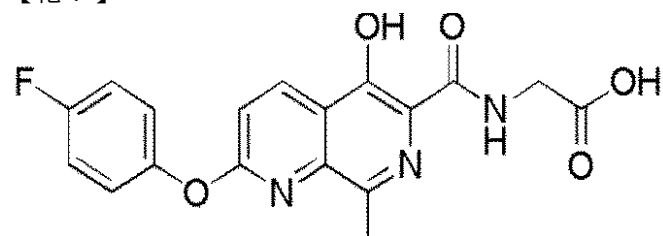
前記化合物は、下記化学式6～19に示す化合物からなる群より選択される化合物である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【化 6】



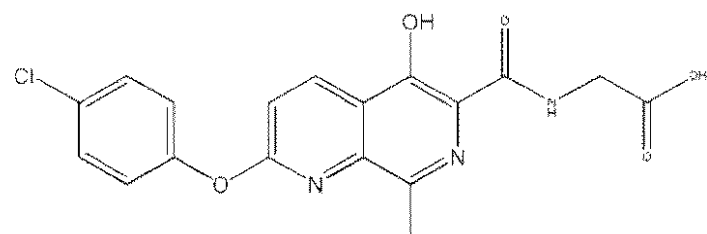
20

【化 7】

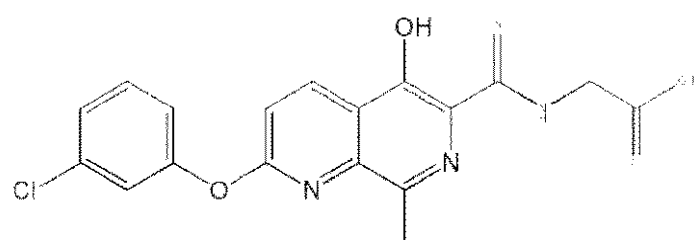


30

【化 8】

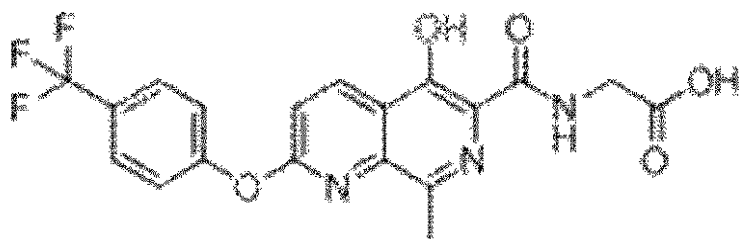


【化 9】

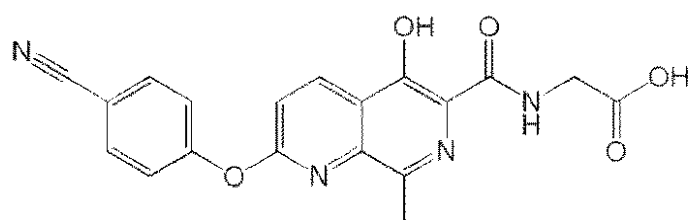


40

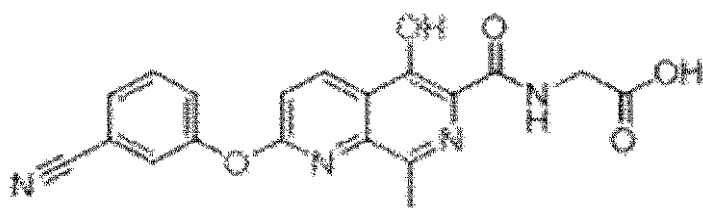
【化 1 0】



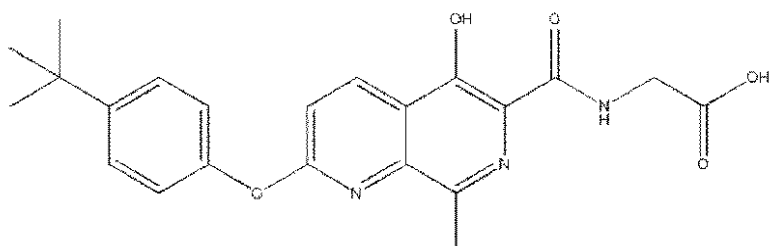
【化 1 1】



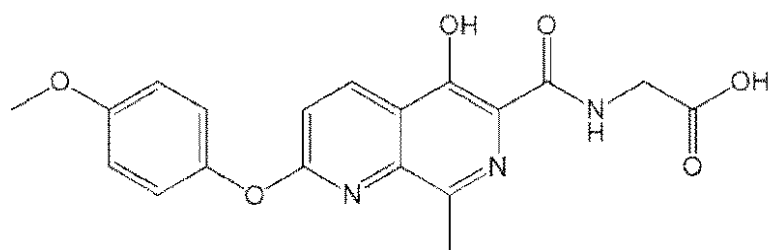
【化 1 2】



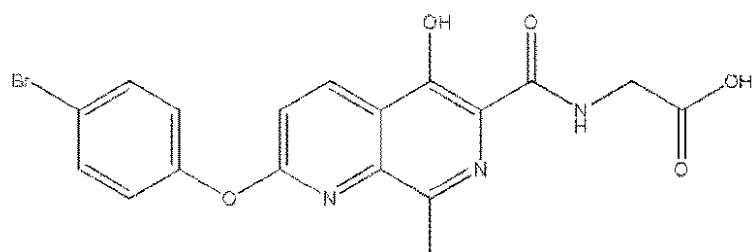
【化 1 3】



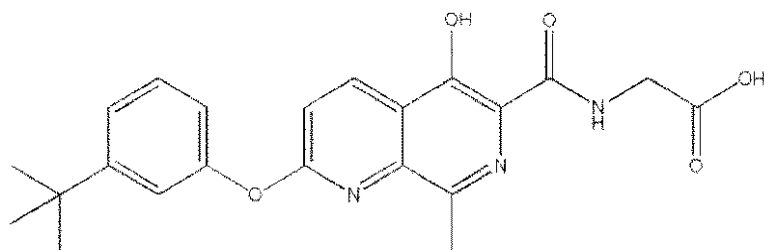
【化 1 4】



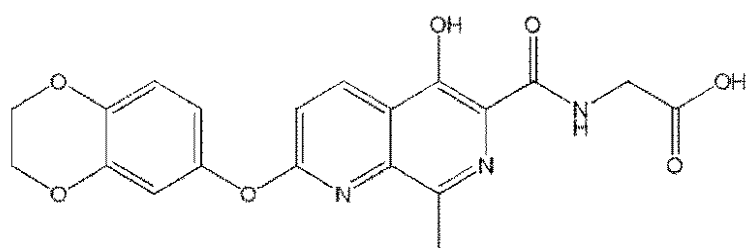
【化 1 5】



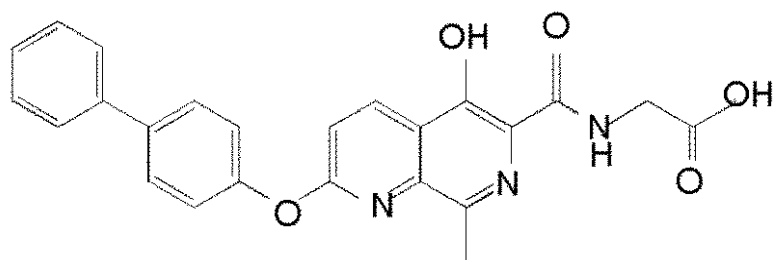
【化 1 6】



【化 1 7】

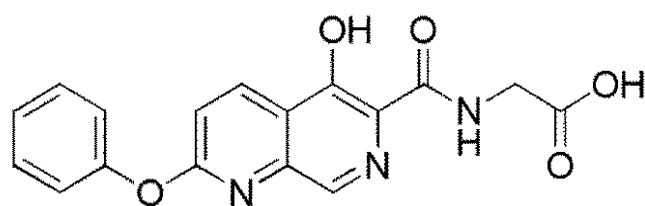


【化 1 8】



及び

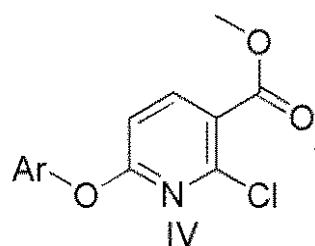
【化 1 9】



【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、下記ステップ 1～ステップ 6 を含み、
 ステップ 1：2，6-ジクロロピリジン-3-ギ酸メチルと相応の置換芳香フェノール
 (ArOH) をアルカリ性条件、特定触媒の存在下で反応させ、下記エーテル中間体 (I
 V) を生成し、

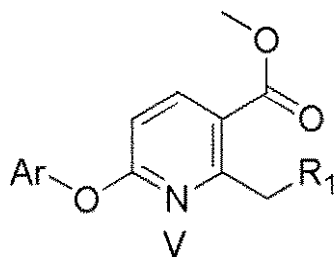
【化 2 0】



ステップ 2：ステップ 1 で得られたエーテル中間体 (I V) と R_1CH_2MgBr を用
 い

て触媒の存在下で塩素原子をアルキル基に置換させ、下記 2, 6-二置換ピリジン-3-ギ酸メチル中間体 (V) を生成し、

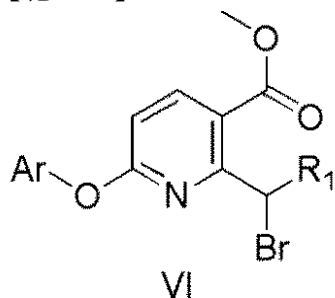
【化 2 1】



10

ステップ 3：ステップ 2 で得られた中間体 (V) の 2 位メチル又はメチレン基を臭素化して、臭化物中間体 (VI) を生成し、

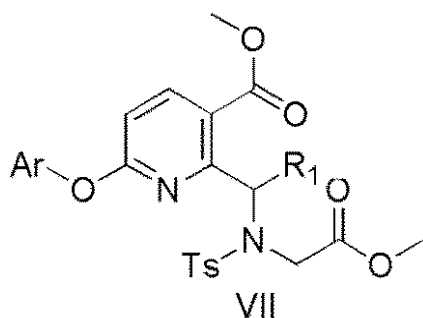
【化 2 2】



20

ステップ 4：ステップ 3 で得られた中間体 (VI) を N-トシルグリシンメチルエステルを用いて置換させ、p-トルエンスルホニル中間体 (VII) を生成し、

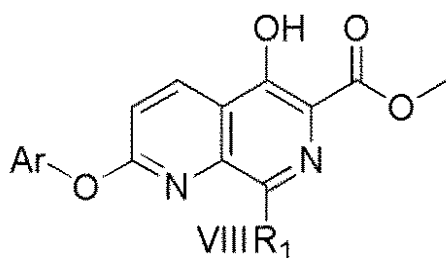
【化 2 3】



30

ステップ 5：ステップ 4 で得られた中間体 (VII) をアルカリ性条件下で環化させ、5-ヒドロキシ-1, 7-ナフチリジンギ酸メチル中間体 (VIII) を生成し、

【化 2 4】



40

ステップ 6：ステップ 5 で得られた中間体 (VIII) をグリシンと反応させて通式 (I) の化合物を生成し、

そのうち、R1、R2、R3 及び Ar は請求項 1 に記載の R1、R2、R3 及び Ar と同じである、製造方法。

【請求項 7】

50

前記ステップ1において、アルカリ性条件とは塩基としてトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンを加えることで実現され、触媒は1, 4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、N, N-テトラメチルエチレンジアミンであり、溶媒はN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドであり、

前記ステップ2において、触媒は1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリドであり、前記反応溶媒はテトラヒドロフラン、ジオキサンから選ばれ、反応温度は0℃～50℃であり、

前記ステップ3において、臭素化試薬としてN-ブロモスクシンイミド、ジブロモヒダントイン、臭化銅(I)、液体臭素を使用し、臭素化反応の開始剤はアゾビスイソニトリル、過酸化ベンゾイルから選択され、臭素化反応の溶媒はテトラクロロメタン、ジクロロメタン及びクロロホルムから選択され、

10

前記ステップ4において、塩基は炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウムから選択され、反応溶媒はN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドから選択され、反応温度は20℃～80℃であり、

前記ステップ5において、アルカリ性条件とは塩基としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシドを加えることで実現され、反応溶媒はN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフランから選択され、反応温度は0℃～40℃であり、好ましい反応時間は0.5時間～3時間であり、

20

前記ステップ6において、アルカリ性条件は塩基としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、ナトリウムt-ブトキシドを加えることで実現され、反応溶媒はメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノールから選択され、反応温度は80℃～140℃である、請求項6に記載の製造方法。

【請求項8】

医薬組成物であって、

治療有効量の請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項9】

30

HIFプロリルヒドロキシラーゼを阻害するための医薬品の製造における、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項10】

内因性EPOの生成を促進するための医薬品の製造における、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項11】

低酸素誘導因子αを安定させるための医薬品の製造における、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項12】

慢性疾患相関性貧血を治療するための医薬品の製造における、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

40

【請求項13】

前記慢性疾患相関性貧血がリウマチ性関節炎、リウマチ熱又は炎症性腸疾患である、請求項12に記載の使用。

【請求項14】

炎症性サイトカインの生成を促進するための医薬品の製造における、請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項15】

前記炎症性サイトカインが腫瘍壊死因子、インターロイキン、又はインターフェロンである、請求項14に記載の使用。

50

【請求項 1 6】

貧血対象に対して外部からエリスロポエチンを投与する際の抵抗性を改善する医薬品の製造における、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、

前記化合物の投与によって造血前駆細胞のエリスロポエチンに対する応答を改善する、使用。

【請求項 1 7】

鉄摂取、鉄輸送及び鉄利用率向上に必須な因子の生成を促進するための医薬品の製造における、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、

