(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2007 年12 月27 日 (27.12.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/148648 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 239/34 (2006.01) *C07D 239/47* (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01) *C07D 239/52* (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01) *C07D 309/12* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *C07D 313/04* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01) *C07D 417/12* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2007/062220

(22) 国際出願日: 2007 年6 月18 日 (18.06.2007)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2006-168387 2006 年6 月19 日 (19.06.2006) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町２丁目１番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 戒能 美枝 (KAINO, Mie) [JP/JP]; 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社基礎研究所内 Kanagawa (JP). 林 賢一 (HAYASHI, Kenichi) [JP/JP]; 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社基礎研究所内 Kanagawa (JP). 目黒 裕之 (MEGURO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒2488555 神奈川県鎌倉市手広６丁目１０番１号 東レ株式会社基礎研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 谷川 英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro); 〒1020072 東京都千代田区飯田橋４丁目５番１２号岩田ビル６階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

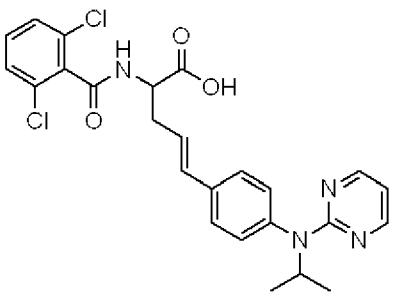
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) **Title:** THERAPEUTIC OR PROPHYLACTIC AGENT FOR MULTIPLE SCLEROSIS

(54) 発明の名称: 多発性硬化症の治療又は予防剤



(57) **Abstract:** Disclosed is a therapeutic or prophylactic agent for multiple sclerosis. The therapeutic or prophylactic agent comprises a glycine derivative having a specific structure (e.g., a compound [(E)-2-(2,6-dichlorobenzamide)-5-[4-(isopropyl-pyrimidin-2-ylamino)phenyl]pent-4-enoic acid]) or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient. The therapeutic or prophylactic agent shows excellent absorption properties and *in vivo* stability upon being orally administered and has a significant therapeutic or prophylactic effect.

(57) 要約: 多発性硬化症の治療又は予防剤が開示されている。該治療又は予防剤は、例えば下記化合物［（Ｅ）－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－５－［４－（イソプロピル－ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル］ペント－４－エン酸］のような、特定の構造を有するグリシン誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する。本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は、経口投与時に優れた吸収性と体内安定性を示し、著しい治療又は予防効果を有する。

WO 2007/148648 A1

明 細 書

多発性硬化症の治療又は予防剤

技術分野

[0001] 本発明は、グリシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤に関する。

背景技術

[0002] 多発性硬化症は、再発と寛解との繰り返しを臨床的特徴としており、しばしば進行性身体障害に至る原因不明の神経性脱髄性疾患である。多発性硬化症は、視力障害、平衡感覚の喪失、協調運動不良、不明瞭言語、ふるえ、しびれ、極度の疲労、知的機能の変化、筋虚弱、知覚異常、及び失明を引き起こすことが知られている(例えば、非特許文献1および非特許文献2参照)。

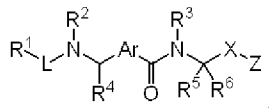
[0003] 多発性硬化症の患者は、世界で250万人と言われているが、症状の検出が困難であるため、未受診の潜在的な患者が多数存在する可能性がある。また、多発性硬化症は再発及び寛解を繰り返す慢性疾患であり、本疾患ではしばしばQOLが著しく障害される。したがって、多発性硬化症の治療の重要性は年々増大している。

[0004] 多発性硬化症の治療は、主に対症療法で、治癒不能である。これらの治療は症状を軽減または予防するが、根本的な欠陥である脱髄を治癒することはできない。目下の療法としては、疾病の再燃期間を短縮する副腎皮質ステロイドが用いられているが、長期的な経過を改善する効果は認められていない。免疫抑制剤、シクロフォスファミド、レフルノミド及びシクロスポリンAは時に進行性の多発性硬化症に用いられるが、それらは催奇性及び発癌性があることが知られている。

[0005] したがって、現在の多発性硬化症の治療剤は、効果および副作用軽減において、十分に満足できるものではない。

[0006] 一方、特許文献1には、本願で有効成分として含有する化合物に構造的に近接するとみなしうる下記一般式

[0007] [化1]



[0008] (式中、Arは置換されたフェニレンなどを表し、Lは－S(O)$_2$－などを表し、Xは結合などを表し、ZはCOOHなどを表し、R^2 R^3, R^4は水素などを表し、R^5は－C_{2-10}アルケニル－アリール－NRdRe－ヘテロアリール－(Rd, Reは水素、C_{1-10}アルキル)などを表し、R^6は水素などを表す。)で示される化合物の、多発性硬化症治療用途が開示されている。しかし、当該公報に開示されている化合物は、式中Ar部分がアミノアルキル構造($R^1LN(R^2)CHR^4$－:R^1は置換されたアリールなど)で置換されることを特徴としている点で本発明化合物とは構造的に異なる上、多発性硬化症に対する有効性を示す具体的なデータは示されておらず、真に当該治療効果を有するかどうか十分開示されているとはいえない。経口投与における活性も非開示である。

[0009] また、特許文献2および3には請求項の上で、本願化合物を包含する式

[0010] [化2]

X-Y-Z-Aryl-A-B

[0011] (式中、Xは2個の窒素原子を含む6員の芳香環などを表し、Yは－C_{0-6}アルキレン－NC_{1-10}アルキル－C_{0-6}アルキレン－などを表し、Zは結合などを表し、Arylは6員の芳香環を表し、Aは－(CH_2)C＝C(CH_2)$_n$－(ただしn＝0－6)などを表し、Bは－CH(置換されたアリール－カルボニルアミノ)CO_2Hなどを表す。)で示される化合物の骨吸収抑制剤および血小板凝集抑制剤としての用途が開示されている。しかし、当該公報には本発明の化合物は具体的には記載されておらず、開示用途も本発明の用途と全く異なり、本発明になる多発性硬化症の治療又は予防効果をなんら示唆するものではない。

[0012] さらに、本願の優先日より遅れて公開されているが特許文献4には、本願で有効成分として含有される化合物及びその炎症性腸疾患治療用途が開示されている。しかしながら本発明の多発性硬化症に対する治療又は予防効果についてはなんら開示されていない。

[0013] 特許文献1:国際公開第99／26923号パンフレット

特許文献2:国際公開第95／32710号パンフレット

特許文献3:国際公開第94／12181号パンフレット

特許文献4:国際公開第2006／068213号パンフレット

非特許文献1:Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 175, 282-294 (1984)

非特許文献2:Immunol. Rev., 100, 307-332 (1987)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

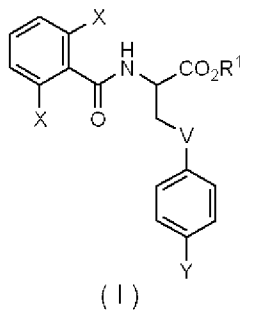
[0014] 本発明は、多発性硬化症の治療又は予防に有用な医薬品が切望されていることを鑑み、医薬として有用な低分子化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤を提供することを目的としている。

