

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6422878号  
(P6422878)

(45) 発行日 平成30年11月14日(2018.11.14)

(24) 登録日 平成30年10月26日(2018.10.26)

(51) Int.Cl.	F I
<b>C 0 7 D 4 0 5 / 1 4</b> (2006.01)	C O 7 D 4 0 5 / 1 4 C S P
<b>C 0 7 D 4 7 1 / 0 4</b> (2006.01)	C O 7 D 4 7 1 / 0 4 1 1 7 Z
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 1 9</b> (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
<b>A 6 1 K 3 1 / 5 1 3</b> (2006.01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 3
<b>A 6 1 P 4 3 / 0 0</b> (2006.01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1
請求項の数 19 (全 132 頁) 最終頁に続く	

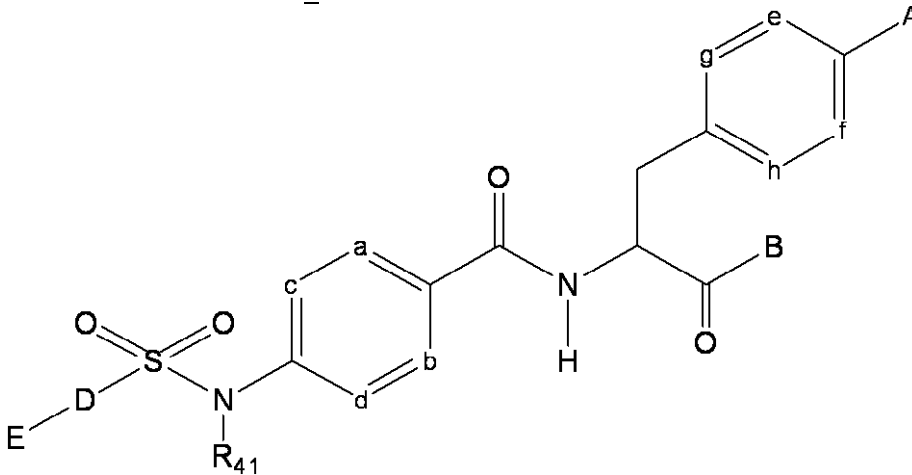
(21) 出願番号	特願2015-545236 (P2015-545236)	(73) 特許権者	513001606 E A ファーマ株式会社 東京都中央区入船二丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成26年10月28日(2014.10.28)	(74) 代理人	100086771 弁理士 西島 孝喜
(86) 国際出願番号	PCT/JP2014/078644	(74) 代理人	100088694 弁理士 弟子丸 健
(87) 国際公開番号	W02015/064580	(74) 代理人	100094569 弁理士 田中 伸一郎
(87) 国際公開日	平成27年5月7日(2015.5.7)	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
審査請求日	平成29年8月14日(2017.8.14)	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(31) 優先権主張番号	特願2013-224694 (P2013-224694)	(74) 代理人	100119013 弁理士 山崎 一夫
(32) 優先日	平成25年10月29日(2013.10.29)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 スルホンアミド誘導体及びその医薬用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)で示されるスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩、  
但し、下記(a)~(d)からなる群から選ばれるスルホンアミド誘導体を除く。

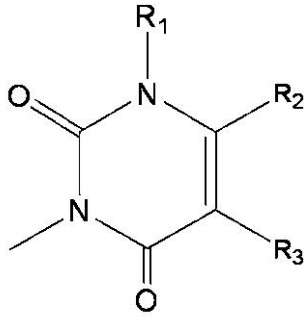


( 1 )

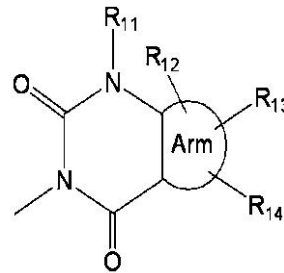
(式中、

Aは、下記一般式(2-1)、(2-2)、(2-3)又は(2-4)で表される基を

表し、

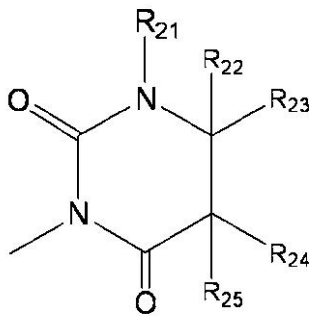


(2-1)

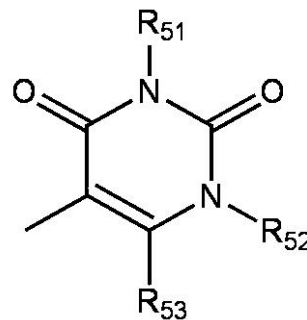


(2-2)

10



(2-3)



(2-4)

20

(式中、

Armは、酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ環状アルキル基または芳香環であり、

R<sub>1</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>51</sub>及びR<sub>52</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、

30

R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルチオ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、

40

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>及びR<sub>53</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級ア

50

ルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、

Bは、炭素数1～10のアルコキシ基、ヒドロキシル基又はヒドロキシアミノ基のいずれかを表し、これらの基は、アリール基、ヒドロキシル基、炭素数1～10のアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子及び複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されていても良く、

R<sub>41</sub>は、水素原子又は低級アルキル基を表し、

a、b、c、dは、それぞれ独立して、C - R<sub>31</sub>、C - R<sub>32</sub>、C - R<sub>33</sub>又はC - R<sub>34</sub>を表すが、a、b、c、dのうち1または2つは窒素原子を表してもよく、

R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかを表すが、R<sub>31</sub>、R<sub>32</sub>、R<sub>33</sub>、R<sub>34</sub>のいずれかひとはハロゲン原子又は低級アルキル基であり、

e、f、g、hは、それぞれ独立して、C - R<sub>35</sub>、C - R<sub>36</sub>、C - R<sub>37</sub>又はC - R<sub>38</sub>を表すが、e、f、g、hのうち1または2つは窒素原子を表してもよく、

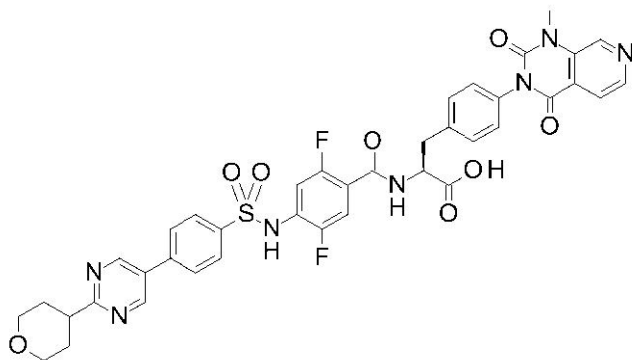
R<sub>35</sub>、R<sub>36</sub>、R<sub>37</sub>、R<sub>38</sub>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかであり、

Dは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルチオ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又は複素環基を表し、

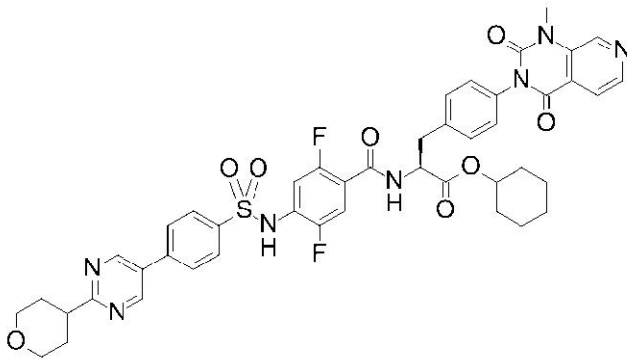
Eは、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む3員～8員の飽和環基若しくは不飽和環基で置換されている5員～6員の複素環基；又は環を構成する原子として窒素原子を1～4含む5員～6員の環状ケトン基であって、低級アルキル基又は低級アルケニル基で置換されている環状ケトン基を表す

)

(a) (2S) - 2 - [ [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ [ 4 - ( 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル ) フェニル ] スルホニルアミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] - 3 - [ 4 - ( 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) フェニル ] プロパン酸

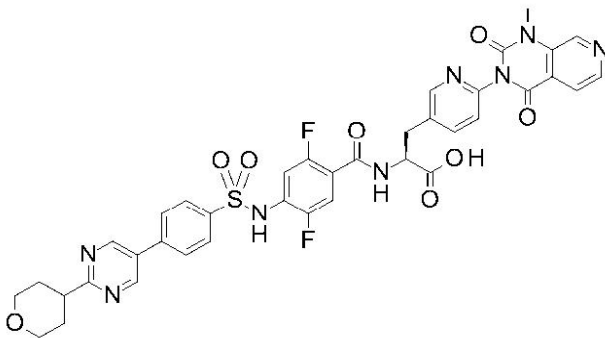


(b) シクロヘキシル (2S) - 2 - [ [ 2 , 5 - ジフルオロ - 4 - [ [ 4 - ( 2 - テトラヒドロピラン - 4 - イルピリミジン - 5 - イル ) フェニル ] スルホニルアミノ ] ベンゾイル ] アミノ ] - 3 - [ 4 - ( 1 - メチル - 2 , 4 - ジオキソ - ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 3 - イル ) フェニル ] プロピオネート



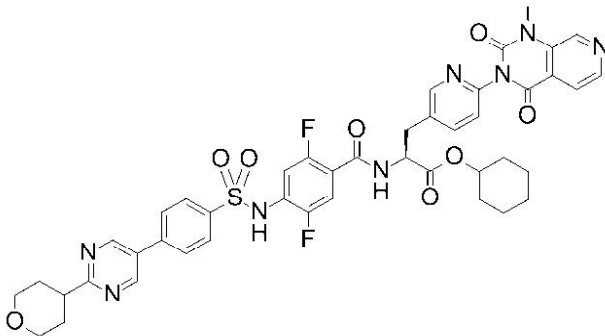
10

(c) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸



20

(d) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート



30

【請求項2】

Dが、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基である請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

40

【請求項3】

Dが、低級アルキル基、ハロゲン原子、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよく、環を構成する原子として窒素原子を有する6員の芳香属複素環基である請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【請求項4】

Dの複素環基が、低級アルキル基、ハロゲン原子、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいピリジル基である請求項3記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

50

## 【請求項 5】

Eにおける5員～6員の複素環基が、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピローリル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基からなる群から選ばれ、環状ケトン基が、環を構成する原子として窒素原子を2又は3含む5員又は6員の環状ケトン基である請求項1～4のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 6】

Aが一般式(2-2)で表される基を表し、 $R_{12}$ 、 $R_{13}$ 及び $R_{14}$ が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる請求項1～5のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10

## 【請求項 7】

Bが低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子及び複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されていても良い低級アルコキシ基又はヒドロキシル基である請求項1～6のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 8】

低級アルキル基が、直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基である請求項1～7のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 9】

$R_1$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{21}$ 、 $R_{51}$ 及び $R_{52}$ が、低級アルキル基である請求項1～8のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

20

## 【請求項 10】

$Arm$ が、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる請求項1～9のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 11】

Aが一般式(2-2)で表される基を表し、

Eが、酸素原子を含む5員又は6員の飽和環基又は不飽和環基で置換されている、窒素原子を1～4個含む5員又は6員の複素環基；又は、低級アルキル基若しくは低級アルケニル基で置換されている、窒素原子を1～4個含む環状ケトン基を表す、請求項1～4のいずれかに記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

30

## 【請求項 12】

Bは、炭素数1～10のアルキル基、低級アルコキシ基、並びに、酸素原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基、からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよく、

$Arm$ が、ピリジル基である

請求項11に記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

## 【請求項 13】

Aが一般式(2-4)で表される基を表し、

Eが、酸素原子を含む5員又は6員の飽和環基又は不飽和環基で置換されている、酸素原子又は1～4個の窒素原子を含む5員又は6員の複素環基である、

請求項1～4のいずれか1項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

40

## 【請求項 14】

Dがフェニル基である、請求項1に記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

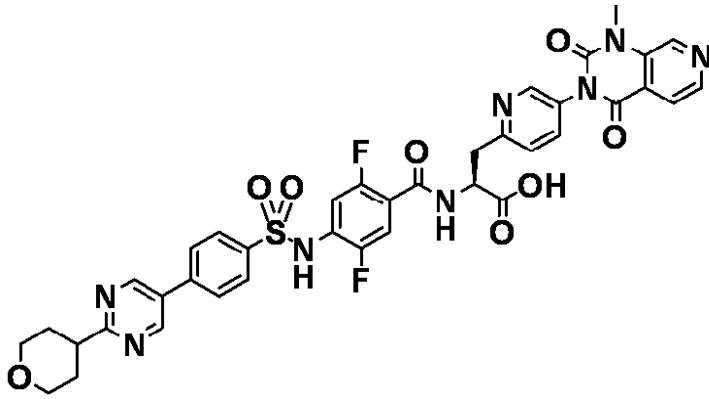
## 【請求項 15】

$R_{31}$ 、 $R_{32}$ 、 $R_{33}$ 及び $R_{34}$ のうち、2つがハロゲン原子で残りが水素原子である、請求項14に記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

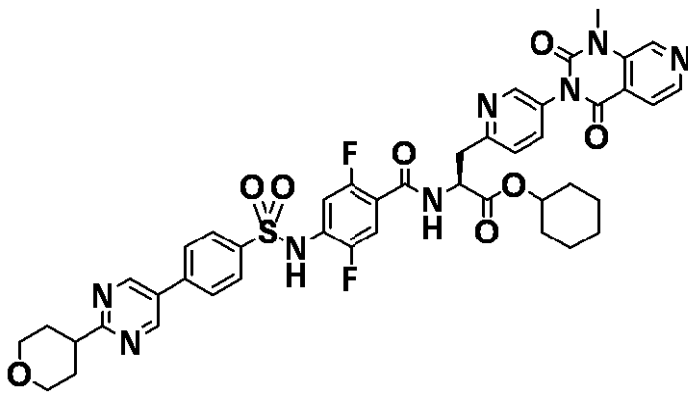
50

## 【請求項 16】

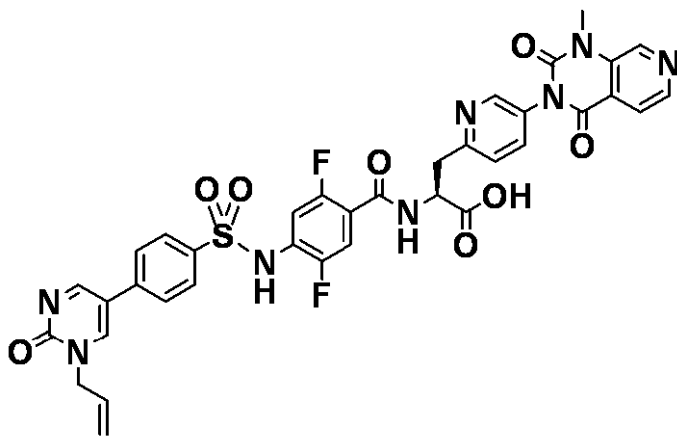
下記式で表される化合物のいずれか又はその医薬的に許容し得る塩である、請求項 15 に記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



10

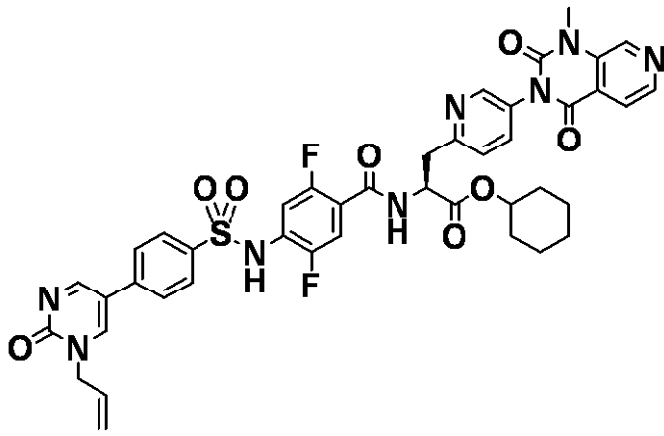


20

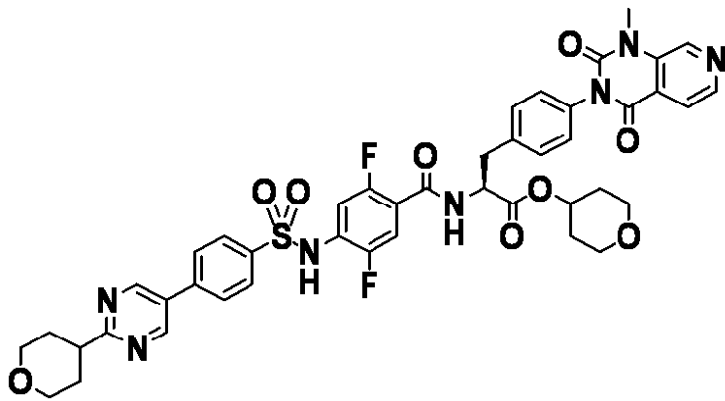


30

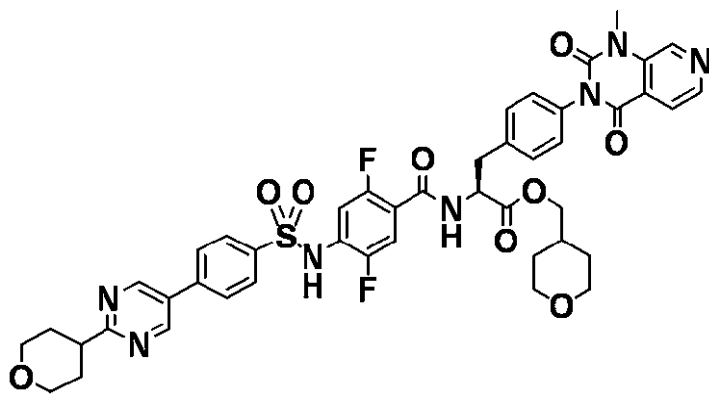
40



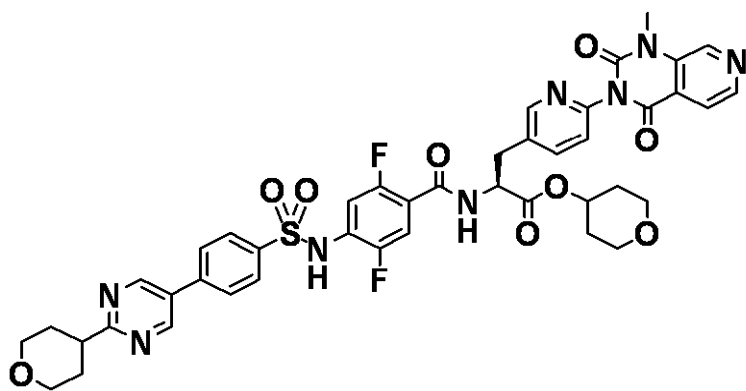
10



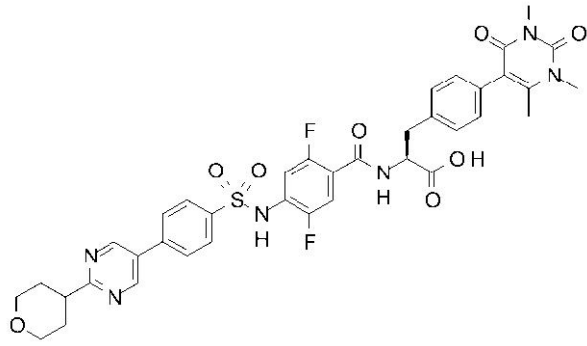
20



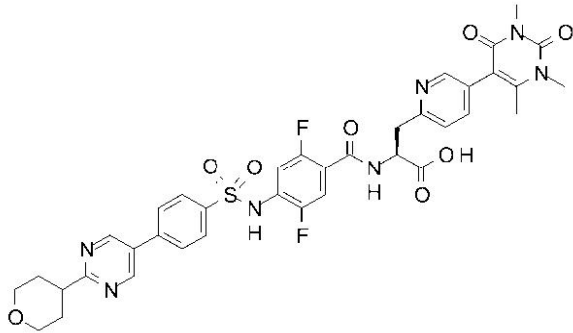
30



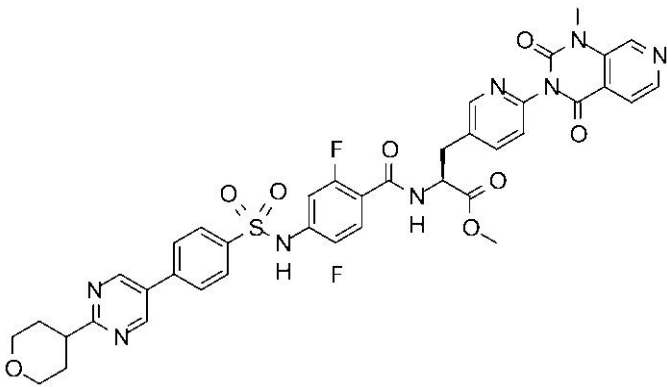
40



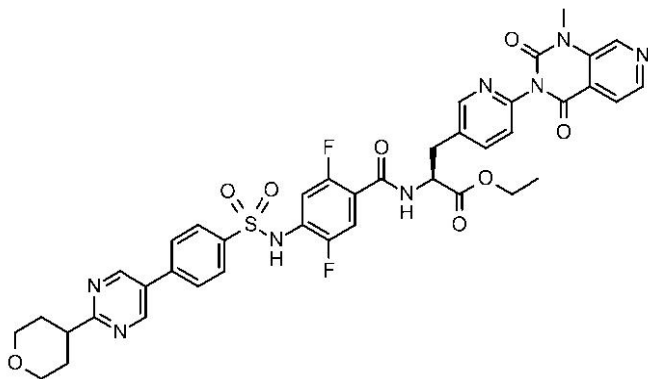
10



20

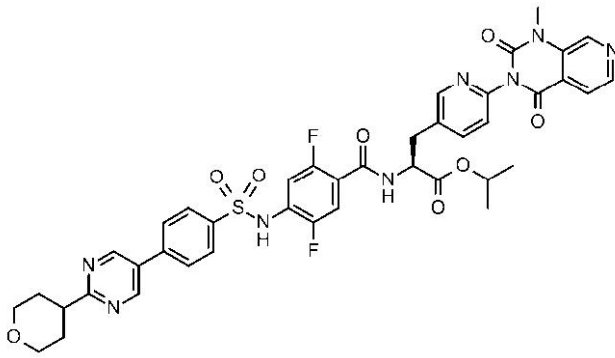


30

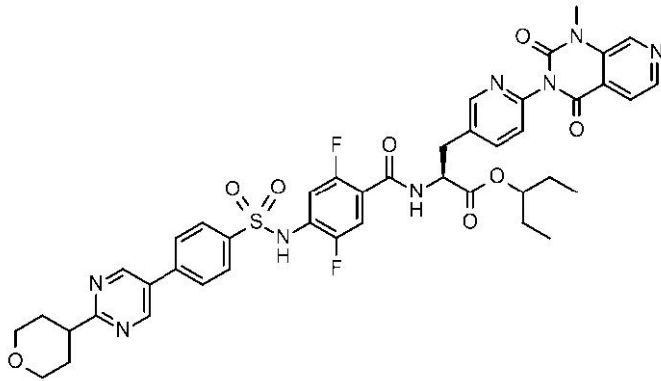


40

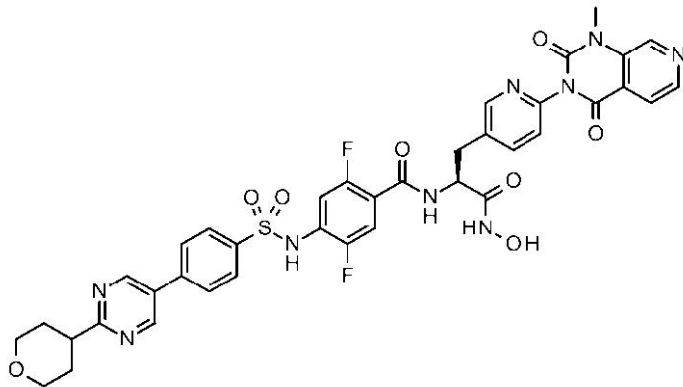




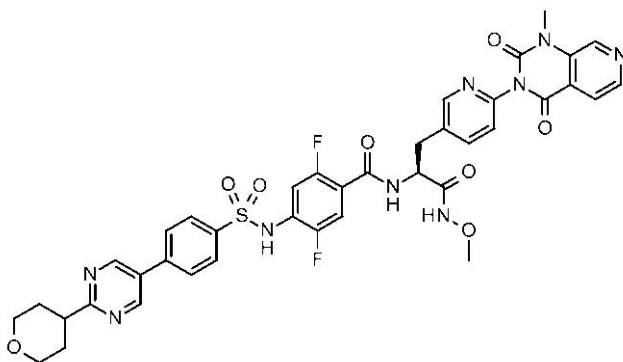
10



20



30



40

## 【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

## 【請求項 18】

請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容し

50

うる塩を有効成分とする 4-7 インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 1.6 のいずれか 1 項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする 4-7 インテグリン阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

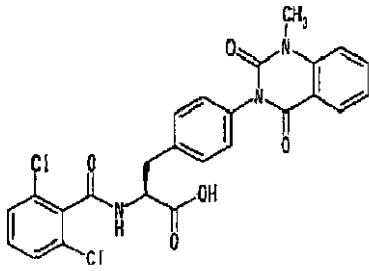
本発明は、スルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩並びにこれらの化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。特に、4-7 インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

10

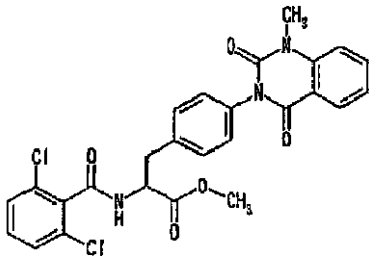
【背景技術】

【0002】

4-7 インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療薬または予防薬として有用な 4-7 インテグリン阻害作用を有する、経口投与可能な化合物は既に知られている。例えば、特許文献 1 には、一般式 (1) で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が開示されており、その代表的な化合物は以下の化学構造を有するものである。



20



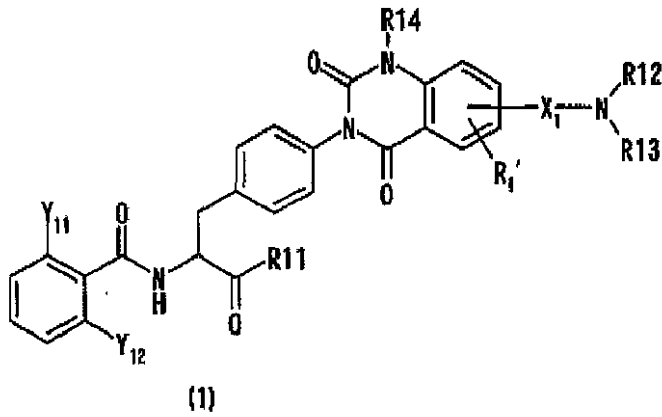
30

【0003】

そして、特許文献 1 には、VCAM 阻害活性 (VCAM-1 / 4-1 結合アッセイ) 及び (VCAM-1 / 4-7 結合アッセイ) の結果が示されている。

さらに、特許文献 2 にも、R<sup>1</sup>2 (R<sup>1</sup>3)N-X<sup>1</sup>-基を末端に有する下記一般式 (1) で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が開示されている。

40



10

この化合物は、特許文献 1 の実施例 1 の化合物に比べて、血清存在下での VCAM - 1 / 4 1 インテグリン阻害活性が高いことが示されている。又、特許文献 3、4 にも、4 インテグリン阻害作用を有する化合物が開示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献 1】WO 02 / 016329 A 1 号公報

【特許文献 2】WO 05 / 061466 A 1 号公報

20

【特許文献 3】WO 03 / 070709 A 1 号公報

【特許文献 4】WO 01 / 042225 A 1 号公報

【発明の概要】

【0005】

本発明は、これまでに知れていない化学構造式を有し、優れた 4 インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

特に、本発明は、4 1 に対しては効果が低く、4 7 に対しては効果が高いという選択性が高い 4 インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、経口投与可能な優れた 4 インテグリン阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

30

本発明は、又、上記新規化合物と医薬的に許容しうる担体を含有する医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記新規化合物を含有する医薬を提供することを目的とする。

本発明は、又、4 7 インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

本発明は、又、4 インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

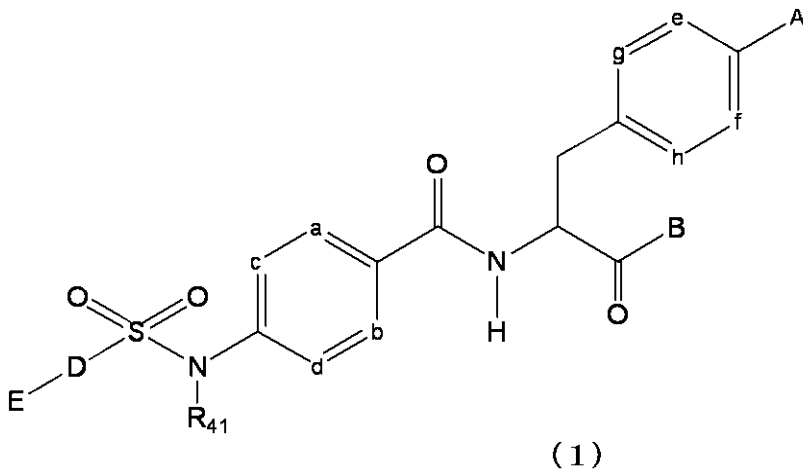
【0006】

本発明は、ヘテロ原子を構成元素とするヘテロ環基又はフェニル基を置換基として有するスルホンアミド基を端部に有する特定の化学構造のスルホンアミド誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が優れた 4 インテグリン阻害活性を有し、これらの化合物を用いると上記課題を解決できるとの知見に基づいてなされたものである。

40

すなわち、本発明は、以下の [ 1 ] ~ [ 17 ] の態様を含む。

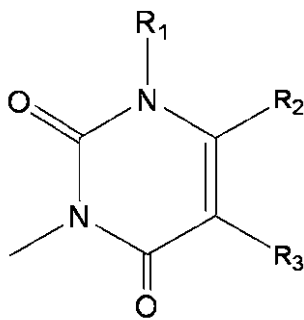
[ 1 ] 下記一般式 ( 1 ) で示されるスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩、但し、下記(a) ~ (h)からなる群から選ばれるスルホンアミド誘導体を除く。



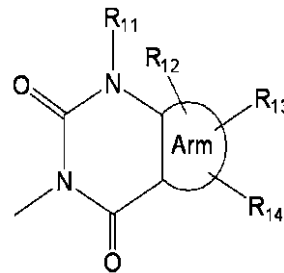
10

(式中、

Aは、下記一般式(2-1)、(2-2)又は(2-3)で表される基を表し、

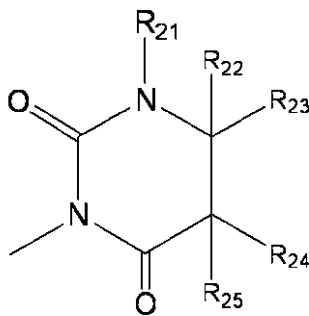


(2-1)

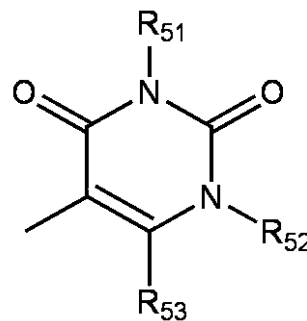


(2-2)

20



(2-3)



(2-4)

30

【0007】

(式中、

Armは、酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を0、1、2、3または4個含んだ環状アルキル基または芳香環であり、

40

R1、R11、R21、R51及びR52は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、

R12、R13、R14は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低

50

級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルチオ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、

R 2、R 3、R 2 2、R 2 3、R 2 4、R 2 5 及び R 5 3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表す。

B は、炭素数 1 ~ 10 のアルコキシ基、ヒドロキシル基又はヒドロキシアミノ基のいずれかを表し、これらの基は、アリール基、ヒドロキシル基、炭素数 1 ~ 10 のアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子及び複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されていても良い。

【 0 0 0 8 】

R 4 1 は、水素原子、低級アルキル基を表し、

a、b、c、d は、それぞれ独立して、C - R 3 1、C - R 3 2、C - R 3 3 又は C - R 3 4 を表すが、a、b、c、d のうち 1 または 2 つは窒素原子を表してもよい、

R 3 1、R 3 2、R 3 3、R 3 4 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかを表すが、R 3 1、R 3 2、R 3 3、R 3 4 のいずれかひとつはハロゲン原子又は低級アルキル基である、

e、f、g、h は、それぞれ独立して、C - R 3 5、C - R 3 6、C - R 3 7 又は C - R 3 8 を表すが、e、f、g、h のうち 1 または 2 つは窒素原子を表してもよい、

R 3 5、R 3 6、R 3 7、R 3 8 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかである、

D は、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルキルチオ基、ハロゲン低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルチオ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又は複素環基を表し、

【 0 0 0 9 】

A が一般式 ( 2 - 1 )、( 2 - 2 ) 又は ( 2 - 3 ) で表される基を表す場合、E は、5 員 ~ 6 員の複素環基であって、炭素原子で接続される窒素原子を含む 3 員 ~ 8 員の飽和環基；酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む 3 員 ~ 8 員の飽和環基若しくは不飽和環基；低級アルコキシ低級アルキレン基；低級アルキルチオ低級アルキレン基；低級アルキルアミノ低級アルキレン基；低級アルキルアミノ基及び低級アルケニルアミノ基からなる群から選ばれる置換基で置換されている 5 員 ~ 6 員の複素環基；又は環を構成する原子として窒素原子を 1 ~ 4 含む 5 員 ~ 6 員の環状ケトン基であって、低級アルキル基又は低級アルケニル基で置換されている環状ケトン基を表し、

Aが一般式(2-4)で表される基を表す場合、Eは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、4~6員の環状アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又は5員又は6員の複素環基、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリール基、複素環基、複素環低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基およびスルファモイル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアミノカルボニル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ジヒドロキシボリル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基、若しくは低級アルキルアミノアルキレン基、又は5員~6員の複素環基であって、炭素原子で接続される窒素原子を含む3員~8員の飽和環基；酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む3員~8員の飽和環基若しくは不飽和環基；低級アルコキシ低級アルキレン基；低級アルキルチオ低級アルキレン基；低級アルキルアミノ低級アルキレン基；低級アルキルアミノ基及び低級アルケニルアミノ基からなる群から選ばれる置換基で置換されている5員~6員の複素環基；又は環を構成する原子として窒素原子を1~4含む5員~6員の環状ケトン基であって、低級アルキル基又は低級アルケニル基で置換されている環状ケトン基を表すが、低級アルキルカルボニル基と低級アルキルオキシカルボニル基は、Dのフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい。)

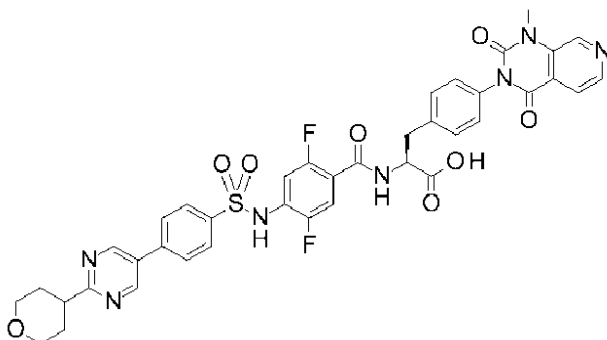
10

20

【0010】

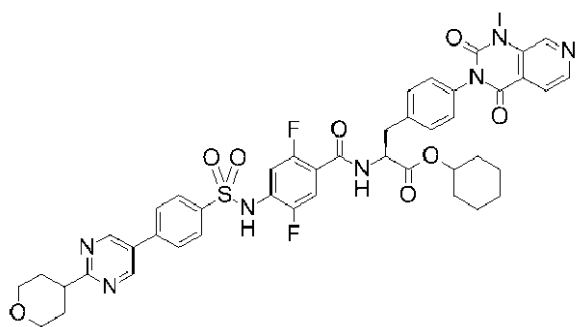
30

(a) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸

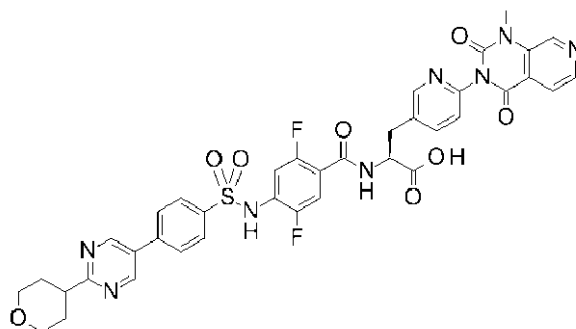


40

(b) シクロヘキシル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロピオネート

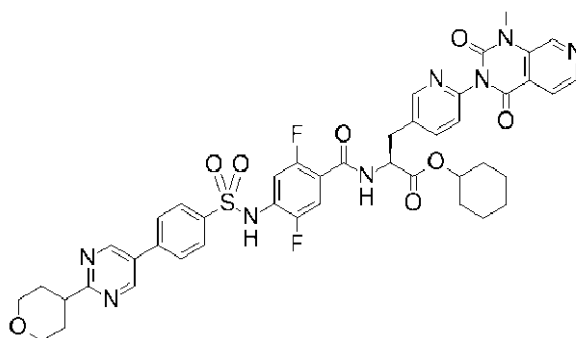


(c) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 10

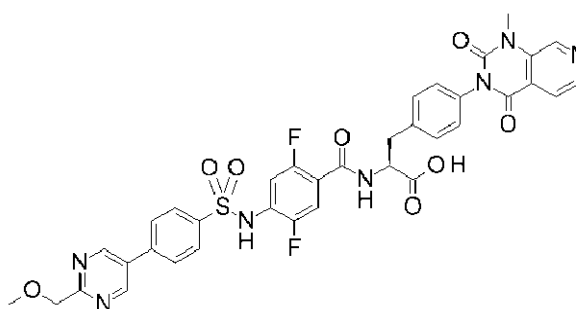


【 0 0 1 1 】

(d) シクロヘキシル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート 20

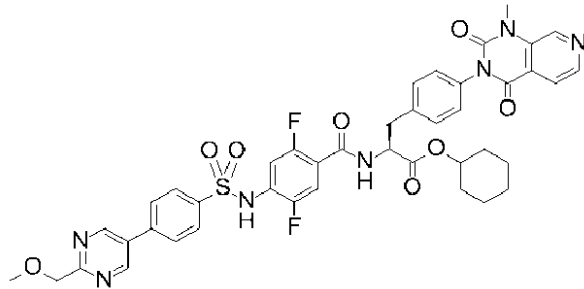


(e) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸 30



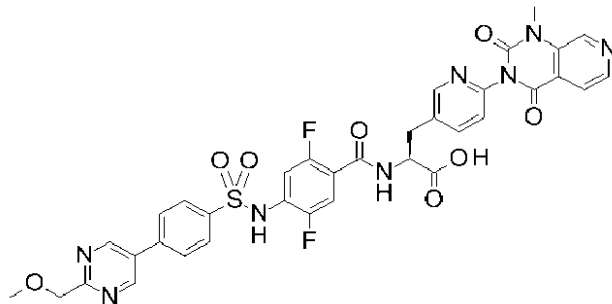
(f) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート 40

(f) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート



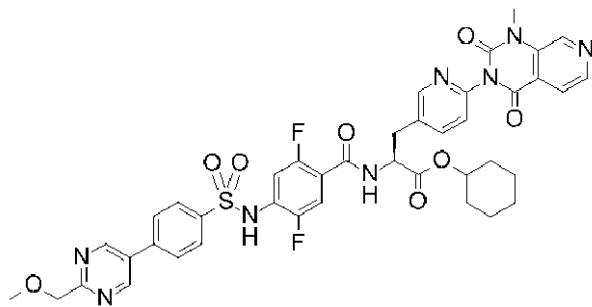
10

(g) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸



20

(h) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート



30

【 0 0 1 2 】

[ 2 ] Dが、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基である [ 1 ] のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