前記因子として赤芽細胞アミノレブリン酸シンターゼ、トランスフェリン、トランスフェリン受容体及びセルロプラスミンからなる群から選択される、使用。

【請求項 1 8】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、HIF プロリルヒドロキシラーゼを阻害する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 1 9】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、内因性 EPO の生成を促進する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 0】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、低酸素誘導因子 α を安定させるための方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 1】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、慢性疾患相関性貧血を治療するための方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 2】

前記慢性疾患相関性貧血がリウマチ性関節炎、リウマチ熱又は炎症性腸疾患である、請求項 2 1 に記載の方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 3】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、炎症性サイトカイン生成を促進する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 4】

前記炎症性サイトカインが腫瘍壊死因子、インターロイキン又はインターフェロンである、請求項 2 3 に記載の方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 5】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、

前記投与によって造血前駆細胞のエリスロポエチンに対する応答を改善する、貧血対象に対して外部からエリスロポエチンを投与する際の抵抗性を改善する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【請求項 2 6】

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、

前記投与によって鉄摂取、鉄輸送及び鉄利用率向上に必須な因子の生成を促進し、

前記因子として赤芽細胞アミノレブリン酸シンターゼ、トランスフェリン、トランスフェリン受容体及びセルロプラスミンからなる群から選択される、鉄摂取、鉄輸送及び鉄利

10

20

30

40

50

用率向上に必須な因子の生成を促進する方法（但し、ヒトに対する医療行為を除く）。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬品の分野に関する。具体的には、HIFプロリルヒドロキシラーゼに対して阻害作用を示す新規なアリーロキシ又はヘテロアリーロキシ置換の5-ヒドロキシ-1,7-ナフチリジン化合物、その製造方法及び医薬用途に関する。

【背景技術】

【0002】

低酸素誘導因子（hypoxia inducible factor, HIF）は、塩基性ヘリックスループヘリックス（basic helix-loop-helix, bHLH）及びPAS（Per/Arnt/Sim）を含む活性化転写因子であり、生物細胞内において一連の遺伝子調節を経て細胞の低酸素状態に適応するものである（Chowdhury, R., Hardy, A及びSchofield, C. J., 人体酸素感知装置及びその操作（The human oxygen sensing machinery and its manipulation）、Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 1308～1319頁；Kaelin, W. G., Jr., 及びRatcliffe, P. J., 後生動物による酸素センサー：HIFヒドロキシラーゼ経路における中心的役割（Oxygen sensing by metazoans: the central role of the HIF hydroxylase pathway）Mol. Cell, 2008, 30, 393～402頁；Schofield, C. J., 及びRatcliffe, P. J., HIFヒドロキシラーゼを利用する酸素センサー（Oxygen sensing by HIF hydroxylases）Nat. Rev. Mol. Cell. Biol., 2004, 5, 343～354頁）。

【0003】

1992年、Wangらがエリスロポエチン（erythropoietin, EPO）の研究を行った際に、細胞が低酸素状態になるとEPO生成を促進する活性化転写因子を発見し、後に該因子を低酸素誘導因子（以下、「HIF」とも略称する）と名づけた。HIFは、細胞の低酸素状態における適応性と生存率に極めて重要であり、細胞の酸素量が通常の20%から1%に低下した場合であっても、HIFの作用下では細胞が生き残ることが、後の研究により実証されている。

【0004】

HIFはHIF-a及びHIF-bの2つの単位で構成され、HIF-aは酸素依存性の分解ドメイン（oxygen-dependent degradation domain, ODDD）を含み、当該ドメインは細胞の酸素量に応答するために必須な構成単位である。HIF-aはHIF-bと安定なダイマーを形成することができ、当該ダイマーが細胞核内に移行して糖代謝関連酵素、GLUT-1、エリスロポエチン、及び血管内皮細胞増殖因子（VEGF）等といった重要な酵素又は酵素系の発現を促し、細胞が低酸素状態に適応できるようにする。HIF-bはアリール炭化水素受容体核内輸送体（aryl hydrocarbon nuclear translocator, ARNT）の一種であり、HIF-aと結合してヘテロダイマーを形成し、下流遺伝子の転写を促進する。

【0005】

現在、HIF-1a、HIF-2a、HIF-3aの3種類のHIF-aサブタイプが発見されている。HIF-1aは1995年にWangらによって同定されたHIF-aサブタイプであり、ヒト及びマウスの複数箇所で発現する。HIF-2aは1997年に単離、同定され、タンパク質配列がHIF-1aと48%の類似性を示すと共に、HIF-1aと類似した機能を果たし、肺、内皮細胞及び頸動脈のみに発現する。HIF-3aは最近になって新たに発見されたHIF-aサブタイプであり、当該サブタイプに関する研

究は未だに不十分である。

【0006】

細胞内におけるHIF-aの発現は酸素含有量の影響を受けないが、通常酸素量においても、細胞内におけるHIF-aの半減期は5分程度であり、安定に存在することができない。HIF-aは低酸素状態においてのみ安定に存在し、下流の転写因子を活性化する役割を果たすことができる。一方、酸素量が通常である細胞内において、HIF-aのODDD内における402位及び564位の2つのプロリン残基はプロリルヒドロキシラーゼによって4-ヒドロキシプロリンに酸化される。そのため、2つのプロリン残基は、HIF-aとHIF-bとによるダイマー形成を阻害すると同時に、pVHLタンパク質と結合して速やかに分解し、低酸素環境に抵抗する機能を失ってしまう。HIF-aの分解過程で重要な役割を果たすプロリルヒドロキシラーゼ(Prolyl hydroxylase、以下、「PHD」又は「EGLN」とも略称する)は、2-ケトグルタル酸(2-oxoglutarate, 2-OG)依存性の酸素添加酵素である。PHDは2-OGと二価鉄イオンとを補因子とし、1個の酸素原子をプロリン分子の4位に結合させてヒドロキシプロリンを形成し、同時に2-OGを1分子の二酸化炭素とコハク酸に変換する。2-OG類似体又は二価ニッケル、コバルト、マンガンイオンは、PHDによるHIF-aプロリン残基の酸化過程に拮抗してHIF-aの分解を抑制することができるため、HIF-aとHIF-bとのダイマー形成を促して下流の転写因子を活性化させ、結果として低酸素環境に抵抗する機能を果たすことができる。PHDは3種のサブタイプに分けられ、それぞれPHD1、PHD2及びPHD3である。更に、研究によりPHD1の抑制が骨格筋細胞の衰退の治療に有用であり、虚血状態において筋線維芽細胞を温存することにより炎症性腸疾患と大腸炎を治療することができ、並びに、心臓病及び腎臓病患者の心不全と虚血を治療できることが実証されている。一方、他の2種類のPHDサブタイプについては、その機能において区分があるかどうかは未だに不明である。

【0007】

HIFの1つの重要な役割は、生体内においてエリスロポエチン(EPO)の発現を促進することである。EPOは、糖タンパク質ホルモンであり、赤血球の増殖、分化、及び成熟を刺激することができる。EPOは、更に、骨髄の造血機能を刺激して赤血球数を適時且つ効果的に増加させ、血液の酸素運搬能を向上させることができ、同時に、生体の酸素に対する結合、輸送と供給能力を高めて低酸素状態を改善することができる。正常な生理状況において、EPOは主に腎臓組織で合成されて放出されるため、腎不全患者は体内で正常にEPOを合成できず、常に虚血症状に苦しめられる。EPOは、20世紀の80年代末にAmgen社によって初めて製品化され、その後に慢性腎不全、エイズ、癌及び化学療法に起因する貧血の治療に利用されるようになっていく。現在、EPOの製造と応用面において大きな進展を成し遂げているが、外因性EPOの供給応用は依然として幾つかの問題を抱えている。かかる問題として、例えば、1) EPOの使用費用が高いため、長期使用は患者に相当重い負担を強い、2) EPOは大分子量の糖タンパク質であるため生体利用度が低く、さらに生体内における半減期が短く、消化管内の酵素系によって分解されやすいといった特徴があり、EPO注射によって頻繁に投与せざるを得ず、患者自らが適宜に決めうる服用形態が制限され、患者に不便を感じさせ、3) 産業規模で合成したEPOは免疫原性の問題を回避できず、薬品使用に一定のリスクがある等が挙げられる。

【0008】

外因性大分子量のEPOは使用面において上述の多くの問題を抱えているため、低分子量のHIFプロリルヒドロキシラーゼ阻害剤の開発が急務である。したがって、外因性EPOを使用する代わりに、HIF-aの分解を抑制し、更に生体内における内因性EPOの生成を促進し、患者により多くの選択肢をもたらすことが期待されている。

【0009】

現在、Akebia社のAKB-6548、Fibrogen社のFG-4592の2種類のHIFプロリルヒドロキシラーゼが既に第II相試験段階に入っている(WO2012170377A1, US2010331374A1, US2010305097A1,

10

20

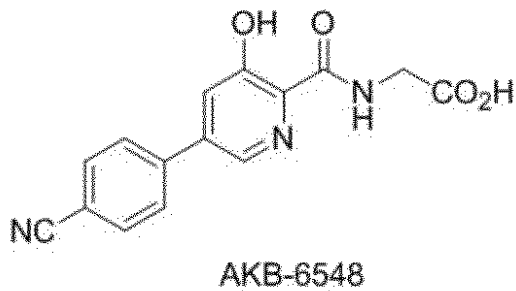
30

40

50

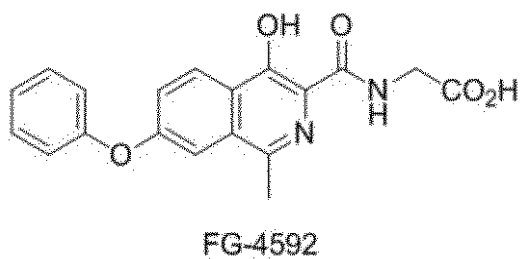
P & G U S 2 0 0 7 2 9 9 0 8 6 A 1, U S 2 0 0 4 2 5 4 2 1 5 A 1, U S 2 0 0 7 2 9 8 1 0 4 A 1, U S 2 0 0 9 0 8 2 3 5 7 A 1, U S 2 0 1 0 1 1 3 4 4 4 A 1, W O 2 0 1 3 1 3 4 6 6 0, W O 2 0 1 0 0 5 9 5 5 2 A 1)。

【化 1】



10

【化 2】



20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

したがって、本発明の1つの目的は、H I Fプロリルヒドロキシラーゼを阻害するアリーロキシ又はヘテロアリーロキシ置換の5-ヒドロキシ-1, 7-ナフチリジン化合物及びその塩を提供することである。

【0011】

本発明のもう1つの目的は、上記化合物の製造方法を提供することである。

30

【0012】

また、本発明のもう1つの目的は、上記化合物又はその塩を含んでなる医薬組成物を提供することである。

【0013】

更に、本発明のもう1つの目的は、上記化合物又はその塩の医薬品製造における用途を提供することである。

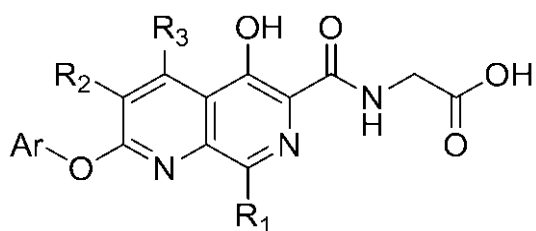
【課題を解決するための手段】

【0014】

本発明の目的は、以下の技術思想によって実現される。すなわち、下記化学式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩であって、

40

【化 3】



(I)

そのうち、R 2、R 3はそれぞれ独立した水素であり、R 1は水素又はC 1～C 3アル

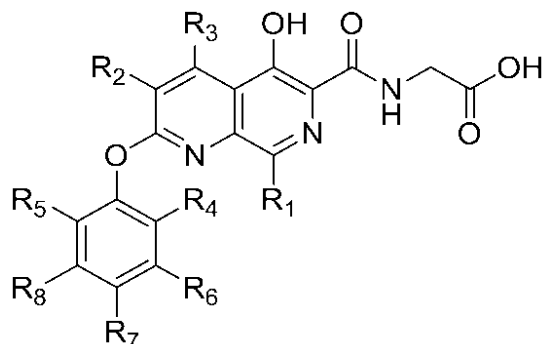
50

キルであり、Arはナフタレン環、ピリジン環、チオフェン環、フラン環及び置換ベンゼン環から選択される芳香環又はヘテロ芳香環である。

【0015】

Arが置換ベンゼン環である場合、本発明に係る化合物は下記化学式（II）で表される構造を有する。

【化4】



10

（II）

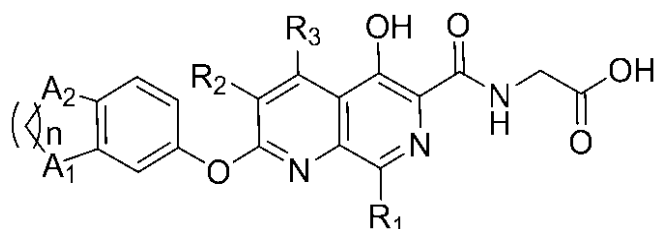
そのうち、R4、R5、R6、R7及びR8は、水素、C1～C7アルキル、C1～3アルコキシ、ハロゲンによって任意に置換されるC1～C3アルコキシ、ハロゲンによって任意に置換されるC1～C3アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ及びフェニルからなる群よりそれぞれ独立に選択される。

20

【0016】

また、上記化学式（II）中のR6、R7によって環を形成した場合、本発明の化合物は下記化学式（III）で表される構造を有する。

【化5】



30

（III）

そのうち、nは1、2、3又は4の整数であり、A1及びA2は、酸素、炭素及び窒素原子からなる群よりそれぞれ独立に選択される。

【0017】

更に、本発明は、上記化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明に係る化合物の薬学的に許容可能な塩を提供する。本発明に係る化合物の薬学的に許容可能な塩として、好ましくは、前記化合物と薬学的に許容可能な塩基が反応して生成した薬学的に許容可能な塩基付加塩である。前記薬学的に許容可能な塩基として水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、酸化カルシウム、ジエタノールアミン、リシン、エタノールアミン、ジエチルアミン、ピペラジン等が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0018】