課題を解決するための手段

[0015] 本発明者らは、鋭意検討した結果、一般式(I)に示すグリシン誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩が、優れた経口吸収性および体内安定性を有し、多発性硬化症の治療又は予防に有効であることを見出し、発明を完成するに至った。

[0016] すなわち、本発明は、一般式(I)

[0017] [化3]



(I)

[0018] [式中、

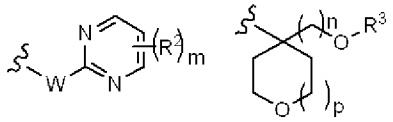
R^1は水素又は炭素数1から5のアルキルを表し、

Xはそれぞれ独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード又は炭素数1から3のアルキルを表し、

Vは－CH＝CH－又は－C≡C－を表し、

Yは一般式(II)又は(III)を表す

[0019] [化4]



(II) (III)

[0020] (ここで、

R^2は炭素数1から5のアルキル又は炭素数1から3のアルコキシを表し、

R^3は水素又は炭素数1から5のアルキルを表し、

mは0から3の整数を表し、

nは0又は1を表し、

pは0から2の整数を表し、

Wは－O－又は－N(R^4)－を表す

(ここで、

R^4は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から6のアルケニル、フェニル、ベンジル、1つもしくは2つのR^5で置換されたベンジル、テトラヒドロピラニル、

－(CH_2)$_q$－O－CH_3、ピリジルメチル、－(CH_2)$_q$－CN、炭素数4から7のシクロアルキルメチル又はチアゾール－4－イルメチルを表し、

R^5はヒドロキシ又は炭素数1から3のアルコキシを表し、

qは1から3の整数を表す。))。]

で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤を提供する。また、本発明は、上記一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩の、多発性硬化症の治療又は予防剤の製造のための使用を提供する。さらに、本発明は、上記一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを含む、多発性硬化症の治療又は予防方法を提供する。

発明の効果

[0021] 本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は、優れた経口吸収性および体内安定性を有しているため、優れた治療又は予防効果を有する。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 本発明において、アルキルとは、直鎖あるいは分岐状の炭化水素鎖を意味する。ア

ルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等があげられる。

[0023] アルコキシとは、アルキル置換基を有する酸素原子を意味する。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等があげられる。

[0024] アルケニルとは、1個以上の炭素－炭素二重結合を有する、直鎖あるいは分岐状の炭化水素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル等があげられる。

[0025] シクロアルキルとは、単環式の飽和炭化水素環を意味する。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等があげられる。

[0026] シクロアルキルメチルとは、シクロアルキル基を有するメチル基を意味する。シクロアルキルメチルの例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等があげられる。

[0027] 本発明の上記一般式(I)で示される化合物につき、好ましい形態は以下の通りである。

Xとしては、フルオロ、クロロ、メチルが好ましく、なかでもクロロ、メチルが好ましい。

Vとしては、－CH＝CH－が好ましく、中でもトランス型の－CH＝CH－が好ましい。

R^1としては、水素、メチル、tert-ブチルが好ましく、なかでも水素が好ましい。

Yの上記一般式(II)および(III)に示される構造のうち、

Wとしては、－N(R^4)－が好ましい。

R^2としては、存在する場合は、メチル、エチル、メトキシが好ましく、なかでもメチルが好ましい。

R^3としては、水素、炭素数1から3のアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル)が好ましく、なかでもメチルが好ましい。

R^4としては、炭素数1から3のアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)、シアノエチル、テトラヒドロピラニル、フェニルが好ましく、なかでもメチル、イソプロピルが好ましい。

mとしては、0から2の整数が好ましく、なかでも0が好ましい。

nとしては、0が好ましい。

pとしては、1または2が好ましく、なかでも1が好ましい。

なお、一般式(II)及び(III)中の波線は、一般式(II)又は(III)で示される基が結合している、化合物中の他の構造部分を示す。

[0028] 特に、

(1) 一般式(I)において、

Vが－CH＝CH－であり、

Yが一般式(II)で表される場合、mが0であり、

Yが一般式(III)で表される場合、pが1である化合物又はその薬理学的に許容される塩が好ましく、その中でも、

(2) 一般式(I)において、

R^1が水素であり、

Yが一般式(II)で表される場合、Wが－N(R^4)－であり、R^4が炭素数1から3のアルキル、シアノエチル、テトラヒドロピラニル又はフェニルであり、

Yが一般式(III)で表される場合、nが0であり、R^3が炭素数1から3のアルキルである化合物又はその薬理学的に許容される塩が好ましく、その中でも、

(3) 一般式(I)において、

Xがそれぞれ独立してクロロ又はメチルであり、

Vがトランス型の－CH＝CH－であり、

Yが一般式(II)で表される場合、Wが－N(R^4)－であり、R^4がメチル又はイソプロピルであり、

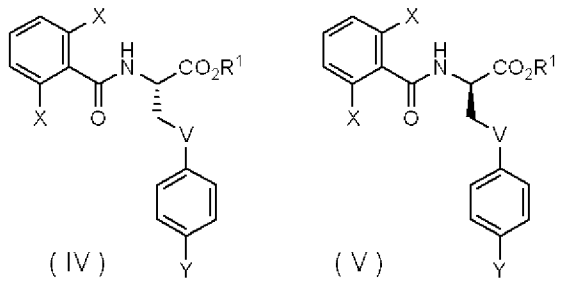
Yが一般式(III)で表される場合、R^3がメチルである化合物又はその薬理学的に許容される塩が好ましい。

[0029] 一般式(I)で示される化合物の薬理学的に許容される塩としては、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、マグネシウムなど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等の塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を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、硝酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸塩、酢酸、乳酸、クエン酸、マレイン酸、安息香酸、シュウ酸、グルタル酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、コハク酸等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機スルホン酸塩を挙げることができる。

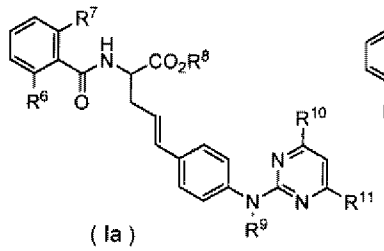
[0030] また、一般式(I)で示される構造は、その不斉炭素に基づいて一般式(IV)、(V)に表される光学異性体が存在するが、本発明はこれらの異性体およびその混合物も内包する。また、一般式(I)で示される構造において、Yが不斉炭素を有する場合、本発明はその異性体および混合物も内包する。

[0031] [化5]

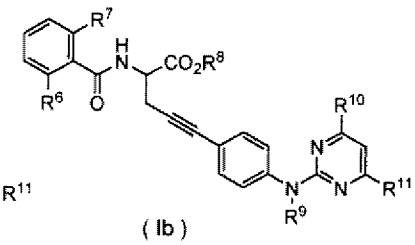


[0032] 本発明になる多発性硬化症の治療又は予防剤の有効成分のうち、好ましいものとしては、一般式(Ia)あるいは(Ib)に含まれる化合物が挙げられる。一般式(Ia)あるいは(Ib)で示される化合物の具体例を表1から表5に示す。

[0033] [表1]



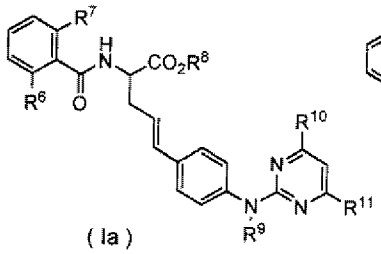
(Ia)