40

[ 3 ] Dが、低級アルキル基、ハロゲン原子、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよく、環を構成する原子として窒素原子を有する6員の芳香属複素環基である [ 1 ] のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[ 4 ] Dの複素環基が、低級アルキル基、ハロゲン原子、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいピリジル基又はピロール基である [ 4 ] のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[ 5 ] Eにおける5員～6員の複素環基が、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピローリル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基からなる群から選ばれ

50



、環状ケトン基が、環を構成する原子として窒素原子を2又は3含む5員又は6員の環状ケトン基である〔1〕～〔4〕のいずれか記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

〔6〕Aが一般式(2-4)で表される基を表し、Eが、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキレン基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい5員又は6員の酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を、1、2、3または4個含んだ芳香族複素環基である〔1〕～〔4〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【0013】

〔7〕芳香族複素環基が、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピローリル基、フラニル基、チオフェニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基からなる群から選ばれる〔6〕のフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

10

〔8〕Aが一般式(2-4)で表される基を表し、Eが、低級アルキル基、複素環基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基又は低級アルキルアミノアルキレン基である〔1〕～〔4〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

〔9〕Eの複素環基が、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む3員～8員の飽和環基若しくは不飽和環基、低級アルコキシ低級アルキレン基又は低級アルキルアミノ低級アルキレン基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいピリジル基、ピリミジル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基である〔1〕～〔4〕、〔5〕いずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

20

〔10〕Aが一般式(2-2)で表される基を表し、R11、R12及びR13が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる〔1〕～〔5〕及び〔9〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

【0014】

〔11〕Bが低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子及び複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい低級アルコキシ基又はヒドロキシル基である〔1〕～〔10〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

30

〔12〕低級アルキル基が、直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基である〔1〕～〔6〕、〔8〕〔9〕、〔10〕及び〔11〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

〔13〕R1、R11、R21、R51及びR52が、低級アルキル基である〔1〕～〔12〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

〔14〕Armが、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる〔1〕～〔13〕のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

〔15〕Aが一般式(2-2)で表される基を表し、

40

Eが、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキレン基、及び、酸素原子を含む5員又は6員の複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されている、窒素原子を1～4個含む5員又は6員の複素環基；又は、低級アルキル基若しくは低級アルケニル基で置換されている、窒素原子を1～4個含む環状ケトン基を表す

前記〔1〕～〔4〕のいずれかに記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

〔16〕Bは、炭素数1～10のアルキル基、低級アルコキシ基、並びに、酸素原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含む複素環基、からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよく、

Armが、ピリジル基である

50

前記 [ 1 5 ] に記載されたスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[ 1 7 ] A が一般式 ( 2 - 4 ) で表される基を表し、

E が、酸素原子を含む 5 員又は 6 員の複素環基、又は窒素原子を 1 ~ 4 個含む 5 員又は 6 員の複素環基であり、

E が、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキレン基、及び、酸素原子を含む 5 員又は 6 員の複素環基、から選ばれる置換基を有していてもよい

前記 [ 1 ] ~ [ 4 ] のいずれか 1 項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[ 1 8 ] [ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

[ 1 9 ] [ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする 4 - 7 インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

[ 2 0 ] [ 1 ] ~ [ 1 7 ] のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする 4 - 7 インテグリン阻害剤。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 5 】

本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が 1 ~ 6 の基を意味し、好ましくは炭素数 1 ~ 4 である。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。又、環状であってもよい。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ペンチル基、2 - ペンチル基、3 - ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基などが挙げられ、炭素数 1 ~ 6 が好ましく、より好ましくは、炭素数 1 ~ 4 である。アルケニル基としてはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられ、炭素数 2 ~ 6 が好ましく、より好ましくは、炭素数 2 ~ 4 である。アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられ、炭素数 2 ~ 6 が好ましく、より好ましくは、炭素数 2 ~ 4 である。

アルコキシ基としてはメトキシ基、エトキシ基、プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基等が挙げられ、炭素数 1 ~ 6 が好ましく、より好ましくは、炭素数 1 ~ 4 である。ヘテロ原子としては窒素、酸素、イオウ等が挙げられる。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。ハロゲノアルキル基としてはクロロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリフルオルエチル基、ペンタフルオロメチル基等が挙げられる。ハロゲノアルコキシ基としてはトリクロロメトキシ基、トリフルオロメトキシ基等が挙げられる。ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

【 0 0 1 6 】

本明細書においてアリアル基は、置換または無置換のアリアル基を意味し、フェニル基、1 - ナフチル基、2 - ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。複素環基は、炭素および窒素、酸素、イオウなどで構成される、4 ~ 7 員の 1 ~ 3 つの環からなるヘテロ環基を意味し、具体的に例えば、ピリジル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チエニル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリジル基、ペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、オキセタニル環、イソインドリル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、

10

20

30

40

50

ベンゾチエニル基、ベンゾピラゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、などがあげられ、ピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基が好ましい。

【0017】

本発明の一般式(1)において、(i)Dが、低級アルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基であるか、又は(ii)Dが、低級アルキル基、ハロゲン原子及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよく、環を構成する原子として窒素原子を有する6員の芳香族複素環基であるのが好ましい。ここで、Dの複素環基が、ピリジル基であるのが特に好ましい。

10

また、本発明の一般式(1)において、Bは、炭素数1~10のアルコキシ基、ヒドロキシル基又はヒドロキシアミノ基のいずれかを表し、これらの基は、アリアル基、ヒドロキシル基、炭素数1~10のアルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子及び複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されていても良いが、なかでも、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ハロゲン原子及び複素環基からなる群から選ばれる置換基で置換されていても良い低級アルコキシ基又はヒドロキシル基が好ましい。ここに、Bが複素環基で置換された、炭素数1~10のアルコキシ基、ヒドロキシル基又はヒドロキシアミノ基のいずれかである場合における複素環基としては、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む飽和環基が好ましく、具体的には、モルホリル基、ピペラジル基、テトラヒドロピラニル基、オキセタニル基などが挙げられ、なかでもテトラヒドロピラニル基が好ましい。

20

【0018】

さらに、本発明の一般式(1)において、又は、上記(i)又は(ii)と組み合わせて、Aが一般式(2-1)、(2-2)又は(2-3)で表される基を表す場合、Eが、5員~6員の複素環基であって、炭素原子で接続される窒素原子を含む3員~8員の飽和環基；酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む3員~8員の飽和環基若しくは不飽和環基；低級アルコキシアルキレン基；低級アルキルチオアルキレン基；低級アルキルアミノアルキレン基；低級アルキルアミノ基及び低級アルケニルアミノ基からなる群から選ばれる置換基で置換されている5員~6員の複素環基(好ましくは、上記置換基を有する窒素原子を1~4含む5員~6員の環状アミノ基)；又は環を構成する原子として窒素原子を1~4含む5員~6員の環状ケトン基であって、低級アルキル基又は低級アルケニル基で置換されている環状ケトン基を表すのが好ましい。

30

ここで、Eにおける5員~6員の複素環基が、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピローリル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基からなる群から選ばれ、環状ケトン基が、環を構成する原子として窒素原子を2又は3含む5員又は6員の環状ケトン基であるのが好ましい。

さらに、低級アルコキシ低級アルキレン基、低級アルキルチオ低級アルキレン基、低級アルキルアミノ低級アルキレン基における低級アルキレン基は、炭素数1~6であるのが好ましく、より好ましくは炭素数1~3であり、低級アルキル基は、炭素数1~3であるのが好ましい。

40

さらに、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む3員~8員の飽和環基若しくは不飽和環基としては、酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1つ含む5員~6員の飽和環基若しくは不飽和環基が好ましく、具体的にはテトラヒドロピラン、テトロヒドロフラン、オキセタン、フラン、チオフエンなどが好ましい。

ここで、窒素原子を含む3員~8員の飽和環基としては、窒素原子を1つ含む5員~6員の飽和環基が好ましく、具体的にはピロリジン、ピペリジンなどが好ましい。

又、環状ケトン基として具体的には、ピリミジノン基であるのが好ましく、低級アルキル基又は低級アルケニル基は、環状ケトン基を構成している窒素原子に結合しているのが好ましい。

【0019】

50

Aが一般式(2-4)で表される基を表す場合、Eが、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又は5員又は6員の複素環基、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリール基、複素環基、低級アルキルスルホニル基およびスルファモイル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアミノカルボニル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ジヒドロキシボリル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基、若しくは低級アルキルアミノアルキレン基、

10

20

又は5員~6員の複素環基であって、炭素原子で接続される窒素原子を含む3員~8員の飽和環基；酸素原子及び硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を含む3員~8員の飽和環基若しくは不飽和環基；低級アルコキシアルキレン基；低級アルキルチオアルキレン基；低級アルキルアミノアルキレン基；低級アルキルアミノ基及び低級アルケニルアミノ基からなる群から選ばれる置換基で置換されている5員~6員の複素環基（好ましくは、上記置換基を有する窒素原子を1~4含む5員~6員の環状アミノ基）；又は環を構成する原子として窒素原子を1~4含む5員~6員の環状ケトン基であって、低級アルキル基又は低級アルケニル基で置換されている環状ケトン基を表すのが好ましい。

ここで、好ましいEは、Aが一般式(2-1)、(2-2)又は(2-3)で表される基を表す場合について記載したのと同様である。

30

#### 【0020】

さらに、Aが一般式(2-4)で表される基を表す場合、上記(i)又は(ii)と組み合わせ、Eが、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい5員又は6員の酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を、1、2、3または4個含んだ芳香族複素環基であるのが好ましい。ここで、芳香族複素環基が、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピローリル基、フラニル基、チオフェニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基からなる群から選ばれるのが好ましい。

又、Aが一般式(2-4)で表される基を表す場合、上記(i)又は(ii)と組み合わせ、Eが、低級アルキル、複素環又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基又は低級アルキルアミノアルキレン基であるのが好ましい。又、Eが、低級アルキル基または4~6員の環状アミノ基を有してもよいピリジル基、ピリミジル基、トリアゾリル基又はピローリル基であるか、若しくは低級アルキル又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基であるのも好ましい。ここで、4~6員の環状アミノ基としてはアゼチチニル基などが、複素環低級アルキル基としてはテトラピラン低級アルキル基などがあげられる。

40

又、Eが低級アルキルカルボニル基又は低級アルキルオキシカルボニル基を表す場合、これらの基がDのフェニル基と結合して形成する縮合環としては、1-オキソインダニル基、3-オキソ-1H-イソベンゾフラニル基などがあげられる。

#### 【0021】

50

さらに、本発明の一般式(1)において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、R1、R11、R21、R51及びR52が、低級アルキル基であるのが好ましい。

さらに、本発明の一般式(1)において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、Armが、フェニル基、ピリジル基、ピリミジル基、イミダゾリル基からなる群から選ばれるのが好ましい。

さらに、本発明の一般式(1)において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、R31、R32、R33、R34のうち、1つがハロゲン原子で残りが水素原子であるか、又は2つがハロゲン原子で残りが水素原子であるか、又は4つがハロゲン原子であるのが好ましい。

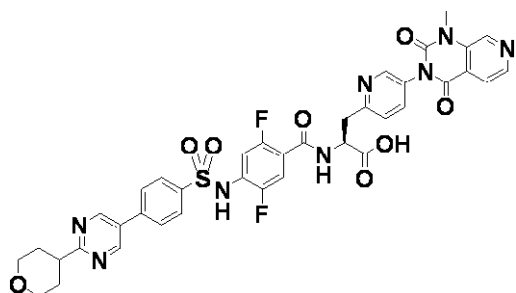
又、本発明の一般式(1)において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、gが、炭素又は窒素原子であり、eが、炭素又は窒素原子であるのが好ましい。

10

【0022】

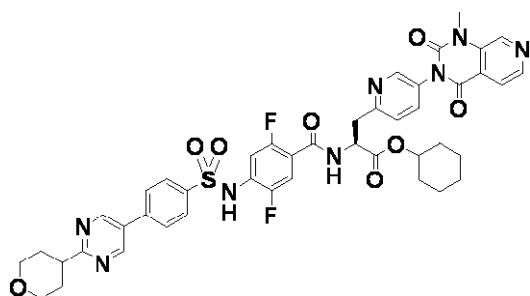
本発明では、特に下記式で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。またこれらの化合物のプロドラッグまたはその医薬的に許容しうる塩も好ましい。

(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸



20

シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート

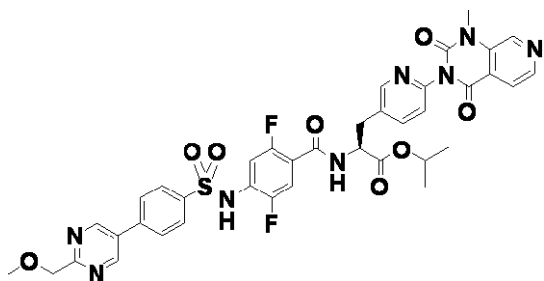


30

【0023】

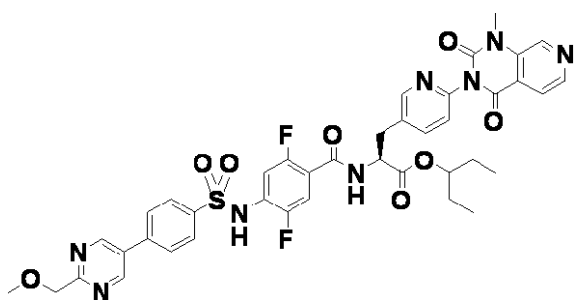
イソプロピル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

40



1-エチルプロピル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

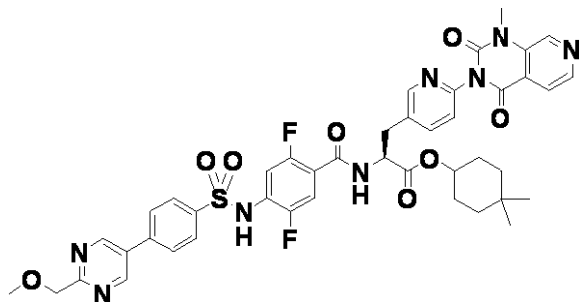
10



【 0 0 2 4 】

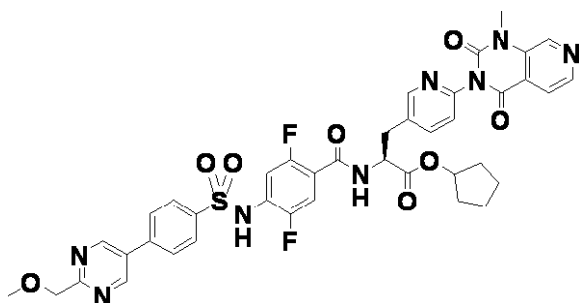
(4,4-ジメチルシクロヘキシル) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

20



シクロペンチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

30

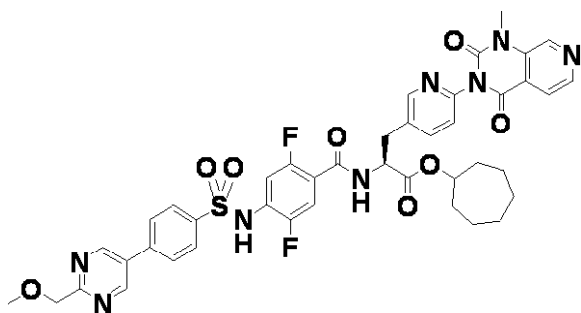


【 0 0 2 5 】

シクロヘプチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

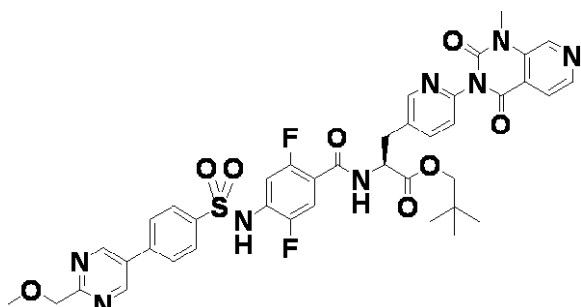
40

50



2,2-ジメチルプロピル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

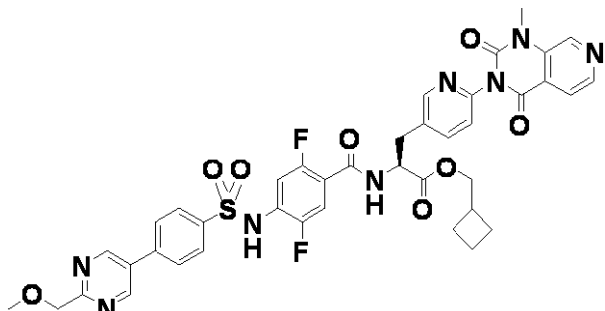
10



【0026】

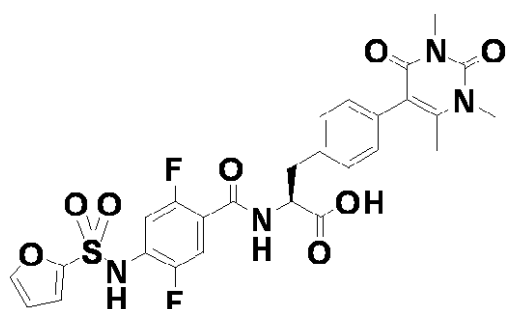
シクロプロチルメチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

20



(2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-(2-フリルスルホニルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸

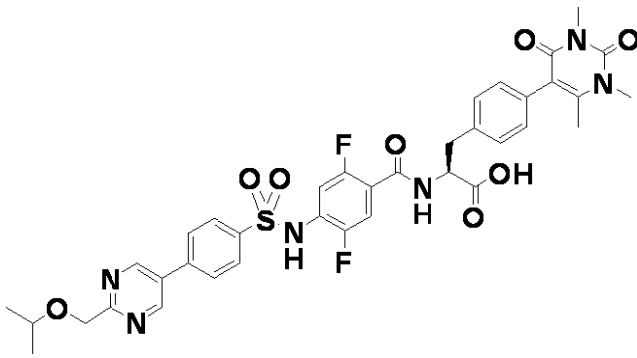
30



【0027】

(2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸

40



【0028】

また、Aが一般式(2-2)で表される基を表す場合、Eが、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキレン基、及び酸素原子を含む5員又は6員の複素環基、から選ばれる置換基で置換されている、窒素原子を1~4個含む5員又は6員の複素環基；又は、低級アルキル基若しくは低級アルケニル基で置換されている、窒素原子を1~4個含む環状ケトン基を表すことが好ましい。

更に、Eが、低級アルコキシ低級アルキレン基又はテトラヒドロピラニル基により置換されているピリミジル基；又は、低級アルケニル基で置換されているピリミジノン基を表すことが好ましい。

更に、Bが、炭素数1~10のアルコキシ基、ヒドロキシル基又はヒドロキシアミノ基を表すことが好ましく、この場合に、Bは、炭素数1~10のアルキル基、低級アルコキシ基、及び、酸素原子並びに窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含む複素環基、からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよい。

更に、Armが、ピリジル基であることが好ましい。

【0029】

また、Aが一般式(2-4)で表される基を表す場合、Eが、酸素原子を含む5員又は6員の複素環基、又は窒素原子を1~4個含む5員又は6員の複素環基であることが好ましく、この場合、Eが、低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキレン基、及び、酸素原子を含む5員又は6員の複素環基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい。

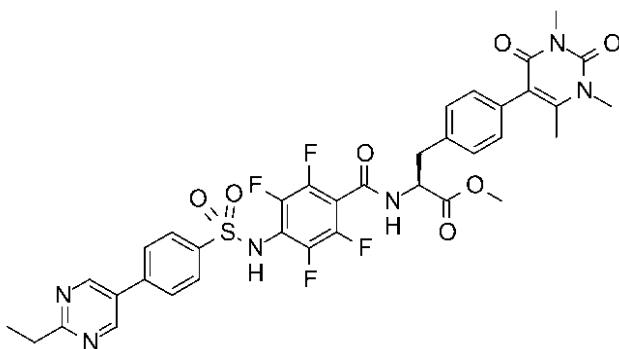
更に、Eが、テトラヒドロピラニル基又はピリミジル基であることが好ましく、この場合、Eが、低級アルキル基及びテトラヒドロピラニル基からなる群から選ばれる置換基を有していてもよい。

更に、Bが、低級アルコキシ基又はヒドロキシル基であることが好ましい。

更に、R<sub>51</sub>、R<sub>52</sub>およびR<sub>53</sub>が、それぞれ、低級アルキル基であることが好ましい。

【0030】

また、本発明では、特に下記式で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。またこれらの化合物のプロドラッグまたはその医薬的に許容しうる塩も好ましい。



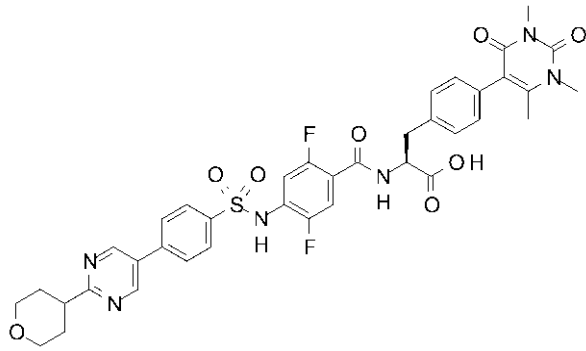
10

20

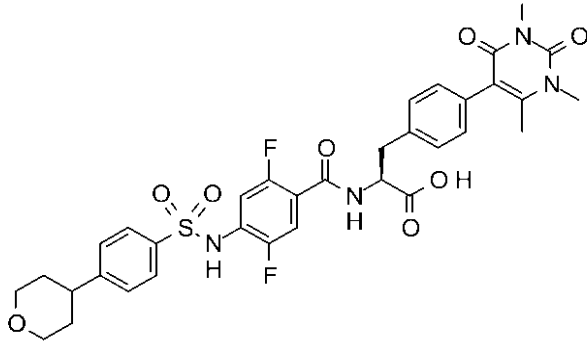
30

40

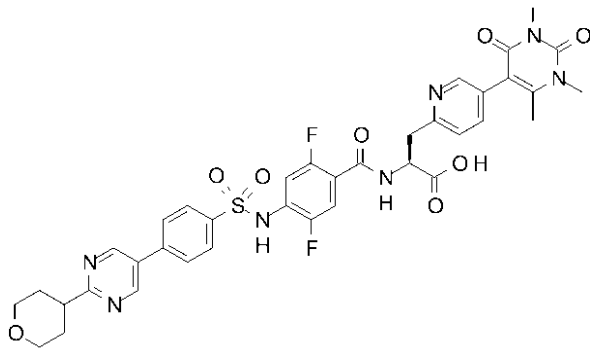




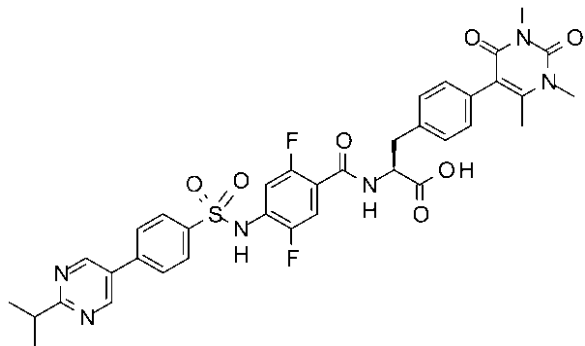
10



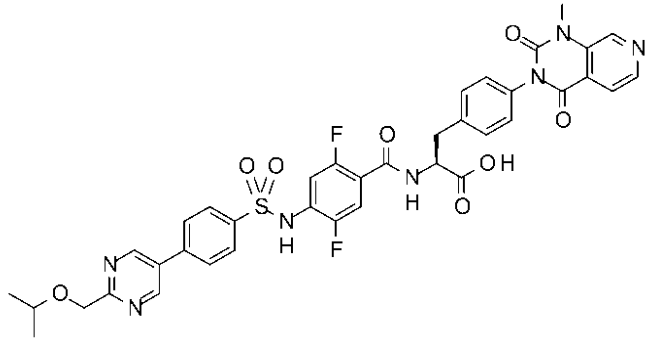
20



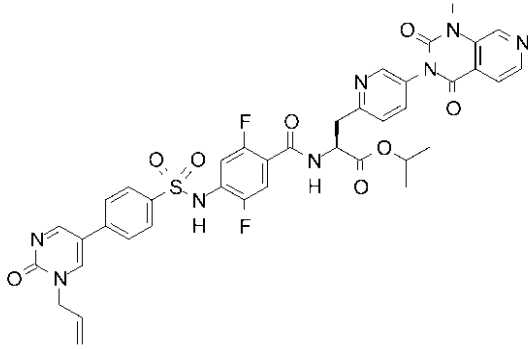
30



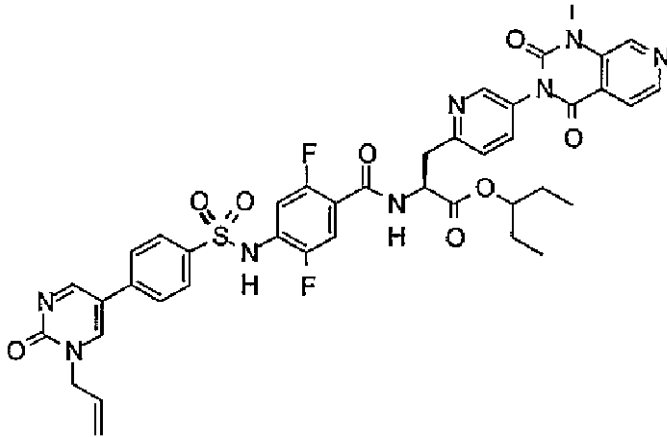
40



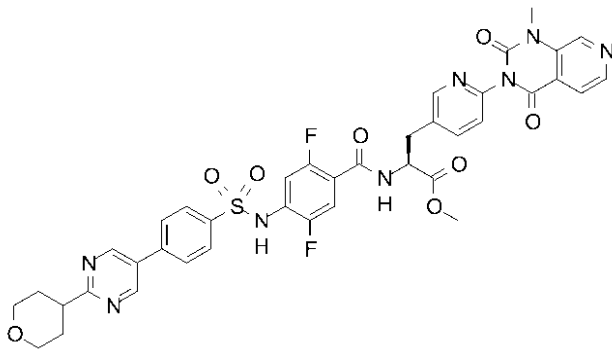
10



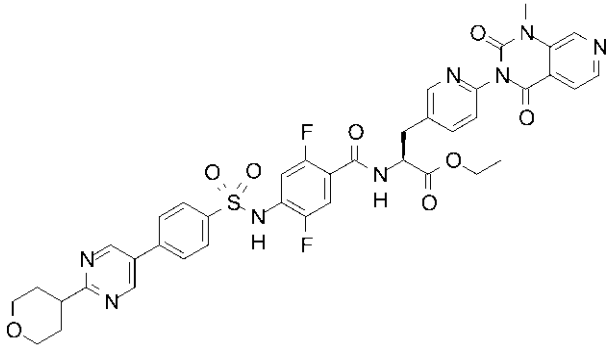
20



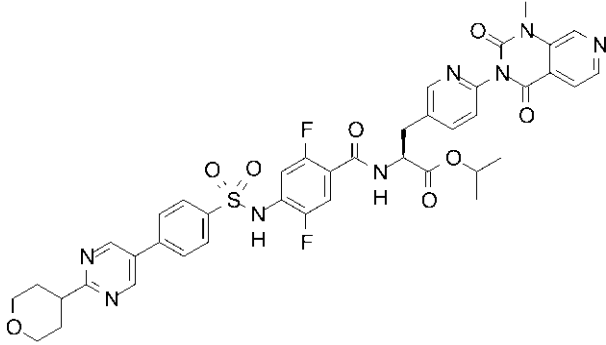
30



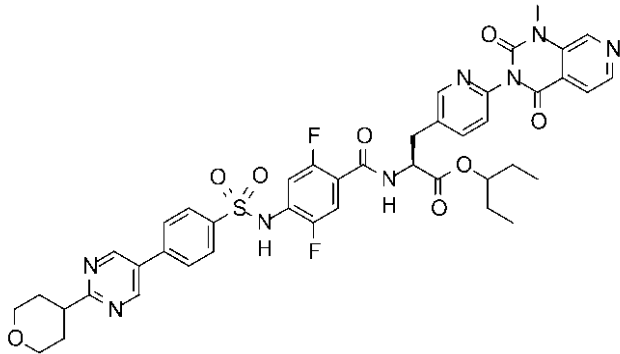
40



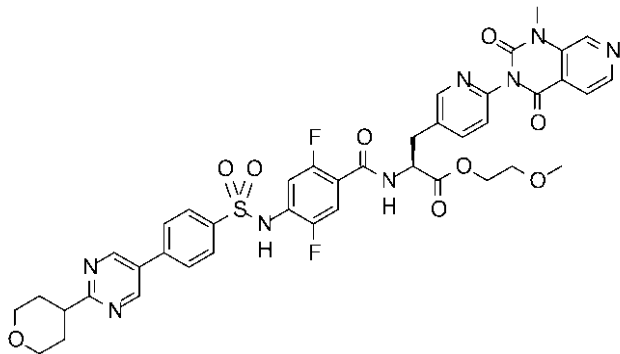
10



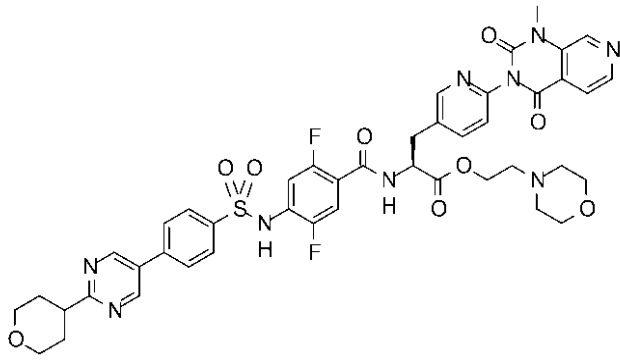
20



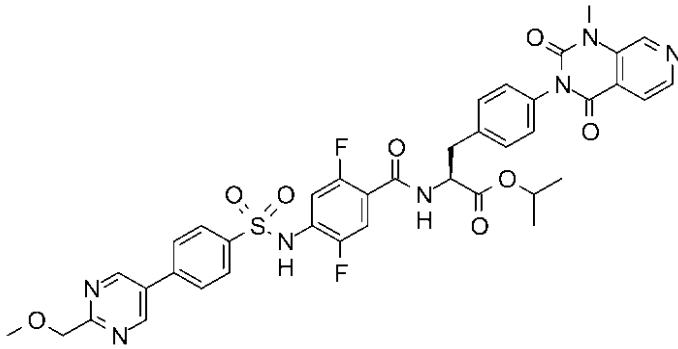
30



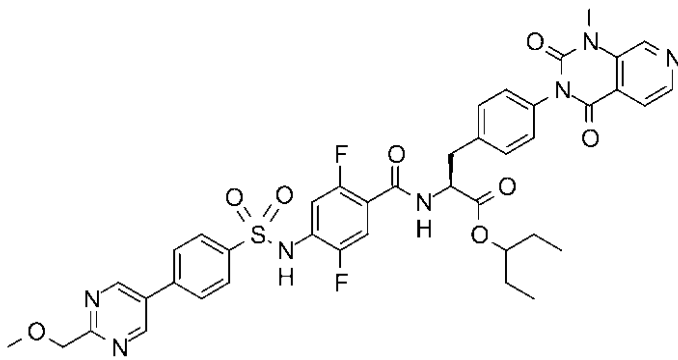
40



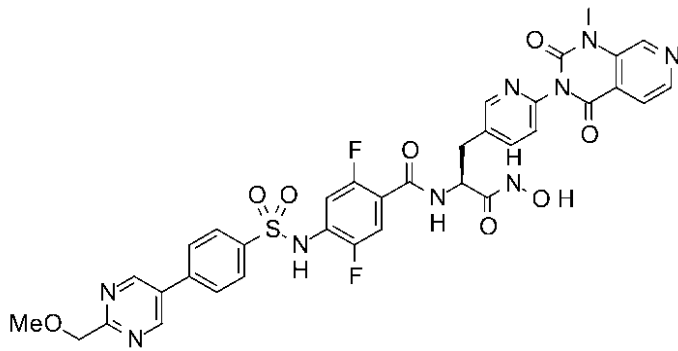
10



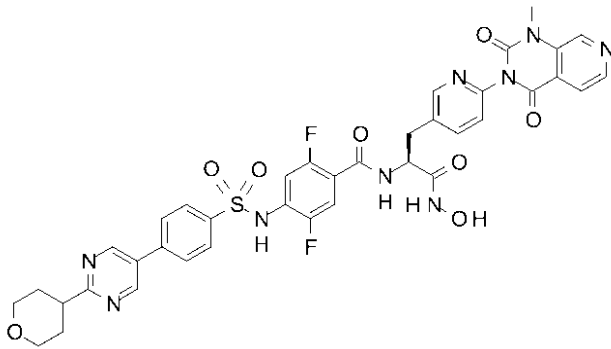
20



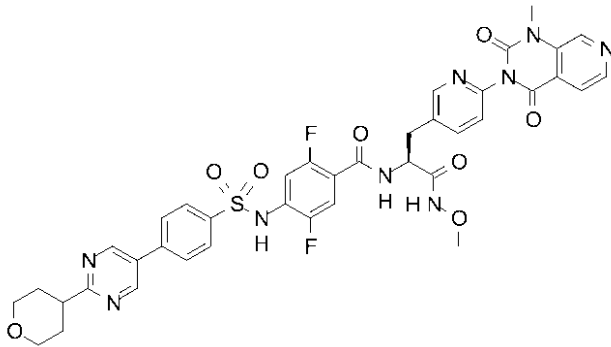
30



40



10



20

## 【0031】

本発明の一般式(1)で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、一般式(1)の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

30

本発明化合物は一般式(1)で示される化合物の溶媒和物、例えば水和物、アルコール付加物等も含んでいてもよい。

## 【0032】

本発明化合物は、一般式(1)で示される化合物のプロドラッグの形態を包含する。本発明化合物のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により一般式(1)で示される化合物に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして一般式(1)で示される化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして一般式(1)で示される化合物に変化する化合物をいう。一般式(1)で示される化合物のプロドラッグとしては、実施例の化合物に例示されるがこれらに限られず、例えば一般式(1)で示される化合物がアミノを有する場合、該アミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例、一般式(1)で示される化合物のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；一般式(1)で示される化合物がヒドロキシを有する場合、該ヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例、一般式(1)で示される化合物のヒドロキシがアセ

40

50

チル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；一般式(1)で示される化合物がカルボキシルを有する場合、該カルボキシルがエステル化、アミド化された化合物(例、一般式(1)で示される化合物のカルボキシルがエチルエステル化、フェニルエステル化、イソブチルエステル化、イソブチルエステル化、シクロペンチルエステル化、シクロヘキシルエステル化、シクロヘプチルエステル化、シクロブチルメチルエステル化、シクロヘキシルメチルエステル化、ノルマルヘキシルエステル化、sec-ブチルエステル化、tert-ブチルエステル化、(4-テトラヒドロピラニル)メチルエステル化、(4-テトラヒドロピラニル)エステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が用いられる。これらの化合物は公知の方法によって一般式(1)で示される化合物から製造することができる。

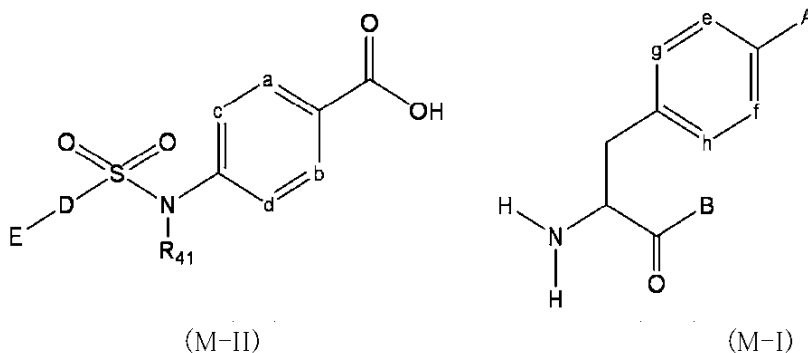
また、化合物(1)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件下で化合物(1)に変化するものであってもよい。

#### 【0033】

本発明は式(1)で表される化合物の全ての同位体を含む。本発明化合物の同位体は、少なくとも1の原子が、原子番号(陽子数)が同じで、質量数(陽子と中性子の数の和)が異なる原子で置換されたものである。本発明化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 等が含まれる。特に、 $^3\text{H}$ や $^{14}\text{C}$ のような、放射能を発生して中性子を放つ不安定な放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

#### 【0034】

本発明の一般式(1)で示される化合物は、例えば、一般式(M-I)で示される末端にアミノ基を有する中間体と、一般式(M-II)で示される末端にカルボキシル基を有する中間体とを脱水反応に付して製造することができる。



このうち、一般式(M-II)で示される末端にカルボキシル基を有する中間体は、例えば、下記の方法により製造することができる。

#### 【0035】

本発明の化合物である一般式(M-II)で表される末端にカルボキシル基を有する中間体のうち代表的な化合物の製造方法を以下に示す。なお、以下の説明において、特に記載のない場合は、式中の記号は、前記式(1)における定義と同様である。

(1)一般式(M-II)において、Dが低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又はピリジル基であり、Eが置換基を有しても

10

20

30

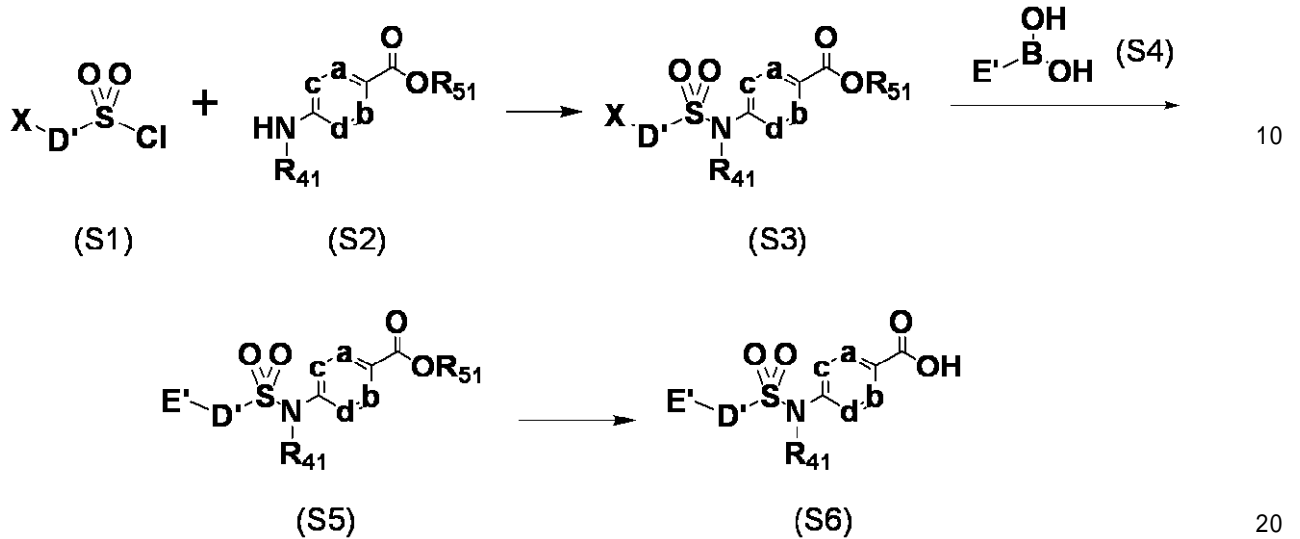
40

50

よい5員又は6員の酸素原子、硫黄原子、または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を1、2、3、または4個含んだ芳香族複素環基である末端にカルボキシル基を有する中間体(S6)は、例えば、以下に記載する方法(製造方法A、B、C、及び、D)を用いることで合成することができる。