本発明において、特に好ましい化合物は、下記表1に示される化合物である。

【0019】

【表 1】

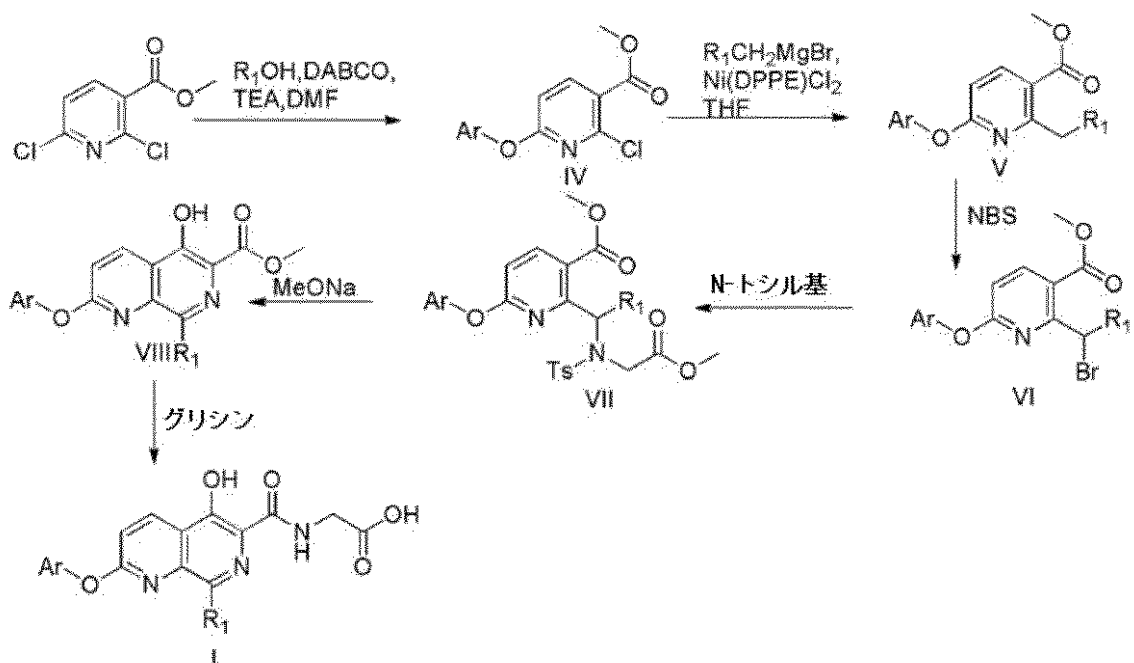
番号	化合物構造	番号	化合物構造
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

【0020】

本発明のもう1つの側面において、上記化学式（I）で表される化合物の製造方法を提供し、つまり、上記通式（I）で表される化合物は以下の反応経路を経て合成される。

【0021】

【化6】



【0022】

本発明によると、上記化学式（I）の化合物の製造方法は以下のステップを含む。

【0023】

ステップ1：2，6-ジクロロピリジン-3-ギ酸メチルと相応の置換芳香フェノール（ArOH）をアルカリ性条件、特定触媒の存在下で反応させ、エーテル中間体（IV）を生成する。

【0024】

ステップ2：ステップ1で得られたエーテル中間体（IV）と R_1CH_2MgBr を用いて触媒の存在下で塩素原子をアルキル基に置換させ、2，6-二置換ピリジン-3-ギ酸メチル中間体（V）を生成する。

【0025】

ステップ3：ステップ2で得られた中間体（V）の2位メチル又はメチレン基を臭素化し、臭化物中間体（VI）を生成する。

【0026】

ステップ4：ステップ3で得られた中間体（VI）をN-トシルグリシンメチルエステルを用いて置換させ、p-トルエンスルホニル中間体（VII）を生成する。

【0027】

ステップ5：ステップ4で得られた中間体（VII）に対して、アルカリ性条件下でピリジン2位のメチル又はメチレン基を脱プロトン化させて炭素陰イオンを形成し、そして、炭素陰イオンを分子内におけるピリジン環上のカルボメトキシ基に接触させてケトンを形成し、並びに、アルカリ性条件下で速やかにp-トルエンスルホニル基を除去することで5-ヒドロキシ-1，7-ナフチリジンギ酸メチル中間体（VIII）を生成する。

【0028】

ステップ6：ステップ5で得られた中間体（VIII）をグリシンと反応させて化学式（I）の化合物を生成する。

【0029】

上記ステップ1において、2，6-ジクロロピリジン-3-ギ酸メチルと相応の置換芳香フェノールをアルカリ性条件、特定触媒の存在下で反応させ、エーテル中間体（IV）を生成する。このとき、好ましい塩基はトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンであり、好ましい触媒は1，4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン（「トリエチレンジアミン」とも称する）、N，N-テトラメチルエチレンジアミンであり、好ましい溶媒はN，N-ジメチルホルムアミド、N，N-ジメチルアセトアミドである。

【0030】

上記ステップ2において、ステップ1で得られた中間体（IV）とグリニャール試薬 R_1CH_2MgBr を用いて特定触媒の存在下で塩素原子をアルキル基に置換させ、2，6-二置換ピリジン-3-ギ酸メチル中間体（V）を生成する。このとき、好ましい触媒は1，2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド（以下、「Ni(DPPE)Cl₂」とも略称する）であり、好ましい反応溶媒としてテトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、好ましい反応温度は0℃～50℃である。

【0031】

上記ステップ3において、ステップ2で得られた中間体（V）のピリジン2位のメチル又はメチレン基をラジカル反応によって臭素化する。このとき、臭素化試薬としてN-ブロモスクシンイミド、ジブロモヒダントイン、臭化銅（I）、液体臭素などが好ましく、臭素化反応の開始剤としてアゾビスイソニトリル（例えば、アゾビスイソブチロニトリル）、過酸化ベンゾイル等が好ましく、臭素化反応の溶媒としてテトラクロロメタン、ジクロロメタン及びクロロホルムが好ましい。反応は還流しながら行い、臭化物中間体（VI）を生成する。

【0032】

上記ステップ4において、ステップ3で得られた中間体（VI）を塩基の触媒作用下でN-トシルグリシンメチルエステルで置換し、p-トルエンスルホニル中間体（VII）を生成する。このとき、好ましい塩基として炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム

10

20

30

40

50

が挙げられ、好ましい反応溶媒としてN，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等が挙げられ、好ましい反応温度は20℃～80℃である。

【0033】

上記ステップ5において、p－トルエンスルホニル中間体(VII)をアルカリ性の条件下で分子内環化させ、同時にp－トルエンスルホニル基を除去して5－ヒドロキシ－1，7－ナフチリジンギ酸メチル中間体(VIII)を生成する。このとき、好ましい塩基としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt－ブトキシド、ナトリウムt－ブトキシドが挙げられ、好ましい反応溶媒としてN，N－ジメチルホルムアミド、N－メチルピロリドン、N，N－ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等が挙げられ、好ましい反応温度は0℃～40℃であり、好ましい反応時間は0.5時間～3時間である。

10

【0034】

上記ステップ6において、5－ヒドロキシ－1，7－ナフチリジンギ酸メチル中間体(VIII)を密閉状態、アルカリ性条件下で加熱してグリシンと反応させ、ギ酸メチルを直接にホルミルアミノアセトキシ基に置き換えて5－ヒドロキシ－1，7－ナフチリジン目的産物(I)を生成する。このとき、好ましい塩基としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt－ブトキシド、ナトリウムt－ブトキシド等が挙げられ、好ましい反応溶媒としてメタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等が挙げられ、好ましい反応温度は80℃～140℃である。

20

【0035】

本発明のもう1つの側面において、治療有効量で上記化学式(I)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0036】

また、1つの実施形態において、本発明は、治療有効量で上記化学式(II)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。

【0037】

また、もう1つの実施形態において、本発明は治療有効量で上記化学式(III)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含んでなる医薬組成物を提供する。

30

【0038】

本発明は、更に化学式(I)、(II)、(III)で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩のHIFプロリルヒドロキシラーゼを阻害するための医薬品、並びに、前記化合物の内因性EPO生成を促進するための医薬品の製造における用途を提供する。また、本発明は、化学式(I)、(II)、(III)で表される本発明の化合物の低酸素誘導因子αを安定させるための医薬品、化学式(I)、(II)、(III)で表される本発明の化合物の慢性疾患相関性貧血を治療するための医薬品の製造における用途を提供し、そのうち、前記慢性疾患相関性貧血とはリウマチリウマチ性関節炎、リウマチ熱又は炎症性腸疾患を指す。また、本発明は、化学式(I)、(II)、(III)で表される本発明の化合物の炎症性サイトカイン生成を促進するための医薬品の製造における用途を提供し、そのうち、前記炎症性サイトカインとは腫瘍壊死因子、インターロイキン又はインターフェロンを指すものである。また、本発明は、化学式(I)、(II)、(III)で表される本発明の化合物の貧血対象に対して外部からエリスロポエチンを投与する際の抵抗性を改善する医薬品の製造における用途を提供し、そのうち、前記化合物の投与によって造血前駆細胞の前記エリスロポエチンに対する応答を改善することができ、また、化学式(I)、(II)、(III)で表される本発明の化合物の鉄摂取、鉄輸送及び鉄利用率向上に必須な因子の生成を促進するための医薬品の製造における用途を提供し、そのうち、前記因子として赤芽細胞アミノレブリン酸シンターゼ、トランスフェリン、トランスフェリン受容体、及びセルロプラスミンが挙げられる。

40

50

【0039】

本発明は、更に化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することによりHIFプロリルヒドロキシラーゼを阻害する方法、化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与して内因性EPOの生成を促進する方法、化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することにより低酸素誘導因子 α を安定させる方法、及び化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与して慢性疾患相関性貧血を治療する方法を提供し、そのうち前記慢性疾患相関性貧血とはリウマチ性関節炎、リウマチ熱又は炎症性腸疾患を指すものである。

10

【0040】

本発明は、更に化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することにより炎症性サイトカイン生成を促進する方法を提供し、そのうち、前記炎症性サイトカインとは腫瘍壊死因子、インターロイキン又はインターフェロンを指すものである。

【0041】

本発明のもう1つの側面において、化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、貧血対象に対して外部からエリスロポエチンを投与する際の抵抗性を改善する方法を提供し、そのうち前記化合物の投与によって造血前駆細胞の前記エリスロポエチンに対する応答を改善することができる。本発明は、更に化学式（I）、（II）、（III）で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することにより鉄摂取、鉄輸送及び鉄利用率向上に必須な因子の生成を促進する方法を提供し、そのうち、前記因子として赤芽細胞アミノレブリン酸シンターゼ、トランスフェリン、トランスフェリン受容体及びセルロプラスミンが挙げられる。

20

【発明を実施するための形態】

【0042】

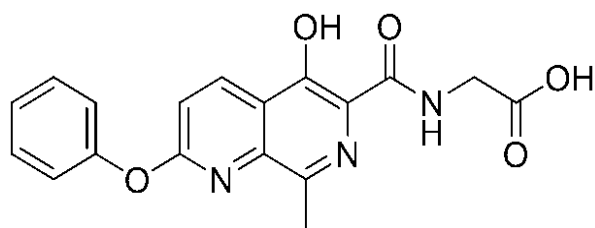
以下、実施例を挙げて本発明を詳述する。以下の実施例は本発明を例示したに過ぎず、本発明の範囲を制限するものでなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲で種々の変更を加えることが可能である。

30

【0043】

実施例1：2-（5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の合成

【化7】



40

ステップ1：2-クロロ-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

250 mLのナス型フラスコに、順に2,6-ジクロロニコチン酸メチル8.80 g (42.72 mmol)とフェノール4.02 g (42.72 mmol)と、N,N-ジメチルホルムアミド45 mLとを入れて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン7.80 mL (55.54 mmol)を滴下し、更にトリエチレンジアミン720 mg (6.41 mmol)を加え、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4時間～5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝6：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL (21.36 mmol)、イソプロパノール25 mL、及び氷水15 mLを加えて溶液が

50

濁った状態から透明になるようにし、室温で0.5時間攪拌した。そして、40 mLの水をゆっくり滴下した後、大量の白色固形物が析出するまで室温で更に2時間攪拌した。減圧濾過し、残渣をイソプロパノール：水＝1：1の混合溶液で洗浄し、50℃で8時間かけて真空乾燥して2-クロロ-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの固形物7.20 gを得た。

【0044】

ステップ2：2-エチル-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

100 mL三口フラスコで脱水処理を行い、アルゴンガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル1.32 g (5 mmol)、Ni(DPPE)Cl₂ 16 mg (0.03 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン5 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらEtMgBr濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液11 mL (11 mmol)を0.5時間の間隔で2回に分けてゆっくり滴下した後、室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×2回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-エチル-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの淡黄色油状物1.19 gを得た。

【0045】

ステップ3：2-(1-ブロモエチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に2-エチル-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル3.20 g (12.45 mmol)、N-ブロモスクシンイミド3.53 g (19.83 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル3.25 g (19.83 mmol)、及びテトラクロロメタン20 mLを入れて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0046】

ステップ4：2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル4.08 g (12.14 mmol)、N-トリグリシンメチルエステル2.94 g (12.14 mmol)、炭酸カリウム3.35 g (24.28 mmol)、ヨウ化ナトリウム0.18 g (1.22 mmol)及びN,N-ジメチルホルムアミド20 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの黄色固形物3.26 gを得た。