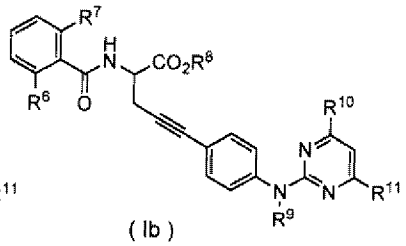
(Ib)

R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-H
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-H
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	-^{n}Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-^{n}Pr	-H	-H
-Me	-Me	-H	-^{n}Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-^{n}Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-^{n}Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-^{n}Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	-^{i}Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-H	-^{i}Pr	-H	-H
-Me	-Me	-H	-^{i}Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	-^{i}Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	-^{i}Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-H	-^{i}Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	-^{i}Pr	-Me	-Me

[0034] [表2]



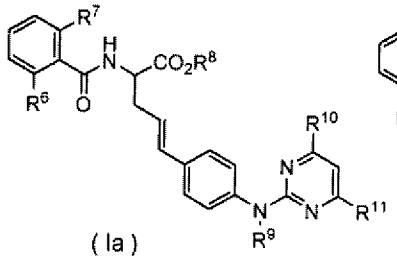
(Ia)



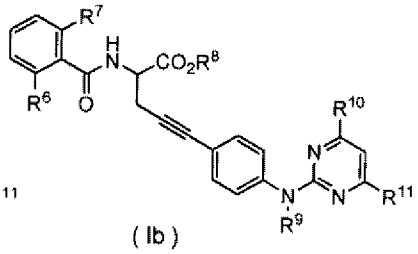
(Ib)

R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
-Cl	-Cl	-H	$-(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Cl	-Me	-H	$-(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Me	-Me	-H	$-(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	$-(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	$-(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Me	-Me	-H	$-(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	$-(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	$-(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	$-(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Cl	-Me	-H	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Me	-Me	-H	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Cl	-Me	-H	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Me	-Me	-H	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Cl	-Cl	-H	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Cl	-Me	-H	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Me	-Me	-H	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-Me	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-Me	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-Et	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-Et	-Me	-Me

[0035] [表3]



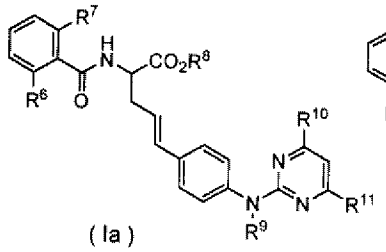
(Ia)



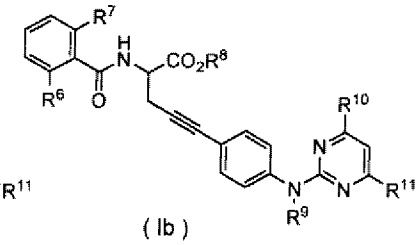
(Ib)

R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
-Cl	-Cl	-Me	-^{n}Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-^{n}Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-^{n}Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-^{n}Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-^{n}Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-^{n}Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-^{i}Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-^{i}Pr	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-^{i}Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-^{i}Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-^{i}Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-^{i}Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Me	-Me	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	-$(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-Me	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Cl	-Me	-Me	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Me	-Me	-Me	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Cl	-Cl	-Me	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Cl	-Me	-Me	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Me	-Me	-Me	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Cl	-Cl	-Me	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Cl	-Me	-Me	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Me	-Me	-Me	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me

[0036] [表4]



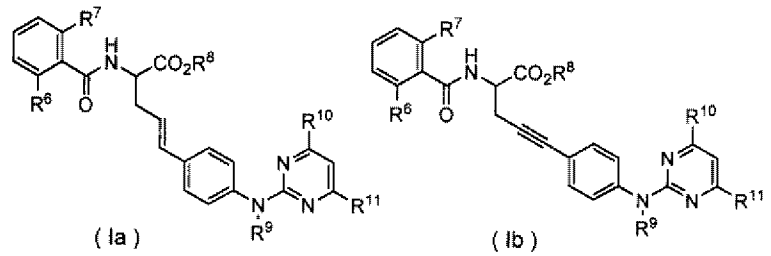
(Ia)



(Ib)

R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	-H	-H
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	-H	-H
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	-H	-H
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	-H	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	-H	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	-H	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	-Me	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	-H	-H
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	-H	-H
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	-H	-H
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	-H	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	-H	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	-H	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	-Me	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-H	-H
-Me	-Me	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-^{n}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-H	-H
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-H	-H
-Me	-Me	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-H	-H
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-H	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-H	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-H	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-Me	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-^{i}Pr	-Me	-Me

[0037] [表5]



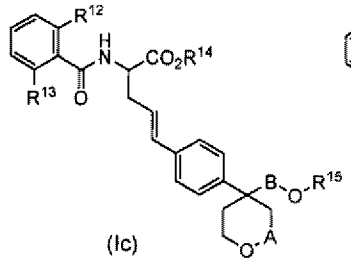
(Ia) (Ib)

R^6	R^7	R^8	R^9	R^{10}	R^{11}
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Me	-Me	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-H	-H
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-H	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	-$(CH_2)_2CN$	-Me	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Cl	-Me	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Me	-Me	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-H	-H
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-H	-Me
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Cl	-Me	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me
-Me	-Me	-^{t}Bu	4-tetrahydropyranyl	-Me	-Me

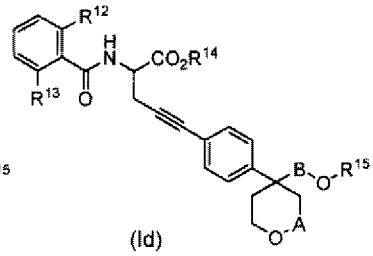
[0038] 表4および5に記載される-^{t}Buはtert-ブチル基を表し、表1，3および4に記載される-^{n}Prはノルマルプロピル基を表し、表1，3および4に記載される-^{i}Prはイソプロピル基を表す。また、表1から5に記載される化合物は、薬理学的に許容される塩も含む。

[0039] 本発明になる多発性硬化症の治療又は予防剤の有効成分のうち、好ましいものとしては、一般式(Ic)あるいは(Id)に含まれる化合物も挙げられる。一般式(Ic)から(Id)で示される化合物の具体例を表6および表7に示す。

[0040] [表6]



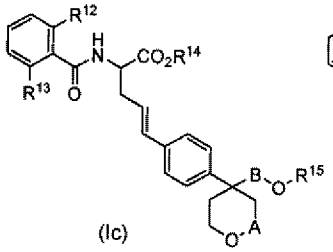
(Ic)



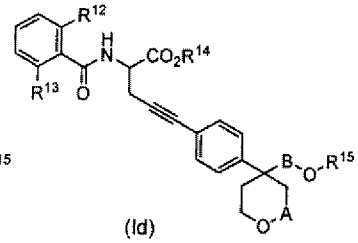
(Id)

R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	A	B
-Cl	-Cl	-H	-Me	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-H	-Me	$-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-H	-Me	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-H	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-H	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-H	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-H	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-H	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-H	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-H	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-H	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-H	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-H	-Et	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-H	-Et	$-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-H	-Et	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-H	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-H	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-H	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-H	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-H	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-H	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-H	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-H	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-H	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-Me	-Me	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-Me	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-Me	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-Me	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-Me	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$