【0036】

<製造方法A>



【0037】

式中D'は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E'は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R<sub>51</sub>は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

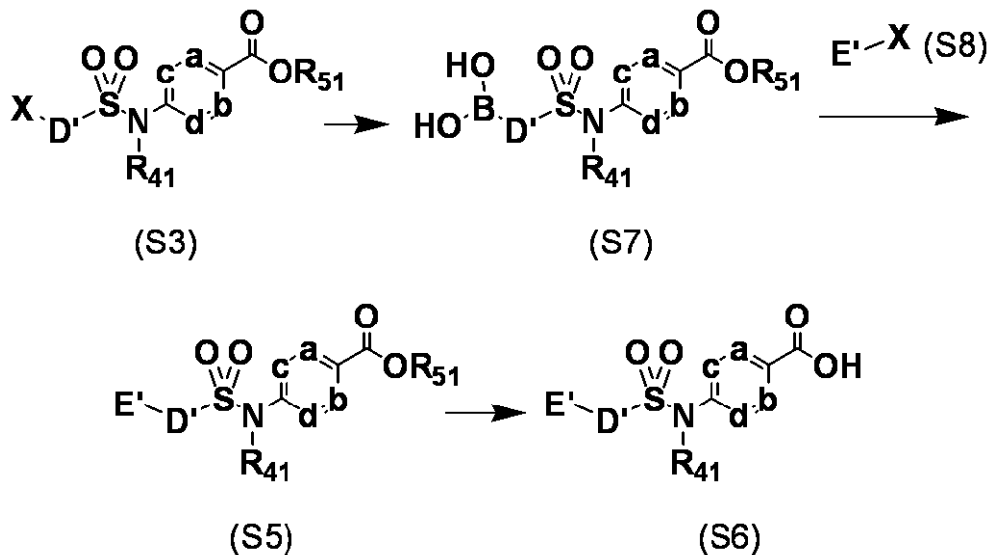
スルホニルクロリド誘導体(S1)(式中のXは例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す)とアミン誘導体(S2)とを、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジン等の塩基存在下で反応させることでスルホンアミド誘導体(S3)を合成できる。得られたスルホンアミド誘導体(S3)は、ボロン酸誘導体(S4)と鈴木カップリング反応することにより対応するスルホンアミド誘導体(S5)へと誘導することができる。続いて、得られたスルホンアミド誘導体(S5)を、例えばテトラヒドロフラン、メタノールやエタノール等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水酸化ナトリウム等の塩基を用いるアルカリ加水分解や、例えば塩酸やトリフルオロ酢酸を用いる酸加水分解等の脱保護をすることで、目的とする末端にカルボキシル基を有する中間体(S6)を製造することができる。

【0038】

鈴木カップリング反応は公知であり、ボロン酸誘導体又はボロン酸エステル誘導体とハロゲン誘導体、トリフルオロメタンスルホナート又はメタンスルホナートを、例えば、1、4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド、1、2-ジメトキシエタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば水などの共溶媒の存在下又は非存在下で、例えばテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の遷移金属触媒、又は、例えば酢酸パラジウム(II)等の遷移金属触媒と例えばトリフェニルホスフィン等の配位子を用いて、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、リン酸カリウム、ナトリウムメトキシド、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で反応させることにより行われる。

【0039】

<製造方法B>



10

## 【 0 0 4 0 】

式中D'は上述のDで表される置換基、又は、例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E'は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステル置換基を表す。

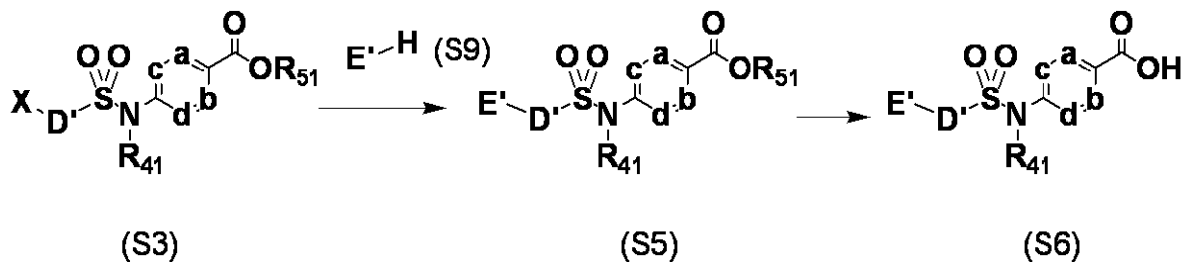
20

<製造方法A>記載の中間体であるスルホンアミド誘導体(S3)と例えばビス(ピナコラート)ジボラン等のボラン誘導体を、例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば酢酸カリウム等の塩基の存在下、例えば[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)等の金属触媒を用いてカップリング反応することで、対応するボロン酸エステル誘導体へと誘導し、続いて得られたボロン酸エステル誘導体に対して、例えばアセトン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウム、酢酸アンモニウム、および、水を加えて処理をすることでボロン酸エステルを除去し、対応するボロン酸誘導体(S7)を合成することができる。得られたボロン酸誘導体(S7)は、ハロゲン誘導体(S8)(式中のXは例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す)との鈴木カップリング反応(上述)により対応するスルホンアミド誘導体(S5)へと誘導することができる。スルホンアミド誘導体(S5)を、<製造方法A>記載の方法を用いて加水分解等によって脱保護することで、目的とする末端にカルボキシル基を有する中間体(S6)を製造することができる。

30

## 【 0 0 4 1 】

<製造方法C>



40

## 【 0 0 4 2 】

式中D'は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E'は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

<製造方法A>記載の中間体であるスルホンアミド誘導体(S3)(式中のXは例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の

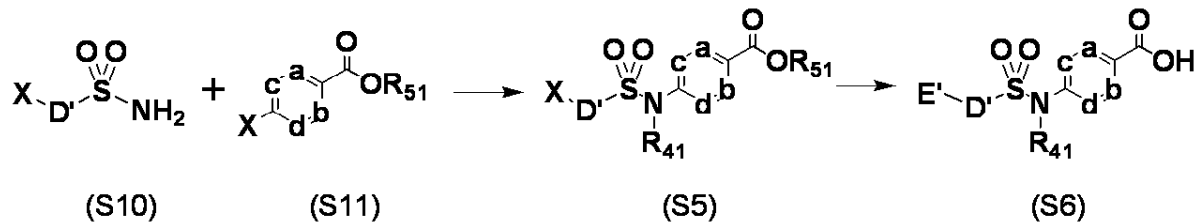
50



ような脱離基を表す)と芳香族複素環(S9)を、例えばN-メチルピロリドン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばtrans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン等の有機合成で一般的に用いられる配位子、および、例えばリン酸カリウム等の塩基の存在下で、例えばヨウ化銅(I)等の金属触媒を用いてカップリング反応することで対応するスルホンアミド誘導体(S5)へと誘導することができる。続いて、得られたスルホンアミド誘導体(S5)に対して<製造方法A>記載の方法を用い、加水分解等によって脱保護することで、目的とする末端にカルボキシル基を有する中間体(S6)を製造することができる。

【0043】

<製造方法D>



【0044】

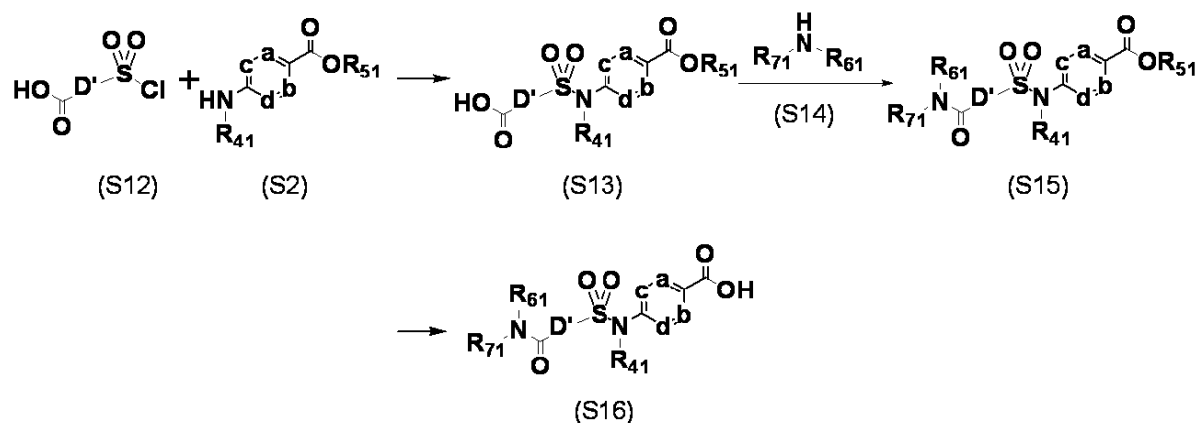
式中D'は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E'は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

スルホンアミド誘導体(S10)(式中のXは例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す)とハロゲン誘導体(S11)を、例えば1,4-ジオキサソラン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の金属触媒、例えばXantPHOS等の有機合成で一般的に用いられる配位子、および、例えば炭酸セシウム等の塩基の存在下でカップリング反応を行うことで対応するスルホンアミド誘導体(S5)へと誘導することができる。続いて、得られたスルホンアミド誘導体(S5)を、例えば<製造方法A>記載の方法により加水分解等の脱保護をすることで、目的とする末端にカルボキシル基を有する中間体(S6)を製造することができる。

【0045】

一般式(M-11)において、Dが低級アルキル基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又はピリジル基であり、Eが低級アルキル又は複素環又は複素環で置換された低級アルキルで置換されてもよいアミノカルボニル基である末端にカルボキシル基を有する中間体は、以下に記載する方法(製造方法E)を用いることで合成することができる。

<製造方法E>



【0046】

式中D'は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換で

10

20

30

40

50

きる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステル置換基を表す。また、R61、R71は例えば低級アルキル基又は複素環基又は複素環で置換された低級アルキル基等の一般的なアミン上の置換基を表す。

カルボン酸又はカルボン酸に容易に変換し得る置換基を有するスルホニルクロリド誘導体(S12)とアミン誘導体(S2)とを、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジン等の塩基の存在下で反応させることで、対応するカルボン酸誘導体(S13)を合成することができる。得られたカルボン酸誘導体(S13)とアミン誘導体(S14)をアミド化することで対応するアミド誘導体(S15)を合成することができる。

続いて、得られたアミド誘導体(S15)に対して<製造方法A>記載の方法を用いて加水分解等の脱保護をすることで、末端にカルボキシル基を有する中間体(S16)を製造することができる。

10

#### 【0047】

アミド化反応は公知であり、例えば(1)縮合剤を用いる方法、(2)酸ハロゲン化物を用いる方法等が挙げられる。

(1)縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアミン又はその塩とを例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサソ、N、N-ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジン、トリエチルアミン又はN-エチルジイソプロピルアミン等の塩基の存在下又は非存在下で、例えば1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt)又はN-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)等の縮合助剤の存在下又は非存在下で、例えば1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSC)、1、3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)又はO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N、N、N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HATU)等の縮合剤を用いて反応させることにより行われる。

20

#### 【0048】

(2)酸ハロゲン化物を用いる方法は、カルボン酸を例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中又は無溶媒で例えばN、N-ジメチルホルムアミド等の触媒の存在下又は非存在下で、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル又は臭化チオニル等と反応させて得られる酸ハロゲン化物を例えばジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジンやトリエチルアミン又はN-エチルジイソプロピルアミンのような塩基の存在下でアミン又はその塩と反応させることにより行われる。

30

それぞれの工程においては、一般的に置き換えることのできる反応条件を使用することで合成でき、原料化合物の種類等に従い適時選択されるべきである。なお、上記の方法で得られる本発明の化合物は通常有機合成で用いられる抽出、蒸留、結晶化、カラムクロマトグラフィー等の手法を用いて精製することができる。

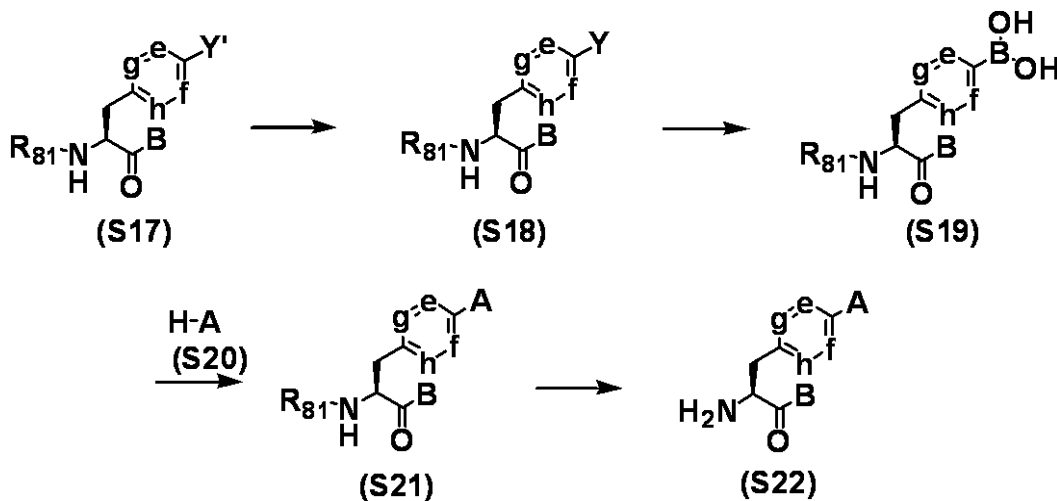
#### 【0049】

本発明の化合物である一般式(M-1)で表される末端にアミノ基を有する中間体は、例えば特許文献1に記載の方法、又は以下に示した製造方法(製造方法F、及び、G)などを用いることで合成することができる。なお、以下の説明において、特に記載のない場合は、式中の記号は、前記式(1)における定義と同様である。

40

#### 【0050】

<製造方法F>



10

## 【 0 0 5 1 】

式中、R 8 1 は例えば tert - ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の、例えば脱保護等の操作により除去ができる一般的なアミンの置換基を表し、式中の Y は、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や、例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す。式中 Y ' は、例えばトリフルオロメタンスルホニル化等の操作により Y に容易に誘導できる置換基を表す。

アミノ酸誘導体 (S17) を、例えばテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、例えば N - フェニルピス (トリフルオロメタンスルホンアミド) と反応させることで、対応するアミノ酸誘導体 (S18) を合成することができる。得られたアミノ酸誘導体 (S18) に対して、例えば 1, 4 - ジオキサン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば酢酸カリウム等の塩基の存在下、例えば [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 等の金属触媒を用いて、例えばビス (2, 2, 3, 3 - テトラメチル - 2, 3 - ブタンジオナト) ジボロン等のボロン酸誘導体とカップリング反応を行うことで、対応するボロン酸エステル誘導体へと誘導し、続いて得られたボロン酸エステル誘導体に対して、例えばアセトン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウム、酢酸アンモニウム、および、水を加えて処理をすることでボロン酸エステルを加水分解し、対応するボロン酸誘導体 (S19) を合成することができる。得られたボロン酸誘導体 (S19) は、化合物 (S20) と、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下、酢酸銅 (II) などの金属触媒を用いたカップリング反応、又は、例えば 1, 4 - ジオキサン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば炭酸ナトリウム等の塩基の存在下、例えば [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) 等の金属触媒を用いたカップリング反応により、アミノ酸誘導体 (S21) を製造することができる。得られたアミノ酸誘導体 (S21) を、例えば塩酸やトリフルオロ酢酸を用いる酸加水分解、又は、水素存在下でパラジウムカーボン等の触媒を用いた水素添加反応等による脱保護をすることで、目的とする末端にアミノ基を有する中間体 (S22) を製造することができる。

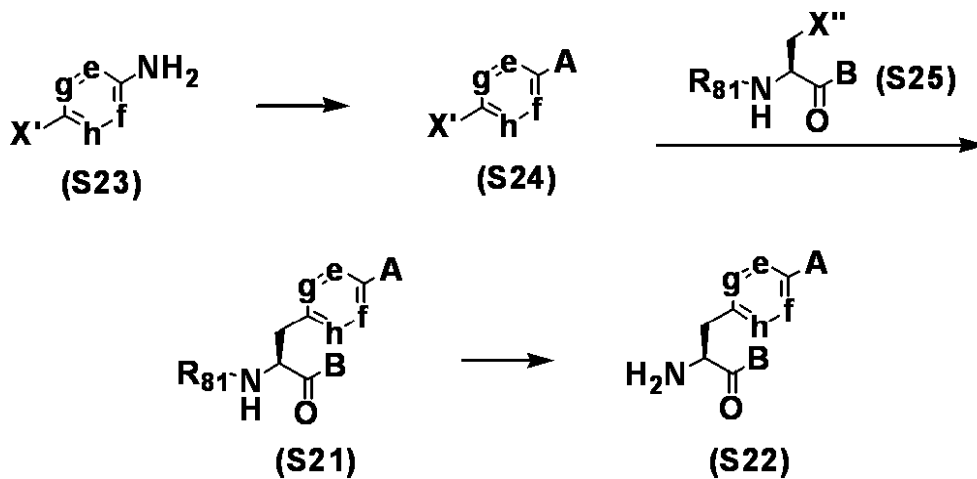
20

30

40

## 【 0 0 5 2 】

< 製造方法 G >



10

式中、R<sub>81</sub>は例えばtert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の、例えば脱保護等の操作により除去ができる一般的なアミンの置換基を表し、式中のX'、X''は、それぞれ独立して、例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や、例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す。

アミン誘導体(S23)に対して、例えば特許文献1に記載の方法、又は、特許文献1記載と同様の基質に対して、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばトリホスゲン等を用いたウレア化反応と、続く、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば炭酸カリウム、及び、例えばp-トルエンスルホン酸メチル、又は、ヨウ化メチル等を用いることでの環化反応と、続くN-メチル化反応により、対応するハロゲン誘導体(S24)を合成することができる。アミノ酸誘導体(S25)とハロゲン誘導体(S24)とを、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば亜鉛等の金属の存在下、例えばビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド等の金属触媒を用いてカップリング反応することで、対応するアミノ酸誘導体(S21)へと誘導することができる。得られたアミノ酸誘導体(S21)を、例えば塩酸やトリフルオロ酢酸を用いる酸加水分解、又は、水素存在下でパラジウムカーボン等の触媒を用いた水素添加反応等による脱保護をすることで、目的とする末端にアミノ基を有する中間体(S22)を製造することができる。

20

30

尚、Aが、一般式(2-4)で表される基を有する化合物も、上記方法もしくは特許文献4記載の方法に準じて製造することができる。

#### 【0053】

一般式(1)で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デポー剤、またはシロップ剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるフェニルアラニン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたはリン酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤、脂肪、ワックス、半固形及び液体のポリオール、天然油または硬化油等のソフトゼラチンカプセル及び坐薬用の賦形剤、水、アルコール、グリセロール、ポリオール、スクロース、転化糖、グルコース、植物油等の溶液用賦形剤と混合することによって得られる。

40

一般式(1)で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤は4インテグリン依存性の接着過程が病態に關与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれ

50

かの治療剤または予防剤に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で  $1 \mu\text{g} \sim 5 \text{g}$ 、非経口投与の場合で  $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$  を用いるのがよい。

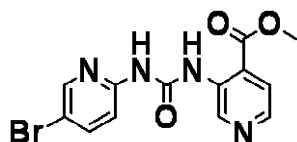
【実施例】

【0054】

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1: M-1の合成

(工程1) メチル 3-[(5-プロモ-2-ピリジル)カルバモイルアミノ]ピリジン-4-カルボキシレート

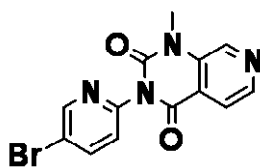


メチル 3-アミノピリジン-4-カルボキシレート (31.8 g, 209 mmol) を塩化メチレン (1.1 L) に溶解し、トリホスゲン (20.7 g, 69.8 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) を加えて、0 で3時間攪拌した。この反応溶液に、5-プロモピリジン-2-アミン (30.0 g, 174 mmol) の塩化メチレン溶液 (50 ml) を加えて、室温で12時間攪拌した。析出した固体を濾過し、塩化メチレンで洗浄した後、減圧乾燥することで表題化合物 (30 g, 49%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 11.02 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.98 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.74 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.92 (s, 3H).

【0055】

(工程2) 3-(5-プロモ-2-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン

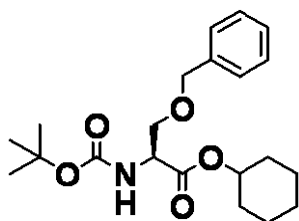


メチル 3-[(5-プロモ-2-ピリジル)カルバモイルアミノ]ピリジン-4-カルボキシレート <(工程1)参照> (30 g, 85.7 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (600 ml) に溶解し、炭酸カリウム (23.7 g, 171 mmol) の水溶液 (80 ml) を加えて、室温で3時間攪拌した。この溶液に、さらに炭酸カリウム (23.7 g, 171 mmol)、及び、p-トルエンスルホン酸メチルエステル (31.9 g, 171 mmol) を加えて、室温で90分間攪拌した。反応液を0 に冷却後、水で希釈し、酢酸エチル (100 ml x 4) で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を石油エーテル中で20分間攪拌し、得られた固体を濾過し、減圧乾燥することで、表題化合物 (9.8 g, 34%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.00 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.58 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 8.32 - 8.29 (m, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.61 (s, 3H).

【0056】

(工程3) シクロヘキシル (2S)-3-ベンジルオキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)

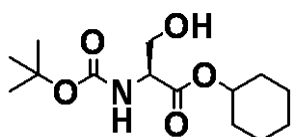
プロパノエート

(2S)-3-ベンジロキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸 (300 g, 1.02 mol) をN,N-ジメチルホルムアミド (2.0 L) に溶解し、EDCL (189 g, 1.22 mmol)、シクロヘキサノール (210 g, 2.10 mol)、及び、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (12.4 g, 102 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、室温で90分間撹拌した。反応溶液を水 (5.0 L) で希釈した後に、酢酸エチル (1.0 L×2) で抽出した。抽出液を合わせて、水 (1.0 L)、1N 塩酸 (900 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (1.0 L)、及び、飽和食塩水 (900 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去することで、表題化合物 (360 g, 94%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.35 - 7.25 (m, 5H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 1.47 - 1.10 (m, 19H).

【 0 0 5 7 】

(工程4) シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロパノエート

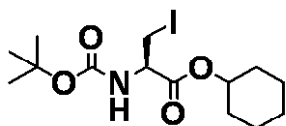


シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロパノエート (360 g, 954 mmol) <(工程3)参照> をエタノール (1.6 L) に溶解し、20% 水酸化パラジウム/炭素 (40 g) を加えて、水素ガス存在下 (50 psi)、70 °C で3日間撹拌した。反応溶液を濾過し、得られた濾液を濃縮後、減圧乾燥することで、表題化合物 (250 g, 91%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.01 - 3.99 (m, 1H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 1.48 - 1.35 (m, 19H).

【 0 0 5 8 】

(工程5) シクロヘキシル (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨード-プロパノエート



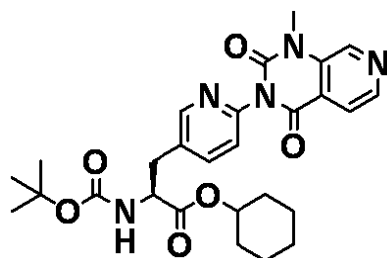
トリフェニルホスフィン (275 g, 1.05 mol)、及び、イミダゾール (75.0 g, 1.05 mol) を塩化メチレン (3.0 L) に溶解し、0 °C に冷却後、ヨウ素 (270 g, 1.05 mol) を加えて、窒素ガス存在下、室温で30分間撹拌した。反応溶液を、0 °C に冷却後、シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロパノエート <(工程4)参照> (250 g, 871 mmol) の塩化メチレン溶液 (500 ml) を1時間かけてゆっくり滴下し

た後、反応液を室温で2時間攪拌した。反応液を濾過した後、ヘキサン/ジエチルエーテル(1:1)で洗浄し、得られた濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1 to 1:2)にて精製し、表題化合物(200 g, 58%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 7.24 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 1H), 1.75 - 1.10 (m, 19H)

【0059】

(工程6) シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

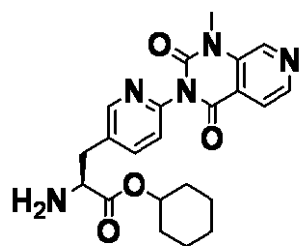


亜鉛(9.50 g, 146 mmol)を、210 °Cで10分間加熱、70 °Cまで冷却した後、もう一度210 °Cまで加熱し、10分間攪拌した。室温まで冷却後、N,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)、及び、ジプロモエタン(2,10 g, 11.2 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(5.0 ml)を加えて、90 °Cで30分間攪拌した。室温まで冷却後、トリメチルシリルクロリド(243 mg, 2.25 mmol)を加えて、室温で10分間攪拌した。シクロヘキシル (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨード-プロパノエート <(工程5)参照>(8.90 g, 22.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(15 ml)を反応液に加えて、35 °Cで90分間攪拌した。この亜鉛誘導体を、3-(5-ブromo-2-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン <(工程2)参照>(2.50 g, 7.49 mmol)、及び、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(788 mg, 1.12 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(20 ml)中に懸濁させた溶液に加えた後に、窒素ガス存在下、80 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液を濾過し、得られた濾液を水(150 ml)で希釈し、酢酸エチル(100 ml×3)で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=1:1 to 1:2)にて精製し、表題化合物(1.88 g, 48%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8.99 (s, 1H), 8.56 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.46 - 8.45 (m, 1H), 7.92 - 7.89 (m, 2H), 7.43 - 7.40 (m, 2H), 4.69 - 4.67 (m, 1H), 4.26 - 4.21 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.13 - 2.96 (m, 2H), 1.76 - 1.20 (m, 19H).

【0060】

(工程7) シクロヘキシル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (M-1)



シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジン-3-イル]-L-アラニネート <(工程6)参照>(7.50 g, 14.3 mmol)を酢酸エチル(20 ml)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル(25 ml)を

10

20

30

40

50

加えて、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去した後に、酢酸エチル (30 ml) を加えて、5分間攪拌した。得られた白色固体を濾過し、減圧乾燥することで、表題化合物 (5.77 g, 87%) を塩酸塩として得た。

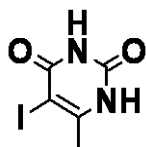
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.29 (s, 1H), 8.75 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.61 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.87 - 4.83 (m, 1H), 4.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 1.87 - 1.29 (m, 10H); MS (ESI)  $m/z$  424 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 6 1 】

実施例2: M-2の合成

(工程1) 5-ヨード-6-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン

10



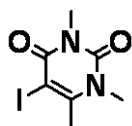
ヨードベンゼンジアセタート (38.0 g, 119 mmol) をジクロロメタン (100 ml) に溶解し、ヨウ素 (5.00 g, 19.8 mmol) を加えて、30分間攪拌した。反応溶液に、6-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (5.01 g, 39.7 mmol) を加えて攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 1:1 to 1:3) で精製し、表題化合物 (3.50 g, 35%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz): 11.3 (s, 2H), 2.27 (s, 3H).

【 0 0 6 2 】

(工程2) 5-ヨード-1,3,6-トリメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン



30

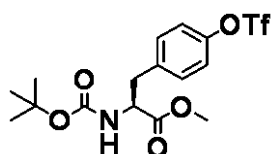
5-ヨード-6-メチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (3.50 g, 13.9 mmol) <(工程1)参照>、炭酸カリウム (5.70 g, 41.7 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、ヨードメタン (5.02 g, 34.7 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を水で希釈した後に、酢酸エチル (50 ml x 3) 抽出した。有機層を混合した後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、表題化合物 (3.15 g, 81%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz): 3.41 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

【 0 0 6 3 】

(工程3) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-L-チロシネート

40



メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシネート (60.0 g, 203 mmol) をテトラヒドロフランに溶解し、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド) (79.8 g, 224 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (90.0 g, 714 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

50

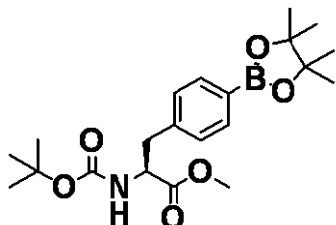


ラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物（74.0 g, 85%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.25 - 7.19 (m, 4H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.61 - 4.59 (m, 1H), 3.71 (3H, s), 3.19 - 3.15 (m, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H); MS (ESI) m/z 328 (M+H)<sup>+</sup>

【0064】

（工程4）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネート



10

メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-L-チロシネート <(工程3)参照> (74.0 g, 173 mmol)、および、ビス(ピナコラート)ジボラン (66.0 g, 260 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (1.0 L) に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (13.6 g, 18.6 mmol)、および、酢酸カリウム (60.0 g, 612 mmol) を加えて、95 °C で 12 時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液をセライト濾過し、その濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル=4:1）で精製し、表題化合物 (45.0 g, 65%) を得た。

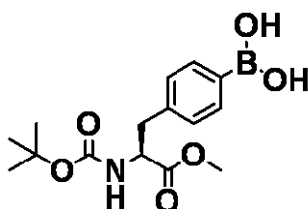
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.59 - 4.57 (m, 1H), 3.70 (3H, s), 3.11 - 3.06 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (s, 12H); MS (ESI) m/z 306 (M+H)<sup>+</sup>

【0065】

（工程5）[4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-3-オキソ-プロピル]フェニル]ボロン酸

30



メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネート <(工程4)参照> (67.0 g, 165 mmol) をアセトン (700 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (71.0 g, 330 mmol)、酢酸アンモニウム (25.0 g, 330 mmol)、水 (300 ml) を加えて、室温で 55 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過した後、濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、析出した固体を石油エーテル：酢酸エチル (1:10) の混合溶媒で洗浄した後、乾燥することで表題化合物 (29.0 g, 55%) を得た。

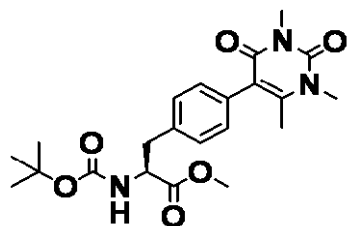
40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.71 - 7.56 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.39 - 4.37 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.14 - 3.10 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H); MS (ESI) m/z 224 (M+H)<sup>+</sup>

【0066】

50

(工程6) メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート



10

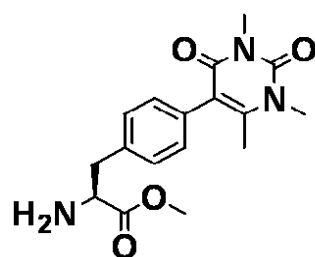
5-ヨード-1,3,6-トリメチル-1H-ピリミジン-2,4-ジオン < (工程2) 参照 > (0.52 g, 1.8 mmol) と [4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-3-オキソ-プロピル]フェニル]ボロン酸 < (工程5) 参照 > (0.50 g, 1.5 mmol)、炭酸ナトリウム (0.49 g, 0.65 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (57 mg, 0.078 mmol) を ジオキサソ (100 ml)、水 (3.0 ml) に溶解し、窒素ガス存在下、100 で3時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 3:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (0.35 g, 51%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7.20 - 7.13 (m, 4H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.63 - 4.60 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); MS (ESI) m/z 432 (M+H)<sup>+</sup>

20

【 0 0 6 7 】

(工程7) メチル (2S)-2-アミノ-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート (M-2)



30

メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート < 工程6参照 > (1.30 g, 2.80 mmol) をジクロロメタン (10 ml) に溶解し、0 に冷却後、3N塩酸/ジクロロメタン (10.0 ml, 30.0 mmol) を加えて室温で1時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、ジクロロメタン (10.0 ml) を加えて、室温で30分間撹拌した。析出した固体を濾過し、乾燥することで表題化合物 (0.84 g, 82%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7.35 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 4.39 (dd, J = 11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.34 - 3.15 (m, 2H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 332 (M+H)<sup>+</sup>

40

【 0 0 6 8 】

実施例3: M-3の合成

(工程1) 5-(メチルアミノメチル)-2-ニトロ-安息香酸



50

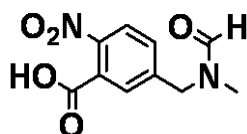
5-メチル-2-ニトロ-安息香酸 (50.0 g, 276 mmol)、及び、5-ジメチルヒダントイン (36.6 g, 128 mmol) をクロロベンゼン (100 ml) に懸濁させ、アルゴンガス存在下、40 に加熱した。アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (1.26 g, 7.69 mmol) を加えて、80 で1時間攪拌した。反応液を一度40 に冷却後、5-ジメチルヒダントイン (18.3 g, 64.1 mmol)、及び、アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (1.26 g, 7.69 mmol) を再度加えて、80 で2時間攪拌した。反応液を10 にまで冷却後、12時間攪拌した。起晶した固体を濾別し、得られた濾液を10 に冷却した40%メチルアミン/メタノール溶液 (260 ml, 2.56 mol) に80分かけて滴下し、25 で攪拌した。反応液を減圧濃縮後、2-プロパノール (100 ml) を加えて50 で1時間攪拌した後、9 に冷却することで析出した固体を濾過し、2-プロパノール (100 ml) で洗浄し、乾燥することで表題化合物 (42.2 g, 52%) を白色固体として得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O): 8.03 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.44 Hz, 1.92 Hz, 1H), 7.49 (t, 1H), 4.25 (s, 2H), 2.70 (s, 3H); MS (ESI) m/z 210.8 (M+H)<sup>+</sup>

【0069】

(工程2) 5-[[ホルミル(メチル)アミノ]メチル]-2-ニトロ-安息香酸



20

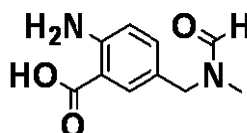
5-(メチルアミノメチル)-2-ニトロ-安息香酸 <(工程1)参照> (5.58 g)、及び、ギ酸ナトリウム (0.65 g, 9.52 mmol) を、ギ酸 (4.00 ml)、及び、無水酢酸 (2.70 ml, 14.3 mmol) に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を水 (32 ml) で希釈し、結晶を析出させ、スラリーとした。スラリーを9 で12時間攪拌した後、析出した固体を濾過し減圧乾燥することで、表題化合物 (3.95 g, 87%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.24 Hz, 1H), 7.73 (d, 1H, J = 1.88 Hz), 7.66 (d, J = 1.92 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.24 Hz, 1.72 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.24 Hz, 1.92 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z 239 (M+H)<sup>+</sup>

30

【0070】

(工程3) 2-アミノ-5-[[ホルミル(メチル)アミノ]メチル]安息香酸



5-[[ホルミル(メチル)アミノ]メチル]-2-ニトロ-安息香酸 <(工程2)参照> (6.96 g, 5.19 mmol) をメタノール (48.0 ml) に懸濁させ、6N 水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) を加えて溶解させた。5% Pd/C (1.03 g, 0.250 mmol) を加えて、水素ガス存在下、40 で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、濾過し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣に水 (48 ml)、及び、2N 塩酸水溶液 (11.0 ml) を加え、析出した固体を濾過し、水 (24.0 ml) で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物 (4.84 g, 92.3%) を白色固体として得た。

40

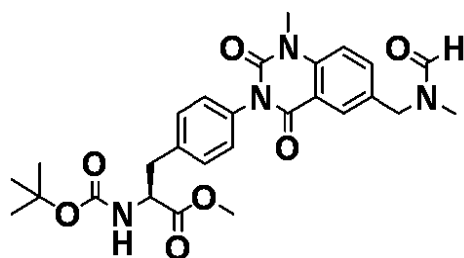
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.49 (bs, 2H), 8.25 (s, PhCCH<sub>2</sub>NMeCH<sub>a</sub>O), 8.08 (s, PhCCH<sub>2</sub>NMeCH<sub>b</sub>O), 7.60 and 7.59 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 4.27 (s, 2H), 2.77 and 2.58 (s, 3H); MS (ESI) m/z 231 (M+H)<sup>+</sup>

【0071】

(工程4) メチル (2S)-2-[tert-ブトキシカルボニルアミノ]-3-[4-[6-[[ホルミル(メチル

50

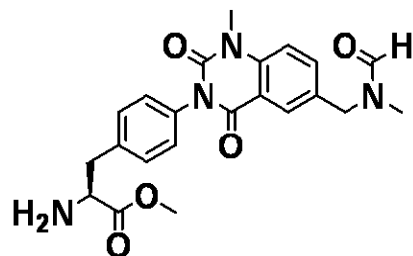
)アミノ]メチル]-1-メチル-2,4-ジオキソ-キナゾリン-3-イル]フェニル]プロパノエート



カルボジイミダゾール (16.4 g, 101 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、メチル (2S)-3-(4-アミノフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート (25.0 g, 84.9 mmol)、及び、2-アミノ-5-[[ホルミル(メチル)アミノ]メチル]安息香酸<(工程3)参照> (17.6 g, 84.5 mmol) を加えて、65 で攪拌した。反応液を室温まで冷却後、再度、カルボジイミダゾール (16.4 g, 101 mmol) を加えて、65 で攪拌した。反応終了後、反応液を水 (2000 ml) で希釈し、塩化メチレン (500 ml、100 ml) で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。得られた化合物を (工程5) に利用した。

【0072】

(工程5) メチル (2S)-2-アミノ-3-[4-[6-[[ホルミル(メチル)アミノ]メチル]-1-メチル-2,4-ジオキソ-キナゾリン-3-イル]フェニル]プロパノエート (M-3)



(工程4) で得られた化合物をN,N-ジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、炭酸カリウム (21.7 g)、及び、p-トルエン酸スルホン酸メチル (17.8 ml) を加えて、40 で4時間攪拌した。酢酸 (9.0 ml) を加えた後に、反応液を水 (1500 ml) で希釈し、塩化メチレン (1000 ml) で抽出し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン:メタノール=9:1) で精製した。得られた化合物をイソプロピルアルコール (150 ml) に溶解し、4N 塩酸/ジオキサソ (150 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾過し、イソプロピルアルコール (100 ml) で洗浄し、乾燥することで、表題化合物の塩酸塩 (28.0 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.70 (s, 3H), 8.35 (s, PhCCH<sub>2</sub>NMeCH<sub>a</sub>O), 8.16 (s, PhCCH<sub>2</sub>NMeCH<sub>b</sub>O), 7.93 (dd, J = 15.8, 2.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.25 (m, 2H), 4.55 and 4.53 (s, 2H), 4.36 (dd, J = 7.3, 6.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.54 and 3.53 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.1, 5.9 Hz, 1H), 3.16 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 425.48 (M+H)<sup>+</sup>

【0073】

実施例4: M-4の合成

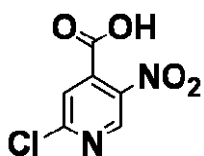
(工程1) 2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-4-カルボン酸

10

20

30

40

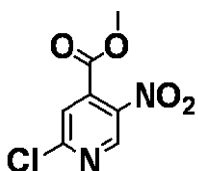


2-クロロ-4-メチル-5-ニトロ-ピリジン (20.5 g, 119 mmol) を濃硫酸 (200 ml) に溶解し、0 に冷却後、酸化クロム(VI) (40.0 g, 400 mmol) を加えて、0 で1時間、室温で12時間攪拌した。反応液を水 (2000 ml) で希釈し、析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物 (18.0 g, 75%) を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 10.8 (br, s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H).