【0047】

ステップ5：5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ギ酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル500 mg (1 mmol)、及びジメチルスルホキシド5 mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.5 mLを滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH 4に調整し、ジクロロメタンと水を加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出した（50 mL×2回）した。有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて体積比でジクロロメタン：酢酸エチル=80：1の混合液で溶出し、溶媒を留去して5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ギ酸メチルの白色固形物200 mgを得た。

10

【0048】

ステップ6：2-(5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の製造。

50 mLの密閉反応管に、順に5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ギ酸メチル200 mg (0.65 mmol)、グリシン146 mg (1.95 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.5 mL及びメタノール5 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH 4に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を順に大量の水、そして少量のメタノールで洗い流し、真空乾燥して2-(5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の黄色固形物125 mgを得た。

20

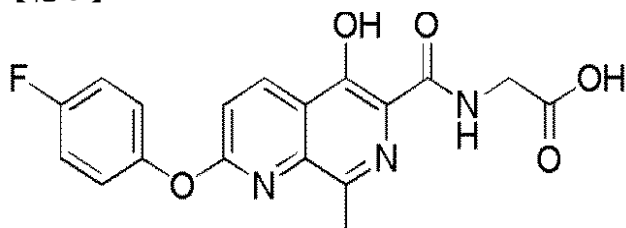
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 13.28 (s, 1H)、12.85 (s, 1H)、9.12 (t, $J=6.4$ Hz, 1H)、8.63 (d, $J=8.9$ Hz, 1H)、7.57-7.46 (m, 3H)、7.41-7.28 (m, 3H)、4.05 (d, $J=6.4$ Hz, 2H)、2.53 (s, 3H)。

30

【0049】

実施例2：(2-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸)の合成

【化8】



40

ステップ1：2-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

250 mLのナス型フラスコに、順に2, 6-ジクロロニコチン酸メチル(2.06 g, 10 mmol)、4-フルオロフェノール(1.12 g, 10 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド12 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン(1.80 mL, 13 mmol)を滴下した後、更にトリエチレンジアミン(168 mg, 1.50 mmol)を加え、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4~5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル=6：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL、イソプロパノール25 mL及び氷水15 mLを加えて溶液が濁った状態から透明にな

50

るようにし、室温で更に0.5時間攪拌した。そして、水40mLをゆっくり滴下した後、大量の白色固形物が析出するまで室温で2時間攪拌した。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1:1の混合溶液で洗浄し、更に50℃、8時間かけて真空乾燥して2-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を2.07g、収率73.67%で得た。

【0050】

ステップ2: 2-エチル-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造
100mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチル1.90g (6.75mmol)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド21mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.04mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン13mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1Mのテトラヒドロフラン14mL (14mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水を加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-エチル-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を1.45g、収率77.98%で得た。

【0051】

ステップ3: 2-(1-ブロモエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100mLのナス型フラスコに、順に2-エチル-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチル(1.45g, 5.27mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.03g, 5.80mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(0.95g, 5.80mmol)、及びテトラクロロメタン15mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0052】

ステップ4: 6-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

100mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-(4-フルオロフェノキシ)ニコチン酸メチル(1.65g, 4.66mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(1.13g, 4.66mmol)、炭酸カリウム(1.29g, 9.32mmol)、ヨウ化ナトリウム(71mg, 0.47mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド6mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=2:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水を加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(4-フルオロフェノキシ)-2-(1-(N

ー（２－メトキシ－２－オキソエチル）－４－メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を１．７９ｇ、収率７４．４３％で得た。

【００５３】

ステップ５：２－（４－フルオロフェノキシ）－５－ヒドロキシ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－カルボン酸メチルの製造

５０ｍＬのフラスコに、６－（４－フルオロフェノキシ）－２－（１－（Ｎ－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－４－メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチル（１．７９ｇ、３．４７ｍｍｏｌ）、及びジメチルスルホキシド１０ｍＬを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度５Ｍのメタノール溶液０．８ｍＬ（４ｍｍｏｌ）を滴下して０．５時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン＝１：２０）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をｐＨ４に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（５０ｍＬ×２回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が８０：１である混合液で溶出し、溶媒を留去して２－（４－フルオロフェノキシ）－５－ヒドロキシ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－カルボン酸メチルの白色固形物を７４０ｍｇ、収率７６５．０４％で得た。

【００５４】

ステップ６：２－（２－（４－フルオロフェノキシ）－５－ヒドロキシ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－ホルミルアミノ）酢酸の製造

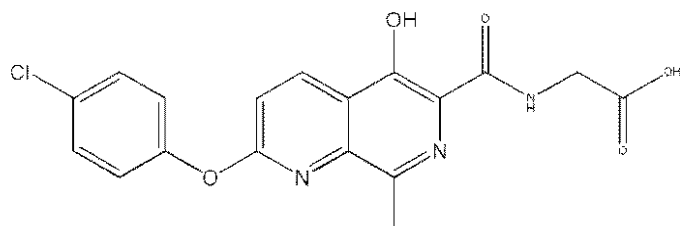
５０ｍＬの密閉反応管に、順に２－（４－フルオロフェノキシ）－５－ヒドロキシ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－カルボン酸メチル（３２８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、グリシン（２２５ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、ナトリウムメトキシド濃度５Ｍのメタノール溶液０．６ｍＬ（３ｍｍｏｌ）、及びメタノール８ｍＬを加え、１２０℃、密閉状態で攪拌しながら２０時間反応させた。ＬＣＭＳを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として反応液をｐＨ４に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、希塩酸を用いて固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗い流し、真空乾燥して２－（２－（４－フルオロフェノキシ）－５－ヒドロキシ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－ホルミルアミノ）酢酸の黄色固形物を１００ｍｇ、収率２７％で得た。

¹H-NMR（４００MHz、ジメチルスルホキシド-d₆）δ １３．２７（s、１H）、９．１３（d、J＝６．６Hz、１H）、８．６４（d、J＝８．９Hz、１H）、７．５５（d、J＝８．９Hz、１H）、７．４６－７．２８（m、４H）、４．０４（d、J＝６．６Hz、２H）、２．５３（s、３H）。

【００５５】

実施例３：（２－（２－（４－クロロフェノキシ）－５－ヒドロキシ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－ホルミルアミノ）酢酸）の合成

【化９】



ステップ１：２－クロロ－６－（４－クロロフェノキシ）ニコチン酸メチルの製造

２５０ｍＬのナス型フラスコに、順に２，６－ジクロロニコチン酸メチル（２．０６ｇ、１０ｍｍｏｌ）、４－クロロフェノール（１．５７ｇ、１０ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド１２ｍＬを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン（１

10

20

30

40

50

． 80 mL, 13 mmol) を滴下し、更にトリエチレンジアミン (168 mg, 1.5 mmol) を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら 4～5 時間反応させ、薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテルと酢酸エチルが 6:1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認した。後処理として、順に HOAc 1.30 mL、イソプロパノール 25 mL 及び氷水 15 mL を加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で更に 0.5 時間攪拌した。そして、40 mL の水をゆっくり滴下し、大量の白色固形物を析出するまで室温で 2 時間攪拌した。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが 1:1 の混合溶液で洗浄し、50℃、8 時間かけて真空乾燥して 2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を 2.36 g、収率 79.19% で得た。

10

【0056】

ステップ 2: 6-(4-クロロフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの製造
100 mL の三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に 2-クロロ-6-(4-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチル 2 g (6.71 mmol)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド 21 mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.04 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン 13 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度 1 M のテトラヒドロフラン溶液 14 mL (14 mmol) を 0.5 時間の間隔で 2 回分けてゆっくり滴下した後、室温で攪拌しながら 0.5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10% のクエン酸水溶液 13 mL を加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し (50 mL × 2 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が 30:1 である混合液で溶出し、溶媒を留去して 6-(4-クロロフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を 1.67 g、収率 85.22% で得た。

20

【0057】

ステップ 3: 2-(1-ブロモエチル)-6-(4-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造
100 mL のナス型フラスコに、順に 6-(4-クロロフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチル (1.67 g, 5.72 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (1.12 g, 6.29 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (1.03 g, 6.29 mmol)、及びテトラクロロメタン 15 mL を加えて溶かし、還流攪拌しながら 2 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1) を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し (50 mL × 3 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が 30:1 である混合液で溶出し、溶媒を留去して 2-(1-ブロモエチル)-6-(4-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

30

40

【0058】

ステップ 4: 6-(4-クロロフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造
100 mL のナス型フラスコに、順にステップ 3 で得られた 2-(1-ブロモエチル)-6-(4-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチル (1.91 g, 5.15 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル (1.25 g, 5.15 mmol)、炭酸カリウム (1.42 g, 10.30 mmol)、ヨウ化ナトリウム (78 mg, 0.52 mmol)、及び N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL を加えて溶かし、50℃で攪拌しながら 10 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル:酢酸エチル=2:1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水を加えてよく振り混

50

ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-（4-クロロフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を1.20 g、収率43.73%で得た。

【0059】

ステップ5：2-（4-クロロフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、6-（4-クロロフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチル1.20 g（2.25 mmol）、及びジメチルスルホキシド10 mLを加えて溶かし、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.9 mL（4.5 mmol）滴下して攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH 4に調整した。ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜ、そしてジクロロメタンで抽出した（50 mL×2回）。有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（4-クロロフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を530 mg、収率71.77%で得た。

【0060】

ステップ6：2-（2-（4-クロロフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の製造

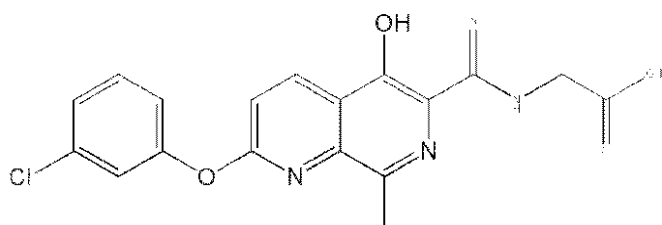
50 mLの密閉反応管に、順に2-（4-クロロフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル（350 mg, 1.02 mmol）、グリシン（225 mg, 3.06 mmol）、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.6 mL（3 mmol）、及びメタノール6 mLを加えた。120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させ、LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認した。後処理として溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるまで希塩酸を用いて反応液をpH 4に調整し、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-（2-（4-クロロフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の黄色固形物を50 mg、収率12.11%で得た。

¹H-NMR（400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆）δ 13.29（s, 1H）、9.12（t, J=6.2 Hz, 1H）、8.66（d, J=8.9 Hz, 1H）、7.60-7.58（m, 3H）、7.47-7.39（m, 2H）、4.04（d, J=6.2 Hz, 2H）、2.54（s, 3H）。

【0061】

実施例4：2-（2-（3-クロロフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の合成

【化10】



10

20

30

40

50

ステップ1：2-クロロ-6-(3-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

250 mLのナス型フラスコに、順に2, 6-ジクロロニコチン酸メチル(2.06 g, 10 mmol)、3-クロロフェノール(1.28 g, 10 mmol)、及びN, N-ジメチルホルムアミド12 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン(1.8 mL, 13 mmol)を滴下し、更にトリエチレンジアミン(168 mg, 1.5 mmol)を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4~5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=6：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL、イソプロパノール25 mL及び氷水15 mLを加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で更に0.5時間攪拌した。そして、水40 mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1：1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間かけて真空乾燥して2-クロロ-6-(3-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を1.77 g、収率59.40%で得た。

10

【0062】

ステップ2：6-(3-クロロフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの製造

100 mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-(3-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチル1.77 g(5.94 mmol)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド16 mg(Ni(DPPE)Cl₂, 0.03 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン10 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液12 mL(12 mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下した後、更に室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水を加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(3-クロロフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を1.51 g、収率87.06%で得た。

20

30

【0063】

ステップ3：2-(1-ブロモエチル)-6-(3-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に6-(3-クロロフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチル(1.51 g, 5.17 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.01 g, 5.69 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(0.94 g, 5.69 mmol)、及びテトラクロロメタン15 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-(3-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

40

【0064】

ステップ4：6-(3-クロロフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-(3-クロロフェノキシ)ニコチン酸メチル(1.54 g, 4.15 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(1.00 g, 4.15 mmol)、炭酸カリウム(

50

1.15 g, 8.30 mmol)、ヨウ化ナトリウム (63 mg, 0.42 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド10 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=2：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し (50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(3-クロロフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を0.52 g、収率23.50%で得た。

10

【0065】

ステップ5：2-(3-クロロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、6-(3-クロロフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキシエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチル (520 mg, 0.98 mmol)、及びジメチルスルホキシド10 mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.4 mL (2 mmol)を滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整した。ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し (50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(3-クロロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を250 mg、収率78.12%で得た。

20

【0066】

ステップ6：2-(2-(3-クロロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の製造

50 mLの密閉反応管に、順に2-(3-クロロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル (180 mg, 0.55 mmol)、グリシン (124 mg, 1.65 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液 (0.4 mL, 2 mmol)、及びメタノール6 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させ、LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認した。後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-(2-(3-クロロフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の黄色固形物を30 mg、収率14.13%で得た。

30

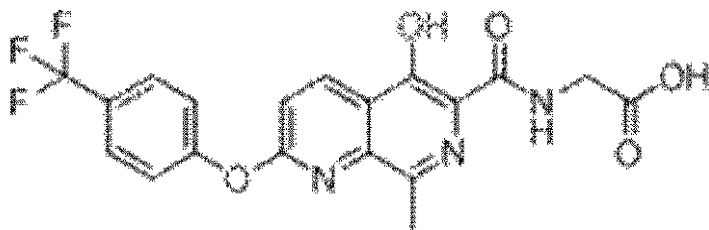
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 13.30 (s, 1H)、12.83 (s, 1H)、9.14 (t, $J=6.2$ Hz, 1H)、8.66 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.61-7.50 (m, 3H)、7.41-7.35 (m, 2H)、4.05 (d, $J=6.2$ Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)。