[0041] [表7]



(Ic)



(Id)

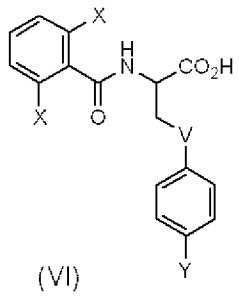
R^{12}	R^{13}	R^{14}	R^{15}	A	B
-Cl	-Cl	-Me	-Et	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-Me	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-Me	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-Me	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-Me	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Me	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-CH_2-$	bond
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Cl	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Cl	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$
-Me	-Me	-^{t}Bu	-Et	$-CH_2-CH_2-$	$-CH_2-$

[0042] 表7に記載される-^{t}Buはtert-ブチル基を表し、表6及び7に記載されるbondは原子価結合を表す。また、表6および7に記載される化合物は、薬理学的に許容される塩も含む。

[0043] 本発明になる多発性硬化症の治療又は予防剤に有効成分として含有される一般式(I)で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩は、以下の工程で合成できる。

[0044] 下記一般式(VI)(記号は前記定義に同じ)

[0045] [化6]

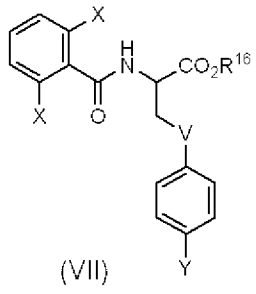


(VI)

[0046] のその薬理学的に許容される塩への変換は、塩基(水酸化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基、リジンなどの塩基性アミノ酸など)や酸(酢酸、硝酸および硫酸などの無機酸、酢酸やマレイン酸などの有機酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸)を用いる通常の方法により行うことができる。

[0047] 化合物(VI)は、下記一般式(VII)

[0048] [化7]



(VII)

[0049] [式中、R^{16}は炭素数1から5のアルキルであり、他の記号は前記定義と同じ]で示される化合物の、エステル化されたカルボキシル基CO_2R^{16}をカルボキシル基へ変換することにより得られる。

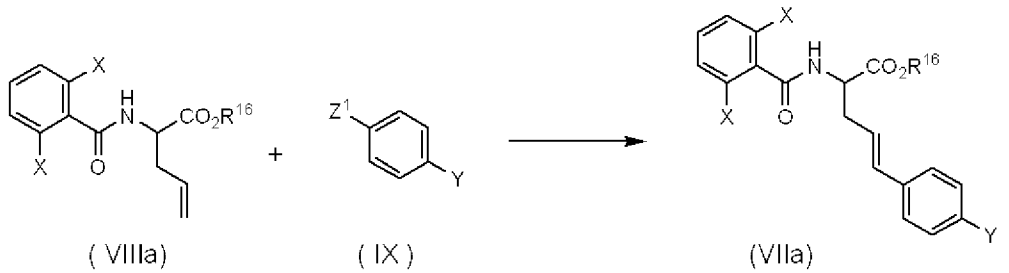
[0050] エステル化されたカルボキシル基CO_2R^{16}のカルボキシル基への変換は、通常の方法により、例えば、塩基(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウムなどの水酸化アルカリ金属など)や酸(塩酸など)を用いた加水分解や、酸(トリフルオロ酢酸など)処理により行うことができる。用いる塩基の量は、通常式(VII)の化合物に対し0.9から100当量、好ましくは0.9から10.0当量用いられる。用いる酸の量は、通常式(VII)の化合物に対し1.0当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは1.0から100当量用いられる。

[0051] 溶媒としては、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、水もしくはこれらの混合溶媒をあげることができるが、中でもDMF、THF、メタノール、エタノール、水が好ましく用いられる。反応温度は-30℃から200℃の範囲が考えられる。塩基を用いた加水分解の場合、中でも-20℃～60℃が好ましく、特に-10℃から40℃が好ましい。酸を用いた加水分解の場合、中でも0℃～180℃が好ましく、特に0℃～100℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0052] 化合物(VII)は、一般式(I)のV(Vは前記定義に同じ)の構造に応じ、以下の方法(方法AまたはB)により合成できる。

[0053] 方法A:Vが-CH=CH-を表すとき、

[0054] [化8]



(VIIIa) (IX) (VIIa)

[0055] [式中、Z^1はハロゲン原子もしくはトリフルオロメタンスルホニロキシ基等の脱離基を表し、他の記号は前記定義と同じ]

[0056] 化合物(VIIa)は、式(VIIIa)の化合物を式(IX)の化合物とカップリングさせることに

より合成できる。

[0057] カップリング反応は、パラジウム触媒および塩基の存在下、ホスフィンリガンドの存在下または非存在下に、適当な溶媒中で行われる。

[0058] 式(IX)の量は、式(VIIIa)の化合物に対して、1．0から10当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

[0059] パラジウム触媒としては、例えばパラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、パラジウム(II)クロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド等が挙げられ、中でもパラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムが好ましく用いられる。用いるパラジウム触媒の量は、式(VIIIa)の化合物に対し0．001から1当量、好ましくは0．01から0．2当量用いられる。

[0060] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムーtertーブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、nーブチルアミン等があげられ、なかでも炭酸カリウム、リン酸カリウムが好ましく用いられる。用いる塩基の量は、式(VIIIa)の化合物に対し1から10当量、好ましくは1から4当量用いられる。

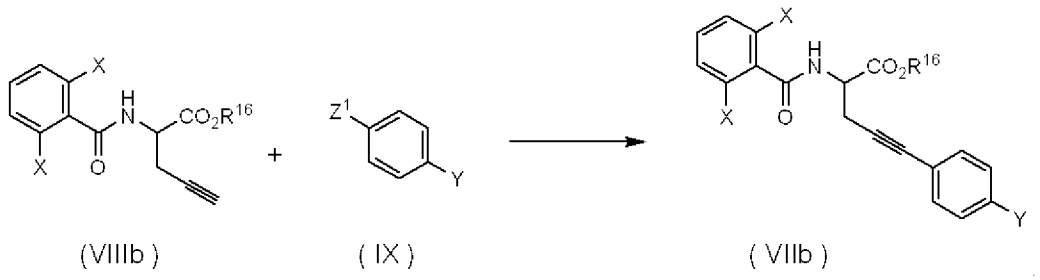
[0061] ホスフィンリガンドとしては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス(2ーメチルフェニル)ホスフィン、トリブチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリーtertーブチルホスフィン、2，2'ービス(ジフェニルホスフィノ)ー1，1'ービフェニル、2ー(ジーtertーブチルホスフィノ)ー1，1'ービナフチル、2ー(ジシクロヘキシルホスフィノ)ジフェニル、9，9ージメチルー4，5ービス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン等があげられ、なかでもトリブチルホスフィン、トリス(2ーメチルフェニル)ホスフィン、9，9ージメチルー4，5ービス(ジフェニルホスフィノ)キサンテンが好ましく用いられる。用いるホスフィンリガンドの量としては、式(VIIIa)の化合物に対し0．001から1当量、好ましくは0．01から0．2当量用いられる。

[0062] 溶媒としては、DMF、DMSO、NMP等の非プロトン性双極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、

ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒あるいは水をあげることができるが、中でもDMF、ジオキサン、水が好ましく用いられる。反応温度は0℃から200℃の範囲が考えられ、中でも40℃から160℃が好ましく、特に60℃から140℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常30分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0063] 方法B:Vが－C≡C－を表すとき、

[0064] [化9]



(VIIIb) (IX) (VIIb)

[0065] [式中、記号は前記定義と同じ]

[0066] 化合物(VIIb)は、化合物(VIIIb)と(IX)のカップリング反応により合成できる。カップリング反応は、パラジウム触媒、塩基および銅触媒の存在下、ホスフィンリガンドの存在下または非存在下に、適当な溶媒中で行われる。

[0067] 式(IX)の量は、式(VIIIb)の化合物に対して、1．0から10当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

[0068] パラジウム触媒としては、例えばパラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、パラジウム(II)クロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド等が挙げられ、中でもテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドが好ましく用いられる。用いるパラジウム触媒の量は、式(VIIIb)の化合物に対し0．001から1当量、好ましくは0．005から0．2当量用いられる。

[0069] 塩基としては、例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウム－tert－ブトキシド、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジ

イソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、n－ブチルアミン等があげられ、なかでもジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好ましく用いられる。用いる塩基の量は、式(VIIIb)の化合物に対し1当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは4当量から過剰量が用いられる。

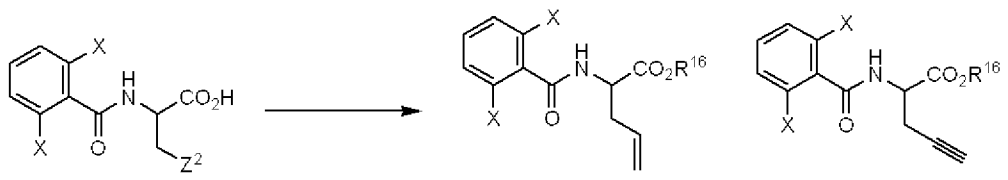
[0070] 銅触媒としては、銅粉末、ヨウ化銅、臭化銅等があげられ、好ましくはヨウ化銅が用いられる。用いる銅触媒の量は、式(VIIIb)の化合物に対し0．001から0．5当量、好ましくは0．01当量から0．4当量が用いられる。

[0071] ホスフィンリガンドとしては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス(2－メチルフェニル)ホスフィン、テトラキス(トリフェニル)ホスフィン、トリブチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ－tert－ブチルホスフィン、2，2’－ビス(ジフェニルホスフィノ)－1，1’－ビフェニル、2－(ジ－tert－ブチルホスフィノ)－1，1’－ビナフチル、2－(ジシクロヘキシルホスフィノ)ジフェニル、9，9－ジメチル－4，5－ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン等があげられる。好ましくは、ホスフィンリガンドを用いないか、トリス(2－メチルフェニル)ホスフィン、テトラキス(トリフェニル)ホスフィンが用いられる。用いる場合のホスフィンリガンドの量としては、式(VIIIb)の化合物に対し0．001から0．5当量、好ましくは0．005当量から0．4当量が用いられる。

[0072] 溶媒としては、DMF、DMSO、NMP等の非プロトン性双極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機アミン系溶媒、あるいは水をあげることができ、これらの混合溶媒も用いることができる。好ましくは、THF、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、トリエチルアミンおよびこれらの混合溶媒が用いられる。反応温度は－40℃から200℃の範囲が考えられ、中でも－20℃から100℃が好ましく、特に－10℃から60℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0073] 化合物(VIIIa)および(VIIIb)は、以下の方法により合成できる。

[0074] [化10]



(X) (VIIIa) (VIIIb)

[0075] [式中、Z^2は－CH＝CH_2もしくは－C≡CHを表し、他の記号は前記定義と同じである]

[0076] 化合物(VIIIa)あるいは(VIIIb)は、以下の方法(方法C、方法Dあるいは方法E)により合成することができる。

[0077] 方法C:

式(X)の化合物を、R^{16}－OH(R^{16}は前記定義に同じ)と縮合させることにより合成できる。縮合反応は、縮合剤の存在下、および塩基の存在もしくは非存在下、適当な溶媒中で行うことができる。縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、BOP試薬、EDC等が挙げられる。好ましくはEDC、BOP試薬が用いられる。塩基が存在する場合は、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン、N－メチルモルホリン等が挙げられ、好ましくは、トリエチルアミン、4－ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミンが用いられる。用いるR^{16}－OHの量としては、式(X)の化合物に対して、1．0から100当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。用いる縮合剤の量としては、式(X)の化合物に対して、1．0から20当量、好ましくは1．0から5．0当量用いられる。用いる塩基の量としては、式(X)の化合物に対して、1．0から100当量、好ましくは1．0から40当量用いられる。

[0078] 溶媒としては、例えばDMF、DMSO、NMP等の非プロトン性双極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が挙げられる。好ましくは、THF、ジクロロメタンが用いられる。反応温度は－40℃から100℃の範囲が考えられ、中でも0℃から60℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0079] 方法D:

式(X)の化合物の反応性誘導体を、塩基の存在下、R^{16}－OH(R^{16}は前記定義に

同じ)と縮合させることにより合成できる。化合物(X)の反応性誘導体の例としては、酸ハライド(酸クロリドなど)等があげられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン系塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基があげられる。好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンが用いられる。用いるR^{16}－OHの量としては、式(X)の化合物に対して、1．0から100当量、好ましくは1．0から20当量用いられる。用いる塩基の量としては、式(X)の化合物に対して、1．0から100当量、好ましくは1．0から40当量用いられる。

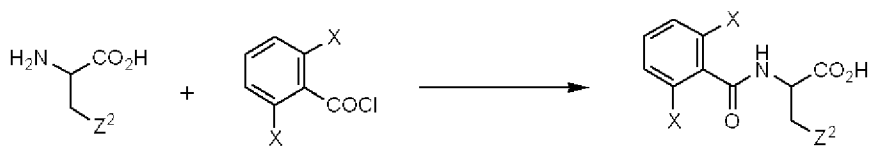
[0080] 溶媒としては、例えばDMF、DMSO、NMP等の非プロトン性双極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族系溶媒が挙げられる。好ましくは、ジクロロメタン、THFが用いられる。反応温度は－10℃から100℃の範囲が考えられ、中でも0℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0081] 方法E:

R^{16}がメチルもしくはエチルの場合は、式(X)の化合物を、メタノールもしくはエタノールと塩化チオニルの混合液に加えることにより合成できる。用いるメタノールもしくはエタノールの当量は、通常式(X)の化合物に対して、1．0当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは10当量から溶媒として用いる過剰量が用いられる。用いる塩化チオニルの当量は、通常式1当量から溶媒として用いる過剰量が用いられる。反応温度は－50℃から60℃の範囲が考えられ、中でも－20℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1分間から60時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0082] 化合物(X)は、以下の方法により合成できる。

[0083] [化11]



(XI) (XII) (X)

[0084] ［式中、記号は前記定義と同じ］

[0085] 式(XI)の化合物と式(XII)の化合物を、塩基の存在下、適当な溶媒中で縮合させることにより合成できる。式(XI)および式(XII)の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる式(XII)の化合物の量としては、式(XI)の化合物に対して、1．0から20当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