【0074】

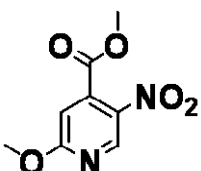
(工程2) メチル 2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-4-カルボキシレート



2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-4-カルボン酸 <(工程1)参照> (20.2 g, 100 mmol) を酢酸エチル (100ml) に溶解し、0 に冷却後、ジアゾメタン/ジエチルエーテル溶液を加えて、0 で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 6:1 to 2:1) で精製し、表題化合物 (20.0 g, 92%) を得た。

【0075】

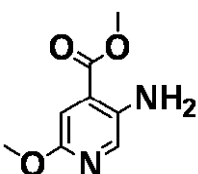
(工程3) メチル 2-メトキシ-5-ニトロ-ピリジン-4-カルボキシレート



メチル 2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-4-カルボキシレート <(工程2)参照> (10.8 g, 50.0 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (8.10 g, 150 mmol) を加えて、65 で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 8:1 to 4:1) で精製し、表題化合物 (8.0 g, 75%) を得た。

【0076】

(工程4) メチル 5-アミノ-2-メトキシ-ピリジン-4-カルボキシレート



メチル 2-メトキシ-5-ニトロ-ピリジン-4-カルボキシレート <(工程3)参照> (8.0 g, 37 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml)、及び、鉄 (10.6 g, 175 mmol) を加えて65 で2時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液でpH>7.0に調整し、濾過し、酢酸エチル (100 ml x 3) で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢

10

20

30

40

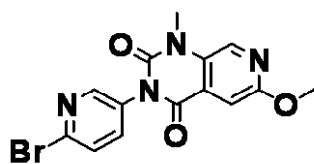
50

酸エチル = 4:1 to 1:1) にて精製し、表題化合物 (5.80 g, 84%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.80 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

【 0 0 7 7 】

(工程5) 3-(6-プロモ-3-ピリジル)-6-メトキシ-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン



10

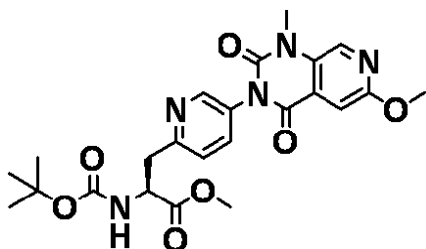
メチル 5-アミノ-2-メトキシ-ピリジン-4-カルボキシレート <(工程4)参照> (21.0 g, 115 mmol)、及び、6-プロモピリジン-3-アミン (19.9 g, 115 mmol) に対して、実施例1 (工程1)、(工程2)と同様の2工程により、表題化合物 (12.9 g, 31%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (s, 3H).

【 0 0 7 8 】

(工程6) メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート

20



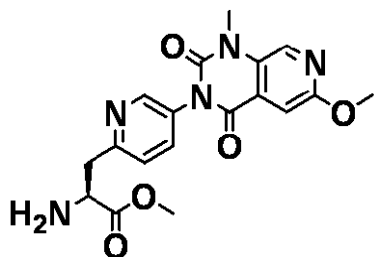
3-(6-プロモ-3-ピリジル)-6-メトキシ-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン <(工程5)参照> (12.5 g, 34.6 mmol) に対して、実施例1 (工程6)と同様の方法により、表題化合物 (10.0 g, 60%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.33 - 3.07 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

【 0 0 7 9 】

(工程7) メチル (2S)-2-アミノ-3-[5-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (M-4)



40

メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート <(工程6)参照> (10.0 g, 20.0 mmol) に対して、実施例1 (工程7)と同様の方法により、表題化合物の塩酸塩を得た。得られた塩酸塩に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml) を加えた後、酢酸エチル (100 ml x 2) で抽出し、抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫

50

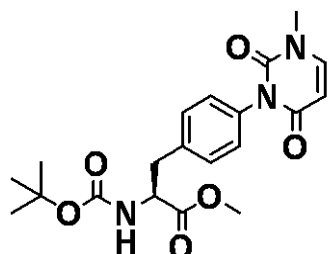
酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去し、表題化合物 (4.20 g, 53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 8.49 (s, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.02 - 3.98 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.22 - 3.16 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  386 (M+H) $^+$

【0080】

実施例5: M-5の合成

(工程1) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート

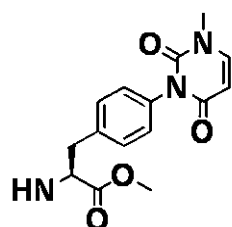


ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン (30.0 g, 268 mmol)、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン (550 ml)、および、トリメチルククロシラン (55 ml) を130 にて5時間攪拌した。反応溶液を60 に冷却後、ヨウ化メチル (200 ml) を加えて、60 にて30時間攪拌した。反応溶液を0 に冷却し、酢酸 (500 ml) をゆっくりと加えた後に、溶媒を減圧除去した。残渣に2-プロパノール (1600 ml) を加えて激しく攪拌した後、得られた固体をろ過し、水 (500 ml) で洗浄することで、白色固体 (22 g, 67%) を得た。[4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-3-オキソ-プロピル]フェニル]ポロン酸 < 実施例2(工程5)参照 > (49.0 g, 152 mmol) を塩化メチレン (500 ml) に溶解した後、得られた白色固体 (22.0 g, 175 mmol)、酢酸銅(II) (18.0 g, 98.9 mmol)、および、トリエチルアミン (40 ml) を加えて、室温にて60時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル= 1:1) で精製し、表題化合物 (6.0 g, 10%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.20 - 7.15 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 5.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.06 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  421 (M+H) $^+$

【0081】

(工程2) メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-5)



・HCl

メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート < (工程1)参照 > (6.00 g, 15.0 mmol) を3N塩酸/酢酸エチル溶液 (100 ml) に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、酢酸エチル (50 ml) を加え、室温で更に0.5時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を乾燥することで表題化合物 (4.0 g, 80%) を白色固体として得た。

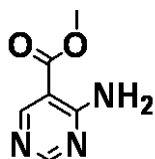
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz): 7.72 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.29

(d, J = 8 Hz, 2H), 5.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.44 - 4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49 - 3.45 (m, 4H), 3.23 - 3.17 (m, 1H); MS (ESI) m/z 304 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 2 】

実施例6: M-6の合成

(工程1) メチル 4-アミノピリミジン-5-カルボキシレート



10

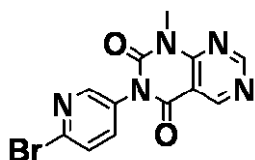
4-アミノピリミジン-5-カルボン酸 (10.0 g, 71.9 mmol) をメタノール (100 ml) に溶解し、0 に冷却後、濃硫酸 (25 ml) をゆっくりと滴下し、85 で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈し、炭酸水素ナトリウム (10.0 g) を加えた。酢酸エチル (80 ml × 4) で抽出し、抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣を混合溶媒 (石油エーテル:酢酸エチル = 8:1) 中で攪拌し、析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物 (9.90 g, 90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 154 (M+H)<sup>+</sup>

20

【 0 0 8 3 】

(工程2) 3-(6-ブromo-3-ピリジル)-1-メチル-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-2,4-ジオン



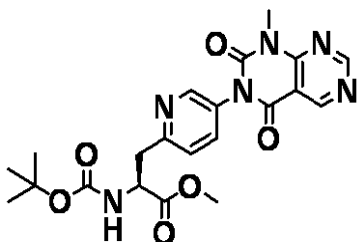
メチル 4-アミノピリミジン-5-カルボキシレート <(工程1)参照> (4.50 g, 29.4 mmol)、及び、6-ブromoピリジン-3-アミン (4.20 g, 24.7 mmol) に対して、実施例1 (工程1)、(工程2)と同様の2工程 (p-トルエンスルホン酸メチルエステルの代わりに、ヨウ化メチルを利用) により、表題化合物 (3.10 g, 38%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 3.57 (s, 3H).

【 0 0 8 4 】

(工程3) メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



40

3-(6-ブromo-3-ピリジル)-1-メチル-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-2,4-ジオン <(工程2)参照> (1.50 g, 4.50 mmol) に対して、実施例1 (工程6)と同様の方法により、表題化合物 (1.33 g, 65%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.29 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.73 - 7.70 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m,

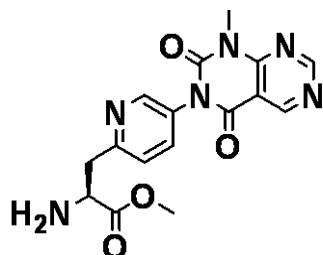
50



1H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.22 - 3.06 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (ESI) m/z 457 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 0 8 5 】

(工程4) メチル (2S)-2-アミノ-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート(M-6)



10

メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート <(工程3)参照> (1.30 g, 2.85 mmol) に対して、実施例1 (工程7) と同様の方法により、表題化合物の塩酸塩 (1.10 g, 98%) を得た。

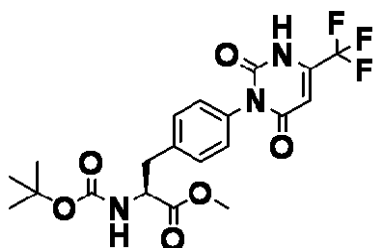
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.36 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.68 - 3.65 (m, 2H); MS (ESI) m/z 357 (M+H)<sup>+</sup>

20

【 0 0 8 6 】

実施例7: M-7の合成

(工程1) メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-[2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-3-イル]フェニル]プロパノエート



30

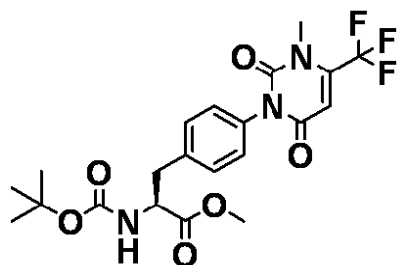
6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-2,4-ジオン (1.00 g, 5.60 mmol)、及び、[4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシ-3-オキソ-プロピル]フェニル]ボロン酸 <実施例2(工程5) 参照> (2.00 g, 6.20 mmol) を塩化メチレン (10 ml) に溶解し、酢酸銅 (II) (3.01 g, 15.1 mmol)、及び、トリエチルアミン (2.40 g, 2.40 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=5:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (750 mg, 29%) を黄色結晶として得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

【 0 0 8 7 】

(工程2) メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]フェニル]プロパノエート



メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-[2,4-ジオキソ-6-(トリフルオロメチル)-1H-ピリミジン-3-イル]フェニル]プロパノエート<(工程1)参照> (700 mg, 1.53 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、炭酸カリウム (400 mg, 2.90 mmol)、及び、ヨウ化メチル (6.60 g, 46.0 mmol) を加えて、室温で90分間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、水 (20 ml) で希釈した後に、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物 (700 mg, 97%) を黄色固体として得た。

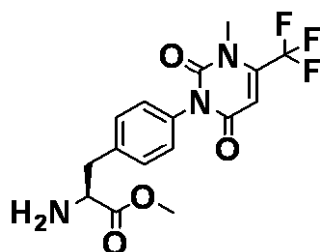
10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 7.37 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.45 - 4.42 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.21 - 3.16 (m, 1H), 3.07 - 3.02 (m, 1H), 1.43 (s, 9H)

【0088】

(工程3) メチル (2S)-2-アミノ-3-[4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]フェニル]プロパノエート (M-7)

20



メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]フェニル]プロパノエート<(工程2)参照> (604 mg, 1.28 mmol) を、6N 塩酸/酢酸エチル (10.0 ml) に溶解し、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル (30.0 ml) を加えて、室温で30分間撹拌した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物の塩酸塩 (470 mg, 90%) を白色固体として得た。

30

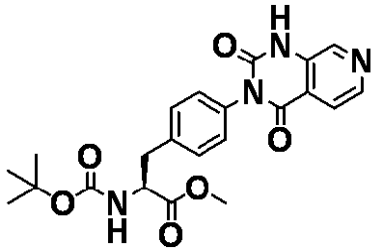
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【0089】

実施例8: M-8の合成

(工程1) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート

40

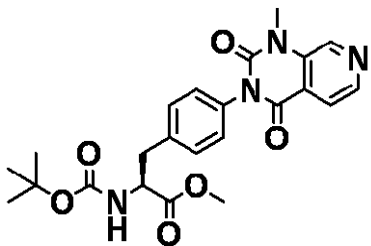


メチル 3-アミノイソニコチネート (10.0 g, 65.0 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (17.0 g, 130 mmol) および、トリホスゲン (6.40 g, 22.0 mmol) を加え 0 で 3 時間攪拌した。その溶液にメチル 4-アミノ-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート (19.0 g, 65.0 mmol) を加え、0 から室温へと徐々に昇温しながら 12 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:1) にて精製した。得られた化合物を N,N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、炭酸カリウム (1.20 g, 8.70 mmol) の水溶液を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=1:1) にて精製し、表題化合物 (12.0 g, 2 工程 43%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>, 400 MHz): 10.07 (1H, s), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.12 - 6.10 (m, 1H), 4.73 - 4.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22 - 3.21 (m 2H), 1.44 (s, 9H)

【 0 0 9 0 】

(工程2) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート

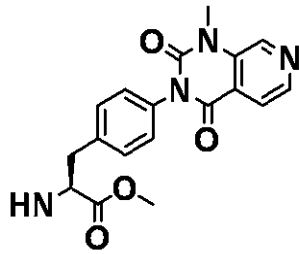


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート <(工程1)参照> (8.00 g, 18.5 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、炭酸カリウム (5.10 g, 37.0 mmol) 、および、ヨウ化メチル (1.9 ml, 37 mmol) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。懸濁液を濾過し、その濾液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=1:1) にて精製し、表題化合物 (3.5 g, 43%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.81 (1H, s), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05 - 5.03 (m, 1H), 4.65 - 4.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.18 - 3.16 (m 2H), 1.44 (s, 9H); MS (ESI) m/z 355 (M+H-Boc)<sup>+</sup>

【 0 0 9 1 】

(工程3) メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-8)



・HCl

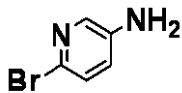
メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド  
[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (3.5 g, 7.7 mmol) を4N 塩酸  
/酢酸エチル溶液 (40 ml) に溶解し、室温にて1時間攪拌した。この反応液を濾過した後  
、得られた固体を減圧乾燥し、表題化合物 (3.0g, 94%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 9.28 (s, 1H), 8.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J =  
1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 - 4.44 (m  
, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m 1H), 3.30 - 3.24 (m, 1H); MS (ESI) m/z 355 (M+H)<sup>+</sup>

【0092】

実施例9: M-9の合成

(工程1) 6-ブロモピリジン-3-アミン

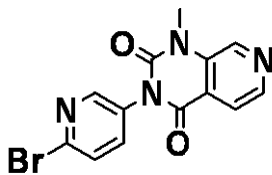


2-ブロモ-5-ニトロ-ピリジン (202 g, 1.0 mol) をメタノール (2.0 L) に溶解し、飽  
和塩化アンモニウム水溶液 (2.0 L) を加えて50 で攪拌した後、鉄 (224 g, 4.0 mol)  
をゆっくり加えて、50 で6時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却後、濾過し、酢酸エ  
チルで洗浄した。濾液を水で希釈した後に、酢酸エチル (1.0 L×6) で抽出した。抽出液  
を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2.0 L)、及び、飽和食塩水で洗浄し、無  
水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラム  
クロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 1:1) にて精製し、表題化合物 (126 g,  
73%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H)  
, 6.90 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H)

【0093】

(工程2) 3-(6-ブロモ-3-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン



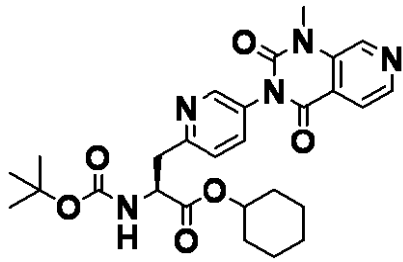
6-ブロモピリジン-3-アミン <(工程1)参照> (67.7 g, 394 mmol) に対して、実施例1  
(工程1)、(工程2)と同様の方法を用いて、表題化合物 (32.5 g, 2工程 24.8%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J =  
4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J  
=8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H)

【0094】

(工程3) シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,

4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート

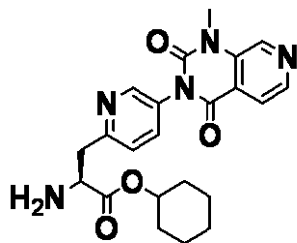


3-(6-ブromo-3-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン <(工程2)参照> (23.0 g, 69.2 mmol) に対して、実施例1 (工程6)と同様の方法を用いて、表題化合物 (21.7 g, 60%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.67 - 4.65 (m, 1H), 4.48 - 4.47 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 1.71 - 1.25 (m, 19H)

【0095】

(工程4) シクロヘキシル 3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (M-9)



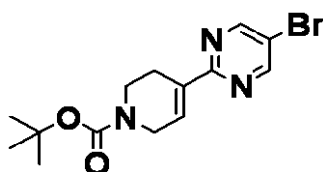
シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート <(工程3)参照> (35.0 g, 66.9 mmol) に対して、実施例1 (工程7)と同様の方法を用いて、表題化合物 (27.9 g, 91%) を塩酸塩として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.80 (m, 1H), 4.54 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46 - 3.59 (m, 2H), 1.70 - 1.20 (m, 10H); MS (ESI) m/z 424 (M+H)<sup>+</sup>

【0096】

実施例10: M-10の合成

(工程1) tert-ブチル 4-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート



5-ブromo-2-ヨード-ピリミジン (210 mg, 0.74 mmol)、および、tert-ブチル 4-(5-ブromoピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート (275 mg, 0.890 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml)、および、水 (10 ml) に溶解し、炭酸カ

10

20

30

40

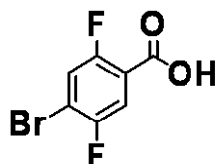
50

リウム (255 mg, 1.85 mmol)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (805 mg, 1.10 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、100 で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 5:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (78 mg, 31%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.72 (s, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.19 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 8.72 (s, 9H)

【0097】

(工程2) 4-ブromo-2,5-ジフルオロ安息香酸



10

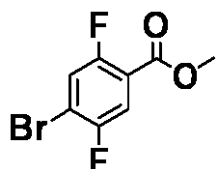
1,4-ジブromo-2,5-ジフルオロベンゼン (51.2 g, 188 mmol) を1,2-ジエトキシエタン (400 ml) に溶解し、窒素ガス存在下、2.5 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (76.0 ml, 190 mmol) を-78 でゆっくり滴下した。反応溶液を-78 で30分間撹拌した後、ドライアイスを加えて、さらに30分間撹拌した。室温まで徐々に昇温した後に、反応液に水 (200 ml) を加えた。反応液を酢酸エチルで希釈、10% 炭酸ナトリウム水溶液 (200 ml x 2) で洗浄した後、得られた水層を合わせて1 N 塩酸で酸性に調整し、析出した黄色固体を濾過し、乾燥することで表題化合物 (30.0 g, 67%) を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.79 - 7.75 (m, 1H); MS (ESI) m/z 191 (M+H-44)<sup>+</sup>

【0098】

(工程3) メチル 4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾエート



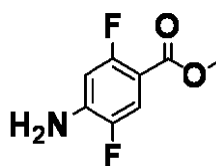
30

4-ブromo-2,5-ジフルオロ安息香酸 <(工程2)参照> (30.0 g, 127 mmol) を酢酸エチル (500 ml) に溶解し、0 に冷却後に、ジアゾメタン/エーテル溶液を加えた。反応液を0 で1時間撹拌し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=6:1 to 2:1) にて精製し、表題化合物 (25.0 g, 78%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.80 - 7.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H)

【0099】

(工程4) メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート



40

メチル 4-ブromo-2,5-ジフルオロベンゾエート <(工程3)参照> (25.0 g, 99.6 mmol)、および、BINAP (1.86 g, 3.00 mmol) をトルエン (500 ml) に溶解した。その溶液に、酢酸パラジウム(II) (672 mg, 3.00 mmol)、炭酸セシウム (52.0 g, 160 mmol)、およ

50

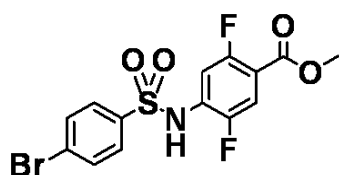
び、ベンゾフェノンイミン (25.3 g, 140 mmol) を加えて、110 °C で12時間攪拌した。室温まで冷却後、セライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を減圧濃縮した。得られた化合物を、水 (30 ml)、および、テトラヒドロフラン (80 ml) に溶解し、濃塩酸 (30 ml) を加えて、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾過し、白色固体を得た。濾液も白色固体が析出するまで減圧濃縮し、得られた個体を濾過し、白色固体を合わせて乾燥することで、表題化合物 (9.8 g, 2工程 53%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 7.53 - 7.49 (m, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  188 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 1 0 0 】

(工程5) メチル 4-[(4-ブromoフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート

10

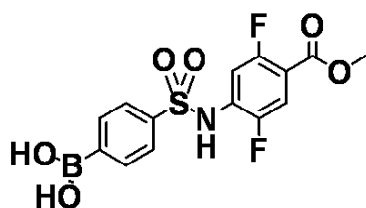


メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート <(工程4)参照> (24.4 g, 130 mmol) を塩化メチレン (1.0 L) に溶解し、4-ブromoベンゼンスルホニルクロリド (50.0 g, 196 mmol)、及び、ピリジン (100 ml) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣に6 N塩酸を加えてpH=1.0に調整した。得られた黄色固体を濾過し、水、及び、塩化メチレンで洗浄し乾燥することで、表題化合物 (36.5 g, 69%) を黄色固体として得た。

20

MS (ESI)  $m/z$  406 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(工程6) [4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸



30

メチル 4-[(4-ブromoフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート <(工程5)参照> (40.5 g, 100 mmol)、及び、ビス(ピナコラート)ジボラン (35.5 g, 140 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (800 ml) に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (2.20 g, 3.00 mmol)、及び、酢酸カリウム (29.4 g, 300 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、90 °C で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を水で希釈し、酢酸エチル (600 ml x 3) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=4:1 to 2:1) にて精製し、メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート (40.0 g, 88%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 7.89 (s, 4H), 7.62 - 7.58 (m, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.36 (s, 12H); MS (ESI)  $m/z$  454 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 1 0 1 】

得られたメチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート (59.0 g, 130 mmol) をアセトン (450 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (83.6 g, 390 mmol)、酢酸アンモニウム (30

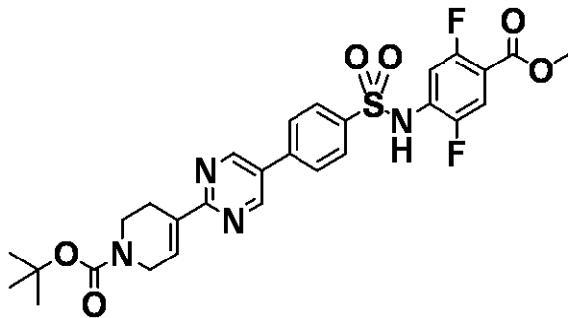
50

.0 g, 390 mmol)、及び、水(150 ml)を加えて、室温で72時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈し、酢酸エチル(500 ml×3)で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、混合溶媒(石油エーテル:酢酸エチル=1:10)で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物(43.0 g, 89%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.05 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 3.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup>

【0102】

(工程7) tert-ブチル 4-[5-[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート

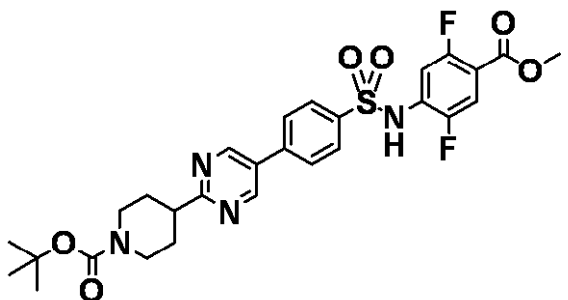


tert-ブチル 4-(5-プロモピリミジン-2-イル)-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート<(工程1)参照>(100 mg, 0.290 mmol)と[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸<(工程6)参照>(131 mg, 0.350 mmol)、炭酸ナトリウム(93.8 mg, 0.885 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(11.0 mg, 0.030 mmol)をジオキサン(10.0 ml)、水(0.50 ml)に溶解し、窒素ガス存在下、100 で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 3:1 to 1:1)で精製し、表題化合物(50.0 mg, 29%)を得た。

MS (ESI) m/z 587 (M+H)<sup>+</sup>

【0103】

(工程8) tert-ブチル 4-[5-[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート



tert-ブチル 4-[5-[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ピリミジン-2-イル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート<(工程7)参照>(120 mg, 0.20 mmol)、及び、10% Pd/C(wet, 50 mg)をメタノール(10 ml)に懸濁させ、水素ガス存在下(50 psi)、50 で24時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物(31.0 mg, 27%)を得た。

MS (ESI) m/z 589 (M+H)<sup>+</sup>

【0104】

10

20

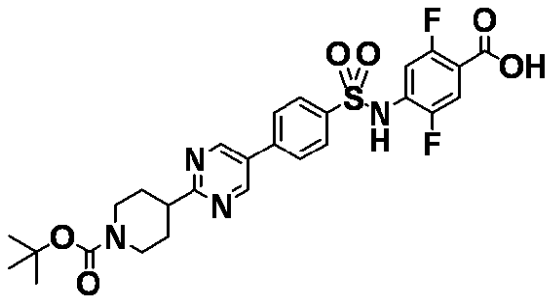
30

40

50



(工程9) 4-[[4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-安息香酸 (M-10)



10

tert-ブチル 4-[5-[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート <(工程8)参照> (60 mg, 0.10 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液 (3.0 ml) を加えて、室温で2時間撹拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、塩化メチレン：メタノール (10:1) の混合溶媒で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 (45 mg, 78%) を白色固体として得た。

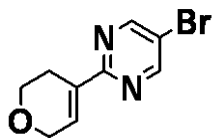
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 8.93 (s, 2H), 7.94 - 7.91 (m, 2H), 7.80 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 1.91 - 1.89 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.43 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  573 (M-1)

20

【 0 1 0 5 】

実施例11: M-11の合成

(工程1) 5-ブromo-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン



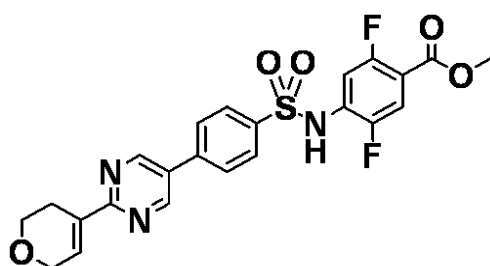
30

5-ブromo-2-ヨードピリミジン (5.87 g, 20.7 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン (4.35 g, 20.7 mmol)、炭酸カリウム (5.70 g, 41.4 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$  (805 mg, 1.10 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (50 ml)、水 (10 ml) に懸濁させ、窒素ガス雰囲気下、100 で4時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル= 5:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (1.44 g, 29%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.72 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.42 - 3.38 (m, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 2H)

(工程2) メチル 4-[[4-[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロベンゾエート

40



5-ブromo-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン <(工程1)参照> (1.44 g, 6

50

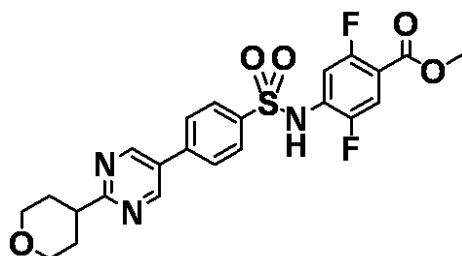
.00 mmol)、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸<実施例10(工程6)参照>(2.20 g, 6.00 mmol)、炭酸ナトリウム(1.27 g, 12.0 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(220 mg, 0.3 mmol)をジオキサン(20 ml)、及び、水(5.0 ml)に懸濁させ、100 で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=3:1 to 1:1)で精製し、表題化合物(1.20 g, 41%)を得た。

MS (ESI) m/z 488 (M+H)<sup>+</sup>

【0106】

(工程3) メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

10



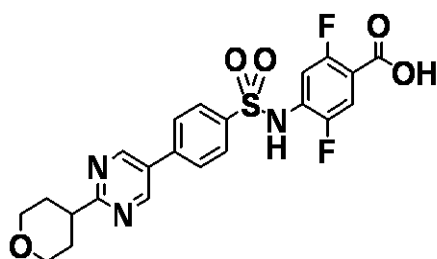
メチル 4-[[4-[[2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン4-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロベンゾエート<(工程2)参照>(1.20 g, 2.46 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、Pd/C(10%, 500 mg)を加えて、水素雰囲気下(50 psi)、50 で24時間攪拌した。反応液を室温にまで冷却後、濾過し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物(843 mg, 70%)を得た。

20

MS (ESI) m/z 490 (M+H)<sup>+</sup>

【0107】

(工程4) 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸(M-11)



メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程3)参照>(600 mg, 1.22 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、2N 水酸化リチウム水溶液(3.0 ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。TLCで反応完結を確認した後、4N 塩酸を加え、pHを4-5に調整し、析出した白色固体を濾過、乾燥し、ジクロロメタン:メタノール=10:1で洗浄して、表題化合物(512 mg, 88%)を白色固体として得た。

30

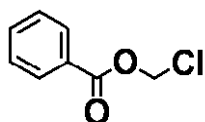
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 9.07 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 4H); MS (ESI) m/z 476 (M+H)<sup>+</sup>

40

【0108】

実施例12: M-12の合成

(工程1) クロロメチルベンゾエート



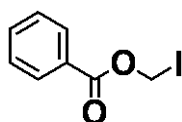
パラホルムアルデヒド (4.5 g)、及び、塩化亜鉛 (触媒量) を、0 で混合した。そこへ、ベンゾイルクロリド (20 g, 0.14 mol) を1時間かけて滴下した。反応液を室温に昇温した後、55 で10時間攪拌した。冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル= 30:1 to 10:1) で精製し、表題化合物 (9.7 g, 40%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.09 - 8.07 (m, 2H), 7.63 - 7.60 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.96 (s, 2H)

【 0 1 0 9 】

(工程2) ヨードメチルベンゾエート

10



クロロメチルベンゾエート <(工程1)参照> (10.0 g, 58.8 mmol) をアセトニトリル (70.0 ml) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (17.6 g, 117 mmol) を加えて、室温で24時間攪拌した。アセトニトリルを減圧下留去し、ジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル= 30:1 to 10:1) で精製することで、表題化合物 (14.5 g, 94%) を得た。

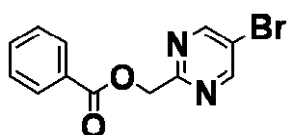
$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.06 - 8.04 (m, 2H), 7.64 - 7.62 (m, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 6.17 (s, 2H)

【 0 1 1 0 】

(工程3) (5-ブロモピリミジン-2-イル)メチルベンゾエート

20

30



亜鉛 (21.6 g, 332 mmol) を210 で10分間加熱した後、70 に冷却、再び210 に加熱し、10分間攪拌し、室温に冷却した。N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml)、及び、ジブromoメタン (7.72 g, 41.2 mmol) /N,N-ジメチルホルムアミド 溶液 (20 ml) を加えて、90 で30分攪拌した。室温に冷却した後、クロロトリメチルシラン (900 mg, 8.30 mmol) を加え、室温で10分間攪拌した。ヨードメチルベンゾエート <(工程2)参照> (14.5 g, 55.3 mmol) /N,N-ジメチルホルムアミド 溶液 (60 ml) を滴下し、35 で、90分間攪拌した。5-ブロモ 2-ヨードピリミジン (7.90 g, 28.0 mmol)、及び、Pd( $\text{PPh}_3$ ) $_2$ Cl $_2$  (3.0 g, 4.1 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (80 ml) に懸濁させ、上記で得られた亜鉛試薬をシリンジで加えて、窒素雰囲気下、80 で2時間攪拌した。反応液を、室温に冷却し、濾過した後、濾液を水 (600 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml x 3) で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後に、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル= 6:1 to 2:1) で精製し、表題化合物 (7.38 g, 90%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.79 (s, 2H), 8.15 - 8.13 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 1

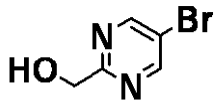
40

50

H), 7.47 - 7.45 (m, 2H), 5.63 (s, 2H)

【 0 1 1 1 】

(工程4) (5-ブロモピリミジン 2-イル)メタノール

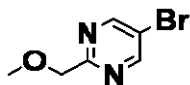


(5-ブロモピリミジン-2-イル)メチルベンゾエート<(工程3)参照>(7.30 g, 25.0 mmol)をメタノール(15 ml)に溶解し、1N ナトリウムメトキシド/メタノール溶液(50.0 ml, 0.500 mmol)を加えて、室温で撹拌した。脱保護が完了後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1 to 15:1)で精製し、表題化合物(3.58 g, 76%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.80 (s, 2H), 4.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H)

【 0 1 1 2 】

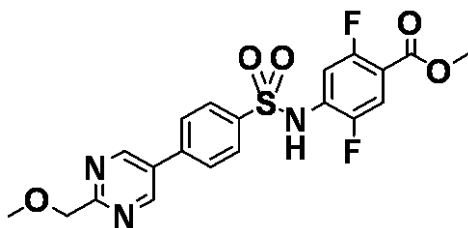
(工程5) 5-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピリミジン



(5-ブロモピリミジン 2-イル)メタノール<(工程4)参照>(3.72 g, 19.8 mmol)をテトラヒドロフラン(10 ml)に溶解し、0 に冷却後、水素化ナトリウム(60% in oil, 1.19 g, 29.7 mmol)、及び、ヨウ化メチル(4.20 g, 29.7 mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(2.40 g, 60%)を得た。

【 0 1 1 3 】

(工程6) メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



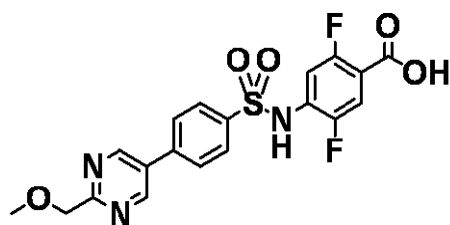
5-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピリミジン<(工程5)参照>(2.30 g, 11.3 mmol)、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸<実施例10(工程6)参照>(4.20 g, 11.3 mmol)、炭酸ナトリウム(2.40 g, 22.6 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(415 mg, 0.57 mmol)をジオキサン(50 ml)、及び、水(10 ml)に懸濁させ、100 で8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=2:1 to 1:4)で精製し、表題化合物(2.95 g, 58%)を得た。

MS (ESI) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 1 4 】

(工程7) 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-12)

50



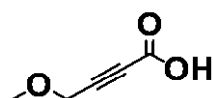
メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程5)参照>(700 mg, 1.56 mmol)を、メタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(3.0 ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応完結をTLCで確認した後、4N塩酸を加えて、pHを4-5に調整した。析出した白色固体を濾過、乾燥し、混合溶媒(塩化メチレン:メタノール=10:1)で洗浄し、表題化合物(617 mg, 91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 9.06 (s, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.56 - 7.52 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.47 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  436 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【0115】

実施例13: M-13の合成

(工程1) 4-メトキシ-2-ブチン酸

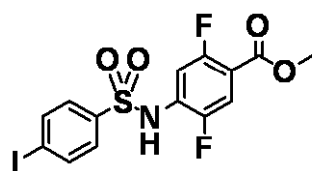


3-メトキシプロピン(1.00 g, 14.3 mmol)をテトラヒドロフラン(100 ml)に溶解し、-78 に冷却後、2.5M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(24.4 ml, 61.0 mmol)を滴下した。-78 で1時間攪拌後、反応液にドライアイスを加えて、徐々に室温まで昇温した。反応液を水で希釈後、4N塩酸を加えて、pH=5.0に調整した。塩化メチレン(50 ml x 3)で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物(1.50 g, 92%)を黄色オイルとして得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.44 (s, 3H)

【0116】

(工程2) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート

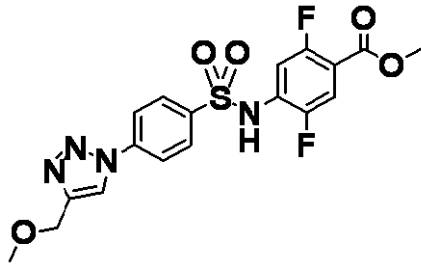


メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート <実施例10(工程4)参照>(6.50 g, 34.8 mmol)、及び、4-ヨードベンゼンスルホニル クロリド(21.0 g, 69.5 mmol)に対して、実施例10(工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物(14.0 g, 89%)を黄色固体として得た。

MS (ESI)  $m/z$  452 ( $\text{M}-1$ )

【0117】

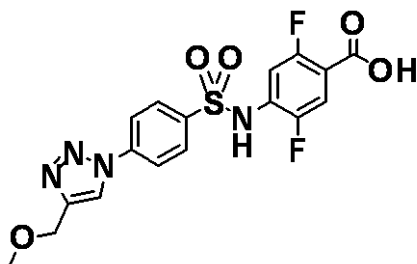
(工程3) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[4-(メトキシメチル)トリアゾール-1-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



4-メトキシ-2-ブチン酸<(工程1)参照>(502 mg, 4.40 mmol)、及び、メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程2)参照>(2.00 g, 4.40 mmol)をジメチルスルホキシド(25.0 ml)、及び、水(3.0 ml)に溶解し、L-プロリン(102 mg, 0.880 mmol)、硫酸銅(II)5水和物(110 mg, 0.440 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(175 mg, 0.880 mmol)、アジ化ナトリウム(345 mg, 5.30 mmol)、炭酸カリウム(731 mg, 5.30 mmol)を順番に加えて、65 で12時間撹拌した。反応液に、酢酸エチル(50 ml)、アンモニア水(50 ml)、及び、水(100 ml)を加えた後に、酢酸エチル(60 ml×10)で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(300 ml)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧除去することで、表題化合物(510 mg, 26%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.48 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 6.94 - 6.88 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.31 (s, 3H)

【0118】

(工程4) 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[[4-(メトキシメチル)トリアゾール-1-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸(M-13)



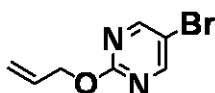
メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[[4-(メトキシメチル)トリアゾール-1-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程3)参照>(500 mg, 1.14 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(5.0 ml)を加えて、室温で2時間撹拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物(450 mg, 93%)を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.66 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 4H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.44 (s, 3H); MS (ESI) m/z 425 (M+H)<sup>+</sup>

【0119】

実施例14: M-14の合成

(工程1) 2-アリロキシ-5-ブromo-ピリミジン



5-ブromo-2-クロロ-ピリミジン(30.0 g, 0.150 mol)をテトラヒドロフラン(300 ml)

10

20

30

40

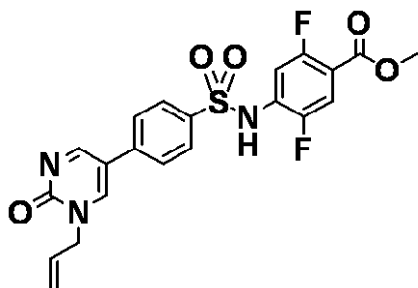
50

)に溶解し、カリウム-tertブトキシド(20.1 g, 0.180 mol)、及び、アリルアルコール(19.9 g, 0.170 mol)を加えて、0 で2時間攪拌した。反応液を水で希釈して、ジエチルエーテル(300 ml×3)で抽出した。抽出液を合わせて飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧除去することで、表題化合物(23.3 g, 70%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.53 (s, 2H), 6.11 - 6.02 (m, 1H), 5.45 - 5.39 (m, 1H), 5.30 - 5.26 (m, 1H), 4.89 - 4.87 (m, 2H)

【0120】

(工程2) メチル 4-[[4-(1-アリル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート

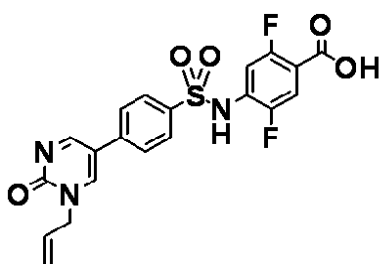


2-アリルオキシ-5-ブromo-ピリミジン<(工程1)参照>(7.12 g, 3.30w mmol)、及び、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸<実施例10(工程6)参照>(8.19 g, 22.1 mmol)、炭酸ナトリウム(7.03 g, 66.1 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(2.40 g, 3.30 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)、水(20 ml)に溶解し、窒素ガス存在下、100 で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をHPLC(アセトニトリル:水)で精製し、表題化合物(3.56 g, 35%)を得た。