40

【0067】

実施例5：(2-(5-ヒドロキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸)の合成

【化 1 1】



ステップ1：2-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

250 mL のナス型フラスコに、順に2, 6-ジクロロニコチン酸メチル (2.06 g, 10 mmol)、4-(トリフルオロメチル)フェノール (1.62 g, 10 mmol)、及びN, N-ジメチルホルムアミド12 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン (1.8 mL, 13 mmol)を滴下し、更にトリエチレンジアミン (168 mg, 1.50 mmol)を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4~5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=6:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL、イソプロパノール25 mL及び氷水15 mLを加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で0.5時間攪拌した。そして、水40 mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1:1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間真空乾燥して2-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を1.75 g、52.87%で得た。

【0068】

ステップ2：2-エチル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチル1.75 g (5.29 mmol)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド16 mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.03 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン10 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液11 mL (11 mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、更に室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し (50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-エチル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を1.43 g、収率83.22%で得た。

【0069】

ステップ3：2-(1-ブロモエチル)-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に2-エチル-6-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)ニコチン酸メチル (1.43 g, 4.40 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (862 mg, 4.84 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (794 mg, 4.84 mmol)、及びテトラクロロメタン15 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7:1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えて

よく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（1-ブロモエチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0070】

ステップ4：2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-（1-ブロモエチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ニコチン酸メチル（1.42 g, 3.51 mmol）、N-トシルグリシンメチルエステル（850 mg, 3.51 mmol）、炭酸カリウム（970 mg, 7.02 mmol）、ヨウ化ナトリウム（53 mg, 0.35 mmol）、及びN,N-ジメチルホルムアミド10 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル=2：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を1.08 g、収率54.29%で得た。

【0071】

ステップ5：5-ヒドロキシ-8-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）-6-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）ニコチン酸メチル（310 mg, 0.55 mmol）、及びジメチルスルホキシド5 mLを加えて溶かし、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液（0.3 mL, 1.5 mmol）を滴下して攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整した。そして、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×2回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して5-ヒドロキシ-8-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を130 mg、収率62.79%で得た。

【0072】

ステップ6：2-（5-ヒドロキシ-8-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の製造

50 mLの密閉反応管に、順に5-ヒドロキシ-8-メチル-2-（4-（トリフルオロメチル）フェノキシ）-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル（130 mg, 0.36 mmol）、グリシン（81 mg, 1.08 mmol）、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液（0.2 mL, 1 mmol）、及びメタノール5 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整して溶液

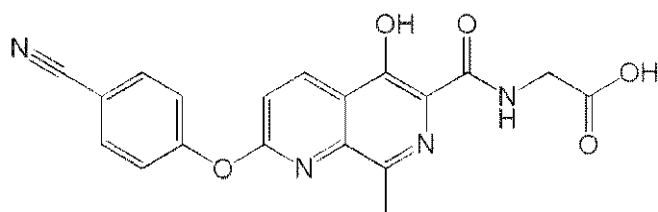
が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-(5-ヒドロキシ-8-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェノキシ)-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の黄色固形物を32mg、収率22.10%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 13.31 (s, 1H)、12.84 (s, 1H)、9.15 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H)、8.69 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H)、7.94-7.85 (m, 2H)、7.68-7.59 (m, 3H)、4.05 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 2H)、2.54 (s, 3H)。

【0073】

実施例6：(2-(2-(4-シアノフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸)の合成

【化12】



ステップ1：2-クロロ-6-(4-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

250mLのナス型フラスコに、順に2,6-ジクロロニコチン酸メチル(2.06g, 10mmol)、4-ヒドロキシベンズニトリル(1.20g, 10mmol)、及びN, N-ジメチルホルムアミド12mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン1.80mL(13mmol)を滴下し、更にトリエチレンジアミン(168mg, 1.50mmol)を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4~5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=6：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30mL、イソプロパノール25mL、及び水15mLを加え、溶液が濁った状態から透明になるまで室温で0.5時間攪拌した。そして、水40mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1：1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間かけて真空乾燥して2-クロロ-6-(4-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を1.94g、収率67.36%で得た。

【0074】

ステップ2：6-(4-シアノフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの製造

100mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-(4-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチル1.94g(6.74mmol)、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド16mg(Ni(DPPE)Cl₂, 0.03mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン15mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1Mのテトラヒドロフラン溶液7mL(7mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、更に室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(4-シアノフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を1.23g、収率64.75%で得た。

【0075】

ステップ3：2-（1-ブロモエチル）-6-（4-シアノフェノキシ）ニコチン酸メチルの製造

100 mL のナス型フラスコに、順に6-（4-シアノフェノキシ）-2-エチルニコチン酸メチル（1.23 g, 4.36 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（0.85 g, 4.80 mmol）、アゾビスイソブチロニトリル（0.79 g, 4.80 mmol）及びテトラクロロメタン15 mLを加えて溶かし、還流撹拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（1-ブロモエチル）-6-（4-シアノフェノキシ）ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

10

【0076】

ステップ4：6-（4-シアノフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチルの製造

100 mL のナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-（1-ブロモエチル）-6-（4-シアノフェノキシ）ニコチン酸メチル（1.30 g, 3.60 mmol）、N-トシルグリシンメチルエステル（871 mg, 3.60 mmol）、炭酸カリウム（994 mg, 7.20 mmol）、ヨウ化ナトリウム（54 mg, 0.36 mmol）及びN,N-ジメチルホルムアミド15 mLを加えて溶かし、50℃で撹拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝2：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水を加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-（4-シアノフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を0.89 g、収率47.26%で得た。

20

30

【0077】

ステップ5：2-（4-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mL のフラスコに、6-（4-シアノフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキソエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチル（890 mg, 1.70 mmol）及びジメチルスルホキシド8 mLを加えて溶かし、撹拌しながらナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.7 mL（3.5 mmol）を滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン＝1：20）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×2回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（4-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を370 mg、収率57.52%で得た。

40

【0078】

ステップ6：2-（2-（4-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の製造

50 mL の密閉反応管に、順に2-（4-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-

50

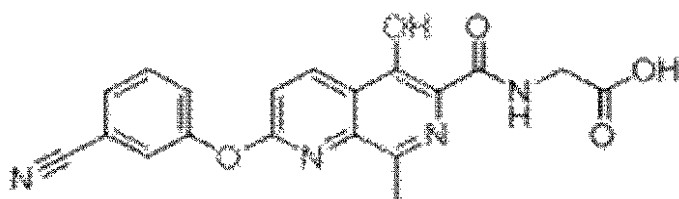
メチル-1, 7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル (110 mg, 0.33 mmol)、グリシン (75 mg, 1 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度 5 M のメタノール溶液 0.2 mL (1 mmol)、及びメタノール 5 mL を加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら 20 時間反応させた。LCMS を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液を pH 4 に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して 2-(2-(4-シアノフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ) 酢酸の黄色固形物を 30 mg、収率 24.17% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 13.31 (s, 1H)、9.14 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、8.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、8.05-7.97 (m, 2H)、7.67-7.59 (m, 3H)、4.04 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、2.54 (s, 3H)。

【0079】

実施例 7: 2-(2-(3-シアノフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ) 酢酸の合成

【化 13】



ステップ 1: 2-クロロ-6-(3-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

250 mL のナス型フラスコに、順に 2, 6-ジクロロニコチン酸メチル (3.09 g, 15 mmol)、3-ヒドロキシベンズニトリル (1.79 g, 15 mmol)、及び N, N-ジメチルホルムアミド 18 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン 2.7 mL (6.5 mmol) を滴下し、更にトリエチレンジアミン (252 mg, 0.75 mmol) を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら 4~5 時間反応させ、薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル: 酢酸エチル = 6:1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認した。後処理として順に H₂O 1.30 mL、イソプロパノール 25 mL、氷水 15 mL を加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で 0.5 時間攪拌した。そして、水 40 mL をゆっくり滴下して室温で更に 2 時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが 1:1 の混合溶液で洗浄し、50℃、8 時間かけて真空乾燥して 2-クロロ-6-(3-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を 3.51 g、収率 81.25% で得た。

【0080】

ステップ 2: 6-(3-シアノフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの製造

100 mL の三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に加 2-クロロ-6-(3-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチル 3.51 g (12.16 mmol)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド 33 mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.06 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン 20 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度 1 M のテトラヒドロフラン溶液 25 mL (25 mmol) を 0.5 時間の間隔で 2 回分けてゆっくり滴下し、室温で攪拌しながら反応 0.5 時間、薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル: 酢酸エチル = 7:1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認した。13 mL の 10% のクエン酸水溶液反応を停止させ、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し (50 mL × 2 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせた後、シリカゲルカラムクロマト

グラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(3-シアノフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を3.40 g、収率98.93%で得た。

【0081】

ステップ3: 2-(1-ブロモエチル)-6-(3-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に6-(3-シアノフェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチル(3.40 g, 12.06 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(2.36 g, 13.27 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(2.18 g, 13.27 mmol)、及びテトラクロロメタン20 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-(3-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0082】

ステップ4: 6-(3-シアノフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-(3-シアノフェノキシ)ニコチン酸メチル(4.34 g, 12 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(2.90 g, 12 mmol)、炭酸カリウム(3.31 g, 24 mmol)、ヨウ化ナトリウム(180 mg, 1.2 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド20 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=2:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(3-シアノフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を3.05 g、収率48.51%で得た。

【0083】

ステップ5: 2-(3-シアノフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、6-(3-シアノフェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチル(3.05 g, 5.83 mmol)、及びジメチルスルホキシド15 mLを加えて溶かし、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液2.4 mL(12 mmol)を滴下して攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で酢酸エチル:ジクロロメタン=1:20)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(3-シアノフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を1.80 g、収率92.14%で得た。

【0084】

ステップ6：2-（2-（3-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の製造

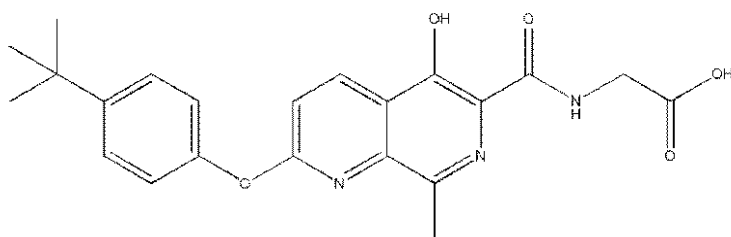
50 mLの密閉反応管に、順に2-（3-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル（250 mg，0.75 mmol）、グリシン（124 mg，2.25 mmol）、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.5 mL（2.25 mmol）、及びメタノール5 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-（2-（3-シアノフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の黄色固形物を90 mg、収率31.90%で得た。

¹H-NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-d₆）δ 13.31（s，1H）、12.85（s，1H）、9.14（t，J=6.2 Hz，1H）、8.68（d，J=8.9 Hz，1H）、8.02-7.97（m，1H）、7.86-7.66（m，3H）、7.62（d，J=8.9 Hz，1H）、4.04（d，J=6.2 Hz，2H）、2.52（s，3H）。

【0085】

実施例8：2-（2-（4-（*t*-ブチル）フェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の合成

【化14】



ステップ1：6-（4-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-クロロニコチン酸メチルの製造

250 mLのナス型フラスコに、順に2，6-ジクロロニコチン酸メチル（2.06 g，10 mmol）、4-（*t*-ブチル）フェノール（1.50 g，10 mmol）、及びN，N-ジメチルホルムアミド12 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン1.80 mL（13 mmol）を滴下し、更にトリエチレンジアミン（168 mg，1.50 mmol）を加えた後、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4～5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル=6：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL、イソプロパノール25 mL、及び氷水15 mLを加え、溶液が濁った状態から透明になるまで室温で0.5時間攪拌した。そして、水40 mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1：1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間かけて真空乾燥して6-（4-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-クロロニコチン酸メチルの固形物を2.60 g、収率81.50%で得た。

【0086】

ステップ2：6-（4-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-エチルニコチン酸メチルの製造

100 mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に6-（4-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-クロロニコチン酸メチル2.60 g（8.13 mmol）、1，2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタンニッケルクロリド22 mg（Ni（DPP

E) Cl_2 , 0.04 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン15 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液17 mL (17 mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、更に室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水を加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を2.19 g、収率85.85%で得た。

10

【0087】

ステップ3: 2-(1-ブロモエチル)-6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)-2-エチルニコチン酸メチル(2.19 g, 6.99 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.37 g, 7.69 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(1.26 g, 7.69 mmol)、及びテトラクロロメタン15 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7:1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

20

【0088】

ステップ4: 6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

30

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)ニコチン酸メチル(2.48 g, 6.32 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(1.53 g, 6.32 mmol)、炭酸カリウム(1.75 g, 12.64 mmol)、ヨウ化ナトリウム(95 mg, 0.63 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド15 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル=2:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水を加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を0.93 g、収率26.49%で得た。

40

【0089】

ステップ5: 2-(4-(t-ブチル)フェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、6-(4-(t-ブチル)フェノキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチル(930 mg, 1.68 mmol)、及びジメチルスルホキシド8 mLを

50

加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度 5 M のメタノール溶液 0.7 mL (3.5 mmol) を滴下して 0.5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン = 1 : 20) を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液を pH 4 に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し (50 mL × 2 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が 80 : 1 である混合液で溶出し、溶媒を留去して 2- (4- (t-ブチル) フェノキシ) -5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を 420 mg、収率 68.48% で得た。

10

【0090】

ステップ 6 : 2- (2- (4- (t-ブチル) フェノキシ) -5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ) 酢酸の製造