[0086] 塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン系塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基があげられる。好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式(XI)の化合物に対して、1．0から100当量、好ましくは1．0から50当量用いられる。

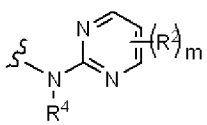
[0087] 溶媒としては、例えばDMF、DMSO、NMP等の非プロトン性双極性溶媒、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1，2－ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒、水があげられ、これらの混合溶媒も用いられる。好ましくは、ジクロロメタン、THF、ジオキサン、水あるいはこれらから選択される混合溶媒が用いられる。反応温度は－10℃から100℃の範囲が考えられ、中でも0℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1分から60時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0088] 一般式(IX)の化合物は、一般式(IX)のY（Yは前記定義に同じ）の構造に応じ、以下の方法（方法FからH）により合成できる。

[0089] 方法F：

Yが下記一般式(IIa)

[0090] [化12]

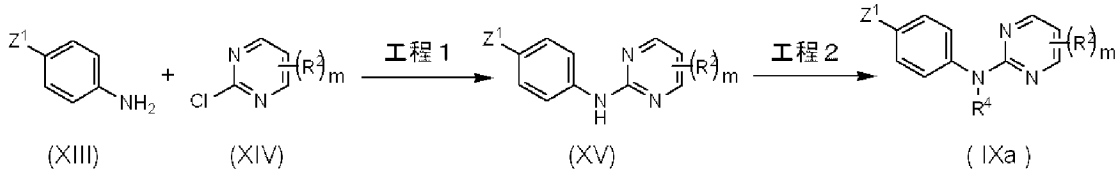


(IIa)

[0091] ［式中、記号は前記定義に同じ］

で表される場合、一般式(IX)の化合物は、以下の方法により合成できる。

[0092] [化13]



[0093] [式中、記号は前記定義に同じ]

[0094] 工程1:

式(XV)の化合物は、式(XIII)の化合物と式(XIV)の化合物を、酸の存在下、適当な溶媒中縮合させることにより合成できる。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。好ましくは、酢酸が用いられる。式(XIII)の化合物は、一般に入手可能な原料であり、式(XIV)の化合物は、一般に入手可能な原料であるか、公知の方法により合成することが出来る。用いる式(XIV)の化合物の量としては、式(XIII)の化合物に対して、1．0から10当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。用いる酸の当量としては、1．0当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは、1．0～20当量用いられる。

[0095] 溶媒としては、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒が挙げられ、好ましくはDME、ジオキサンが用いられる。反応温度は0℃から160℃の範囲が考えられ、中でも40℃から100℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常1時間から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0096] 工程2:

式(IXa)の化合物は、式(XV)の化合物に、適当な溶媒中塩基を加え、さらにR^4-Z^1(記号は前記定義に同じ)を加えて縮合することにより合成することができる。用いるR^4-Z^1の化合物の量としては、式(XV)の化合物に対して、1．0から10当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

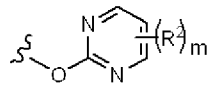
[0097] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ブチルリチウム等の有機金属、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。好

ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式(XV)の化合物に対して、1．0から50当量、好ましくは1．0から20当量用いられる。溶媒としては、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒が挙げられ、好ましくはDMFもしくはTHFが用いられる。反応温度は－78℃から160℃の範囲が考えられ、中でも－20℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常15分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0098] 方法G：

Yが下記一般式(IIb)

[0099] [化14]

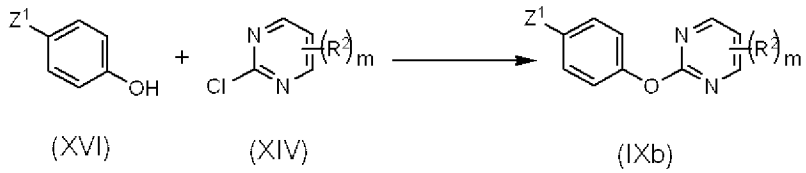


(IIb)

[0100] [式中、記号は前記定義に同じ]

で表される場合、一般式(IX)の化合物は、以下の方法により合成できる。

[0101] [化15]



(XVI) (XIV) (IXb)

[0102] [式中、記号は前記定義に同じ]

[0103] 式(XVI)の化合物と式(XIV)の化合物を、塩基の存在下、適当な溶媒中で縮合することにより合成できる。式(XVI)の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる式(XIV)の化合物の量としては、式(XVI)の化合物に対して、1．0から10当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

[0104] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ブチルリチウム等の有機金属、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。好

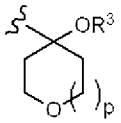
ましくは、炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式(XVI)の化合物に対して、1．0から50当量、好ましくは1．0から20当量用いられる。

[0105] 溶媒としては、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒が挙げられ、好ましくはDMFが用いられる。反応温度は0℃から200℃の範囲が考えられ、中でも20℃から140℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常30分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0106] 方法H:

Yが下記一般式(IIIa)

[0107] [化16]

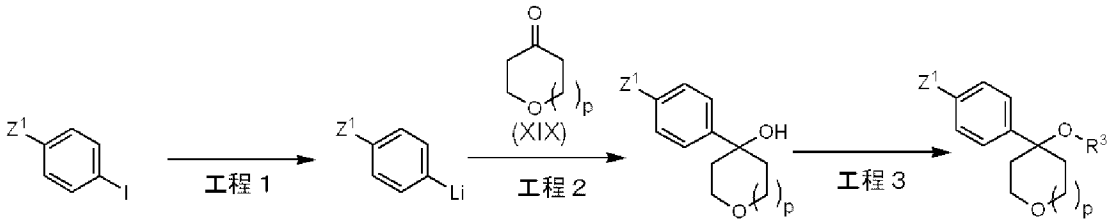


(IIIa)

[0108] [式中、記号は前記定義に同じ]

で表される場合、一般式(IX)の化合物は、以下の方法により合成できる。

[0109] [化17]



(XVII) (XVIII) (XX) (IXc)

[0110] [式中、記号は前記定義に同じ]

[0111] 工程1および2:

式(XVII)の化合物を、適当な溶媒中でリチオ化すると、式(XVIII)の化合物が得られる。これを単離することなく、引き続き式(XIX)の化合物を反応させると、式(XX)の化合物が得られる。式(XVII)の化合物は、一般に入手可能な原料である。リチオ化

剤としては、リチウム、n－ブチルリチウム、sec－ブチルリチウム、tert－ブチルリチウム等が挙げられる。好ましくは、n－ブチルリチウムが用いられる。用いるリチオ化剤の量としては、式(XVII)の化合物に対して、1．0から4．0当量、好ましくは1．0から2．2当量用いられる。式(XIX)の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる(XIX)の化合物の量としては、式(XVII)に対して1．0から10当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

[0112] 溶媒としては、エーテル、ジオキサン、THF等のエーテル系溶媒が挙げられ、好ましくはTHFが用いられる。反応温度は、工程1では－100℃から0℃の範囲が考えられ、中でも－78℃から0℃が好ましい。工程2では－100℃から40℃の範囲が考えられ、中でも－78℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常工程1では5分から2時間程度が適当であり、工程2では5分から24時間程度で満足する結果が得られる。