MS (ESI) m/z 462 (M+H)<sup>+</sup>

【0121】

(工程3) 4-[[4-(1-アリル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-安息香酸



メチル 4-[[4-(1-アリル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート<(工程2)参照>(3.51 g, 7.60 mmol)をメタノール(30 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(10.0 ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物(2.72 g, 80%)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 13.42 - 13.40 (br, 1H), 11.13 - 11.05 (br, 1H), 9.04 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.93 - 7.85 (m, 4H), 7.67 - 7.57 (m, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 5.25 - 5.18(m, 2H), 4.58 - 4.51(m, 2H); MS (ESI) m/z 448 (M+H)<sup>+</sup>

【0122】

実施例15: M-15の合成

(工程1) 5-ブromo-2-(エトキシメチル)ピリミジン

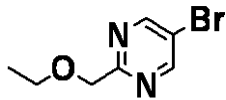
10

20

30

40

50

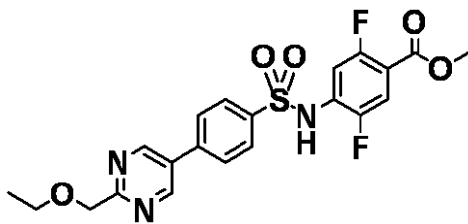


(5-ブロモピリミジン-2-イル)メタノール<実施例12(工程4)参照>(3.72 g, 19.8 mmol)をテトラヒドロフラン(10.0 ml)に溶解し、0℃に冷却後、水素化ナトリウム(60% wt in mineral oil, 1.19 g, 29.7 mmol)、及び、ヨウ化エタン(4.63 mmol, 29.7 mmol)を順番に加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル)にて精製し、表題化合物(2.58 g, 60%)を得た。

10

【0123】

(工程2) メチル 4-[[4-[2-(エトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



20

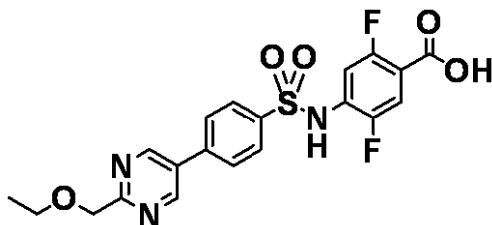
5-ブロモ-2-(エトキシメチル)ピリミジン<(工程1)参照>(2.45 g, 11.3 mmol)、及び、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸<実施例10(工程6)参照>(4.20 g, 11.3 mmol)、炭酸ナトリウム(2.40 g, 22.6 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(415 mg, 0.57 mmol)をジオキサン(50.0 ml)、水(10.0 ml)に溶解し、窒素存在下、100℃で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 2:1 to 1:4)で精製し、表題化合物(2.94 g, 56%)を得た。

MS (ESI) m/z 464 (M+H)<sup>+</sup>

【0124】

(工程3) 4-[[4-[2-(エトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-安息香酸 (M-15)

30



40

メチル 4-[[4-[2-(エトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート<(工程2)参照>(800 mg, 1.72 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(3.0 ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、塩化メチレン:メタノール(10:1)の混合溶媒で洗浄し、乾燥することで、表題化合物(698 mg, 90%)を白色固体として得た。

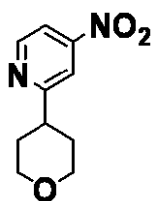
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 13.35 (br, 1H), 11.19 (br, 1H), 9.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.16 - 7.96 (m, 4H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 1.23 - 1.15 (m, 3H); MS (ESI) m/z 450 (M+H)<sup>+</sup>

【0125】

50



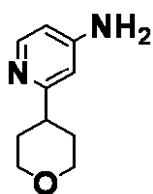
## 実施例16: M-16の合成

(工程1) 4-ニトロ-2-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン

亜鉛 (19.2 g, 293 mmol) を、210 °C で10分間加熱、70 °C まで冷却した後、もう一度210 °C まで加熱し、10分間撹拌した。室温まで冷却後、N,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 、及び、ジブロモエタン (6.87 g, 33.6 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10.0 ml) を加えて、90 °C で30分間撹拌した。室温まで冷却後、トリメチルシリルクロリド (800 mg, 7.30 mmol) を加えて、室温で10分間撹拌した。4-ヨードテトラヒドロピラン (10.4 g, 49.2 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (60.0 ml) を反応液に加えて、35 °C で90分間撹拌した。この亜鉛誘導体を、2-プロモ-4-ニトロ-ピリジン (5.00 g, 24.6 mmol) 、及び、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.60 g, 3.70 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (80.0 ml) 中に懸濁させた溶液に加えた後に、窒素ガス存在下、90 °C で2時間撹拌した。室温まで冷却後、反応溶液を濾過し、得られた濾液を水 (600 ml) で希釈し、酢酸エチル (200 ml × 3) で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 10:1 to 5:1) にて精製し、表題化合物 (900 mg, 17%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 4.15-4.11 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 4H)

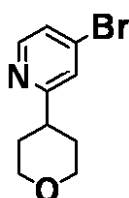
【0 1 2 6】

(工程2) 2-テトラヒドロピラン-4-イルピリジン-4-アミン

4-ニトロ-2-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン <(工程1)参照> (900 mg, 4.30 mmol) 、及び、10% Pd/C (wet, 100 mg) をメタノール (5.0 ml) に懸濁させ、水素存在下、室温で24時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物 (700 mg, 91%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz): 7.89 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 4.07 - 4.01 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 4H)

【0 1 2 7】

(工程3) 4-プロモ-2-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン

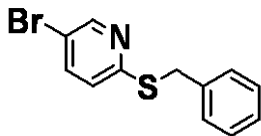
2-テトラヒドロピラン-4-イルピリジン-4-アミン <(工程2)参照> (700 mg, 3.90 mmol) 50

)をブロモホルム(30 ml)に溶解し、亜硝酸アミル(20 ml)を加えて、窒素ガス存在下、85 で4時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=10:1 to 5:1)にて精製し、表題化合物(350 mg, 37%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz): 8.37 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.59 - 3.50 (m, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 4H)

【0128】

(工程4) 2-ベンジルスルファニル-5-ブromo-ピリジン



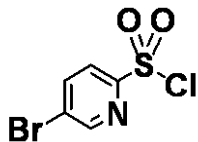
10

5-ブromo-2-クロロ-ピリジン(80.0 g, 645 mmol)をテトラヒドロフラン(600 ml)に溶解し、水素化ナトリウム(60% wt in mineral oil, 45.0 g, 1.13 mol)を20分かけて加えて、室温で30分間攪拌した。反応液に、ベンジルチオール(123 g, 640 mmol)を加えて、室温で3時間攪拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出し、抽出液を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物(148 g, 82%)を得た。

20

【0129】

(工程5) 5-ブromoピリジン-2-スルホニル クロリド

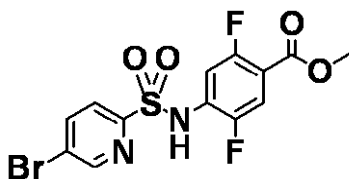


2-ベンジルスルファニル-5-ブromo-ピリジン<(工程4)参照>(250 g, 0.89 mol)を酢酸(2250 ml)、及び、水(750 ml)に懸濁させ、NCS(340 g, 2.60 mol)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=30:1)にて精製し、表題化合物(60.4 g, 26%)を得た。

30

【0130】

(工程6) メチル 4-[(5-ブromo-2-ピリジル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



40

メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート<実施例10(工程4)参照>(14.1 g, 75.0 mmol)、及び、5-ブromoピリジン-2-スルホニル クロリド<(工程5)参照>(29.0 g, 113 mmol)を塩化メチレン(250 ml)に溶解し、ピリジン(23 ml)を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、6N塩酸を加えてpH=1.0に調整し、析出した黄色固体を濾過した。得られた固体を水で洗浄し、乾燥することで、表題化合物(21.4 g, 70%)を黄色固体として得た。

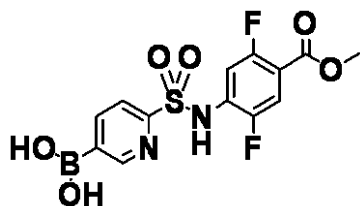
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ): 11.30 (s, 1H), 8.91 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.40 (dd,

50

J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H); MS (ESI) m/z 407, 409 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 3 1 】

(工程7) [6-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-ピリジル]ボロン酸



10

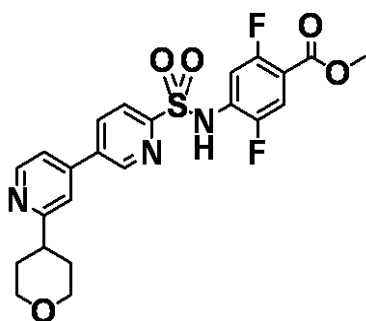
メチル 4-[(5-ブromo-2-ピリジル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート <(工程6)参照> (41 g, 0.10 mol) に対して、実施例10(工程6)と同様の2工程により、表題化合物 (30 g, 81%) を黒色オイルとして得た。

MS (ESI) m/z 371 (M-1)

【 0 1 3 2 】

(工程8) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

20



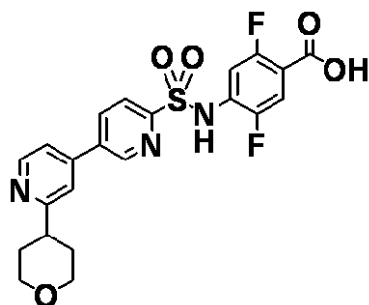
4-ブromo-2-テトラヒドロピラン-4-イル-ピリジン <(工程3)参照> (350 mg, 1.45 mmol)、及び、[6-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-ピリジル]ボロン酸 <(工程7)参照> (647 mg, 1.74 mmol)、炭酸ナトリウム (462 mg, 4.83 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (106 mg, 0.14 mmol) を ジオキサン (10.0 ml)、水 (2.0 ml) に溶解し、窒素存在下、105 °C で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 10:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (210 mg, 29%) を得た。

30

【 0 1 3 3 】

(工程9) 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-16)

40



メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート <(工程8)参照> (210 mg, 0.43 mmol) をメタノール

50

(5.0 ml) に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液 (3.0 ml) を加えて、室温で2時間撹拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物 (140 mg, 69%) を白色固体として得た。

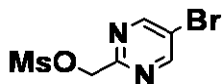
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz): 13.32 (br s, 1H), 11.27 (br s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.65 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.53 (dd,  $J = 6.0, 1.2$  Hz, 1H), 8.15 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 9.3, 5.1$  Hz, 1H), 3.98 - 3.96 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  476 (M+H) $^+$

【 0 1 3 4 】

実施例17: M-17の合成

10

(工程1) (5-プロモピリミジン-2-イル)メチル メタンスルホネート



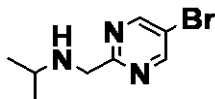
(5-プロモピリミジン-2-イル)メタノール < 実施例12 (工程4) 参照 > (3.72 g, 19.7 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.0 g, 30 mmol)、及び、塩化メシル (3.38 g, 29.6 mmol) を0 で加えて、室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1) で精製し、表題化合物 (4.54 g, 86%) を得た。

20

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 400 MHz): 8.83 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 3.20 (s, 3H)

【 0 1 3 5 】

(工程2) N-[(5-プロモピリミジン-2-イル)メチル]プロパン-2-アミン



30

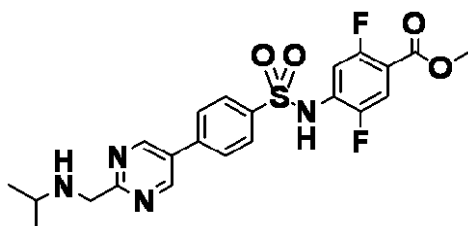
(5-プロモピリミジン-2-イル)メチル メタンスルホネート < (工程1) 参照 > (200 mg, 0.750 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、イソプロピルアミン (88.5 mg, 1.50 mmol)、及び、トリエチルアミン (151 mg, 1.50 mmol) を加えて、80 で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 3:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (144 mg, 84%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  (CDCl $_3$ , 400 MHz): 8.77 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 6H)

【 0 1 3 6 】

(工程3) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-[(イソプロピルアミノ)メチル]ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

40



N-[(5-プロモピリミジン-2-イル)メチル]プロパン-2-アミン < (工程2) 参照 > (0.260 g

50

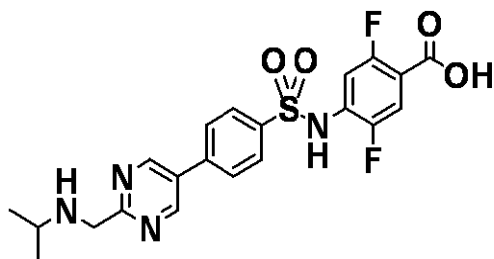
, 1.13 mmol)、及び、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸<実施例10(工程6)参照>(0.420 g, 1.13 mmol)、炭酸ナトリウム(0.24 g, 2.2 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(41.5 mg, 0.057 mmol)をジオキサン(5.0 ml)、水(1.0 ml)に溶解し、窒素ガス存在下、100 で8時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 2:1 to 1:4)で精製し、表題化合物(0.32 g, 59%)を得た。

MS (ESI) m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>

【0137】

(工程4) 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-[(イソプロピルアミノ)メチル]ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-17)

10



メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-[(イソプロピルアミノ)メチル]ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程3)参照>(476 mg, 1.00 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(3.0 ml)を加えて、室温で2時間撹拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、塩化メチレン:メタノール(10:1)の混合溶媒で洗浄し、乾燥することで、表題化合物(406 mg, 88%)を白色固体として得た。

20

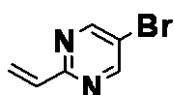
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 9.06 (s, 2H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>

【0138】

実施例18: M-18の合成

(工程1) 5-ブロモ-2-ビニル-ピリミジン

30



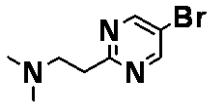
5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン(28.4 g, 0.100 mol)、及び、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(1.73 g, 1.50 mmol)をテトラヒドロフラン(350 ml)に溶解し、1.5Mビニルマグネシウムブロミド/テトラヒドロフラン溶液(75.0 ml, 0.110 mol)を加えて、室温で16時間撹拌した。反応液を水(200 ml)で希釈し、酢酸エチル(200 ml x 3)で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去することで、表題化合物を得た。

40

MS (ESI) m/z 185, 187 (M+H)<sup>+</sup>

【0139】

(工程2) 2-(5-ブロモピリミジン-2-イル)-N,N-ジメチル-エタンアミン



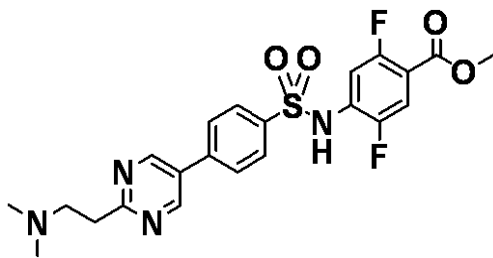
5-ブロモ-2-ピニル-ピリミジン<(工程1)参照>をメタノール(50 ml)に溶解し、ジメチルアミン(40%水溶液、19.0 ml, 0.250 mol)を加えて、室温で90分間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール = 100:1 to 10:1)で精製し、表題化合物(6.90 g, 30%, 2工程)を得た。

10

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz): 8.82 (s, 2H), 3.33 - 3.32 (m, 2H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.30 (s, 6H)

【0140】

(工程3) メチル 4-[[4-[2-(2-ジメチルアミノエチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



20

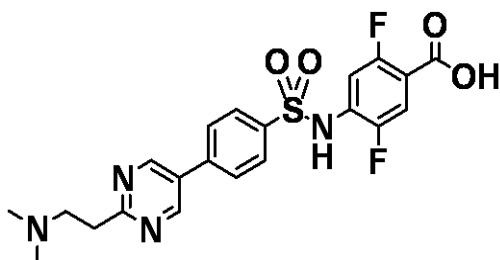
2-(5-プロモピリミジン-2-イル)-N,N-ジメチル-エタンアミン<(工程2)参照>(5.20 g, 22.6 mmol)、及び、メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<実施例10(工程6)参照>(10.2 g, 22.6 mmol)、炭酸ナトリウム(3.60 g, 33.9 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(830 mg, 1.14 mmol)をジオキサン(60 ml)、水(20 ml)に溶解し、窒素存在下、100 で8時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール = 100:1 to 10:1)で精製し、表題化合物(5.90 g, 5%)を得た。

30

MS (ESI) m/z 477 (M+H)<sup>+</sup>

【0141】

(工程4) 4-[[4-[2-(2-ジメチルアミノエチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-安息香酸 (M-18)



40

メチル 4-[[4-[2-(2-ジメチルアミノエチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート<(工程3)参照>(5.90 g, 12.4 mmol)をメタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(30 ml)を加えて、室温で2時間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=5.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物(4.6 g, 81%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 300 MHz): 9.11 (s, 2H), 7.86 (s, 4H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 3.55 - 3.51 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.81 (s, 6H); MS (

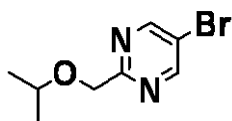
50

ESI) m/z 463 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 4 2 】

実施例19: M-19の合成

(工程1) 5-プロモ-2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン



10

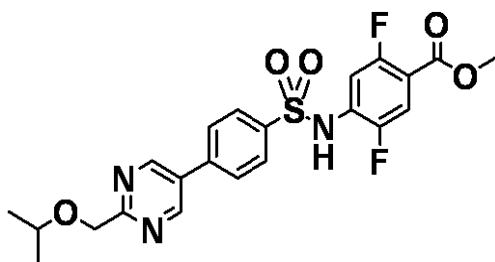
水素化ナトリウム (60% wt in mineral oil, 225 mg, 5.60 mmol) にイソプロパノール (10 ml) を加えて、60 で30分間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、(5-プロモピリミジン-2-イル)メチル メタンサルホネート < 実施例17 (工程1)参照 > (1.0 g, 3.7 mmol) のイソプロパノール溶液 (15 ml) を加えて、0 で3時間攪拌した。反応液を水 (50 ml) で希釈し、ジエチルエーテル (50 ml × 3) で抽出し、抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 10:1) で精製し、表題化合物 (657 mg, 76%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.80 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.82 - 3.79 (m, 1H), 1.28 - 1.27 (d, J = 6.0 Hz, 6H)

20

【 0 1 4 3 】

(工程2) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



30

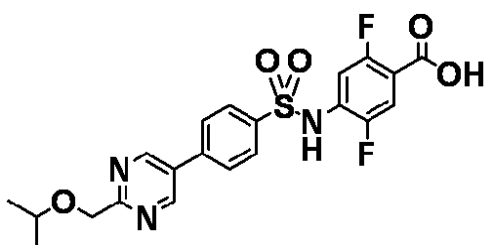
5-プロモ-2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン < (工程1)参照 > (508 mg, 2.20 mmol) 及び、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸 < 実施例10(工程6)参照 > (820 mg, 2.20 mmol)、炭酸ナトリウム (700 mg, 6.60 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (48 mg, 0.066 mmol) を ジオキサン (20 ml)、水 (7.0 ml) に溶解し、窒素存在下、105 で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をジエチルエーテル (20 ml) で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 (1.50 g) を得た。

MS (ESI) m/z 478 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 4 4 】

(工程3) 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-19)

40



50

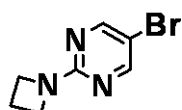
メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程2)参照>(1.50 g)をメタノール(10 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(6.0 ml)を加えて、室温で2時間撹拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=4.0に調整した。析出した固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、乾燥することで、表題化合物(763 mg, 75% 2工程)を黄色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 13.41 (br, 1H), 11.15 (br, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 4H), 7.62 (dd,  $J = 10.8, 6.4$  Hz, 1H), 7.31 (dd,  $J = 12.0, 6.4$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 1H), 1.24 (d,  $J = 6.0$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  464 (M+H)<sup>+</sup>

10

【0145】

実施例20: M-20の合成

(工程1) 2-(アゼチジン-1-イル)-5-プロモ-ピリミジン

5-プロモ-2-クロロ-ピリミジン(29.9 g, 0.150 mol)をN,N-ジメチルホルムアミド(300 ml)に溶解し、アゼチジン(11.4 g, 0.200 mol)、及び、炭酸カリウム(42.5 g, 0.310 mol)を加えて、50℃で12時間撹拌した。反応液を水で希釈し、ジエチルエーテル(300 ml×3)で抽出し、抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧除去し、表題化合物(30 g, 93%)を得た。

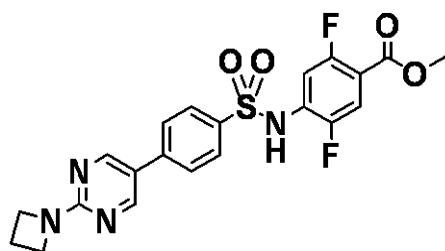
20

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.26 (s, 2H), 4.12 (t,  $J = 7.4$  Hz, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H)

【0146】

(工程2) メチル 4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート

30



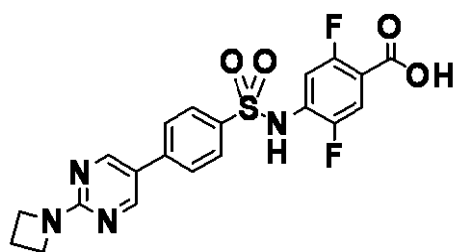
2-(アゼチジン-1-イル)-5-プロモ-ピリミジン<(工程1)参照>(10.7 g, 50.4 mmol)に対して、実施例10(工程7)と同様の方法により、表題化合物(15.0 g, 64%)を得た。MS (ESI)  $m/z$  461 (M+H)<sup>+</sup>

40

【0147】

(工程3) 4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-安息香酸 (M-20)





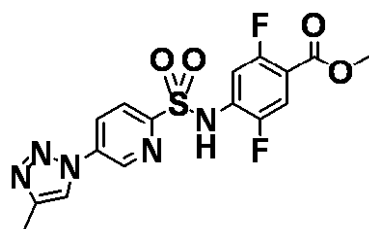
メチル 4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート<(工程2)参照>(15.0 g, 32.6 mmol)をメタノール(180 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(60 ml)を加えて、室温で2時間撹拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=4.0に調整した。析出した固体を濾過し、混合溶媒(塩化メチレン:メタノール = 10:1)で洗浄し、乾燥することで、表題化合物(10.0 g, 69%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 13.43 - 13.40 (br, 1H), 11.13 - 11.05 (br, 1H), 8.78 (d,  $J = 10.0$  Hz, 2H), 7.98 - 7.88 (m, 4H), 7.62 (dd,  $J = 10.4, 6.8$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 12.0, 6.4$  Hz, 1H), 4.12 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 2.52 - 2.32 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  447 (M+H) $^+$

【0148】

実施例21: M-21の合成

(工程1) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(4-メチルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

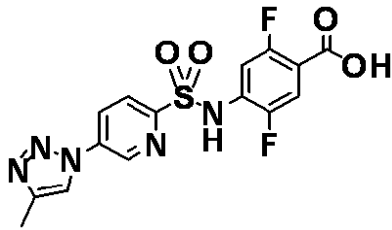


2-ブチン酸(3.70 g, 44.0 mmol)、及び、メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-ヨード-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<実施例16(工程6)と同様の方法で合成>(20.0 g, 44.0 mmol)をジメチルスルホキシド(250 ml)、及び、水(30 ml)に溶解し、L-プロリン(1.00 g, 8.80 mmol)、硫酸銅(II)5水和物(1.10 g, 4.40 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム(1.70 g, 8.80 mmol)、アジ化ナトリウム(4.29 g, 66.0 mmol)、炭酸カリウム(7.30 g, 53.0 mmol)を順番に加えて、65 で12時間撹拌した。反応液に、酢酸エチル(500 ml)、アンモニア水(500 ml)、及び、水(1000 ml)を加えた後に、酢酸エチル(600 ml x 15)で抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水(3000 ml)で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をHPLC分取で精製し、表題化合物(4.70 g, 26%)を得た。

$^1\text{H NMR}$  (CD $_3$ OD, 300 MHz): 9.11 (s, 1H), 8.43 - 8.42 (m, 2H), 8.22 - 8.19 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

【0149】

(工程2) 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(4-メチルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-21)



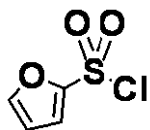
メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(4-メチルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート<(工程1)参照>(4.50 g, 11.0 mmol)をメタノール(60 ml)に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液(15 ml)を加えて、室温で30分間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=4.0に調整した。析出した固体を濾過し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥することで、表題化合物(3.90 g, 90%)を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 9.22 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.58 - 8.47 (d,  $J = 9.2$ , 2.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 2.44 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  396 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【0150】

実施例22: M-22の合成

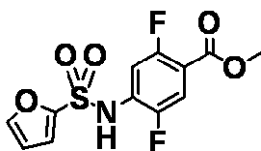
(工程1) フラン-2-スルホニルクロリド



フラン(3.67 g, 53.9 mmol)をジエチルエーテル(50 ml)に溶解し、0 に冷却後、*t*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液(1.3 mol/l, 50 ml)をゆっくり滴下し、15分間攪拌した。反応液に、二酸化硫黄を加えてさらに15分間攪拌した。続いて、*N*-クロロスクシンイミド(8.65 g, 64.8 mmol)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチル(100 ml×2)で抽出後、抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 10:1 to 5:1)にて精製し、表題化合物(3.2 g, 36%)を黄色オイルとして得た。

【0151】

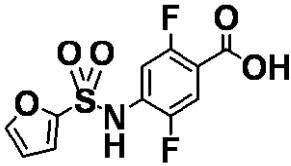
(工程2) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート(1.40 g, 7.48 mmol)<実施例10(工程4)参照>を、塩化メチレン(60 ml)に溶解し、フラン-2-スルホニルクロリド<(工程1)参照>(3.00 g, 18.0 mmol)、及び、ピリジン(10 ml)を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル = 10:1 to 5:1)にて精製し、表題化合物(800 mg, 34%)を灰色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz): 8.02 (s, 1H), 7.71 - 6.66 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 6.70 - 6.66 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  318 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 5 2 】

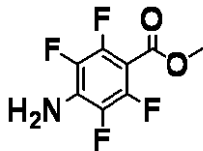
(工程3) 2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]安息香酸 (M-22)

メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾエート <(工程2)参照> (800 mg, 2.52 mmol) を、メタノール (10 ml) に溶解し、6N水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加えて、室温で30分間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=4.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物 (600 mg, 79%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 400 MHz): 7.74 (dd,  $J = 2.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 14.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 15.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.18 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H), 6.58 (dd,  $J = 4.8, 2.4$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$  304 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 1 5 3 】

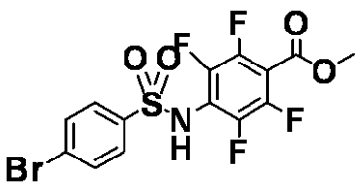
実施例23: M-23の合成

(工程1) メチル 4-アミノ-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾエート

4-アミノ-2,3,5,6-テトラフルオロ-安息香酸 (10.0 g, 47.8 mmol) をメタノール (80 ml) に溶解し、0 に冷却後、塩化チオニル (15 ml) を滴下し、65 で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1 to 2:1) で精製し、表題化合物 (9.28 g, 87%) を得た。

NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 4.38 (br s, 2H), 3.92 (s, 3H).

【 0 1 5 4 】

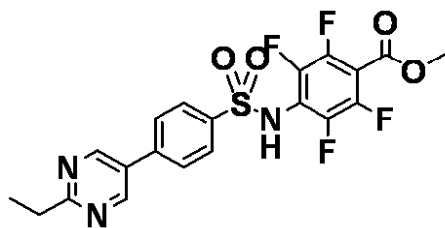
(工程2) メチル 4-[(4-ブロモフェニル)スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾエート

メチル 4-アミノ-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾエート <(工程1)参照> (4.60 g, 20.6 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (60% in oil, 1.64 g, 41.0 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、室温で30分間攪拌した。反応液に、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (5.70 g, 22.3 mmol) を加えて、60 で2時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチル (50 ml x 3) で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (6.29 g, 69%) を得た。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7.75 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)

【 0 1 5 5 】

(工程3) メチル 4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾエート



10

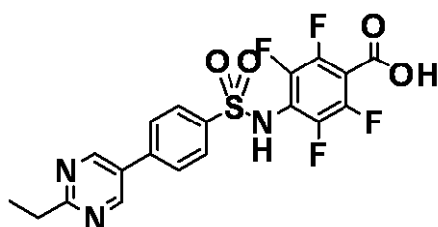
メチル 4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾエート <(工程2)参照> (587 mg, 1.33 mmol)、及び、2-エチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン (311 mg, 1.33 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (25 ml)、及び、水 (4.0 ml) に溶解し、炭酸ナトリウム (421 mg, 3.98 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (194 mg, 0.266 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、100 で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 5:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (541 mg, 87%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.91 (s, 2H), 8.03 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.08 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 8.0 Hz, 3H)

20

【0156】

(工程4) 4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロ-安息香酸 (M-23)



30

メチル 4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾエート <(工程3)参照> (541 mg, 1.15 mmol) をメタノール (5.0 ml) に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液 (1.0 ml) を加えて、室温で30分間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=4.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物 (260 mg, 49%) を白色固体として得た。

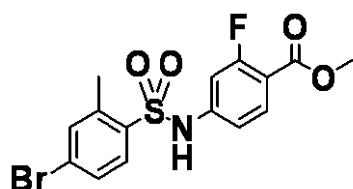
<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 9.31 (s, 2H), 8.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.04 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 8.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 456 (M+H)<sup>+</sup>

40

【0157】

実施例24: M-24の合成

(工程1) メチル 4-[[4-(2-メチル-5-ブロモフェニル)スルホニルアミノ]-2-フルオロ-ベンゾエート



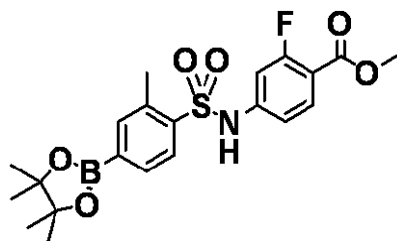
50

メチル 4-アミノ-2-フルオロ-ベンゾエート (2.00 g, 12.0 mmol)、及び、4-ブromo-2-メチル-ベンゼンスルホニル クロリド (4.70 g, 17.0 mmol) を塩化メチレン (50 ml) に溶解し、ピリジン (10 ml) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 4:1) で精製し、表題化合物 (3.28 g, 69%) を得た。

MS (ESI) m/z 402, 404 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 5 8 】

(工程2) メチル 2-フルオロ-4-[[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

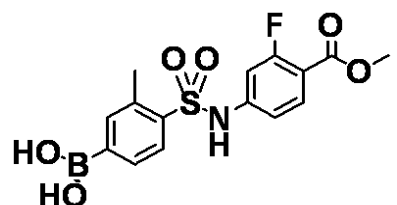


メチル 4-[(4-ブromo-2-メチル-フェニル)スルホニルアミノ]-2-フルオロ-ベンゾエート <(工程1)参照> (2.30 g, 5.70 mmol)、及び、ビス(ピナコラート)ジボラン (1.70 g, 6.90 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (30 ml) に溶解し、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (22 mg, 0.030 mmol)、及び、酢酸カリウム (1.70 g, 17.0 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、85 °C で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応液を濾過し、濾液を塩化メチレン (30 ml x 4) で抽出した。抽出液を合わせて減圧濃縮し、得られた残渣を水で希釈することで析出した固体を濾過し、混合溶媒 (石油エーテル:塩化メチレン = 5:2) で洗浄、乾燥することで、表題化合物 (1.90 g, 74%) を茶色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.68 (m, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.28 (s, 12H)

【 0 1 5 9 】

(工程3) 4-[(3-フルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-メチル-フェニル]ボロン酸

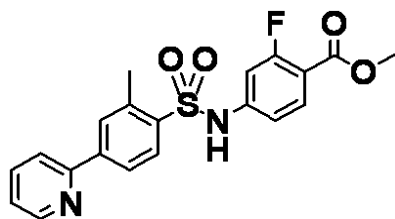


メチル 2-フルオロ-4-[[2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート <(工程2)参照> (1.50 g, 3.30 mmol) をアセトン (15 ml) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (1.40 g, 6.60 mmol)、酢酸アンモニウム (500 mg, 6.60 mmol)、及び、水 (6.0 ml) を加えて、室温で48時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水で希釈し、酢酸エチル (500 ml x 3) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、混合溶媒 (石油エーテル:酢酸エチル=1:10) で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物 (1.00 g, 82%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8.70 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.57 (m, 2H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

【 0 1 6 0 】

(工程4) メチル 2-フルオロ-4-[[2-メチル-4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

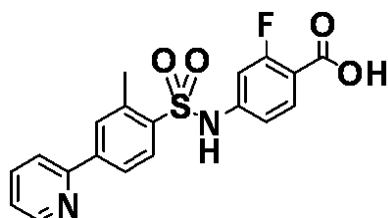


[4-[(3-フルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-メチル-フェニル]ポロン酸 <(工程3)参照> (800 mg, 2.18 mmol)、及び、2-プロモピリジン (680 mg, 4.35 mmol) をジオキサン (20 ml)、水 (5.0 ml) に溶解し、炭酸ナトリウム (530 mg, 5.00 mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (162 mg, 0.200 mmol) を加えて、窒素存在下、110 で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル = 10:1 to 1:1) で精製し、表題化合物 (530 mg, 61%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.02 - 6.91 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H)

【 0 1 6 1 】

(工程5) 2-フルオロ-4-[[2-メチル-4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-24)



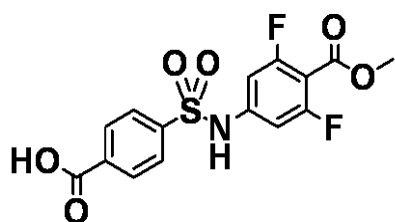
メチル 2-フルオロ-4-[[2-メチル-4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート <(工程4)参照> (630 mg, 1.57 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、6 N水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加えて、室温で30分間攪拌した。TLCで反応の完結を確認後、4 N塩酸を加えてpH=4.0に調整した。析出した固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物 (560 mg, 92%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 - 7.96 (m, 4H), 7.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.45 (m, 1H), 6.99 - 6.94 (m, 2H), 2.77 (s, 3H); MS (ESI) m/z 385 (M-1)

【 0 1 6 2 】

実施例25: M-25の合成

(工程1) 4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸

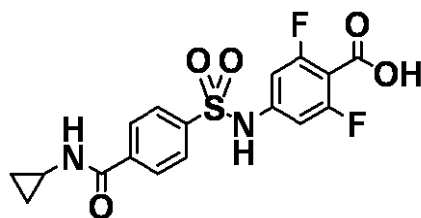


4-(クロロスルホニル)安息香酸 (25.0 g, 113 mmol)、及び、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート (19.0 g, 101 mmol) を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、ピリジ

ン (25.0 ml, 285 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を水で希釈した後、6N 塩酸水を加えてpH=1.0に調整し、析出した固体を濾過し、水で洗浄した。得られた固体を水に再び懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後に、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。得られた水層に対して6N 塩酸水を加えてpH=6.0に調整し、酢酸エチル (100 ml × 2) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去し、表題化合物 (15.0 g, 36%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): 11.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); MS (ESI) m/z 372 (M+H)<sup>+</sup> 【0163】

(工程2) 4-[(4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル)スルホニル]アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-25)



4-([3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ)スルホニル)安息香酸 <(工程1)参照> (1.5 g, 4.0 mmol) を塩化チオニル (40 ml) に溶解し、75 °C で4時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、シクロプロピルアミン (680 mg, 12.0 mmol)、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=2:1 to 1:1) にて精製した。得られた化合物の一部 (740 mg, 1.8 mmol) をメタノール (15 ml) に溶解し、3N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加え、室温で30分間攪拌した。6N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物 (670 mg, 2工程 51%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (d-DMSO, 400 MHz): 7.79 - 7.72 (m, 4H), 6.62 (d, J = 10 Hz, 2H), 2.67 - 2.65 (m, 1H), 0.63 - 0.59 (m, 2H), 0.45 - 0.43 (m, 2H); MS (ESI) m/z 397 (M+H)<sup>+</sup>

【0164】

以下の化合物群 (実施例26~実施例47) は、M-1~M-25、及び、その類似化合物のうち、それぞれに対応する中間体に対して、実施例28 (工程1)、及び、(工程2)と同様の方法を用いることで合成した。

実施例26: A-1の合成

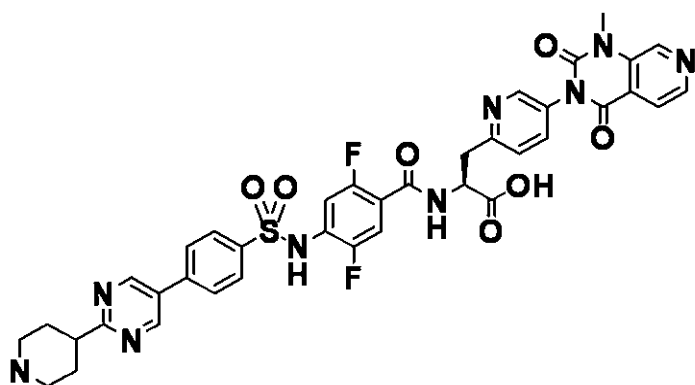
(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(4-ピペリジル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-1)

10

20

30

40



10

• 3TFA

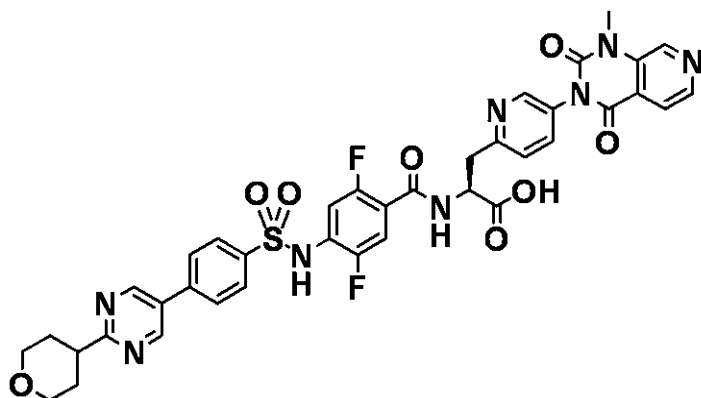
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.99 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd,  $J = 7.8, 3.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 4H), 7.90 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.3, 6.4$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 11.4, 6.3$  Hz, 1H), 4.89 (td,  $J = 8.2, 4.9$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42 - 2.99 (m, 8H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  798.26 (M+H) $^+$

【 0 1 6 5 】

実施例27: A-2、および、B-2の合成

20

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロピオン酸 (A-2)



30

• 1TFA

メチル 3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (M-9のメチルエステル) <実施例9 同様の方法で合成> (67.0 mg, 0.190 mmol)、及び、2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-11) <実施例11 (工程4)参照> (75.0 mg, 0.160 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (91.0 mg, 0.240 mmol)、及び、ジイソプロピルエチルアミン (0.167 ml, 0.960 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (3.0 ml)、水 (1.0 ml) を加え、60 で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含む $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (30.7 mg, 21%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (dd,  $J = 7.9, 3.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.90 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 11.4, 6.3$  Hz, 1H), 4.88 (td,  $J = 8.2, 5.0$  Hz, 1H), 3.95 (ddd,  $J = 11.3,$