50 mL の密閉反応管に、順に 2- (4- (t-ブチル) フェノキシ) -5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル (360 mg, 1 mmol)、グリシン (169 mg, 3 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度 5 M のメタノール溶液 0.6 mL (3 mmol)、及びメタノール 6 mL を加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら 20 時間反応させた。LCMS を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液を pH 4 に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して 2- (2- (4- (t-ブチル) フェノキシ) -5-ヒドロキシ-8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ) 酢酸の黄色固形物を 140 mg、収率 34.80% で得た。

20

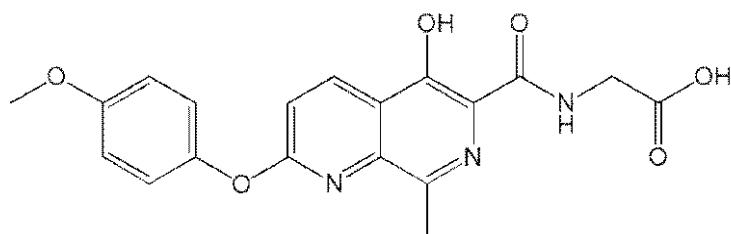
¹H-NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 13.29 (s, 1H)、9.11 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、8.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.55-7.45 (m, 3H)、7.34-7.25 (m, 2H)、4.03 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、2.58 (s, 3H)、1.34 (s, 9H)。

【0091】

実施例 9 : 2- (5-ヒドロキシ-2- (4-メトキシフェノキシ) -8-メチル-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ) 酢酸の合成

30

【化 15】



ステップ 1 : 2-クロロ-6- (4-メトキシフェノキシ) ニコチン酸メチルの製造

250 mL のナス型フラスコに、順に 2, 6-ジクロロニコチン酸メチル (3.09 g, 15 mmol)、4-メトキシフェノール (1.86 g, 15 mmol)、及び N, N-ジメチルホルムアミド 18 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン 2.7 mL (19.5 mmol) を滴下した後、更にトリエチレンジアミン (252 mg, 2.25 mmol) を加えた。そして、透明な溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら 4~5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル = 6 : 1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順に HOAc 1.30 mL、イソプロパノール 25 mL、及び氷水 15 mL を加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で更に 0.5 時間攪拌した。そして、水 40 mL をゆっくり滴下してから室温で 2 時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが 1 : 1 の混合溶液で洗浄し、50℃、8 時間かけて真空

40

50

乾燥して2-クロロ-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの固形物を4.05 g、収率91.84%で得た。

【0092】

ステップ2：2-エチル-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチル4.05 g (13.79 mmol)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド37 mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.07 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン20 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムプロマイド濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液28 mL (28 mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下した後、室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1の混合液で溶出し、溶媒を留去して2-エチル-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を3.05 g、収率77.15%で得た。

10

【0093】

ステップ3：2-(1-ブロモエチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に2-エチル-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチル(3.05 g, 10.62 mmol)、N-ブロモスクシンイミド(2.08 g, 11.68 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(1.92 g, 11.68 mmol)、及びテトラクロロメタン15 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

20

30

【0094】

ステップ4：2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチル(3.18 g, 8.69 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(2.10 g, 8.69 mmol)、炭酸カリウム(2.40 g, 17.38 mmol)、ヨウ化ナトリウム(131 mg, 0.87 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド20 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=2：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を2.06 g、収率44.90%で得た。

40

50

【0095】

ステップ5：5-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェノキシ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)-6-(4-メトキシフェノキシ)ニコチン酸メチル(2.06 g, 3.90 mmol)、及びジメチルスルホキシド10 mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液1.6 mL(8 mmol)を滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して5-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェノキシ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を830 mg、収率62.57%で得た。

10

【0096】

ステップ6：2-(5-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェノキシ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の製造

50 mLの密閉反応管に、順に5-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェノキシ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル(270 mg, 0.80 mmol)、グリシン(180 mg, 2.40 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.5 mL(2.5 mmol)、及びメタノール6 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-(5-ヒドロキシ-2-(4-メトキシフェノキシ)-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の黄色固形物を78 mg、収率25.65%で得た。

20

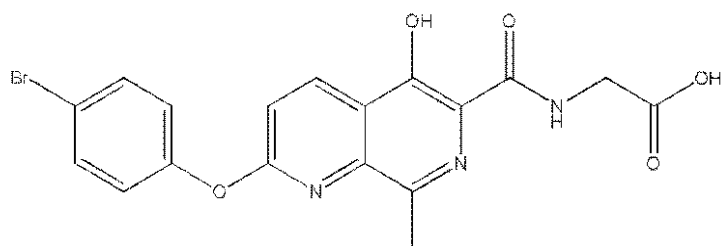
¹H-NMR(400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 13.27(s, 1H)、12.83(s, 1H)、9.12(t, J=6.2 Hz, 1H)、8.62(d, J=9.0 Hz, 1H)、7.49(d, J=9.0 Hz, 1H)、7.34-7.25(m, 2H)、7.09-6.98(m, 2H)、4.04(d, J=6.2 Hz, 2H)、3.81(s, 3H)、2.55(s, 3H)。

30

【0097】

実施例10：2-(2-(4-ブロモフェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の合成

【化16】



40

ステップ1：6-(4-ブロモフェノキシ)-2-クロロニコチン酸メチルの製造

250 mLのナス型フラスコに、順に2,6-ジクロロニコチン酸メチル(8.24 g, 40 mmol)、4-ブロモフェノール(6.92 g, 40 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド50 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン7

50

． 2 mL (5.2 mmol) を滴下した後、更にトリエチレンジアミン (672 mg, 6 mmol) を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら 4～5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝6：1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順に HOAc 1.30 mL、イソプロパノール 25 mL、及び氷水 15 mL を加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で 0.5 時間攪拌した。そして、水 40 mL をゆっくり滴下して室温で 2 時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが 1：1 の混合溶液で洗浄し、50℃、8 時間かけて真空乾燥して 6- (4-ブロモフェノキシ) -2-クロロニコチン酸メチルの固形物を 11.48 g、収率 83.92 % で得た。

10

【0098】

ステップ 2：6- (4-ブロモフェノキシ) -2-エチルニコチン酸メチルの製造

100 mL の三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に 6- (4-ブロモフェノキシ) -2-クロロニコチン酸メチル 1.03 g、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド 10 mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.02 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン 10 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度 1 M のテトラヒドロフラン溶液 6 mL を 0.5 時間の間隔で 2 回分けてゆっくり滴下し、室温で更に攪拌しながら 0.5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10% のクエン酸水溶液 13 mL を加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し (50 mL×2 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が 30：1 である混合液で溶出し、溶媒を留去して 6- (4-ブロモフェノキシ) -2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を 790 mg、収率 78.07 % で得た。

20

【0099】

ステップ 3：2- (1-ブロモエチル) -6- (4-ブロモフェノキシ) ニコチン酸メチルの製造

100 mL のナス型フラスコに、順に 6- (4-ブロモフェノキシ) -2-エチルニコチン酸メチル (790 mg 2.35 mmol)、N-ブロモスクシンイミド (461 mg, 2.59 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル (425 mg, 2.59 mmol)、及びテトラクロロメタン 15 mL を加えて溶かし、還流攪拌しながら 2 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1) を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し (50 mL×3 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が 30：1 である混合液で溶出し、溶媒を留去して 2- (1-ブロモエチル) -6- (4-ブロモフェノキシ) ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

30

40

【0100】

ステップ 4：6- (4-ブロモフェノキシ) -2- (1- (N- (2-メトキシ-2-オキソエチル) -4-メチルフェニルスルホニルアミノ) エチル) ニコチン酸メチルの製造

100 mL のナス型フラスコに、順にステップ 3 で得られた 2- (1-ブロモエチル) -6- (4-ブロモフェノキシ) ニコチン酸メチル (890 mg, 2.14 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル (518 mg, 2.14 mmol)、炭酸カリウム (591 mg, 4.28 mmol)、ヨウ化ナトリウム (32 mg, 0.21 mmol)、及び N,N-ジメチルホルムアミド 15 mL を加えて溶かし、50℃で攪拌しながら 10 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝2：1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混

50

ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-（4-ブロモフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキシエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を420 mg、収率33.94%で得た。

【0101】

ステップ5：2-（4-ブロモフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、6-（4-ブロモフェノキシ）-2-（1-（N-（2-メトキシ-2-オキシエチル）-4-メチルフェニルスルホニルアミノ）エチル）ニコチン酸メチル（1.14 g, 2 mmol）、及びジメチルスルホキシド10 mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.8 mL（4 mmol）を滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×2回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（4-ブロモフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を540 mg、収率70.26%で得た。

【0102】

ステップ6：2-（2-（4-ブロモフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の製造

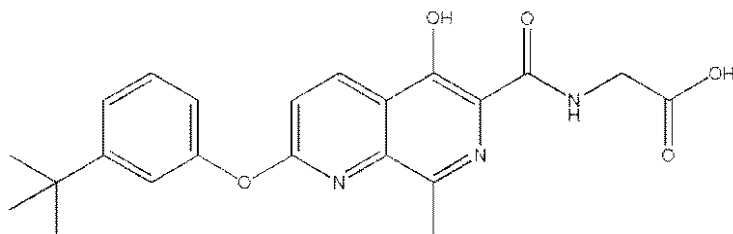
50 mLの密閉反応管に、順に2-（4-ブロモフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル（290 mg, 0.75 mmol）、グリシン（169 mg, 2.25 mmol）、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.5 mL（2.5 mmol）、及びメタノール6 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整して溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-（2-（4-ブロモフェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の黄色固形物を108 mg、収率33.53%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ （400 MHz, ジメチルスルホキシド- d_6 ） δ 13.28（s, 1H）、12.83（s, 1H）、9.13（t, $J=6.2$ Hz, 1H）、8.65（d, $J=8.9$ Hz, 1H）、7.74-7.65（m, 2H）、7.56（d, $J=8.9$ Hz, 1H）、7.42-7.33（m, 2H）、4.05（d, $J=6.2$ Hz, 2H）、2.54（s, 3H）。

【0103】

実施例11：2-（2-（3-（ t -ブチル）フェノキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の合成

【化 17】



ステップ1：6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-クロロニコチン酸メチルの製造

250 mL のナス型フラスコに、順に2，6-ジクロロニコチン酸メチル（3.09 g，15 mmol）、3-（*t*-ブチル）フェノール（2.25 g，15 mmol）、及びN，N-ジメチルホルムアミド18 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン2.7 mL（6.5 mmol）を滴下し、更にトリエチレンジアミン（252 mg，0.75 mmol）を加えた。そして、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4～5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝6：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にH₂O 1.30 mL、イソプロパノール25 mL、及び氷水15 mLを加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で0.5時間攪拌した。そして、水40 mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1：1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間かけて真空乾燥して6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-クロロニコチン酸メチルの固形物を3.53 g、収率73.77%で得た。

【0104】

ステップ2：6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-エチルニコチン酸メチルの製造

100 mL の三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-クロロニコチン酸メチル3.53 g（11.04 mmol）、1，2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタンニッケルクロリド32 mg（Ni（DPPF）Cl₂，0.06 mmol）、及び脱水テトラヒドロフラン15 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液22 mL（22 mmol）を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し（50 mL×2回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1の混合液で溶出し、溶媒を留去して6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を3.09 g、収率89.21%で得た。

【0105】

ステップ3：2-（1-ブロモエチル）-6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）ニコチン酸メチルの製造

100 mL のナス型フラスコに、順に6-（3-（*t*-ブチル）フェノキシ）-2-エチルニコチン酸メチル（3.09 g，9.86 mmol）、N-ブロモスクシンイミド（1.93 g，10.85 mmol）、アゾビスイソブチロニトリル（1.78 g，10.85 mmol）、及びテトラクロロメタン15 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル＝7：1）を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し（50 mL×3回）、有機相を回収して飽和食塩

水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモエチル)-6-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0106】

ステップ4: 6-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-2-(1-(*N*-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモエチル)-6-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)ニコチン酸メチル(3.42 g, 8.72 mmol)、*N*-トシルグリシンメチルエステル(2.11 g, 8.72 mmol)、炭酸カリウム(2.41 g, 17.44 mmol)、ヨウ化ナトリウム(131 mg, 0.87 mmol)、及び*N*, *N*-ジメチルホルムアミド20 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=2:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-2-(1-(*N*-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を1.55 g、収率32.10%で得た。

【0107】

ステップ5: 2-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50 mLのフラスコに、6-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-2-(1-(*N*-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチル(1.55 g, 2.80 mmol)、及びジメチルスルホキシド10 mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液1.2 mL(6 mmol)を滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で酢酸エチル:ジクロロメタン=1:20)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH 4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を630 mg、収率61.63%で得た。

【0108】

ステップ6: 2-(2-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の製造

50 mLの密閉反応管に、順に2-(3-(*t*-ブチル)フェノキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル(360 mg, 1 mmol)、グリシン(169 mg, 3 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液0.6 mL(3 mmol)、及びメタノール6 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH 4に調整し、溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-(2-(3-(*t*-ブチル)

フェノキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - ホルミルアミノ) 酢酸の黄色固形物を 108 mg、収率 26.85% で得た。

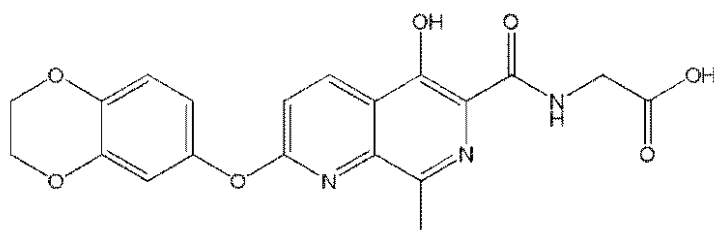
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, ジメチルスルホキシド - d_6) δ 13.28 (s, 1H)、12.81 (s, 1H)、9.12 (t, $J=6.2$ Hz, 1H)、8.63 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 1H)、7.47 - 7.38 (m, 2H)、7.37 - 7.30 (m, 1H)、7.20 - 7.15 (m, 1H)、4.04 (d, $J=6.2$ Hz, 2H)、2.55 (s, 3H)、1.32 (s, 9H)。