[0113] 工程3：

式(IXc)の化合物は、式(XX)の化合物に、適当な溶媒中塩基を加え、引き続きR^3－Z^1(記号は前記定義に同じ)を加えて縮合することにより合成することができる。R^3－Z^1の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いるR^3－Z^1の量としては、式(XX)の化合物に対して、1．0から20当量、好ましくは1．0から4．0当量用いられる。

[0114] 塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ブチルリチウム等の有機金属、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式(XX)の化合物に対して、1．0から50当量、好ましくは1．0から20当量用いられる。

[0115] 溶媒としては、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒が挙げられ、好ましくはDMFもしくはTHFが用いられる。反応温度は－78℃から100℃の範囲が考えられ、中でも－20℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常15分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

[0116] 一般式(I)で示される化合物、またはその薬理学的に許容される塩の合成における各工程の後処理および精製は、通常の方法により実施できる。すなわち、後処理には分液抽出、濾過等の方法を用いることができ、精製にはカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、再結晶、再沈殿および蒸留等の方法を用いることが出来る。

[0117] 本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は、アリル基もしくはプロパルギル基で置換されたグリシン構造と、一般式(II)あるいは(III)で示される部分構造、さらに一般式(I)における2，6－2置換ベンゾイル構造を有し、背景技術に記載した国際公開第99／26923号パンフレットに開示された化合物に対して優れた経口吸収性と体内安定性により、経口投与において多発性硬化症の治療又は予防効果を示す。

[0118] 本発明の治療又は予防剤の経口吸収性と体内安定性は、動物に投与した化合物の生体利用率(BA)とクリアランスを指標に確認することができるが、これらには限定されない。

[0119] 本発明の治療又は予防剤が多発性硬化症に優れた効果を示すことは、文献「Int. Immunol., 9, 1243-1251 (1997)」に記載のマウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)モデルを用い、神経麻痺症状スコアの上昇を抑制する効果を指標に評価することができる。実験的自己免疫性脳脊髄炎は、実験動物をミエリン塩基性蛋白質またはその部分ペプチドで免疫することにより、中枢神経系の脱髄による後肢麻痺等の神経障害が惹起される動物モデルである。その症状及び病理所見のヒトへの類似性から、多発性硬化症治療又は予防剤の薬効検討に広く用いられている。しかし、評価方法はこれには限定されない。

[0120] 本発明の治療又は予防剤は、ミエリン塩基性蛋白質またはその部分ペプチドにより誘発される後肢麻痺等の神経障害を抑制するので、多発性硬化症、具体的には急性多発性硬化症、全般性多発性硬化症、脳幹多発性硬化症、脊髄多発性硬化症、無症候性多発性硬化症等の改善に用いることができる。多発性硬化症の原因物質としては、例えば、プロテオリピド蛋白質(PLP);ミエリン乏突起神経膠芽細胞糖蛋白質(MOG);ミエリン塩基性蛋白質(MBP);ミエリン会合糖蛋白質(MAG)、ミエリン会合乏突起神経膠芽細胞塩基性蛋白質(MBOP);シトルリン－修飾MBP(6つのアルギニンが脱イミン化してシトルリンとなったMBPのC8イソ体)、環状ヌクレオチド

ホスホジエステラーゼ(CNPアーゼ)、アルファ－Bクリスタリン等のミエリン蛋白質が挙げられる。また、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、レトロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6等への感染も原因となりうる。

[0121] さらに、本発明の治療又は予防剤は中枢神経系の脱髄によって生じる神経麻痺を抑制するので、多発性硬化症類似の原発性脱髄疾患である急性播種性脳脊髄炎、副腎白質ジストロフィ、副腎脊髄神経障害、熱帯性痙性麻痺、レーバー遺伝性視神経萎縮症に用いることができる。

[0122] また、本発明の治療又は予防剤は、多発性硬化症に伴う症状である感覚(例えば、しびれ、痛み)、視力(例えば、複視、部分的失明、中心視力の消失、めまい)、運動(脱力、有痛性強直性痙攣、硬直、ふるえ)、神経(例えば、高揚感、うつ状態、精神障害)の異常の他、協調運動不良(例えば、平衡感覚の喪失、不明瞭言語)、極度の疲労、知的機能の変化、筋虚弱、知覚異常、Uthoff徴候、排尿機能異常や便秘の改善に用いることができる。

[0123] 本発明の治療又は予防剤の多発性硬化症に対する効果は、白血球機能の抑制(例えば、細胞の接着や増殖)や白血球からの炎症メディエーター(例えば、サイトカインやケミカルメディエーター)の産生抑制作用などにより説明することができる。白血球としては、末梢血由来の好中球、単球、リンパ球、もしくはその株化細胞等を用いる。白血球機能や炎症メディエーターの評価は、例えばCurrent Protocols in Immnology(John Wiley & Sons,Inc)に記載されている方法を用いるが、これには限定されない。

[0124] 本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は、哺乳動物(たとえば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、イヌ、サル、ウシ、ヒツジ、ヒト等)に対する医薬品として用いることができる。

[0125] 臨床で使用する際には、薬剤はフリー体もしくはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。また、当該薬剤は、これらの薬剤用担体を適宜用いて通常の方法によって製造することができる。投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、吸入剤、注射剤、座剤、液剤などによる非

経口剤、あるいは軟膏剤、クリーム剤、貼付剤などによる局所投与などを挙げることができる。また公知の持続型製剤も含むものと理解される。

[0126] 本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は上記有効成分を0．001～90重量%、好ましくは0．01～70重量%含有することが望ましい。用量は症状、年齢、体重、性別、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0．01mg～25g、好ましくは0．1mg～10g、経口剤の場合、0．1mg～50g、好ましくは1mg～20gを用いることができる。本発明の治療又は予防剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法で用いることができる。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日2ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

[0127] 薬理学的に許容される担体または希釈剤は、例えば、結合剤（シロップ、ゼラチン、アラビアゴム、ソルビトール、ポリビニルクロリド、トラガント等）、賦形剤（砂糖、乳糖、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、タルク、シリカ等）等を挙げることができる。

[0128] 本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は、本発明で用いる化合物を単独で、または疾患の治療もしくは予防のために、症状の軽減もしくは抑制のために、もしくは予防もしくは治療効果の補完もしくは増強、投与量の低減のために他の薬剤と適量配合もしくは併用して使用することもできる。

[0129] 多発性硬化症の治療又は予防において併用しうる薬剤の例としては、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン等）、免疫抑制剤（メトトレキサート、アザチオプリン、シクロフォスファミド、シクロスポリンA、タクロリムス、ミゾリビン、レフルノミド等）、インターフェロン製剤（インターフェロンα、インターフェロンβ等）、コポリマーI、免疫グロブリン、ミトキサントロン、酢酸グラチラマー、T細胞レセプターワクチン、接着分子阻害剤、鎮痛剤（インドメタシン、ジクロフェナック等）、筋弛緩剤（チザニジン、エペリゾン、アフロクァロン、バクロフェン、ジアゼパム、ダントロレンナトリウム等）、抗痙攣剤（カルバマゼピン、フェニトイン、クロナゼパム、アミトリプチン等）、尿失禁・頻尿治療剤（オキシブチニン、プロピベリン、フラボキサート、ジスチグミン等）等が挙