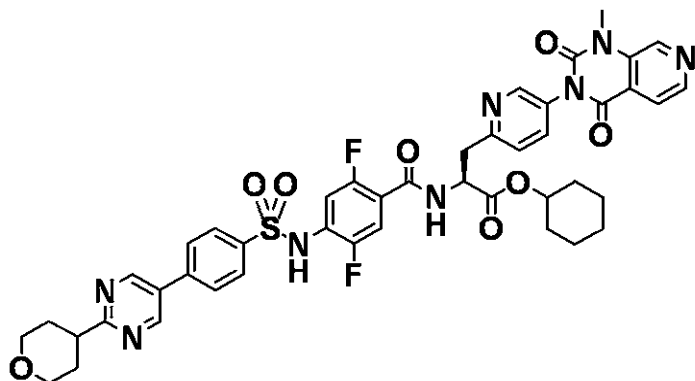
50



4.4, 2.1 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48 (td, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 3.42 - 3.23 (m, 2H), 3.13 (tt, J = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 4H); MS (ESI) m/z 799.51 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 6 6 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-2)



・ 2TFA

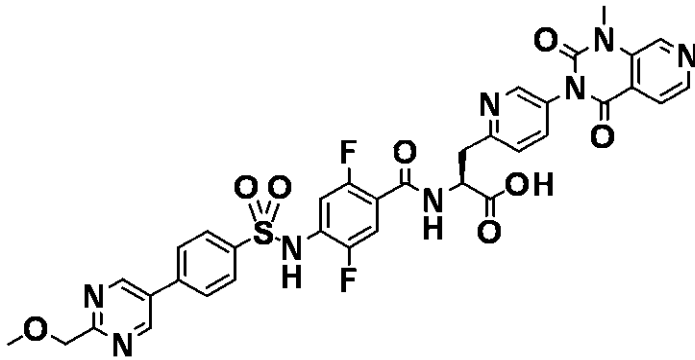
シクロヘキシル 3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (M-9) <実施例9 (工程4)参照> (107 mg, 0.250 mmol)、及び、2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-11) <実施例11 (工程4)参照> (100 mg, 0.210 mmol) を塩化メチレン (3.0 ml) に懸濁し、HATU (120 mg, 0.320 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.219 ml, 1.26 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (48.7 mg, 21%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.91 (td, J = 7.6, 5.9 Hz, 1H), 4.68 (tt, J = 8.2, 3.7 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 1.97 - 1.77 (m, 4H), 1.75 - 1.52 (m, 4H), 1.50 - 1.17 (m, 7H). ; MS (ESI) m/z881.56 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 6 7 】

実施例28: A-3、および、B-3の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-3)



• 1TFA

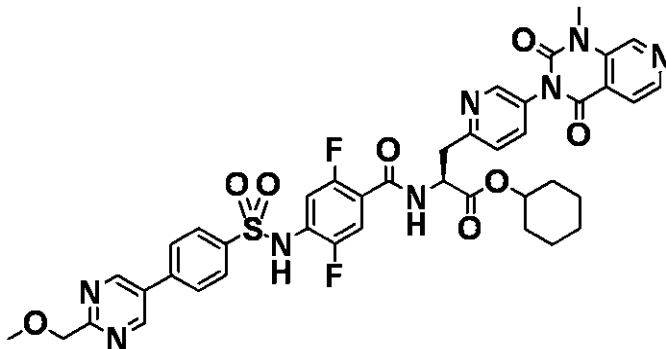
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.99 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (dd,  $J = 7.8, 3.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 11.3, 6.2$  Hz, 1H), 4.93 - 4.84 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38 - 3.23 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  759.46 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 1 6 8 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-3)

20



• 2TFA

30

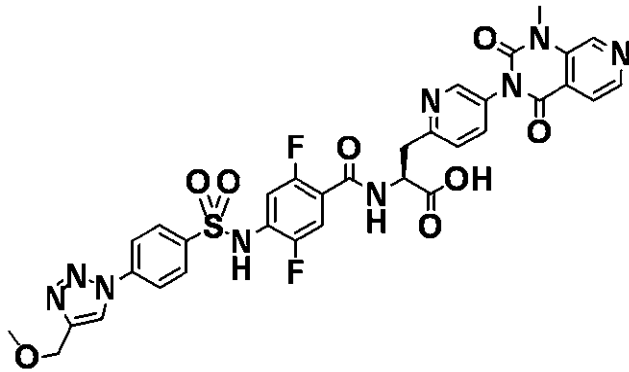
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.00 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd,  $J = 7.6, 3.4$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.73 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.63 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 2H), 1.77 - 1.51 (m, 4H), 1.46 - 1.18 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  841.55 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

【 0 1 6 9 】

実施例29: A-4、および、B-4の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[4-(メトキシメチル)トリアゾール-1-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-4)

40



10

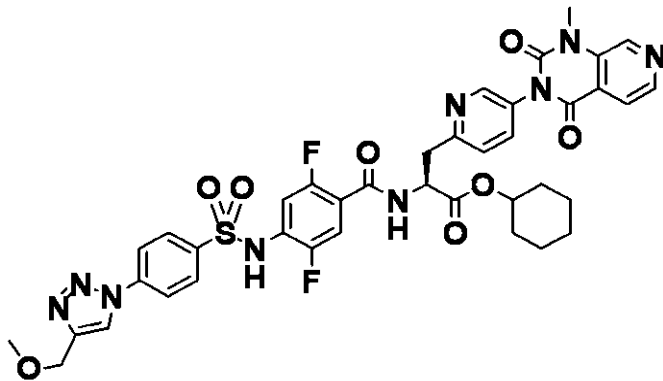
- 1TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.00 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (dd,  $J = 7.9, 3.7$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 1H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.90 (dd,  $J = 4.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 10.3, 6.4$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 11.2, 6.2$  Hz, 1H), 4.94 - 4.85 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.43 - 3.23 (m, 5H). ; MS (ESI)  $m/z$  748.46 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 7 0 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[[4-(メトキシメチル)トリアゾール-1-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-4)

20



30

- 2TFA

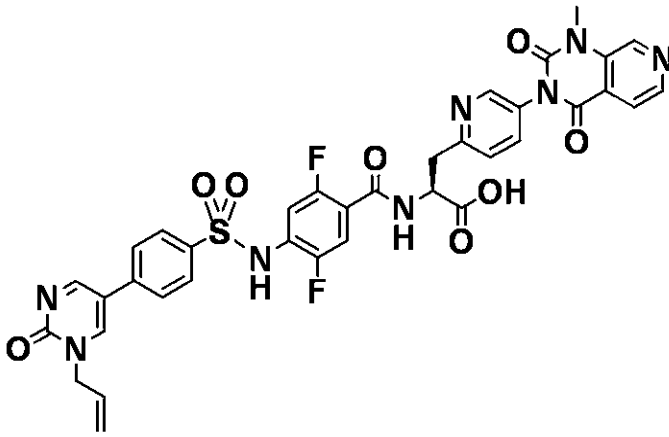
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 7.7, 3.3$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 2H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 11.1, 6.2$  Hz, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.38 - 3.28 (m, 5H), 1.79 - 1.52 (m, 4H), 1.50 - 1.08 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  830.63 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

40

【 0 1 7 1 】

実施例30: A-5、および、B-5の合成

(工程1) (2S)-2-[[4-[[4-(1-アリル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-5)



10

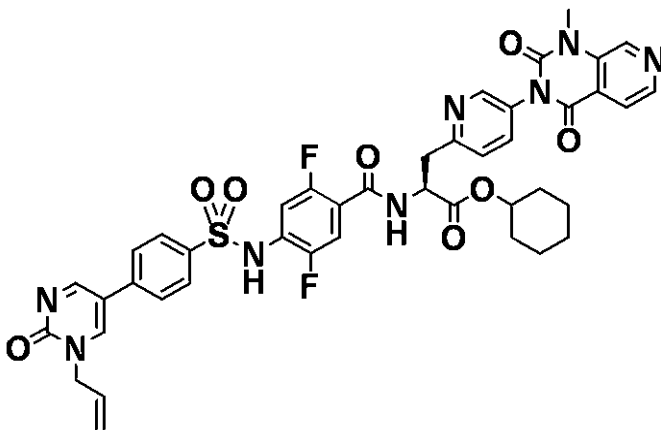
・ 1TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.91 - 10.88 (m, 1H), 9.05 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 9.00 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.78 - 8.72 (m, 2H), 8.58 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.51 - 8.47 (m, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 5H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.49 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 10.3, 6.4$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 11.4, 6.3$  Hz, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 5.27 - 5.19 (m, 2H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.58 - 4.53 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42 - 3.26 (m, 2H). ; MS (ESI)  $m/z$  771.58 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 7 2 】

20

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-(1-アリル-2-オキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-5)



30

・ 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.90 (s, 1H), 9.04 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd,  $J = 7.6, 3.4$  Hz, 1H), 8.72 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 5H), 7.73 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.37 (dd,  $J = 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 6.07 - 5.94 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 2H), 4.96 - 4.87 (m, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.17 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  853.63 (M+H)<sup>+</sup>

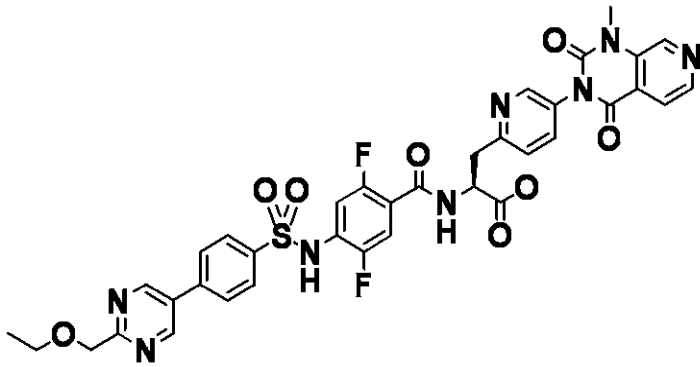
40

【 0 1 7 3 】

実施例31: A-6、および、B-6の合成

(工程1) (2S)-2-[[4-[[4-[2-(エトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-6)

50



10

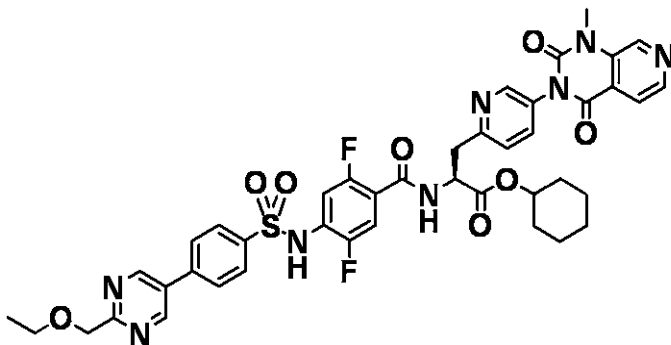
• 1TFA

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.99 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd,  $J = 7.9, 3.8$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J = 2.6, 1.1$  Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (dd,  $J = 5.0, 0.7$  Hz, 1H), 7.76 (ddd,  $J = 9.0, 3.3, 1.9$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 11.3, 6.2$  Hz, 1H), 4.89 (td,  $J = 8.2, 4.9$  Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.66 - 3.55 (m, 5H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  
; MS (ESI)  $m/z$  773.58 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 7 4 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-[2-(エトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-6)

20



30

• 2TFA

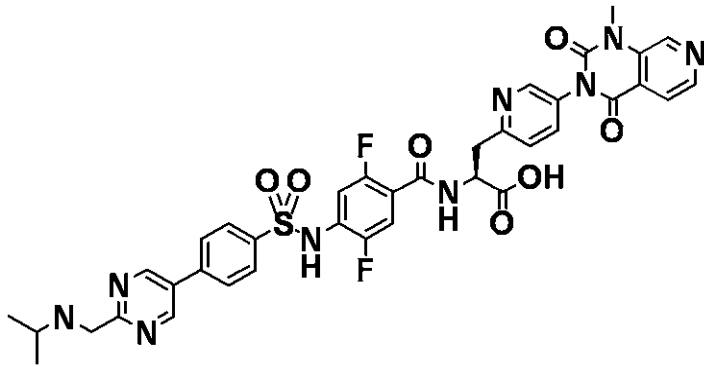
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.00 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 7.6, 3.4$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J = 5.0, 0.7$  Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.66 (s, 3H), 3.65 - 3.57 (m, 5H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 1.80 - 1.52 (m, 4H), 1.50 - 1.21 (m, 6H), 1.17 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  855.67 (M+H)<sup>+</sup>

40

【 0 1 7 5 】

実施例32: A-7、および、B-7の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-((イソプロピルアミノ)メチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-7)

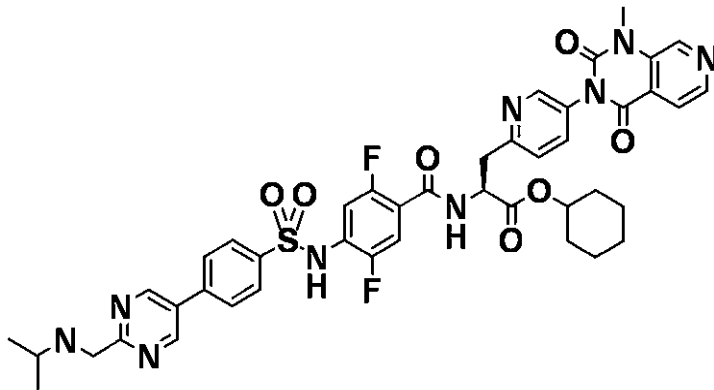


・ 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.03 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.14 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 2H), 8.02 - 7.99 (m, 2H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.47 (dq, J = 11.6, 5.8, 5.4 Hz, 1H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 786.74 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 7 6 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[[4-[2-[(イソプロピルアミノ)メチル]ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-7)



・ 3TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.04 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 9.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 9.00 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.87 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 8.03 - 7.99 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 1H), 4.57 - 4.51 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.38 - 3.24 (m, 2H), 1.75 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.21 (m, 12H); MS (ESI) m/z 868.71 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 7 7 】

実施例33: A-8、および、B-8の合成

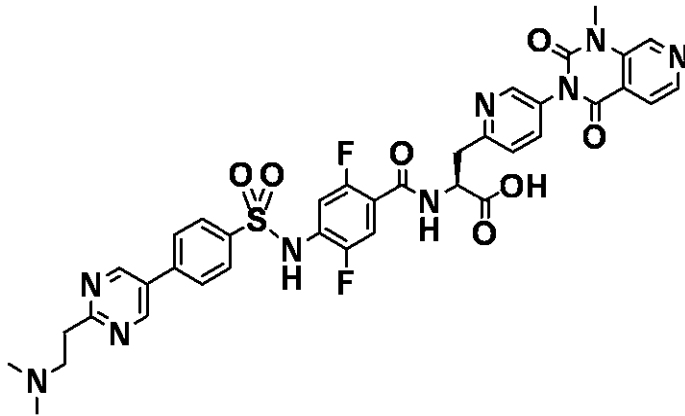
(工程1) (2S)-2-[[[4-[[[4-[2-(2-ジメチルアミノエチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-8)

10

20

30

40



10

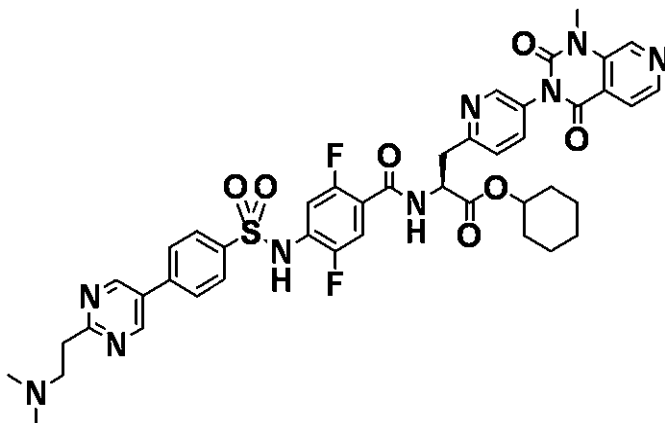
• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.00 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd,  $J = 7.8, 3.9$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.45 (dd,  $J = 2.4, 0.7$  Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.90 (dd,  $J = 4.9, 0.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 10.4, 6.4$  Hz, 1H), 7.29 (dd,  $J = 11.4, 6.3$  Hz, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 3.61 (s, 5H), 3.40 (dd,  $J = 8.2, 6.9$  Hz, 2H), 3.38 - 3.24 (m, 2H), 2.88 (d,  $J = 4.4$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  786.75 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 7 8 】

20

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[[4-[[[4-[2-(2-ジメチルアミノエチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-8)



30

• 3TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.01 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd,  $J = 7.6, 3.4$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 10.3, 6.4$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 4.98 - 4.86 (m, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 5H), 3.47 - 3.25 (m, 4H), 2.88 (d,  $J = 4.9$  Hz, 6H), 1.76 - 1.52 (m, 4H), 1.48 - 1.16 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  868.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

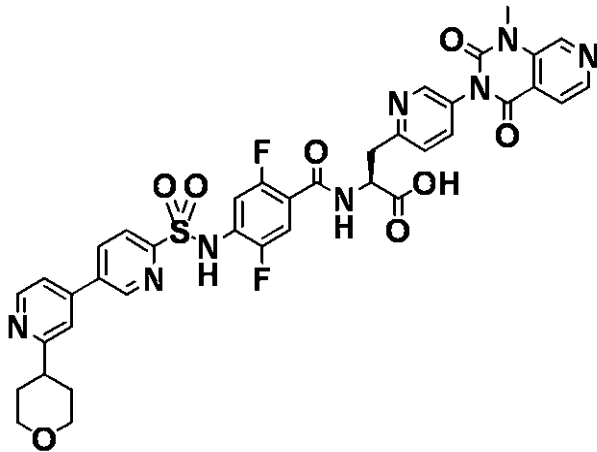
40

【 0 1 7 9 】

実施例34: A-9、および、B-9の合成

(工程1) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[[5-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-9)

50



10

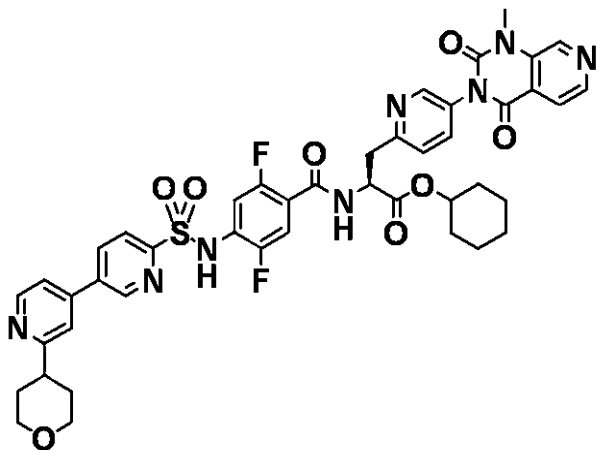
• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.15 (s, 1H), 9.25 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd,  $J = 7.2, 3.9$  Hz, 2H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.48 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 8.07 - 7.87 (m, 3H), 7.78 - 7.74 (m, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 4.95 - 4.86 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  799.70 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

20

【 0 1 8 0 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-9)



30

• 3TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.15 (s, 1H), 9.24 (dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd,  $J = 7.6, 3.5$  Hz, 1H), 8.74 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.63 - 8.55 (m, 2H), 8.47 (dd,  $J = 2.4, 0.7$  Hz, 1H), 8.17 (dd,  $J = 8.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (ddd,  $J = 7.1, 5.2, 1.2$  Hz, 2H), 7.75 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 4.93 (td,  $J = 7.6, 5.9$  Hz, 1H), 4.68 (td,  $J = 8.2, 3.9$  Hz, 1H), 3.98 (ddd,  $J = 11.4, 4.2, 2.0$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46 (td,  $J = 11.4, 2.8$  Hz, 2H), 3.40 - 3.26 (m, 2H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 4H), 1.76 - 1.53 (m, 4H), 1.33 (dddt,  $J = 34.0, 24.1, 17.5, 9.8$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  881.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

40

【 0 1 8 1 】

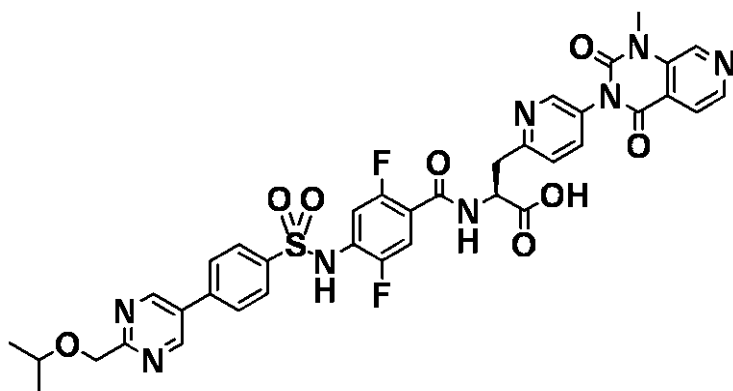
実施例35: A-10、および、B-10の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イ

50



ル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-10)

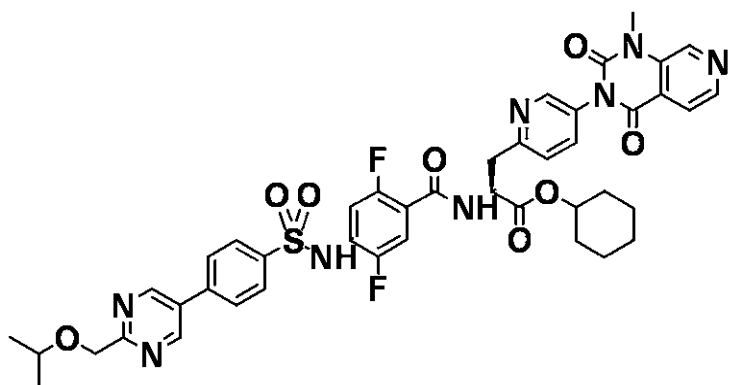


• 1TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.00 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.49 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.90 (td, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 - 3.25 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 787.62(M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 2 】

(工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-10)



• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.00 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.97 - 4.88 (m, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 3H), 3.77 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 1.76 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.19 (m, 6H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 869.67 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 3 】

実施例36: A-11の合成

(工程1) (2S)-2-[[4-[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキ

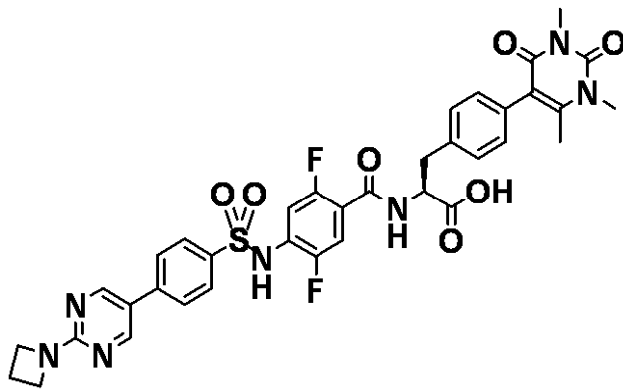
10

20

30

40

50

ソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-11)

10

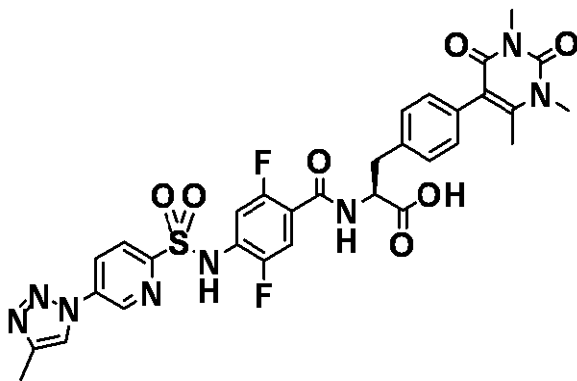
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.86 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.52 (dd,  $J = 8.0, 2.7$  Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.30 - 7.20 (m, 4H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 4.60 (ddd,  $J = 9.9, 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.00 (d,  $J = 13.9, 9.9$  Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  746.66 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 4 】

実施例37: A-12の合成

20

(工程1) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[5-(4-メチルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-12)



30

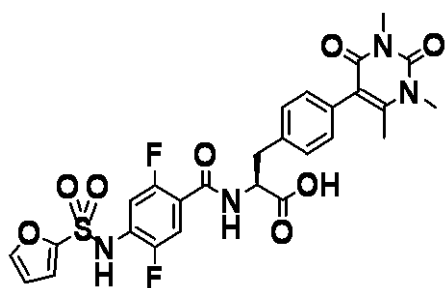
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.10 (s, 1H), 9.28 (dd,  $J = 2.5, 0.7$  Hz, 1H), 8.75 (d,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 8.59 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 8.6, 0.7$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 11.1, 6.3$  Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 3H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 4.62 (ddd,  $J = 9.9, 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.01 (dd,  $J = 13.9, 9.8$  Hz, 1H), 2.36 (d,  $J = 0.9$  Hz, 3H), 2.06 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  695.56 (M+H)<sup>+</sup>

40

【 0 1 8 5 】

実施例38: A-13の合成

(工程1) (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-(2-フリルスルホニルアミノ)ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-13)

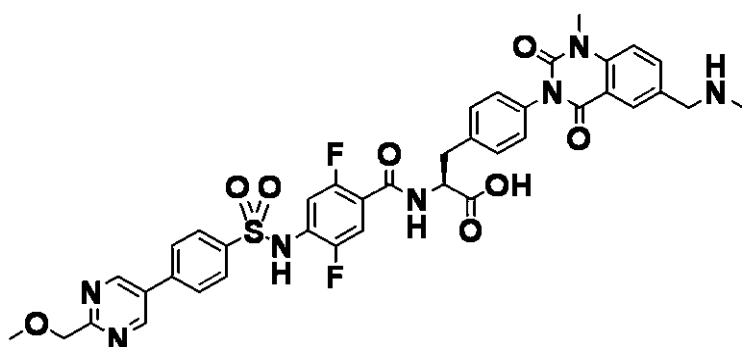


$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.10 (s, 1H), 8.61 (dd,  $J = 8.0, 2.4$  Hz, 1H), 8.02 (dd,  $J = 1.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 2H), 6.68 (dd,  $J = 3.6, 1.8$  Hz, 1H), 4.62 (ddd,  $J = 9.9, 7.9, 4.7$  Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.21 (s, 4H), 3.02 (dd,  $J = 13.9, 9.9$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  603.49 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 8 6 】

実施例39: A-14の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-[1-メチル-6-(メチルアミノ)メチル]-2,4-ジオキソ-キナゾリン-3-イル]フェニル]プロパン酸 (A-14)



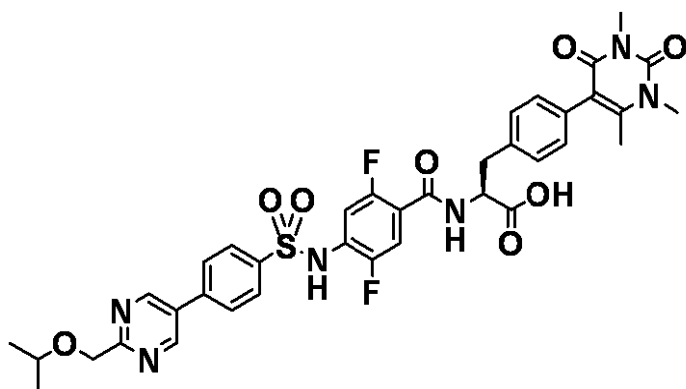
・ 1TFA

MS (ESI)  $m/z$  800.99 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 8 7 】

実施例40: A-15の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-15)



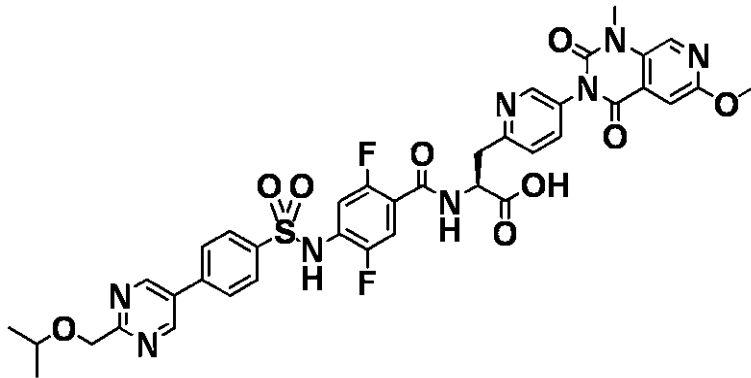
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.54 (dd,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.94 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 4H), 7.09 -

7.05 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 3H), 3.78 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.00 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 763.58 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 8 】

実施例41: A-16の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-16)



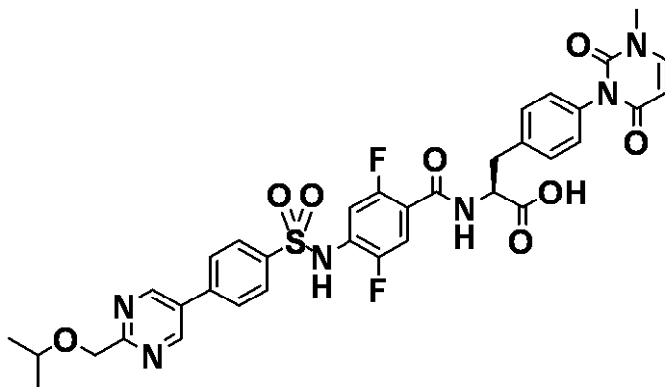
• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.73 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.06 - 8.01 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.88 (td, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (dq, J = 12.1, 6.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.40 - 3.24 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 817.59 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 8 9 】

実施例42: A-17の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-1-イル)フェニル]プロパン酸 (A-17)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.59 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 4H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ES

10

20

30

40

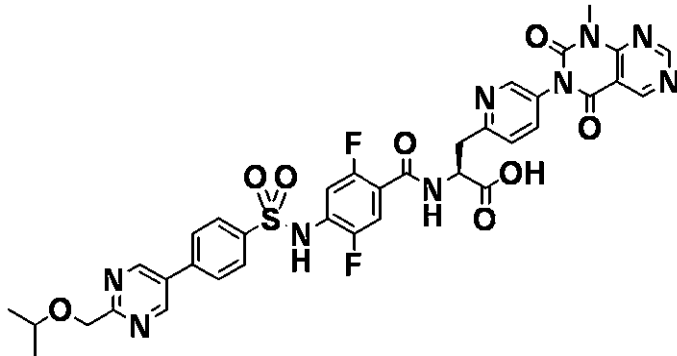
50

l) m/z 735.50 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 0 】

実施例43: A-18の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリミド[4,5-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-18)



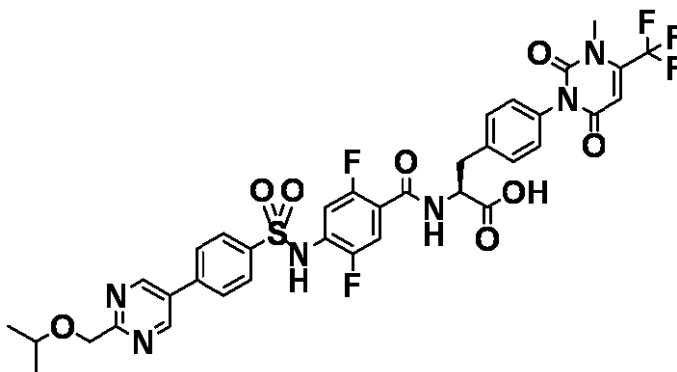
• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.73 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.77 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.41 - 3.23 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 788.63 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 1 】

実施例44: A-19の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]フェニル]プロパン酸 (A-19)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.59 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.68 - 4.56 (m, 3H), 3.78 (hept, J = 6.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.35 (m, 3H), 3.21 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 803.62 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 2 】

実施例45: A-20の合成

(工程1) (2S)-2-[[4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-20)

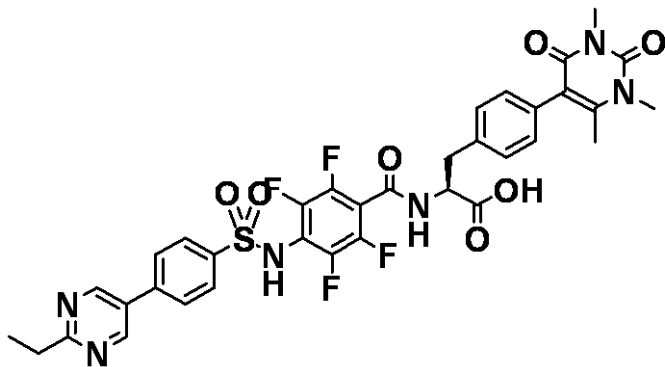
10

20

30

40

50



10

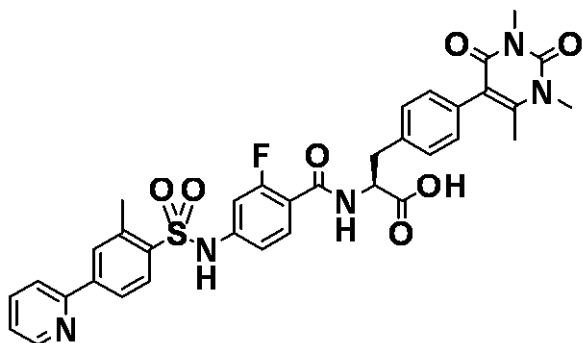
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.83 (s, 1H), 9.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 4.73 - 4.65 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 4H), 3.00 - 2.91 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  755.50 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 9 3 】

実施例46: A-21の合成

(工程1) (2S)-2-[[2-フルオロ-4-[[2-メチル-4-(2-ピリジル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-21)

20



30

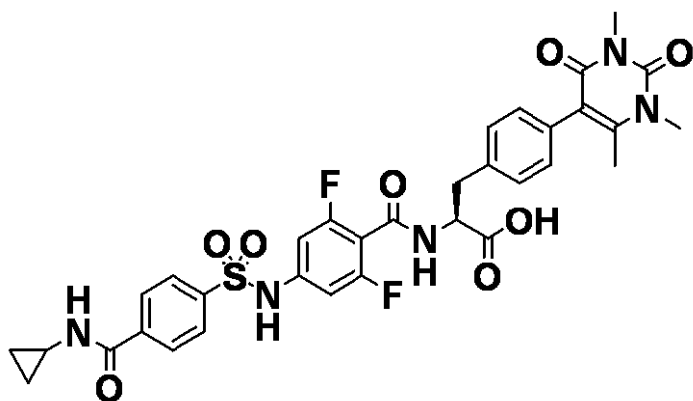
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.12 (s, 1H), 8.72 - 8.68 (m, 1H), 8.28 (dd,  $J = 7.9, 3.1$  Hz, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 4H), 7.95 (td,  $J = 7.8, 1.8$  Hz, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 2H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.96 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1H), 6.89 (dd,  $J = 12.4, 2.1$  Hz, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 - 3.12 (m, 4H), 2.98 (dd,  $J = 13.9, 9.8$  Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.04 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$  686.62 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 1 9 4 】

実施例47: A-22の合成

(工程1) (2S)-2-[[4-[[4-(シクロプロピルカルバモイル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-22)

40



10

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.13 (s, 1H), 8.97 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.63 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 7.97 - 7.89 (m, 4H), 7.27 - 7.23 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.57 (ddd,  $J = 10.1, 8.0, 4.6$  Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.14 (dd,  $J = 14.0, 4.6$  Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.58 - 0.52 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  696.58 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

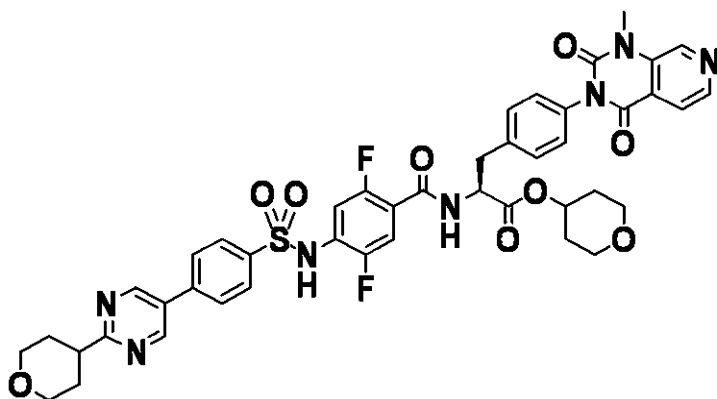
以下の化合物群（実施例48～実施例79）は、M-1～M-25、及び、その類似化合物のうち、それぞれに対応する中間体に対して、実施例51（工程1）、（工程2）、実施例52（工程1）と同様の方法を用いることで合成した。

【0195】

20

実施例48: C-1の合成

（工程1）テトラヒドロピラン-4-イル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (C-1)



30

• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.81 (dd,  $J = 7.3, 1.9$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 4H), 3.22 - 3.07 (m, 3H), 1.95 - 1.71 (m, 6H), 1.57 - 1.39 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  882.68 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

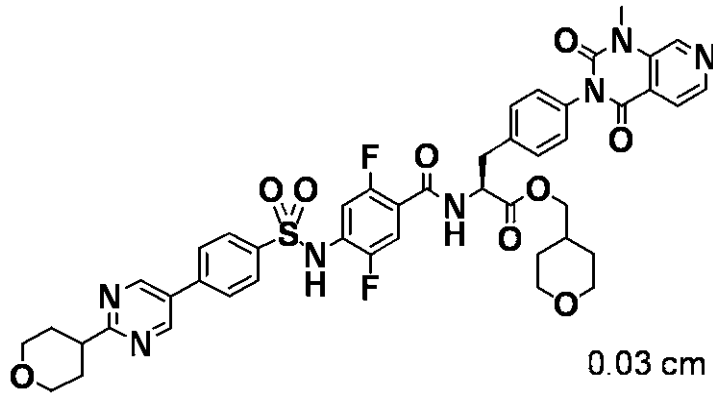
40

【0196】

実施例49: C-2の合成

（工程1）テトラヒドロピラン-4-イルメチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (C-2)

50



10

• 2TFA

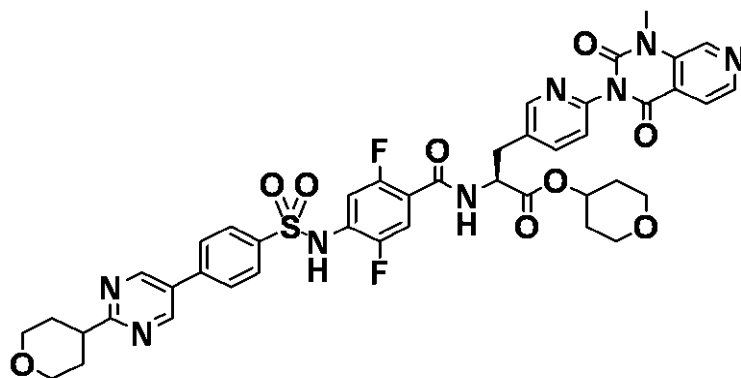
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.01 - 10.91 (m, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (dd,  $J = 7.5, 2.0$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 4H), 7.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 4.74 - 4.57 (m, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 4H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 3.33 - 3.05 (m, 5H), 2.01 - 1.72 (m, 5H), 1.56 - 1.44 (m, 2H), 1.30 - 1.10 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  896.68 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 7 】

20

実施例50: C-3の合成

(工程1) テトラヒドロピラン-4-イル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-3)



30

• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.88 (dd,  $J = 7.6, 1.7$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.05 - 8.01 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J = 10.8, 6.3, 3.9$  Hz, 2H), 4.97 - 4.84 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.79 - 3.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 3.26 (dd,  $J = 14.1, 5.8$  Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 2H), 1.96 - 1.72 (m, 6H), 1.58 - 1.39 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  883.72 (M+H)<sup>+</sup>