【0109】

実施例 12: 2 - (2 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキソ - 6 - イル) オキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - ホルミルアミノ) 酢酸の合成

10

【化 18】



ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキソ - 6 - イル) オキシ) ニコチン酸メチルの製造

20

250 mL のナス型フラスコに、順に 2, 6 - ジクロロニコチン酸メチル (3.09 g, 15 mmol)、2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキソ - 6 - フェノール (2.28 g, 15 mmol)、及び N, N - ジメチルホルムアミド 18 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン 2.7 mL (6.5 mmol) を滴下し、更にトリエチレンジアミン (252 mg, 0.75 mmol) を加え、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら 4 ~ 5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル: 酢酸エチル = 6 : 1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順に HOAc 1.30 mL、イソプロパノール 25 mL、及び水 15 mL を加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で 0.5 時間攪拌した。そして、水 40 mL をゆっくり滴下して室温で 2 時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが 1 : 1 の混合溶液で洗浄し、50 °C、8 時間かけて真空乾燥して 2 - クロロ - 6 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキソ - 6 - イル) オキシ) ニコチン酸メチルの固形物を 4.05 g、収率 84.11% で得た。

30

【0110】

ステップ 2: 6 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキソ - 6 - イル) オキシ) - 2 - エチルニコチン酸メチルの製造

100 mL の三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に 2 - クロロ - 6 - ((2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキソ - 6 - イル) オキシ) ニコチン酸メチル 4.05 g (12.62 mmol)、1, 2 - ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド 33 mg ($\text{Ni}(\text{DPPE})\text{Cl}_2$, 0.06 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン 20 mL を加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブromide 濃度 1 M のテトラヒドロフラン溶液 25 mL (25 mmol) を 0.5 時間の間隔で 2 回分けてゆっくり滴下し、室温で攪拌しながら 0.5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で石油エーテル: 酢酸エチル = 7 : 1) を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10% のクエン酸水溶液 13 mL を加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し (50 mL $\times$ 2 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテ

40

50

ルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を2.65g、収率66.68%で得た。

【0111】

ステップ3：2-((1-ブロモエチル)-6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)ニコチン酸メチルの製造

100mLのナス型フラスコに、順に6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)-2-エチルニコチン酸メチル(2.65g, 8.41mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.65g, 9.25mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(1.52g, 9.25mmol)、及びテトラクロロメタン20mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-((1-ブロモエチル)-6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0112】

ステップ4：6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)-2-((1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

100mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-((1-ブロモエチル)-6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)ニコチン酸メチル(3.06g, 7.77mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(1.88g, 7.77mmol)、炭酸カリウム(2.14g, 15.54mmol)、ヨウ化ナトリウム(117mg, 0.78mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド20mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=2：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)-2-((1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を916mg、収率21.21%で得た。

【0113】

ステップ5：2-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)-5-ヒドロキシ-8-メチル-1,7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの製造

50mLのフラスコに、6-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキソ-6-イル)オキシ)-2-((1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチル(916mg, 1.65mmol)、及びジメチルスルホキシド8mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5Mのメタノール溶液0.7mL(3.5mmol)を滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で酢酸エチル：ジクロロメタン=1：20)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出

し（50 mL × 2 回）、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-（（2，3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1，4] ジオキソ-6-イル）オキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチルの白色固形物を280 mg、収率46.18%で得た。

【0114】

ステップ6：2-（（2，3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1，4] ジオキソ-6-イル）オキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の製造

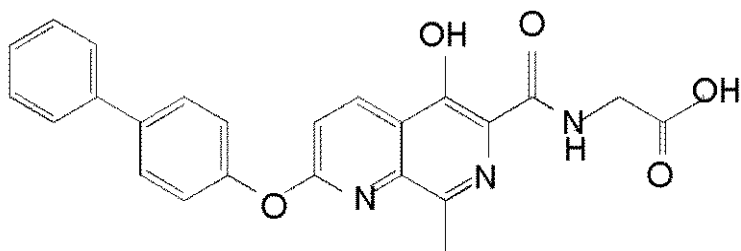
50 mLの密閉反応管に、順に2-（（2，3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1，4] ジオキソ-6-イル）オキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-カルボン酸メチル（280 mg，0.76 mmol）、グリシン（171 mg，2.28 mmol）、ナトリウムメトキシド濃度5 Mのメタノール溶液（0.5 mL，2.50 mmol）、及びメタノール6 mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-（（2，3-ジヒドロベンゾ[*b*] [1，4] ジオキソ-6-イル）オキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の黄色固形物を130 mg、収率41.57%で得た。

¹H-NMR（400 MHz，ジメチルスルホキシド-*d*6）δ 13.32（s，1H）、9.08（t，*J* = 5.8 Hz，1H）、8.62（d，*J* = 9.0 Hz，1H）、7.45（d，*J* = 9.0 Hz，1H）、7.00-6.90（m，2H）、6.83（dd，*J* = 8.8，2.8 Hz，1H）、4.29（s，4H）、3.99（d，*J* = 5.8 Hz，2H）、2.60（s，3H）。

【0115】

実施例13：2-（（[1，1'-ビフェニル]-4-オキシ）-5-ヒドロキシ-8-メチル-1，7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ）酢酸の合成

【化19】



ステップ1：6-（[1，1'-ビフェニル]-4-オキシ）-2-クロロニコチン酸メチルの製造

250 mLのナス型フラスコに、順に加入2，6-ジクロロニコチン酸メチル（4.12 g，20 mmol）、[1，1'-ビフェニル]-4-フェノール（3.40 g，20 mmol）、及びN，N-ジメチルホルムアミド24 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン3.8 mL（26 mmol）を滴下し、更にトリエチレンジアミン（336 mg，3 mmol）を加え、透明溶液が濁った状態になるまで室温で攪拌しながら4～5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー（体積比で石油エーテル：酢酸エチル=6：1）を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL、イソプロパノール25 mL、及び氷水15 mLを加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温0.5時間攪拌した。そして、水40 mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロ

パノールと水とが1：1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間かけて真空乾燥して6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-クロロニコチン酸メチルの固形物を5.66g、収率83.24%で得た。

【0116】

ステップ2：6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの製造

100mLの三口フラスコで脱水処理を行い、窒素ガス雰囲気下で順に6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-クロロニコチン酸メチル3.40g (10mmol)、1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタンニッケルクロリド27mg (Ni(DPPE)Cl₂, 0.05mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン15mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらエチルマグネシウムブロマイド濃度1Mのテトラヒドロフラン溶液20mL (20mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13mLを加えた反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-エチルニコチン酸メチルの淡黄色油状物を2.78g、収率83.48%で得た。

【0117】

ステップ3：6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-(1-ブロモエチル)ニコチン酸メチルの製造

100mLのナス型フラスコに、順に6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-エチルニコチン酸メチル(2.78g, 8.34mmol)、N-ブロモスクシンイミド(1.63g, 9.17mmol)、アゾビスイソブチロニトリル(1.50g, 9.17mmol)、及びテトラクロロメタン15mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=7：1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-(1-ブロモエチル)ニコチン酸メチルの淡黄色油状物を得てそのまま次の反応に用いた。

【0118】

ステップ4：6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)エチル)ニコチン酸メチルの製造

100mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた6-([1, 1'-ビフェニル]-4-オキシ)-2-(1-ブロモエチル)ニコチン酸メチル(3.14g, 7.62mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル(1.85g, 7.62mmol)、炭酸カリウム(2.10g, 15.24mmol)、ヨウ化ナトリウム(114mg, 0.76mmol)、及びN, N-ジメチルホルムアミド20mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル：酢酸エチル=2：1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4：1である混合液で溶出し、溶媒を留去して6-([1, 1'-ビフ

エニル] - 4 - オキシ) - 2 - (1 - (N - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) エチル) ニコチン酸メチルの淡黄色固形物を 0.74 g、収率 16.89% で得た。

【0119】

ステップ 5: 2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - オキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸メチルの製造

50 mL のフラスコに、6 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - オキシ) - 2 - (1 - (N - (2 - メトキシ - 2 - オキシエチル) - 4 - メチルフェニルスルホニルアミノ) エチル) ニコチン酸メチル (740 mg, 1.29 mmol)、及びジメチルスルホキシド 5 mL を加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度 5 M のメタノール溶液 0.5 mL (2.5 mmol) を滴下して 0.5 時間反応させた。薄層クロマトグラフィー (体積比で酢酸エチル: ジクロロメタン = 1: 20) を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液を pH 4 に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し (50 mL × 2 回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が 80: 1 である混合液で溶出し、溶媒を留去して 2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - オキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸メチルの白色固形物を 286 mg、収率 57.57% で得た。

【0120】

ステップ 6: 2 - (2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - オキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - ホルミルアミノ) 酢酸の製造

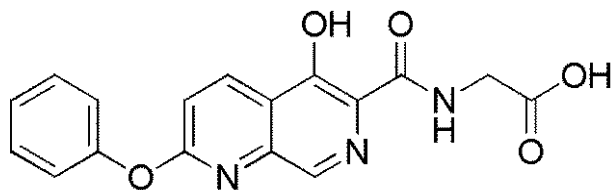
50 mL の密閉反応管に、順に 2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - オキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - カルボン酸メチル (280 mg, 0.72 mmol)、グリシン (180 mg, 2.16 mmol)、ナトリウムメトキシド濃度 5 M のメタノール溶液 0.5 mL (2.5 mmol)、及びメタノール 6 mL を加え、120 °C、密閉条件下で攪拌しながら 20 時間反応させた。LCMS を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液を pH 4 に調整し、溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して 2 - (2 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - オキシ) - 5 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - ホルミルアミノ) 酢酸の黄色固形物を 79 mg、収率 25.39% で得た。

¹H-NMR (400 MHz, ジメチルスルホキシド-d₆) δ 13.29 (s, 1H)、12.83 (s, 1H)、9.14 (t, J = 6.2 Hz, 1H)、8.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、7.85 - 7.70 (m, 4H)、7.61 - 7.35 (m, 6H)、4.05 (d, J = 6.2 Hz, 2H)、2.58 (s, 3H)。

【0121】

実施例 14: 2 - (5 - ヒドロキシ - 2 - フェノキシ - 1, 7 - ナフチリジン - 6 - ホルミルアミノ) 酢酸の合成

【化 20】



ステップ 1: 2 - クロロ - 6 - フェノキシピリジン - 3 - ギ酸メチルの製造

250 mL のナス型フラスコに、順に 2, 6 - ジクロロニコチン酸メチル 8.80 g (4

2.72 mmol)、フェノール4.02 g (42.72 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド45 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらトリエチルアミン7.80 mL (55.54 mmol)を滴下し、更にトリエチレンジアミン720 mg (6.41 mmol)を加え、室温で攪拌しながら透明溶液が濁った状態になるまで4~5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=6:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として順にHOAc 1.30 mL (21.36 mmol)、イソプロパノール25 mL、及び氷水15 mLを加えて溶液が濁った状態から透明になるようにし、室温で0.5時間攪拌した。そして、水40 mLをゆっくり滴下して室温で2時間攪拌し、大量の白色固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣をイソプロパノールと水とが1:1の混合溶液で洗浄し、50℃、8時間かけて真空乾燥して2-クロロ-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの固形物を7.20 g得た。

10

【0122】

ステップ2: 2-メチル-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

100 mLの三口フラスコで脱水処理を行い、アルゴンガス雰囲気下で順に2-クロロ-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル1.32 g (5 mmol)、Ni(DPPE)Cl₂ 16 mg (0.03 mmol)、及び脱水テトラヒドロフラン5 mLを加えて溶かし、室温で攪拌しながらメチルマグネシウムブロマイド濃度1 Mのテトラヒドロフラン溶液11 mL (11 mmol)を0.5時間の間隔で2回分けてゆっくり滴下し、室温で攪拌しながら0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、10%のクエン酸水溶液13 mLを加えて反応を停止させた。酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-メチル-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの淡黄色油状物を840 mg得た。

20

【0123】

ステップ3: 2-(1-ブロモメチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順に2-メチル-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル659 mg (2.7 mmol)、N-ブロモスクシンイミド435 mg (4 mmol)、アゾビスイソブチロニトリル442 mg (19.83 mmol)、及びテトラクロロメタン20 mLを加えて溶かし、還流攪拌しながら2時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=7:1)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50 mL×3回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が30:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-ブロモメチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの淡黄色油状物1.1 gを得てそのまま次の反応に用いた。

30

40

【0124】

ステップ4: 2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)メチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの製造

100 mLのナス型フラスコに、順にステップ3で得られた2-(1-ブロモメチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル1.1 g (3.4 mmol)、N-トシルグリシンメチルエステル575 mg (2.38 mmol)、炭酸カリウム700 mg、ヨウ化ナトリウム51 mg (0.34 mmol)、及びN,N-ジメチルホルムアミド6 mLを加えて溶かし、50℃で攪拌しながら10時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で石油エーテル:酢酸エチル=2:1)を用いて原料が殆ど反応していることを確認し、酢酸エチルと水とを加えてよく振り混ぜた後に酢酸エチルで抽出し(50 mL×3

50

回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて石油エーテルと酢酸エチルとの体積比が4:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)メチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチルの淡黄色固形物700mgを得た。

【0125】

ステップ5: 5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ギ酸メチルの製造

50mLのフラスコに、2-(1-(N-(2-メトキシ-2-オキソエチル)-4-メチルフェニルスルホニルアミノ)メチル)-6-フェノキシピリジン-3-ギ酸メチル483mg(1.45mmol)、及びジメチルスルホキシド5mLを加えて溶かし、攪拌しながらナトリウムメトキシド濃度5Mのメタノール溶液0.32mLを滴下して0.5時間反応させた。薄層クロマトグラフィー(体積比で酢酸エチル:ジクロロメタン=1:20)を用いて原料が完全に反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、ジクロロメタンと水とを加えてよく振り混ぜた後にジクロロメタンで抽出し(50mL×2回)、有機相を回収して飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濾過し、濾液を粗製シリカゲルと混ぜ合わせ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いてジクロロメタンと酢酸エチルとの体積比が80:1である混合液で溶出し、溶媒を留去して5-ヒドロキシ-8-メチル-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ギ酸メチルの白色固形物340mgを得た。

【0126】

ステップ6: 2-(5-ヒドロキシ-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の製造

50mLの密閉反応管に、順に5-ヒドロキシ-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ギ酸メチル100mg(0.34mmol)、グリシン76mg(0.02mmol)、ナトリウムメトキシド濃度5Mのメタノール溶液0.13mL、及びメタノール3mLを加え、120℃、密閉条件下で攪拌しながら20時間反応させた。LCMSを用いて原料が殆ど反応していることを確認し、後処理として希塩酸を用いて反応液をpH4に調整し、溶液が黄色の懸濁液から透明液、更に黄色の懸濁液となるようにし、固形物を析出させた。減圧濾過し、残渣を大量の水、そして少量のメタノールで洗浄し、真空乾燥して2-(5-ヒドロキシ-2-フェノキシ-1, 7-ナフチリジン-6-ホルミルアミノ)酢酸の白色固形物30mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, ジメチルスルホキシド- d_6) δ 13.62 (s, 1H)、12.82 (s, 1H)、9.39 (brs, 1H)、8.69 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H)、8.52 (s, 1H)、7.59 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)、7.56-7.47 (m, 2H)、7.38-7.29 (m, 3H)、4.02 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H)。

【0127】

測定例1: 体外におけるHIF-PHD2阻害剤系化合物の肝癌細胞Hep3Bのエリスロポエチン発現に対する促進作用

実験用肝癌細胞Hep3B(中国典型培養物保存センター、CCTCC)の培養に必要な完全培地として、MEM(GIBCO社製、Cat番号GTM41500、杭州吉諾生物医薬技術有限公司より購入)に10%血清FBS(GIBCO社製、Cat番号10099-141)及び1%のペニシリン-ストレプトマイシン(Cat番号GTM15140、杭州吉諾生物医薬技術有限公司より購入)を添加したものを使用し、37℃かつCO₂ 5%のインキュベーターを用いて細胞培養を行った。実験用試薬であるジメチルスルホキシド(分子生物学実験用、純度 $\geq 99.9\%$ 、Cat番号D8418)はシグマ社製であり、測定用ELISAキット(ヒトエリスロポエチン定量用IVD ELISA、商品コードDEP00)はR&Dシステムズ社製であった。測定用対照物としてAKB-65

48は、自ら作製、又は商業ルートを介して購入した。測定試料は、遮光密封して -20°C に保存した。

【0128】

測定試料及び陽性対照物を遮光条件下で滅菌水又はジメチルスルホキシドに完全に溶かし、それぞれの濃度が 10^{-1}mol/L 、 10^{-2}mol/L の保存液を調製して -20°C に保存した。FBS濃度0.5%のMEM培地を希釈液として前記測定試料の保存液を希釈し、それぞれの濃度が $100\mu\text{mol/L}$ 、 $10\mu\text{mol/L}$ の測定用希釈液を調製した。96ウェルプレートに $200\mu\text{L}$ /ウェル(1.5 又は 2.0×10^4 細胞/ウェル)の量で肝癌細胞Hep3Bの完全培地懸濁液を加え、温度 37°C 、 CO_2 濃度5%のインキュベーターで一晩培養した。96ウェルプレート内の古い培地を捨て、細胞をFBS 0.5%のMEM培地で1回洗浄した後、遮光条件下で $200\mu\text{L}$ /ウェルの量で測定試料を加えてそれぞれの濃度が $100\mu\text{mol/L}$ 、 $10\mu\text{mol/L}$ となるようにし、各濃度は平行して2つのウェルを設けてそれぞれ測定用ウェル及び予備用ウェルとした。また、測定液の代わりに希釈液を加えて細胞対照ウェル(測定試料と溶媒を含まず)とした。また、測定液の代わりに同じ濃度の溶媒(ジメチルスルホキシド)を含む希釈液を用い、溶媒対照ウェル(測定試料を含まず)とした。温度 37°C 、 CO_2 濃度5%のインキュベーターで24時間培養した後、上清を捨てサンプルとして -20°C に冷凍保存した。停止液を $100\mu\text{L}$ /ウェルの量で加えた後、マイクロプレートリーダーを用いて $450\text{nm}\sim 600\text{nm}$ の範囲でOD値を測定し、検量線に基づいて測定試料のEPO発現に対する促進活性(mIU/mL)を算出した。測定結果を下記表2に示す。

【0129】

【表2】

化合物	本発明に係る化合物のEPO発現レベル ／FG-4592のEPO発現レベル
実施例1	2.1
実施例2	1.8
実施例4	1.8
実施例6	1.6
実施例8	1.1
実施例14	1.8
実施例3	2.2
実施例5	1.9
実施例7	1.6
実施例10	1.7
実施例11	1
実施例12	2
実施例13	0.4

【0130】

表2に示すように、陽性対照物であるFG-4592に比べて、本発明に係る化合物は、細胞内のEPO発現に対してより顕著な促進作用を示し、細胞内におけるEPOの発現レベルが陽性対照物であるFG-4592の1.5倍以上である場合が殆どであった。

【0131】

測定例2：本発明に係る化合物のPHD2に対する抑制効果(IC_{50})の測定

蛍光偏光法 (fluorescence polarization, FP) により低酸素誘導因子 HIF-1 α と VBC 複合体 (von Hippel-Lindau protein-ElonginB-ElonginC, VBC) との相互作用を測定し、HIF プロリルヒドロキシラーゼ (prolyl hydroxylases 2, PHD2) 阻害剤化合物の酵素抑制活性を測定した。

【0132】

アスコルビン酸 200 μ M、 α -ケトグルタル酸 20 μ M、及び FeCl₂ 100 μ M を含む NETN (20 mM Tris-HCl、100 mM NaCl、1 mM EDTA、0.5% NP-40、1 mM PMSF) 緩衝液に、遮光条件下において終濃度が 1 μ M になるように FAM-HIF (556-575) を加えた。そして、所定濃度の測定化合物及び陽性化合物 (陰性対照及び陽性対照として化合物の代わりに緩衝液を用いる) を加え、最後に終濃度が 0.5 μ g/ μ L になるように PHD2 (陰性対照として PHD2 の代わりに緩衝液を用いる) を加えた。よく混ぜ合わせて室温、遮光状態にて静置することにより 30 分間反応させた後、95 $^{\circ}$ C の湯浴に 1 分間置いて反応を停止させた。温度が室温に戻るまで待ち、試料を次の測定に備えて一時保存した。黒色の 96 ウェルプレートに EBC 緩衝液 (50 mM Tris-HCl、120 mM NaCl、0.5% NP-40) を加え、更に終濃度が 300 nM の GST-VBC 複合体 (ブランク対照としてウェルに EBC 緩衝液のみを入れる) を加えた。そして、遮光条件下において PHD2 プロリンヒドロキシル化反応のサンプルを終濃度が 100 nM となるように加え、反応基質とした。十分混ぜ合わせた後、全波長マルチモードプレートリーダー (TECAN infinite M1000) を用いて励起波長 407 nm、発光波長 518 nm の条件下で横手方向及び長手方向の蛍光強度値を測定した。蛍光偏光度 (mP) は、下記の数式 (1) に従って算出した。

【0133】

蛍光偏光度 (mP) :

$$mP = 1000 \times (\text{横手方向の蛍光強度値} - G \text{ 因子} \times \text{長手方向の蛍光強度値}) / (\text{横手方向の蛍光強度値} + G \text{ 因子} \times \text{長手方向の蛍光強度値}) \quad \dots \text{数 (1)}$$

但し、横手方向の蛍光強度値 = 測定ウェルの横手方向における蛍光強度値 - ブランク対照の横手方向における蛍光強度値

長手方向の蛍光強度値 = 測定ウェルの長手方向における蛍光強度値 - ブランク対照の長手方向における蛍光強度値

【0134】

また、下記の数式 (2) に従って測定化合物の PHD2 抑制率 (%) を算出した。

【0135】

$$\text{抑制率 (\%)} = 1 - (mP \text{ 測定ウェル} - mP \text{ 陰性対照ウェル}) / (mP \text{ 陽性対照ウェル} - mP \text{ 陰性対照ウェル}) \quad \dots \text{数 (3)}$$

【0136】

IC₅₀ は Graphpad Prism4.0 ソフト (Golden software, Golden, Colorado, USA) を利用し、非線形回帰法に従って算出した。測定結果から、本発明に係る化合物が HIF プロリルヒドロキシラーゼ阻害活性を示すことが確認できた。

【0137】

【表 3】

化合物	I C ₅₀ (μM)
実施例 1	3 3
実施例 2	7 3
実施例 4	4 8
実施例 6	2. 2
実施例 8	5 9
実施例 1 4	6. 9
実施例 3	4
実施例 5	3 6
実施例 7	5. 1
実施例 1 0	0. 3 3
実施例 1 1	0. 5 1
実施例 1 2	0. 2 1
実施例 1 3	0. 2 3
実施例 9	1. 4

10

20

【0 1 3 8】

測定例 3：本発明に係る化合物の正常マウスにおける赤血球形成に対する促進効果
 オスの B A L B / c マウス 8 0 匹を 1 1 群に分け、各投与群あたり 8 匹ずつに分け、ブランク対照群は 1 0 匹に分けた。陽性対照群として、A K B - 6 5 4 8 投与群は、経口投与で、1 日 1 回 1 0 0 m g / k g を 3 回投与し、F G - 4 5 9 2 投与群は、経口投与で、1 日 1 回 2 5 m g / k g を 3 回投与し、E P O 投与群は、1 日目と 3 日目に皮下注射で 1 0 0 I U / k g を投与した。本発明に係る化合物は、経口投与で、1 日 1 回 2 5 m g / k g を 3 回投与した。最終投与から 4 時間経った時点でマウスの眼窩から採血し、E D T A - K 2 法を利用して抗凝固処理を行い、自動血球分析装置を用いて網状赤血球 (R E T I C) を計数した。下記表 4 に示すように、対照化合物及び本発明に係る化合物の場合は何れも正常マウスを超え (p < 0. 0 1)、特に一部の化合物においては低分子陽性対照薬及び E P O を超える効果を示した。

30

【0 1 3 9】

【表 4】

最終投与から4時間経った時点のRETIC数							
マウス 番号	担体 対照群	AKB-6548-A (100mg／k g) 経口投与 1日1回で3回	FG-4592-A (25mg／k g) 経口投与 1日1回で3回	EPO (100IU／k g) 皮下注射 1日目と3日目	実施例9 (25mg／k g) 経口投与 1日1回で3回	実施例12 (25mg／k g) 経口投与 1日1回で3回	実施例1 (25mg／k g) 経口投与 1日1回で3回
1	3. 2	4. 2	4	4. 3	4. 4	4. 3	4. 1
2	2. 6	5. 3	3. 4	5. 1	4. 9	5. 6	4. 1
3	3. 3	5. 3	3. 6	5	5. 8	5	4. 9
4	3. 3	6. 1	3. 8	5. 9	6. 1	5. 4	4. 4
5	4. 1	4	3. 8	2. 5	6. 6	5	5. 2
6	1. 5	4. 2	4	2. 2	5. 8	6	4. 8
7	2. 3	4	3. 5	2. 6	6. 5	5	5
8	1. 4	4. 9	4. 4	2. 2	5. 7	5. 6	5. 3
9	2. 4						
10	1. 8						
平均値	2. 68	4. 75	3. 73	3. 73	5. 73	5. 24	4. 73
SD	0. 89	0. 77	0. 24	1. 51	0. 75	0. 52	0. 47
p ¹ 対照物に比べて		0. 0001	0. 0019	0. 0633	0. 0000	0. 0000	0. 0000
p ² AKBに比べて			0. 0069	0. 1098	0. 0228	0. 1618	0. 9388
p ³ FGに比べて				0. 8751	0. 0000	0. 0000	0. 0005
p ⁴ EPOに比べて					0. 0048	0. 0181	0. 0957

10

20

30

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 7/06 (2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 29/00
- (72)発明者 周雲隆
中国江蘇省南京市柳州東路天潤城六区22幢504室
- (72)発明者 蔡遂雄
アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州, サンディエゴ, ベリーフィールド 3623
- (72)発明者 王光鳳
中国上海市浦東新区碩川路125弄3号802室
- (72)発明者 焦玲玲
中国江蘇省泰州市高港区港城花苑21棟503室
- (72)発明者 閔平
中国上海市浦東新区▲ジン▼東一村9号601室
- (72)発明者 景羽
中国江蘇省泰州市海陵区済川路111号56棟703室
- (72)発明者 郭明
アメリカ合衆国 92130 カリフォルニア州, サンディエゴ, アスター メドーズ プレイス
5810

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 中国特許出願公開第103694172 (CN, A)
国際公開第2009/075826 (WO, A1)
国際公開第2013/134660 (WO, A1)
特表2006-527200 (JP, A)
米国特許出願公開第2009/0111806 (US, A1)
特表2012-500802 (JP, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 7 1 / 0 2
C 0 7 D 4 7 1 / 0 4
A 6 1 P 7 / 0 6
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)