40

【 0 1 9 8 】

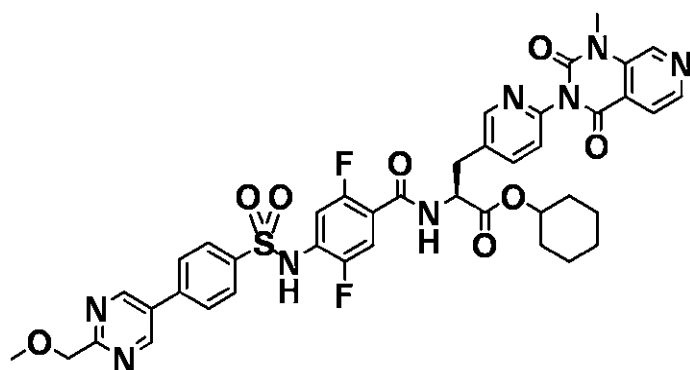
実施例51: A-23の合成

(工程1) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオ

50



## キソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート



10

・ 2TFA

シクロヘキシル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (M-1) <実施例1参照> (127 mg, 0.280 mmol)、及び、2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-11) <実施例11参照> (100 mg, 0.230 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (131 mg, 0.350 mmol)、及び、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (130 mg, 53%) を白色固体として得た。

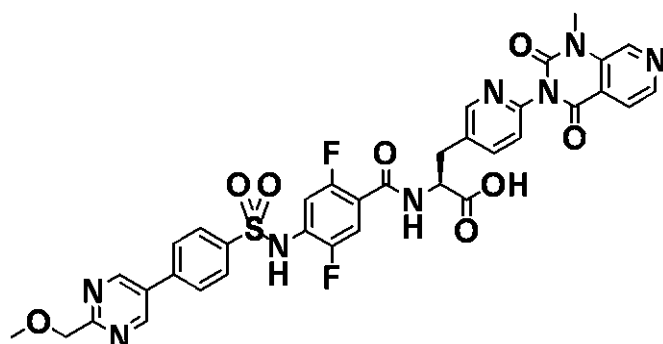
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.50 - 1.19 (m, 6H); MS(ESI) m/z 841.59(M+H)<sup>+</sup>

【 0 1 9 9 】

(工程2) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸

30



40

・ 1TFA

シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート <(工程1)参照> (70.0 mg, 65.0 mmol) に、4N 塩酸/ジオキササン溶液 (3.0 ml)、及び、水 (2.0 ml) を加え、60 で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (42.3 mg, 66%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.96 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd

50

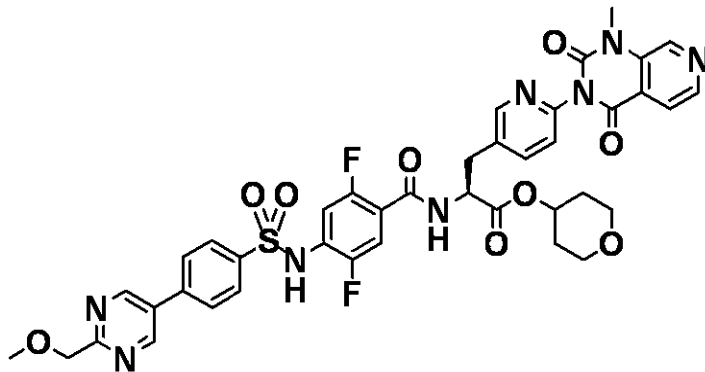
, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 759.5(M+H)<sup>+</sup>

【0200】

実施例52: C-4の合成

(工程1) テトラヒドロピラン-4-イル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-4)

10



20

・2TFA

(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 <(工程2)参照> (100 mg, 101 mmol) に、4N 塩酸/ジオキサソ溶液 (3.0 ml)、及び、テトラヒドロ-4-ピラノール (1.0 ml) を加え、60 で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (39.6 mg, 37%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.91 - 8.86 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.80 - 3.67 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49 - 3.44 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 14.1, 5.8 Hz, 1H), 3.14 (dd, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 2H), 1.59 - 1.40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 843.59 (M+H)<sup>+</sup>

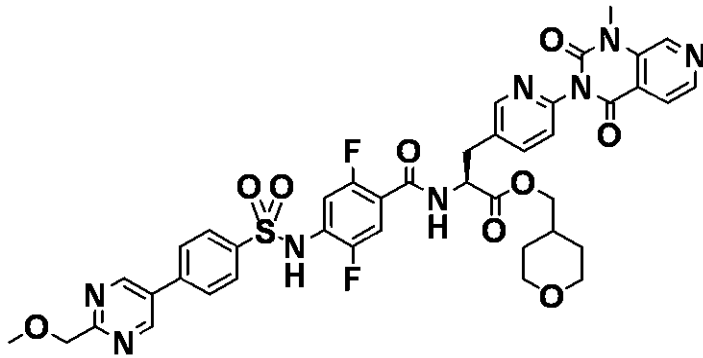
30

【0201】

実施例53: C-5の合成

(工程1) テトラヒドロピラン-4-イルメチル (2S)-2-[[2,5-difluoro-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-5)

40



・ 2TFA

10

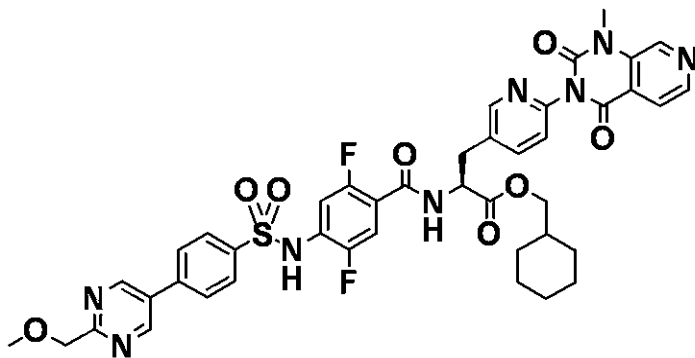
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (dd,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 9.9$  Hz, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.29 - 1.12 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  857.75 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 0 2 】

実施例54: C-6の合成

20

(工程1) シクロヘキシルメチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-6)



・ 2TFA

30

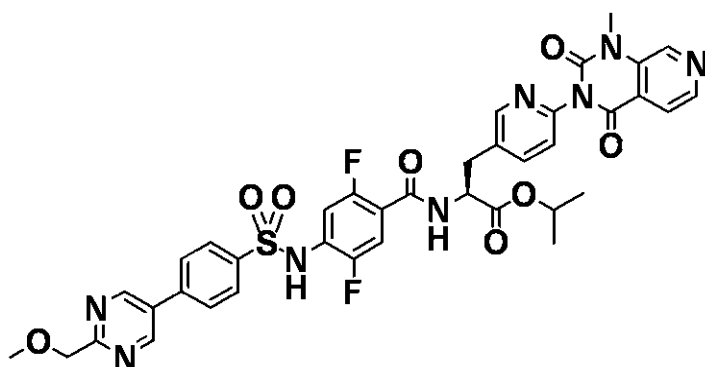
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.87 - 8.83 (m, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 14.1, 5.0$  Hz, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 5 H), 1.22 - 0.87 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  855.67 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

40

【 0 2 0 3 】

実施例55: C-7の合成

(工程1) イソプロピル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-7)



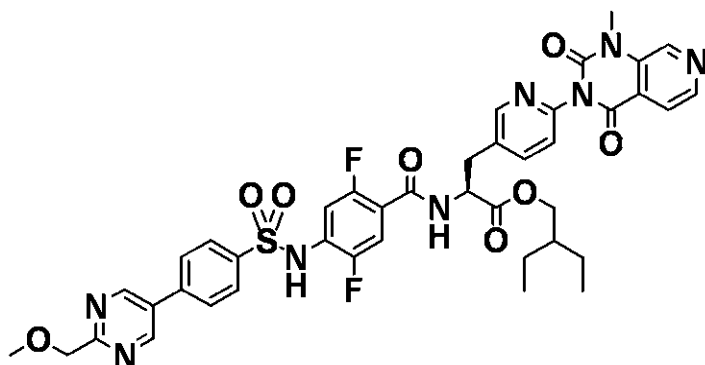
• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.99 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.83 (dd,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 2.5, 0.8$  Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 8.1, 0.7$  Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 4.91 (hept,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 - 3.06 (m, 2H), 1.16 (dd,  $J = 18.9, 6.2$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  801.63 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 4 】

実施例56: C-8の合成

(工程1) 2-エチルブチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-8)



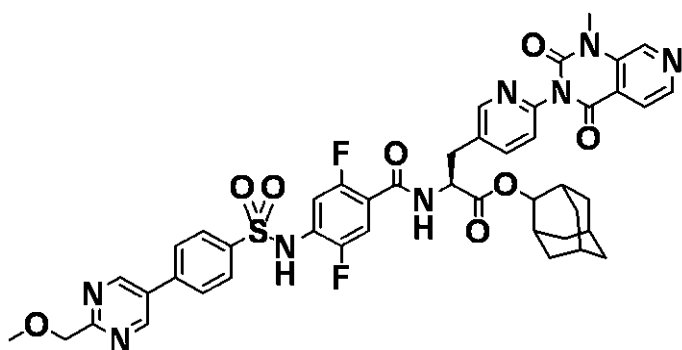
• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.01 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (dd,  $J = 14.2, 4.9$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 14.1, 10.3$  Hz, 1H), 1.46 (hept,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 1.32 - 1.23 (m, 4H), 0.81 (t,  $J = 7.4$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  843.71 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 0 5 】

実施例57: C-9の合成

(工程1) 2-アダマンチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-9)



• 2TFA

10

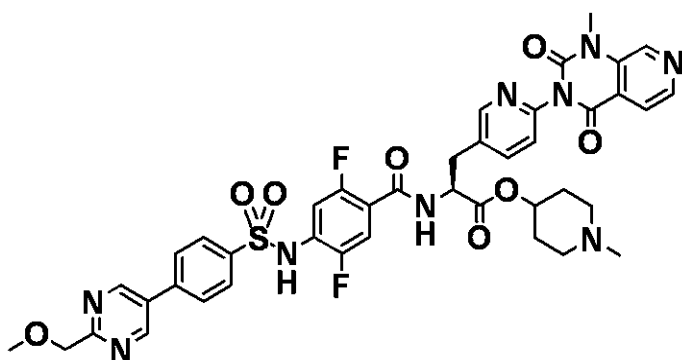
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 4.86 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 14.1, 5.1$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.1, 10.2$  Hz, 1H), 1.99 - 1.40 (m, 14H); MS (ESI)  $m/z$  893.72 (M+H) $^+$

【 0 2 0 6 】

実施例58 : C-10の合成

20

(工程1) 1-メチル-4-ピペリジル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイルアミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-10)



• 3TFA

30

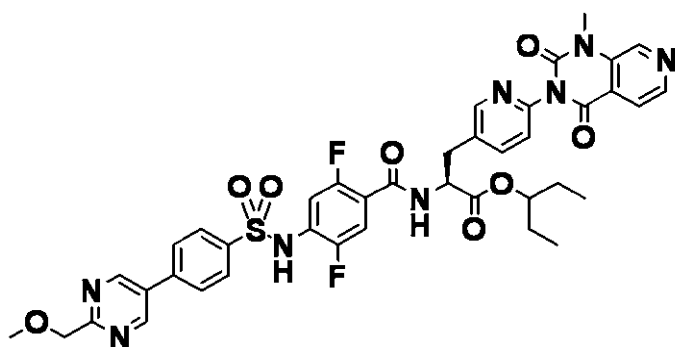
MS (ESI)  $m/z$  856.67 (M+H) $^+$

【 0 2 0 7 】

実施例59: C-11の合成

(工程1) 1-エチルプロピル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-11)

40



• 2TFA

10

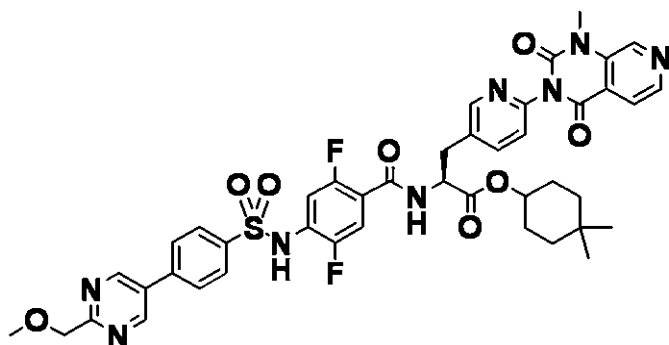
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 14.1, 5.3$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 10.2$  Hz, 1H), 1.62 - 1.41 (m, 4H), 0.86 - 0.76 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  829.63 (M+H) $^+$

【0208】

実施例60: C-12の合成

20

(工程1) (4,4-ジメチルシクロヘキシル) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-12)



• 2TFA

30

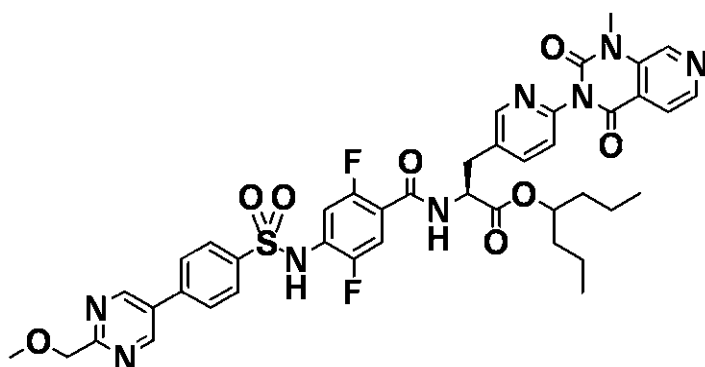
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.83 (dd,  $J = 7.6, 1.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.25 (dd,  $J = 14.1, 5.4$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 9.8$  Hz, 1H), 1.73 - 1.11 (m, 8H), 0.85 (d,  $J = 15.3$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  869.71 (M+H) $^+$

【0209】

実施例61: C-13の合成

40

(工程1) 1-プロピルブチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-13)



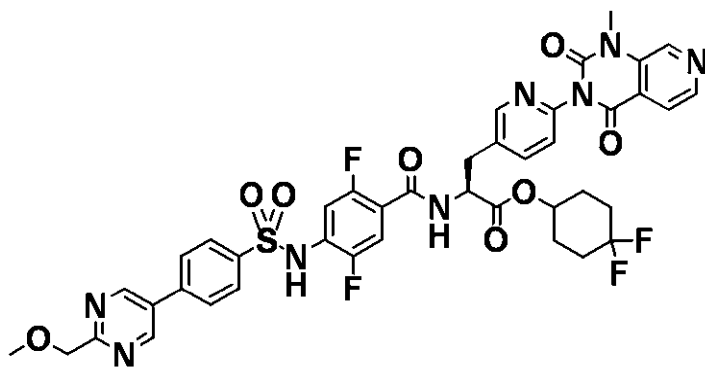
• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.48 (dd,  $J = 2.3, 0.8$  Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 4.9, 0.7$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.1, 0.7$  Hz, 1H), 7.25 (ddd,  $J = 17.9, 10.5, 6.2$  Hz, 2H), 4.86 (p,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 4.77 - 4.68 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 14.2, 5.0$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.1, 10.4$  Hz, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 4H), 1.35 - 1.17 (m, 4H), 0.87 - 0.81 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  857.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 1 0 】

実施例62: C-14の合成

(工程1) (4,4-ジフルオロシクロヘキシル) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-14)



• 2TFA

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.99 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (dd,  $J = 7.5, 1.6$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 8.1, 2.4$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 5.0, 0.7$  Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 14.1, 5.6$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.1, 9.7$  Hz, 1H), 2.05 - 1.63 (m, 8H); MS (ESI)  $m/z$  877.72 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 1 1 】

実施例63: C-15の合成

(工程1) エチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-15)

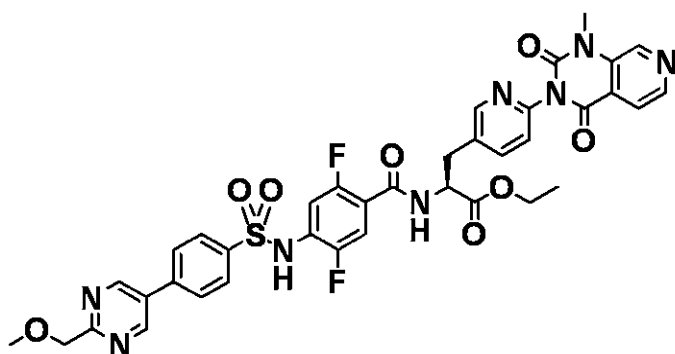
10

20

30

40

50



• 2TFA

10

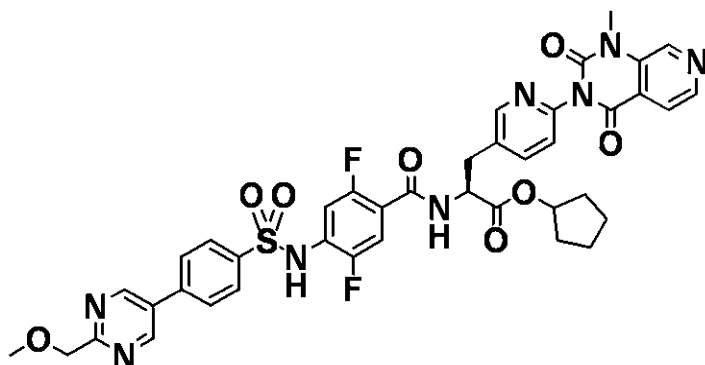
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 7.8, 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 4.75 - 4.68 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.25 (dd,  $J = 14.0, 5.6$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.0, 9.7$  Hz, 1H), 1.16 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  787.63 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 1 2 】

実施例64: C-16の合成

(工程1) シクロペンチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-16)

20



• 2TFA

30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.83 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.14 - 5.07 (m, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J = 14.1, 5.5$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.2, 9.7$  Hz, 1H), 1.86 - 1.46 (m, 8H); MS (ESI)  $m/z$  827.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

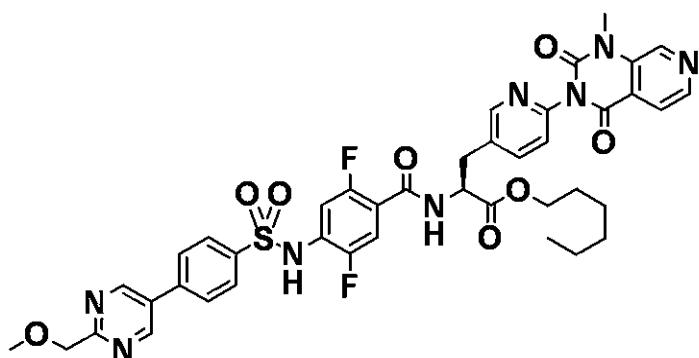
【 0 2 1 3 】

実施例65: C-17の合成

(工程1) ヘキシル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-17)

40





• 2TFA

10

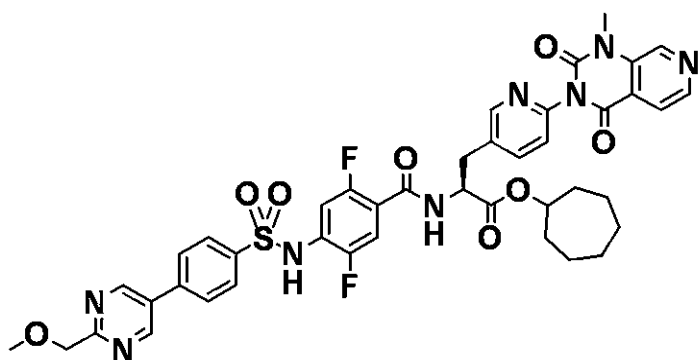
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.09 - 4.02 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 14.1, 5.2$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 14.1, 10.1$  Hz, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 2H), 1.32 - 1.18 (m, 6H), 0.83 - 0.77 (m, 3H); MS (ESI)  $m/z$  843.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 1 4 】

実施例66: C-18の合成

20

(工程1) シクロヘプチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-18)



• 2TFA

30

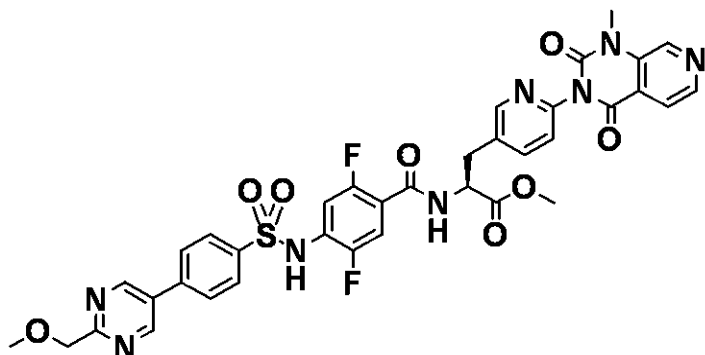
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.83 (dd,  $J = 7.5, 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.46 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.28 (dd,  $J = 10.6, 6.2$  Hz, 2H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dd,  $J = 14.1, 5.5$  Hz, 1H), 3.11 (dd,  $J = 14.0, 9.7$  Hz, 1H), 1.89 - 1.30 (m, 12H); MS (ESI)  $m/z$  855.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 1 5 】

実施例67: C-19の合成

40

(工程1) メチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-19)



• 2TFA

10

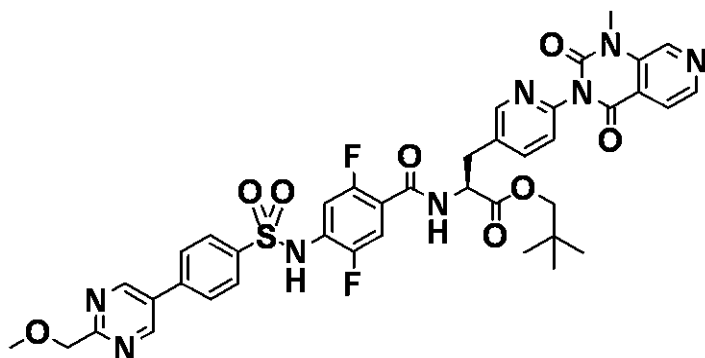
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 11.00 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.93 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.31 (td,  $J = 10.8, 10.4, 6.3$  Hz, 2H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 14.0, 5.1$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J = 14.1, 10.1$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$  773.62 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 1 6 】

実施例68: C-20の合成

20

(工程1) 2,2-ジメチルプロピル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-20)



• 2TFA

30

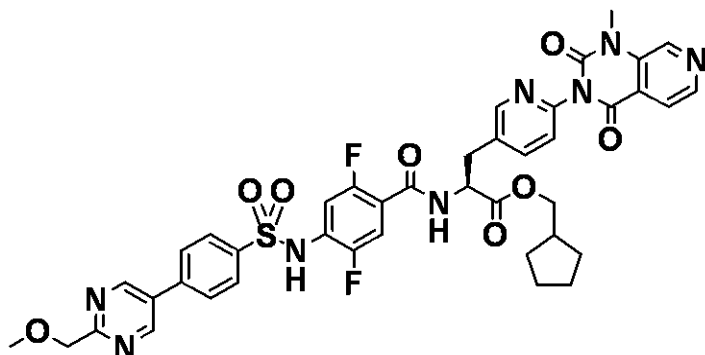
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.92 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.79 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.2, 5.0$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.1, 10.4$  Hz, 1H), 0.88 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$  829.67 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 1 7 】

実施例69: C-21の合成

40

(工程1) シクロペンチルメチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-21)



• 2TFA

10

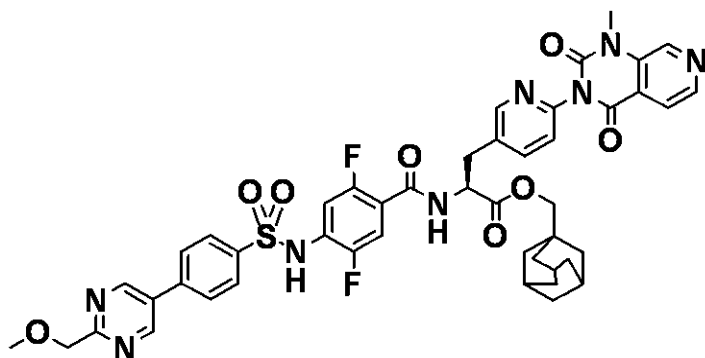
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.99 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (dd,  $J = 7.9, 1.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.97 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 10.1$  Hz, 1H), 2.13 (hept,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 1.72 - 1.40 (m, 6H), 1.25 - 1.15 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$  841.67 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 1 8 】

実施例70: C-22の合成

20

(工程1) 1-アダマンチルメチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-22)



• 2TFA

30

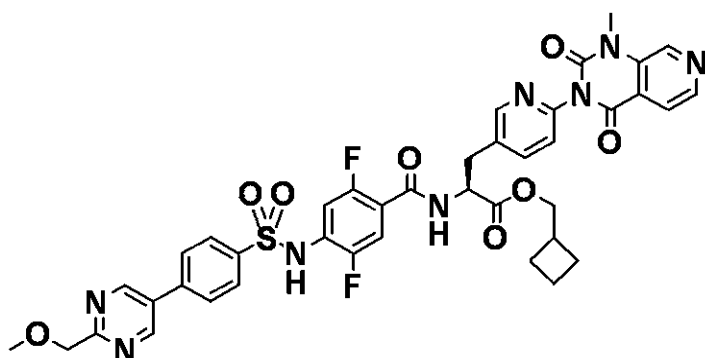
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.08 - 8.03 (m, 2H), 7.99 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 4.83 - 4.74 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.67 (d,  $J = 1.8$  Hz, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.31 (dd,  $J = 14.1, 4.7$  Hz, 1H), 3.14 (dd,  $J = 14.1, 10.5$  Hz, 1H), 2.00 - 1.40 (m, 14H); MS (ESI)  $m/z$  907.76 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 1 9 】

実施例71: C-23の合成

40

(工程1) シクロブチルメチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-23)



・ 2TFA

10

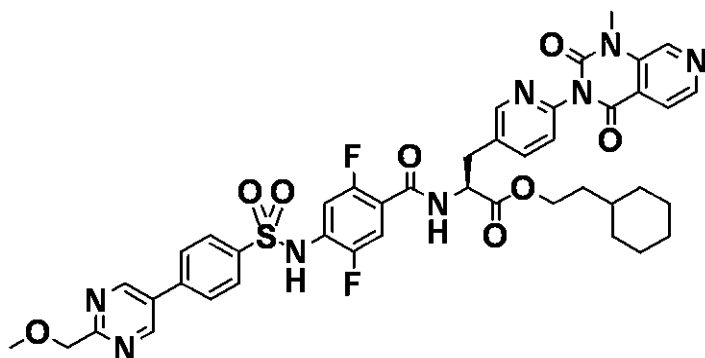
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (d,  $J = 0.7$  Hz, 1H), 8.86 (dd,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 4.79 - 4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.05 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.27 (dd,  $J = 14.1, 5.2$  Hz, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 10.0$  Hz, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.87 - 1.66 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  827.71 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 2 0 】

実施例72: C-24の合成

20

(工程1) 2-シクロヘキシルエチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-24)



・ 2TFA

30

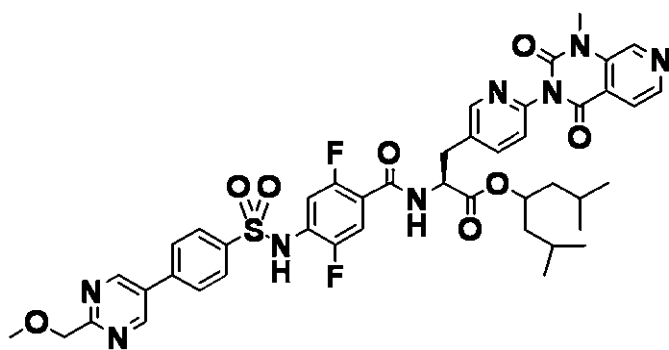
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.99 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd,  $J = 7.8, 1.9$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.47 (dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.40 (dd,  $J = 7.9, 0.8$  Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.13 (dd,  $J = 14.1, 10.1$  Hz, 1H), 1.74 - 0.74 (m, 13H); MS (ESI)  $m/z$  869.75 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

【 0 2 2 1 】

実施例73: C-25の合成

40

(工程1) (1-イソブチル-3-メチル-ブチル) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-25)



・ 2TFA

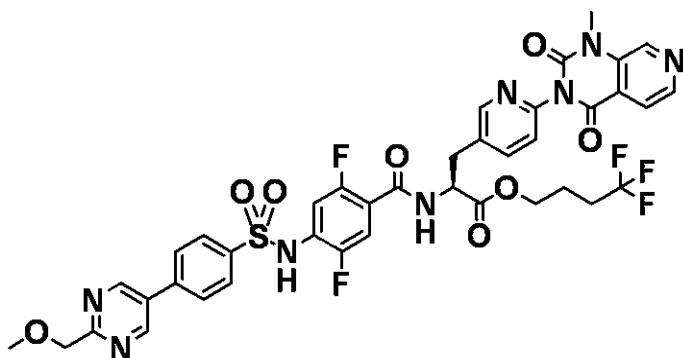
10

MS (ESI) m/z 885.80 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 2 】

実施例74: C-26の合成

(工程1) 4,4,4-トリフルオロブチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-26)



・ 2TFA

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.89 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.07 - 8.03 (m, 2H), 7.99 - 7.96 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 4.78 - 4.70 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.1, 5.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.1, 10.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.23 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H); MS (ESI) m/z 869.63 (M+H)<sup>+</sup>

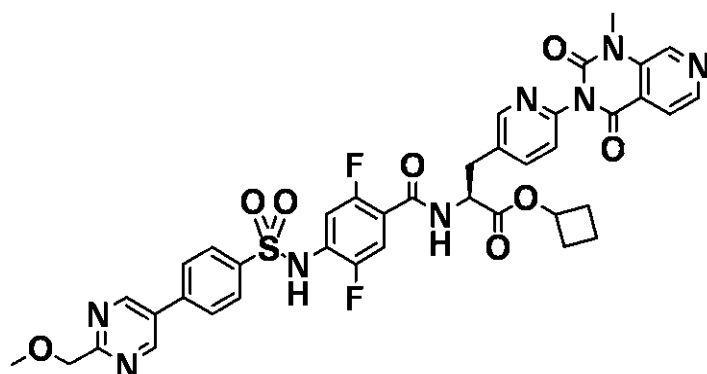
30

【 0 2 2 3 】

実施例75: C-27の合成

(工程1) シクロブチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-27)

40



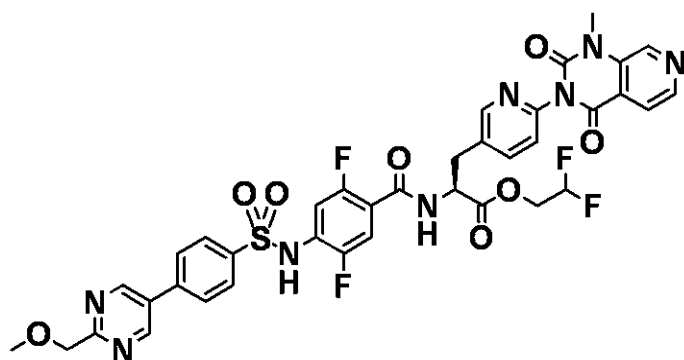
• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.96 (m, 2H), 7.94 - 7.87 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 4.98 - 4.87 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 14.2, 5.7 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 1H), 1.65 - 1.50 (m, 1H); MS (ESI) m/z 813.67 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 4 】

実施例76: C-28の合成

(工程1) 2,2-ジフルオロエチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-28)



• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.94 (m, 4H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42 - 2.99 (m, 8H), 2.20 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z 823.63 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 5 】

実施例77: C-29の合成

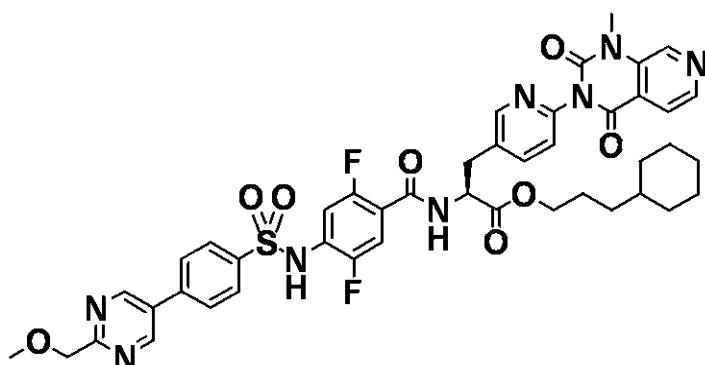
(工程1) 3-シクロヘキシルプロピル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-29)

10

20

30

40



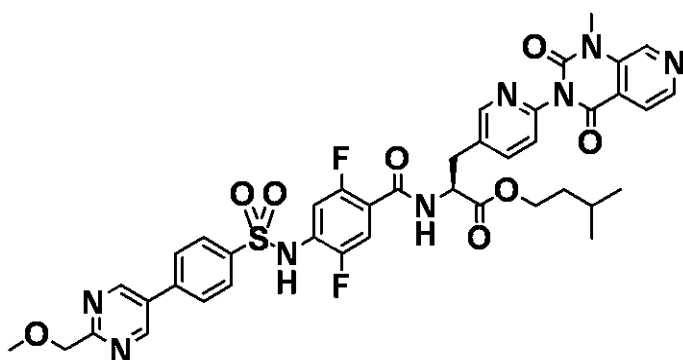
• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 4.76 - 4.67 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.08 - 4.01 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 1H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 1.68 - 1.49 (m, 7H), 1.22 - 0.97 (m, 6H), 0.85 - 0.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 883.76 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 6 】

実施例78: C-30の合成

(工程1) イソペンチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-30)



• 2TFA

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.86 - 8.83 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 8.00 - 7.96 (m, 2H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 4.76 - 4.68 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 10.0 Hz, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 829.71 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 7 】

実施例79: C-31の合成

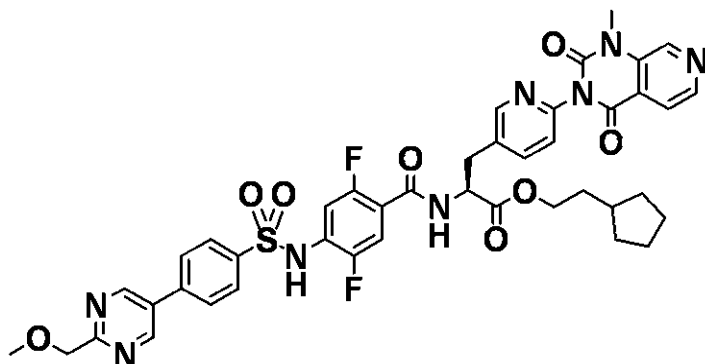
(工程1) 2-シクロペンチルエチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-31)

10

20

30

40



・ 2TFA

10

MS (ESI)  $m/z$  855.99 (M+H)<sup>+</sup>

【 0 2 2 8 】

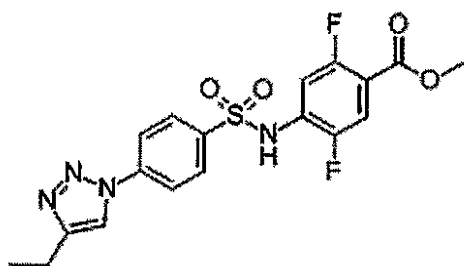
更に、以下に述べる方法により、中間体化合物M-26 ~ M-30、化合物A-24 ~ A-30、及び化合物C-32 ~ C-46を合成した。

【 0 2 2 9 】

実施例80：4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ安息香酸 (M-26) の合成

(工程1) メチル 4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート

20



L-プロリン (1.6 g, 20 mol %, 14 mmol)、CuSO<sub>4</sub> · 5H<sub>2</sub>O (1.7 g, 10 mol %, 6.8 mmol)、アスコルビン酸ナトリウム (2.7 g, 20 mol %, 14 mmol)、アジ化ナトリウム (6.50 g, 100 mmol)、炭酸カリウム (11.4 g, 82.6 mmol)、2-ペンチン酸メチル (6.76 g, 69 mmol)、実施例13 (工程2) で得られたメチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-エチルフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート (31.2 g, 69 mmol)、DMSO (225 mL)、水 (25 mL) を1 Lバイアルに順次加えた。65 °C で、終夜緩やかに攪拌し、濃アンモニア水 (500 mL)、水 (1.0 L)、酢酸エチル (400 mL) の混合物を加えた。酢酸エチル (600 mL × 10) で水相を抽出し、有機相を飽和食塩水 (3.0 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下で溶媒を留去し、表題化合物 (14.2 g, 49%) を得た。

30

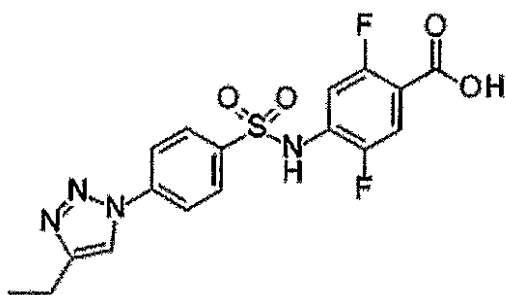
<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz): 8.37 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 2H), 7.45- 7.04 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 3H).

40

【 0 2 3 0 】

(工程2) 4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ安息香酸 (M-26)





工程1で得られた化合物 (14.1 g, 33.4 mmol) をメタノール (60 mL) に溶解し、2N水酸化リチウム水溶液 (30 mL) を加え、室温で、30分撹拌した後、反応完結を確認した後、4N塩酸を加えpHを4-5に調整した。析出した白色固体を濾過し、得られた固体を乾燥して表題化合物を白色固体として得た。

10

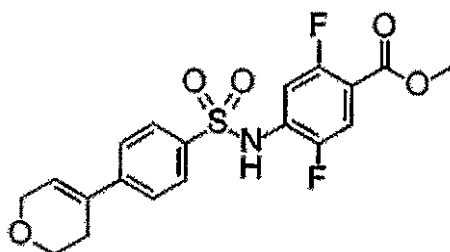
$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 400 MHz): 13.41 (br s, 1H), 11.10 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 2.73 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  409 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0231】

実施例81：2,5-ジフルオロ-4-[ (4-テトラヒドロピラン-4-イルフェニル)スルホニルアミノ]安息香酸 (M-27) の合成

(工程1) メチル 4- { [4-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]スルホニルアミノ} -2,5-ジフルオロベンゾエート

20



実施例13の工程2で得られたメチル 2,5-ジフルオロ-4-[ (4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート (0.2 g, 0.44 mmol) をN,N'-ジメチルホルムアミド (5 mL) と水 (1 mL) に溶解し、3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ポロニウムピナコールエステル (0.11 g, 0.53 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (18 mg, 0.022 mmol) および酢酸カリウム (0.15 g, 1.1 mmol) を加えて、100 で4時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液をセライト濾過し、その濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製した。

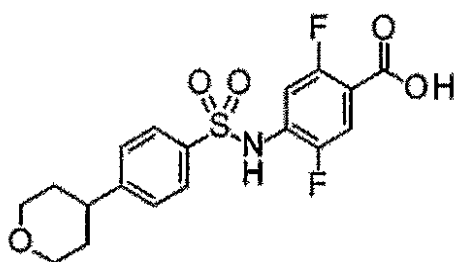
30

MS (ESI)  $m/z$  410 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0232】

(工程2) 2,5-ジフルオロ-4-[ (4-テトラヒドロピラン-4-イルフェニル)スルホニルアミノ]安息香酸 (M-27)

40



工程1で得られた化合物をメタノール (20 mL) に溶解し、触媒量の10%パラジウム/炭素

50

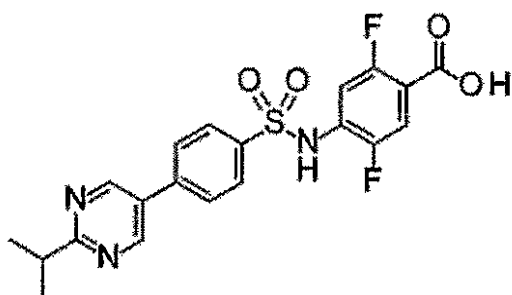
を加えて、水素ガス存在下、室温で一晩攪拌した。反応溶液を濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣に2N水酸化ナトリウム溶液(4 mL)とメタノールを加えて室温で3時間攪拌した。2N塩酸で反応液を中和した後、逆相HPLC(0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN系)にて精製し、凍結乾燥にて表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.97 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 10.7, 6.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 2H), 2.93 - 2.80 (m, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 4H); MS (ESI) m/z 398 (M+H)<sup>+</sup> .

【 0 2 3 3 】

実施例82：2,5-ジフルオロ-4-{ [ 4-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)フェニル ] スルホニルアミノ }安息香酸(M-28)の合成

10



20

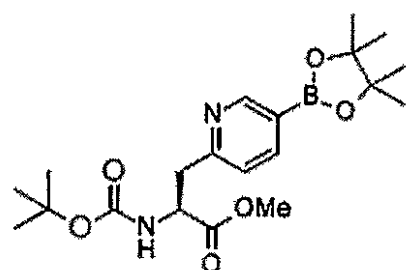
実施例81の工程1の3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステルの代わりに2-イソプロピルピリミジン-5-イルボロン酸を用いて、同様の方法で合成した。

MS (ESI) m/z 434 (M+H)<sup>+</sup> .

【 0 2 3 4 】

実施例83：メチル (2S)-2-アミノ-3-[5-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン5-5イル)-2-ピリジル]プロパノエート(M-29)の合成

(工程1) メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-2-ピリジル]-プロパノエート



30

メチル (2S)-3-(5-ブromo-2-ピリジル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロパノエート(556 mg, 1.55 mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、ビス(ピナコレート)ジボラン(588 mg, 2.32 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (57 mg, 0.078 mmol)、および、酢酸カリウム(456 mg, 4.64 mmol)を加えて、80 °Cで一晩攪拌した。室温に冷却後、反応溶液をセライト濾過し、その濾液を減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを加えて水、飽和食塩水で順次洗浄した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し表題化合物を得た。

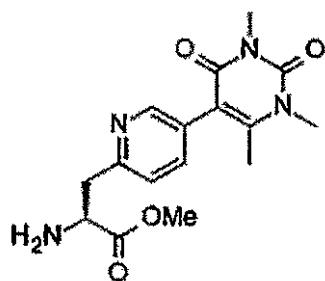
40

MS (ESI) m/z 407 (M+H)<sup>+</sup> .

【 0 2 3 5 】

(工程2) (2S)-2-アミノ-3-[5-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン5-5イル)-2-ピリジル]プロパノエート(M-29)

50



実施例2の工程5のN-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネートの代わりに工程1で得られた化合物を用いて、同様の方法で合成した。

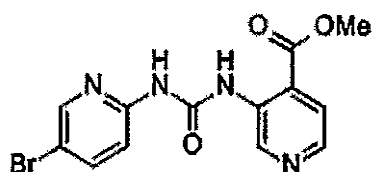
10

MS (ESI)  $m/z$  333 (M+H)<sup>+</sup>.

【0236】

実施例84：メチル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (M-30) の合成

(工程1) メチル 3-({[(5-プロモピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチネート



20

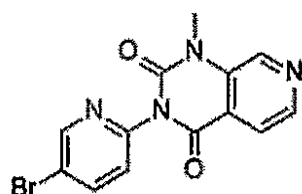
メチル 3-アミノイソニコチネート (4.80 g, 32.0 mmol) および、ジイソプロピルエチルアミン (8.20 g, 64.0 mmol) を塩化メチレン (100 mL) に溶解し、トリホスゲン (3.10 g, 10.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 mL) を加えて、0 で3時間攪拌した。この溶液に5-プロモピリジン-2-アミン (4.60 g, 26.6 mmol) を加えて、室温でさらに12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後に、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2) にて精製し、表題化合物 (6.2 g, 67%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

【0237】

(工程2) 3-(5-プロモピリジン-2-イル)-1-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



40

メチル 3-({[(5-プロモピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチネート (6.20 g, 17.7 mmol) をN,N'-ジメチルホルムアミド (60 mL) に溶解し、炭酸カリウム (600 mg, 4.34 mmol) の水溶液 (4.0 mL) を加えて、室温で3時間攪拌した。この反応溶液に、p-トルエンスルホン酸メチルエステル (4.40 g, 23.6 mmol) および、炭酸カリウム (3.00 g, 21.7 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無

50

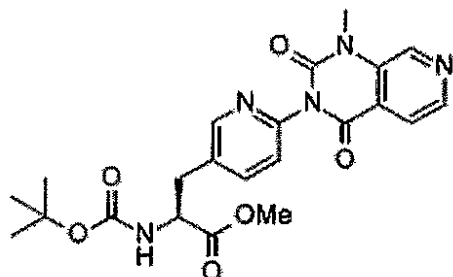
水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物（5.2 g, 88%）を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 9.00 (s, 1H), 8.77 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.91 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

【0238】

（工程3）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート

10



亜鉛（2.40 g, 36.7 mmol）を200 で30分間加熱し、室温まで冷却する操作を3回繰り返した後、ジプロモエタン（0.340 g, 1.82 mmol）のN, N'-ジメチルホルムアミド溶液（5.0 mL）を加えた。得られた反応混合物を90 まで加熱後、室温まで冷却する操作を2回繰り返した後、クロロトリメチルシラン（40.0 mg, 0.364 mmol）を加えて、室温で30分間攪拌した。メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラニネート（2.00 g, 6.08 mmol）のN, N'-ジメチルホルムアミド溶液（5.0 mL）を滴下し、35 で2.5時間攪拌した後、反応溶液に、さらに、3-(5-プロモピリジン-2-イル)-1-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（2.60 g, 7.80 mmol）、および、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド（230 mg, 0.328 mmol）を加えて70 で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（300 mg, 11%）を得た。

20

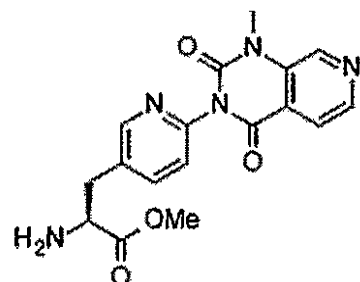
30

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8.83 (s, 1H), 8.62 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

【0239】

（工程4）メチル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (M-30)

40



メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート（300 mg, 0.659 mmol）に4N 塩酸/酢酸エチル（5.0 mL）を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色

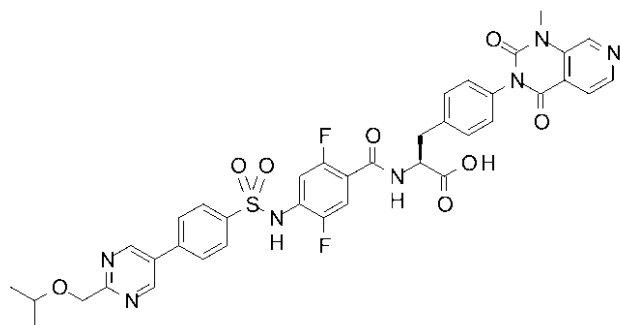
50

個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物 (M-30) (253 mg, 98%) の塩酸塩を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 9.29 (s, 1H), 8.77 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 8.62 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 8.09 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J = 15.6, 8.0$  Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$  356 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【 0 2 4 0 】

実施例85: (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸 (A-24)

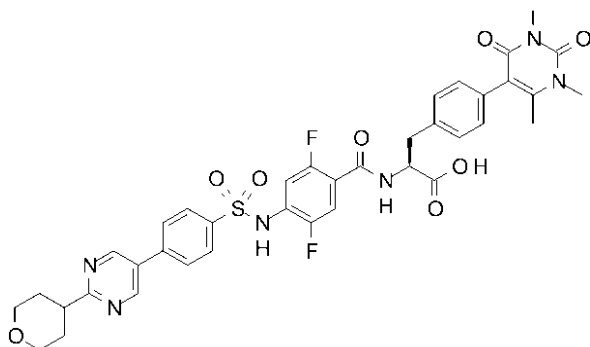


メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-8) と2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-19) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.16 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.87 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.68 - 4.58 (m, 4H), 3.77 (sep,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 1.15 (d,  $J = 6.1$  Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$  786 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【 0 2 4 1 】

実施例86: (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-25)



メチル (2S)-2-アミノ-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート (M-2) と2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-11) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.54 (dd,  $J = 8.0, 2.6$

10

20

30

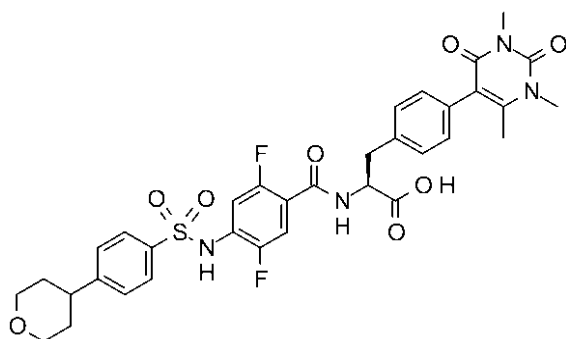
40

50

Hz, 1H), 8.13 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.81 (m, 2H), 7.40 - 7.16 (m, 4H), 7.16 - 6.65 (m, 2H), 4.85 - 4.47 (m, 1H), 4.22 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.29 - 3.08 (m, 5H), 3.00 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 - 1.64 (m, 4H); MS (ESI) m/z 775 (M+H)<sup>+</sup>.

【0242】

実施例87：(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-26)



10

メチル (2S)-2-アミノ-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート (M-2) と2,5-ジフルオロ-4-[(4-テトラヒドロピラン-4-イルフェニル)スルホニルアミノ]安息香酸 (M-27) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

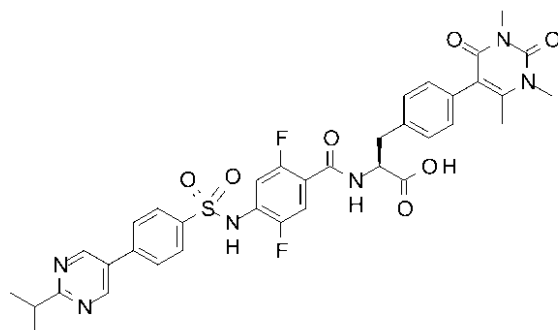
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.72 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 8.0, 2.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.17 (m, 4H), 7.17 - 6.88 (m, 2H), 4.67 - 4.42 (m, 1H), 3.97 - 3.76 (m, 2H), 3.68 - 3.25 (m, 5H), 3.14 (s, 3H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 3.00 - 2.86 (m, 1H), 2.86 - 2.68 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.75 - 1.46 (m, 4H); MS (ESI) m/z 697 (M+H)<sup>+</sup>.

【0243】

実施例88：(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン-5-イル)フェニル]プロパン酸 (A-27)

30



40

メチル (2S)-2-アミノ-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソ-ピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート (M-2) と2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-イソプロピルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-28) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

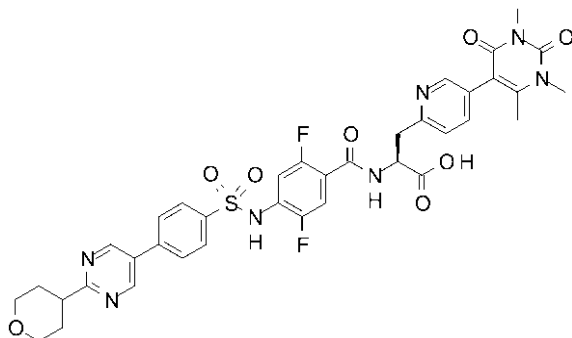
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.95 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.53 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.99 - 7.84 (m, 2H), 7.40 - 7.16 (m, 4H), 7.16 - 6.94 (m, 2H), 4.76 - 4.35 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.28 - 3.10 (m, 5H), 3.00 (dd, J = 13.9, 9.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.9 Hz, 6H); MS (ESI) m/

50

z 733 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 2 4 4 】

実施例89：(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン-5-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-28)



10

メチル (2S)-2-アミノ-3-[5-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン5-5イル)-2-ピリジル]プロパノエート(M-29)と2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-11) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

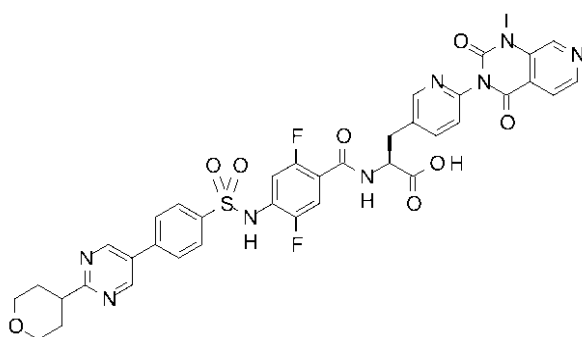
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.72 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.89 (m, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.70 (m, 1H), 4.13 - 3.89 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 - 3.24 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.18 - 3.02 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.98 - 1.60 (m, 4H); MS (ESI) m/z 776 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 2 4 5 】

参考例1：(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 (A-29)

30



40

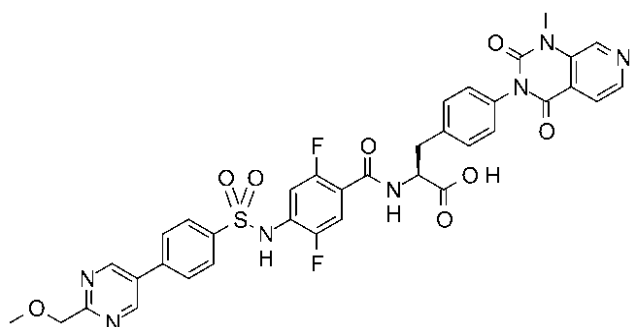
メチル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (M-30) と2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-11) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 4H); MS(ESI) m/z 799.51(M+H)<sup>+</sup>.

50

## 【 0 2 4 6 】

参考例2：(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸 (A-30)



10

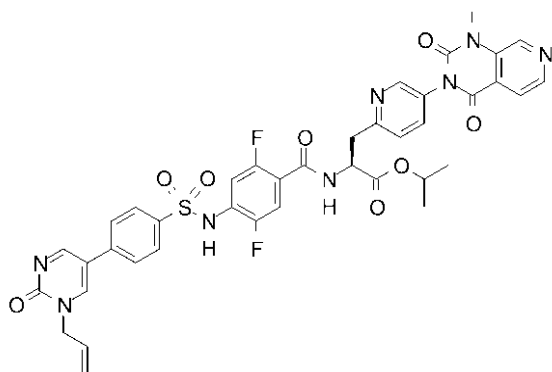
メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-8) と2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(イソプロポキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸 (M-19) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (dd,  $J = 8.0, 2.6$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (dd,  $J = 14.0, 4.5$  Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 14.0, 9.9$  Hz, 1H);  $\text{MS(ESI)}$   $m/z$  758.54(M+H) $^+$ .

20

## 【 0 2 4 7 】

実施例90：イソプロピル (2S)-2-[[4-[[4-(1-アリル-2-オキソピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (C-32)



30

A-5 (80mg, 0.10mmol) にイソプロピルアルコール(4 mL)と4N 塩酸/ジオキサン(2 mL)を加えて、60 で2時間攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(0.1%TFAを含む $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$ 系)にて精製し、表題化合物のTFA塩(53 mg, 57%)を得た。

40

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.90 (s, 1H), 9.04 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd,  $J = 7.6, 3.3$  Hz, 1H), 8.74 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.46 (dd,  $J = 2.4, 0.7$  Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 5H), 7.74 (dd,  $J = 8.2, 2.5$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 10.3, 6.3$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 11.3, 6.3$  Hz, 1H), 6.07 - 5.95 (m, 1H), 5.26 - 5.17 (m, 2H), 4.94 - 4.79 (m, 2H), 4.54 (dt,  $J = 5.9, 1.4$  Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.36 - 3.23 (m, 2H), 1.15 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.10 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H);  $\text{MS(ESI)}$   $m/z$  813 (M+H) $^+$ .

## 【 0 2 4 8 】

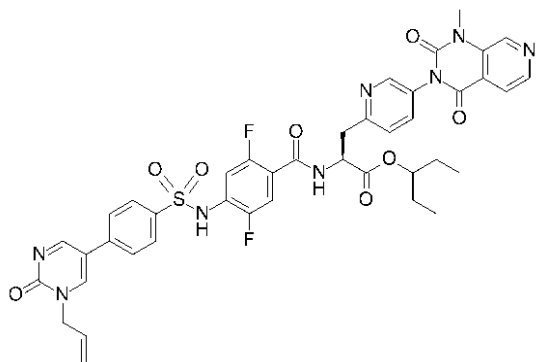
50



カルボン酸として、A-5、A-20、A-29またはA-30を、アルコールとして、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、3-ペンタノール、2-メトキシエタノールまたはN-(2-ヒドロキシ)モルホリンを用いて、実施例90と同様にしてC-33~C-42を合成した。

【0249】

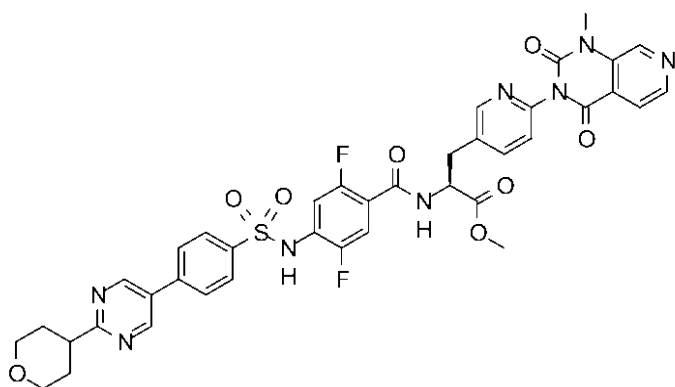
実施例91：1-エチルプロピル (2S)-2-[[4-[[4-(1-アリル-2-オキソピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (C-33)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.90 (s, 1H), 9.04 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.83 (m, 5H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 6.08 - 5.93 (m, 1H), 5.27 - 5.17 (m, 2H), 5.02 - 4.91 (m, 1H), 4.72 - 4.61 (m, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.41 - 3.24 (m, 2H), 1.63 - 1.32 (m, 4H), 0.86 - 0.68 (m, 6H); MS (ESI) m/z 841 (M+H)<sup>+</sup>.

【0250】

実施例92：メチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-34)

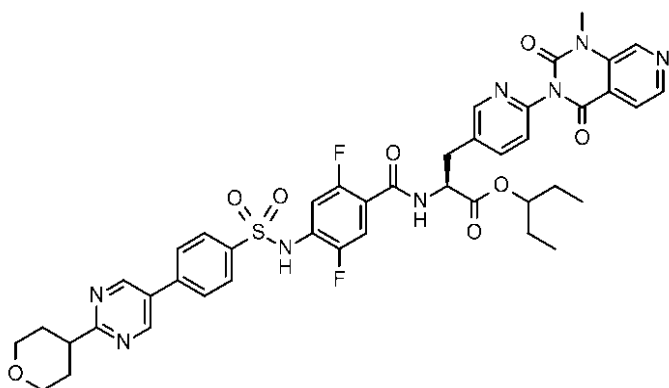


<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 4.87 - 4.67 (m, 1H), 4.05 - 3.88 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.22 - 3.03 (m, 2H), 2.02 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI) m/z 813.47 (M+H)<sup>+</sup>.

【0251】

実施例93：エチル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリ





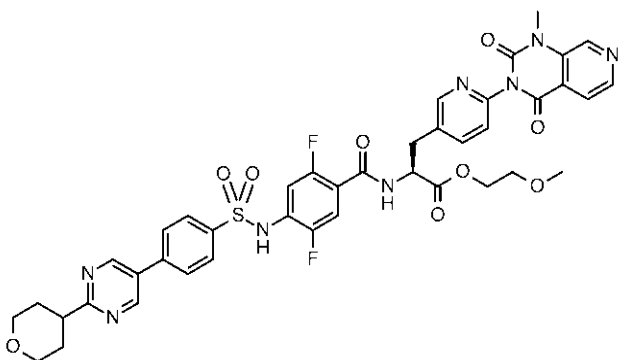
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 3H), 7.89 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.82 - 4.62 (m, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 3.19 - 3.02 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 4H), 1.63 - 1.40 (m, 4H), 0.90 - 0.73 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$  869 (M+H) $^+$ .

【 0 2 5 4 】

実施例96：2-メトキシエチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-38)

20



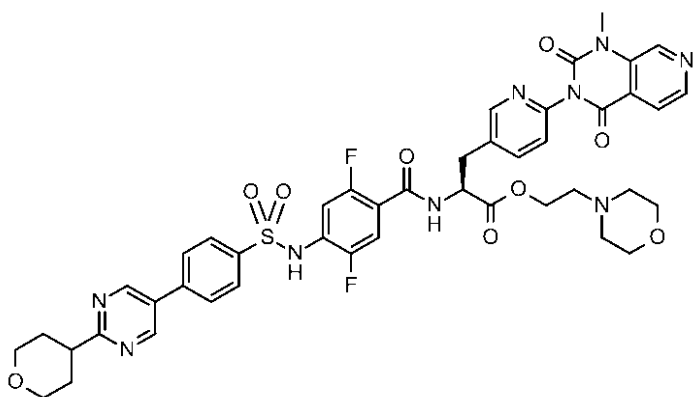
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.87 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 8.56 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 4H), 7.40 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.81 - 4.69 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.19 - 3.04 (m, 2H), 1.94 - 1.74 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  857 (M+H) $^+$ .

【 0 2 5 5 】

実施例97：2-モルホリノエチル (2S)-2-[[[2,5-ジフルオロ-4-[[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イル)ピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (C-39)

40



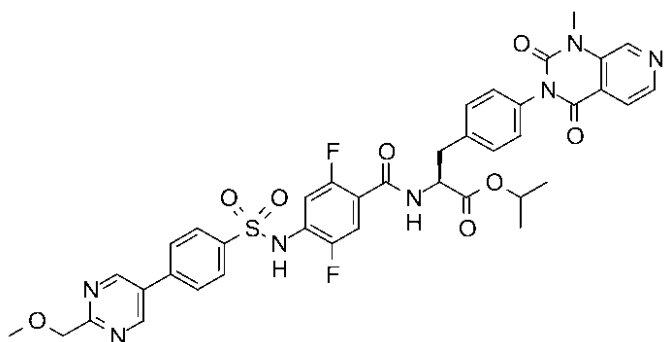
10

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.00 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 9.03 - 8.93 (m, 2H), 8.57 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 8.49 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 8.07 - 7.85 (m, 6H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.21 (m, 2H), 4.91 - 4.78 (m, 1H), 4.53 - 4.35 (m, 2H), 4.00 - 3.64 (m, 8H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 4H), 3.24 - 3.02 (m, 5H), 1.96 - 1.72 (m, 4H); MS (ESI)  $m/z$  912 ( $M+H$ ) $^+$ .

【 0 2 5 6 】

実施例98 : 1-イソプロピル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (C-40)

20



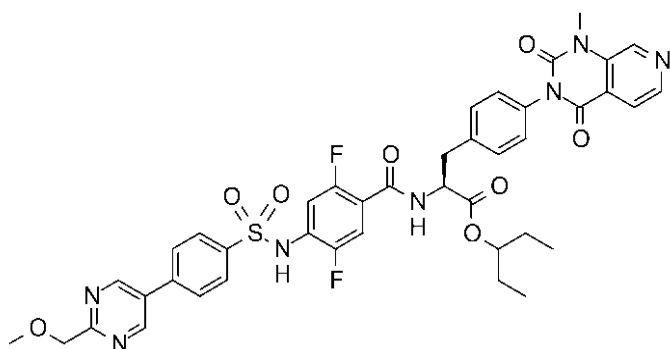
30

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.97 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (dd,  $J = 7.3, 2.0$  Hz, 1H), 8.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.16 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.88 (dd,  $J = 5.0, 0.8$  Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 5.02 - 4.81 (m, 1H), 4.70 - 4.51 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.26 - 3.00 (m, 2H), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  800 ( $M+H$ ) $^+$ .

【 0 2 5 7 】

実施例99 : 1-エチルプロピル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (C-41)

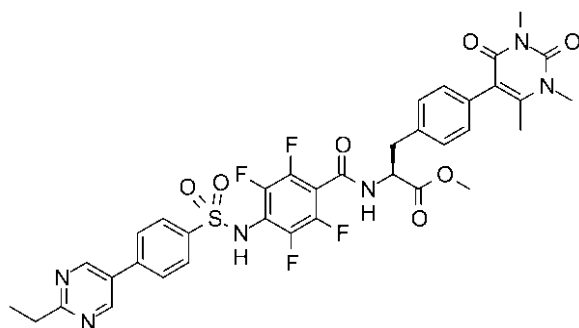
40



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 4.77 - 4.59 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 1H), 1.64 - 1.37 (m, 4H), 0.90 - 0.73 (m, 6H); MS(ESI) m/z 828.47 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 2 5 8 】

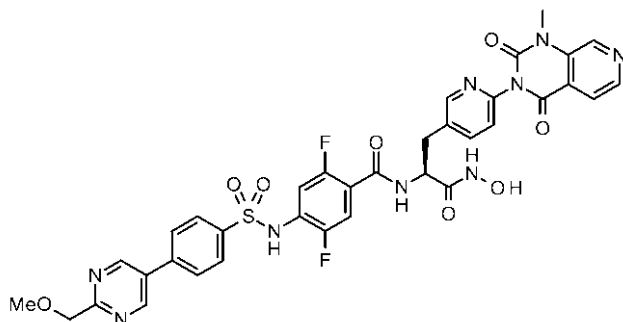
実施例100：メチル (2S)-2-[[4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,3,5,6-テトラフルオロベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1,3,4-トリメチル-2,6-ジオキソピリミジン-5-イル)フェニル]プロパノエート(C-42)



<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.85 (s, 1H), 9.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.14 - 6.91 (m, 2H), 5.03 - 4.58 (m, 1H), 3.50 - 3.26 (m, 4H), 3.26 - 3.11 (m, 6H), 3.11 - 2.82 (m, 3H), 2.20 - 1.87 (m, 3H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 769 (M+H)<sup>+</sup>.

【 0 2 5 9 】

実施例101：2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2-(ヒドロキシアミノ)-1-[[6-(1-メチル-2,4-ジオキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]メチル]-2-オキソ-エチル]-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンズアミド(C-43)



(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スル

10

20

30

40

50

ホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸(A-23)(50.2 mg, 0.0662 mmol)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(10.8 mg, 0.0794 mmol)、ヒドロキシアミン塩酸塩(13.8 mg, 0.199 mmol)をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン(45.0  $\mu$ L, 0.265 mmol)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(30.2 mg, 0.0794 mmol)を加え室温にて一晩攪拌した。この反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相HPLC(0.1%TFAを含むH<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩(26.5 mg, 45%)を得た。

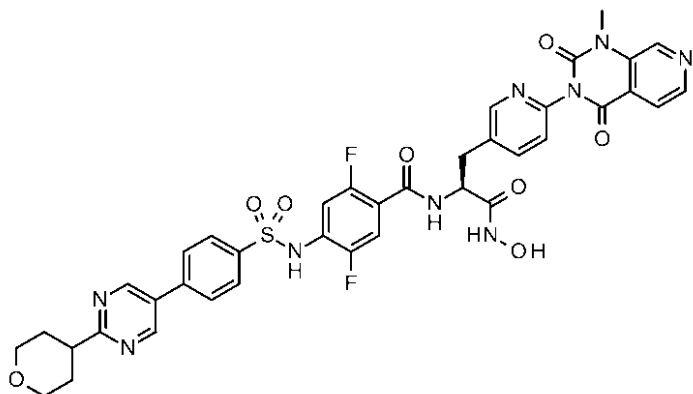
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.94 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.70 - 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 - 8.41 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.92 - 7.83 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 13.0, 10.6, 6.3 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.11 (dd, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 774 (M+H).

【0260】

カルボン酸としてA-29を、アミンとしてヒドロキシアミン塩酸塩またはメトキシアミン塩酸塩を用いて、実施例101と同様にしてC-44およびC-45を合成した。

【0261】

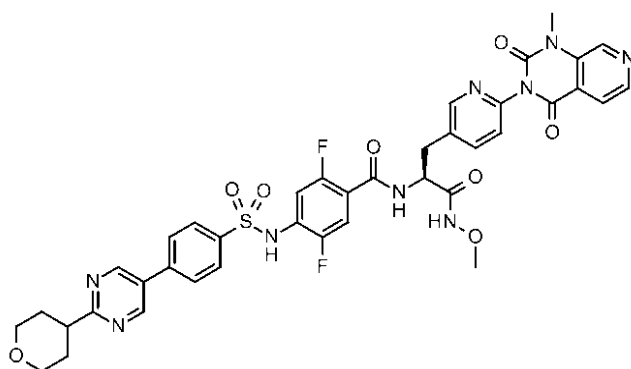
実施例102：2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2-(ヒドロキシアミノ)-1-[[6-(1-メチル-2,4-ジオキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]メチル]-2-オキソエチル]-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンズアミド(C-44)



MS(ESI) m/z 814.63 (M+H)<sup>+</sup>.

【0262】

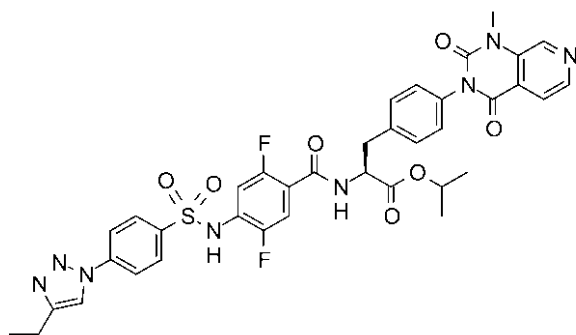
実施例103：2,5-ジフルオロ-N-[(1S)-2-(メトキシアミノ)-1-[[6-(1-メチル-2,4-ジオキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]メチル]-2-オキソエチル]-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンズアミド(C-45)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.43 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.70 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.57 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.45 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.38 - 7.16 (m, 2H), 4.67 - 4.47 (m, 1H), 4.05 - 3.87 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.50 - 3.42 (m, 2H), 3.23 - 2.98 (m, 3H), 2.03 - 1.69 (m, 4H); MS(ESI)  $m/z$  828.71 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0263】

実施例104：イソプロピル (2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート(C-46)



メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-8) と4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ安息香酸 (M-26) を用いて、実施例27の工程1と同様の方法でカルボン酸を得た後、実施例90と同様の方法でイソプロピルエステル化して表題化合物を得た。

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.93 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (dd,  $J = 7.4, 1.8$  Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 2H), 8.09 - 7.93 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 7.36 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 5.06 - 4.72 (m, 1H), 4.72 - 4.53 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.26 - 3.00 (m, 2H), 2.72 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.18 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$  773 ( $M+H$ ) $^+$ .

【0264】

(1) VCAM-1/ 4 1インテグリン結合阻害活性評価試験

4 1インテグリンを発現していることが知られているヒトT細胞系細胞株JurkatのVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレートに、緩衝液A (炭酸緩衝液、pH9.6) で希釈した組み換えヒトVCAM-1/Fc (R&D systems) 溶液を4 で一晚コーティングした。PBSで1回洗浄後、ブロックエース (雪印乳業) を150  $\mu\text{L}$ /ウェル加え、室温で2時間インキュベートした。除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

結合緩衝液 (40 mM HEPES、0.2% BSAおよび4 mM  $\text{MnCl}_2$ を含むDMEM) で希釈した種々の

10

20

30

40

50

濃度の試験物質及びJurkat細胞を100  $\mu$ LずつVCAM-1/Fcがコーティングされたプレートに添加し、30  $\mu$ Lで15分～60分間インキュベートした。細胞をウェルに結合させた後、PBSで洗淨することにより、結合していない細胞を除いた。プレートに緩衝液C (1.5% Triton X-100を含むPBS) を50  $\mu$ L/ウェルで加え、結合したJurkat細胞を溶解した。細胞溶解液30  $\mu$ Lに、30  $\mu$ LのSubstrate Buffer (Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) を加え、室温、暗所で30分反応させた。各々30  $\mu$ LのStop Solution (Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) を加え、プレートリーダーを用いて490 nmの吸光度を測定した。ここで得られた吸光度は、各ウェルの上清に溶出したlactate dehydrogenase (LDH) 活性を検出しているものであり、すなわちVCAM-1に結合してプレート上に残ったJurkat細胞の数に比例する。試験はduplicateで行い、試験物質を含まないウェルの吸光度を100%とした時の種々の濃度における細胞の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。なお、試験化合物としては、該当する実施例において合成した化合物のうち、カルボン酸化合物(化合物A-1～A-28)を使用した。以下同様である。

【0265】

#### (2)MAdCAM-1/ 4 $\alpha$ 7インテグリン結合阻害活性評価試験

4  $\alpha$ 7インテグリンを発現していることが知られているヒトB細胞系細胞株RPMI-8866のMAdCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレートに、緩衝液A(炭酸緩衝液、pH9.6)で希釈した組み換えマウスMAdCAM-1/Fc (R&D systems) 溶液を4  $\mu$ Lで一晩コーティングした。PBSで1回洗淨後、ブロックエース(雪印乳業)を150  $\mu$ L/ウェル加え、室温で2時間インキュベートした。除去後に、PBSで1回洗淨を実施した。

結合緩衝液(40 mM HEPES、0.2% BSAおよび4 mM  $MnCl_2$ を含むDMEM)で希釈した種々の濃度の試験物質及びRPMI-8866細胞を100  $\mu$ LずつMAdCAM-1/Fcがコーティングされたプレートに添加し、30  $\mu$ Lで15分～60分間インキュベートした。細胞をウェルに結合させた後、PBSで洗淨することにより、結合していない細胞を除いた。プレートに緩衝液C (1.5% Triton X-100を含むPBS) を50  $\mu$ L/ウェルで加え、結合したRPMI-8866細胞を溶解した。細胞溶解液30  $\mu$ Lに、30  $\mu$ LのSubstrate Buffer (Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) を加え、室温、暗所で30分反応させた。各々30  $\mu$ LのStop Solution (Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) を加え、プレートリーダーを用いて490 nmの吸光度を測定した。ここで得られた吸光度は、各ウェルの上清に溶出したlactate dehydrogenase (LDH) 活性を検出しているものであり、すなわちMAdCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験はduplicateで行い、試験物質を含まないウェルの吸光度を100%とした時の種々の濃度における細胞の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。

尚、選択性は、VCAM-1/ 4  $\alpha$ 1インテグリン結合阻害活性評価試験における $IC_{50}$ 値をMAdCAM-1/ 4  $\alpha$ 7インテグリン結合阻害活性評価試験における $IC_{50}$ 値で割ることにより求めた。

【0266】

#### (3)血清存在下におけるMAdCAM-1/ 4 $\alpha$ 7インテグリン結合阻害活性評価試験(1)

4  $\alpha$ 7インテグリンを発現していることが知られているヒトB細胞系細胞株RPMI-8866のMAdCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレートに、緩衝液A(炭酸緩衝液、pH9.6)で希釈した組み換えマウスMAdCAM-1/Fc (R&D systems) 溶液を4  $\mu$ Lで一晩コーティングした。PBSで1回洗淨後、ブロックエース(雪印乳業)を150  $\mu$ L/ウェル加え、室温で2時間インキュベートした。除去後に、PBSで1回洗淨を実施した。

結合緩衝液(40 mM HEPES、0.2% BSAおよび4 mM  $MnCl_2$ を含むDMEM)で希釈した種々の濃度の試験物質及びRPMI-8866細胞を、最終濃度で50%ヒト血清を含むように、100  $\mu$ LずつMAdCAM-1/Fcがコーティングされたプレートに添加し、30  $\mu$ Lで15分～60分間インキュベートした。細胞をウェルに結合させた後、PBSで洗淨することにより、結合していない細

10

20

30

40

50



胞を除いた。プレートに緩衝液C (1.5% Triton X-100を含むPBS) を50  $\mu$ L/ウェルに加え、結合したRPMI-8866細胞を溶解した。細胞溶解液30  $\mu$ Lに、30  $\mu$ LのSubstrate Buffer (Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) を加え、室温、暗所で30分反応させた。各々30  $\mu$ LのStop Solution (Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay) を加え、プレートリーダーを用いて490 nmの吸光度を測定した。ここで得られた吸光度は、各ウェルの上清に溶出したlactate dehydrogenase (LDH) 活性を検出しているものであり、すなわちMAdCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験はduplicateで行い、試験物質を含まないウェルの吸光度を100%とした時の種々の濃度における細胞の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度 $IC_{50}$ を計算した。

10

**【 0 2 6 7 】**

この結果を表1及び表2に示す。ここに記載した化合物類は、VCAM-1/  $\alpha$ 4  $\beta$ 1インテグリン結合阻害活性評価試験における $IC_{50}$ 値をMAdCAM-1/  $\alpha$ 4  $\beta$ 7インテグリン結合阻害活性評価試験における $IC_{50}$ 値で割ることにより求めた選択性は、いずれも100倍以上であり、好ましい特性を有することが確認された。VCAM-1/  $\alpha$ 4  $\beta$ 1インテグリン結合阻害活性評価試験及びMAdCAM-1/  $\alpha$ 4  $\beta$ 7インテグリン結合阻害活性評価試験は、前記試験(1)及び(2)に記載した方法に従い実施した。

**【 0 2 6 8 】**

表1

実施例番号	$\alpha 4 \beta 7$ Serum 添加時活性ランク 1-10 nM: A, 10-50 nM: B, 50-200 nM: C, >200 nM: D
実施例26	B
実施例27	C
実施例28	B
実施例29	C
実施例30	B
実施例33	B
実施例34	B
実施例36	C
実施例37	B
実施例38	B
実施例39	B
実施例40	C
実施例41	D
実施例42	C
実施例43	D
実施例44	C
実施例45	B
実施例46	D
実施例47	B
実施例51	B

10

20

30

表2

実施例番号	$\alpha 4 \beta 7$ Serum 添加時活性ランク 1-10 nM: A, 10-50 nM: B, 50-200 nM: C, >200 nM: D
実施例85	B
実施例86	B
実施例87	D
実施例88	C
実施例89	D

40

【 0 2 6 9 】

VCAM-1/  $\alpha 4 \beta 1$  インテグリン結合阻害活性評価試験における  $IC_{50}$  値をMAdCAM-1/  $\alpha 4 \beta 7$  インテグリン結合阻害活性評価試験における  $IC_{50}$  値で割ることにより求めた選択性の結果から明らかのように、本発明の化合物は、特許文献1の化合物に比べて、 $\alpha 4 \beta 1$  に対して

50

は効果が低く、 $\alpha 4 \beta 7$ に対しては効果が高いという選択性が高く、また、表1の結果から、特に、血清存在下におけるMAdCAM-1/ $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン結合阻害活性が高いことがわかる。このように $\alpha 4 \beta 1$ に対しては効果が低く、 $\alpha 4 \beta 7$ に対しては効果が高いという選択性が高いと、全身を廻るリンパ球の浸潤を抑制する $\alpha 4 \beta 1$ に対する作用を少なくし、腸管に特異的に働く $\alpha 4 \beta 7$ に対する作用を大きく抑制できるので、適応疾患をより効率的に治療できるという利点がある。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 37/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 37/00	
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 17/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 35/04	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
		A 6 1 P 37/06	

(74)代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(72)発明者 上野 洋和

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社内

(72)発明者 山元 崇

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

(72)発明者 宮澤 朋子

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

(72)発明者 新開 健二

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

(72)発明者 蟻坂 はるみ

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

(72)発明者 鷹橋 俊之

神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素製薬株式会社内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献 特表2002-509131(JP,A)

国際公開第2002/016329(WO,A1)

特表2003-516396(JP,A)

国際公開第2003/089410(WO,A1)

国際公開第2005/113003(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

C07D

A61K

CAplus/REGISTRY(STN)