げられる。

[0130] 実施例

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。なお、説明文中において使用されている略号は、下記化合物を意味する。

略語:

THF :テトラヒドロフラン

DMF :ジメチルホルムアミド

Boc :tert－ブトキシカルボニル

DMF :ジメチルホルムアミド

NMP :N－メチルピロリドン

DME :ジメトキシエタン

DMSO:ジメチルスルホキシド

BOP :ベンゾトリアゾール－1－イルオキシトリス(ジメチルアミノ)－ホスホニウム ヘキサフルオロフォスフェート

EDC :1－エチル－3－(3－ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ハイドロクロリド

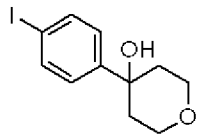
DBU :1, 8－ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ－7－エン

HOBT:1－ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0131] 参考例1

テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン－4－オール

[0132] [化18]



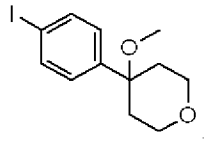
[0133] アルゴン雰囲気下、1, 4－ジヨードベンゼン(7. 49g)の無水THF(50ml)溶液に、n－ブチルリチウム(2. 59Mヘキサン溶液)(8. 76ml)を－78℃で滴下し、混合液を－78℃で30分間撹拌した。テトラヒドロ－4H－ピラン－4－オン(2. 09ml)を滴下し、－78℃で1. 5時間撹拌した。室温でさらに3時間撹拌の後、水を加え、酢酸エチ

ルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をシクロヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶して、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン－4－オール(4．12g)を得た。

[0134] 参考例2

テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－2H－ピラン

[0135] [化19]

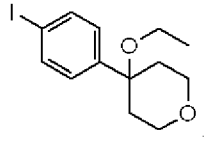


[0136] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(60wt%)(432mg)の無水DMF(20ml)懸濁液に、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン－4－オール(2．99g)の無水DMF(10ml)溶液を室温で滴下し、室温で75分撹拌した。この反応液に、ヨウ化メチル(0．92ml)を滴下し、室温で8．5時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝10／1)で精製し、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－2H－ピラン(2．87g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ　1．90－2．02(4H, m)，　2．97(3H、s)，　3．80－3．88(4H, m)，　7．14(1H, d, J＝8．5Hz)，　7．70(1H, d, J＝8．5Hz)

[0137] 参考例3

4－エトキシ－テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン

[0138] [化20]

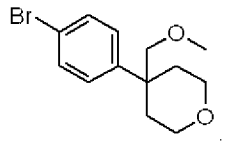


[0139] 参考例2と同様に、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン－4－オール(302mg)とヨードエタン(0．119ml)を反応させ、4－エトキシ－テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン(269mg)を得た。

[0140] 参考例4

4－(4－ブロモフェニル)－テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン

[0141] [化21]



[0142] (1)アルゴン雰囲気下、2－(4－ブロモフェニル)酢酸 メチルエステル(916mg)の無水DMF(20ml)溶液に、水素化ナトリウム(60wt%)(240mg)を0℃で加え、0℃で30分間撹拌した。この反応液に、ビス(2－ブロモエチル)エーテル(0．70mL)を加え、0℃で1時間撹拌した。この反応液に、水素化ナトリウム(60wt%)(240mg)を加え、さらに0℃で1時間撹拌した。この反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1)で精製し、4－(4－ブロモフェニル)－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－カルボン酸メチルエステル(472mg)を得た。

(2)アルゴン雰囲気下、水素化ジイソブチルアルミニウム1．0Mヘキサン溶液(8．7mL)に、(1)で得られた4－(4－ブロモフェニル)－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－カルボン酸 メチルエステル(472mg)の無水THF(8．7mL)溶液を0℃で加え、0℃で30分間撹拌した。この反応液にメタノール(2．1ml)を加えた後、1規定塩酸(8．7mL)を加え、ジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮し、(4－(4－ブロモフェニル)－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)メタノール(405mg)を得た。

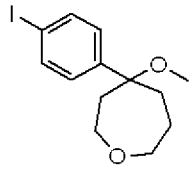
(3)アルゴン雰囲気下、(2)で得られた(4－(4－ブロモフェニル)－テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)メタノール(397mg)の無水DMF(1．5mL)溶液に、水素化ナトリウム(60wt%)(88mg)を0℃で加え、0℃で30分間撹拌した。この反応液にヨウ化メチル(0．13ml)を滴下し、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢

酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製し、4－(4－ブロモフェニル)－テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン(399mg)を得た。

[0143] 参考例5

4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシオキセパン

[0144] [化22]



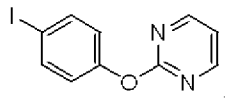
[0145] (1)アルゴン雰囲気下、1，4－ジヨードベンゼン(250mg)の無水THF(3ml)溶液に、n－ブチルリチウム(1．50Mヘキサン溶液)(0．5ml)を－78℃で滴下し、－78℃で30分間撹拌した。この反応液に、オキセパン－4－オン(151mg)を加え、－78℃で1時間撹拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製し、4－(4－ヨードフェニル)オキセパン－4－オール(89mg)を得た。

(2)アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(60wt%)(16mg)の無水DMF(1．0ml)懸濁液に、(1)で得られた4－(4－ヨードフェニル)オキセパン－4－オール(86mg)の無水DMF(1．0mL)溶液を0℃で加え、0℃で30分間撹拌した。この反応液にヨウ化メチル(0．025ml)を滴下し、室温で10時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝6／1)で精製し、4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシオキセパン(63mg)を得た。

[0146] 参考例6

2－(4－ヨードフェノキシ)ピリミジン

[0147] [化23]

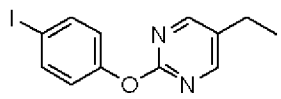


[0148] アルゴン雰囲気下、4－ヨードフェノール(220mg)および2－クロロピリミジン(114mg)のDMF(1ml)溶液に、炭酸カリウム(207mg)を加え、120℃で3時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)で精製し、2－(4－ヨードフェノキシ)ピリミジン(288mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ　6.97－7.00(2H, m),　7.06(1H, t, J＝4.6Hz),　7.73－7.75(2H, m),　8.57(2H, d, J＝4.6Hz)

[0149] 参考例7

2－(4－ヨードフェノキシ)－5－エチルピリミジン

[0150] [化24]

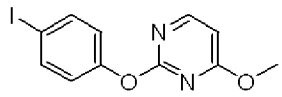


[0151] 参考例6と同様に、4－ヨードフェノール(220mg)と5－エチル－2－クロロピリミジン(0.121ml)を炭酸カリウム(415mg)の存在下反応させ、2－(4－ヨードフェノキシ)－5－エチルピリミジン(256mg)を得た。

[0152] 参考例8

2－(4－ヨードフェノキシ)－4－メトキシピリミジン

[0153] [化25]



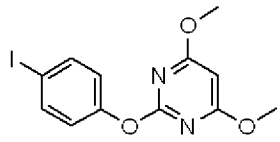
[0154] アルゴン雰囲気下、4－ヨードフェノール(220mg)および2－クロロ－4－メトキシピリミジン(168mg)の無水DMF(10ml)溶液に、水素化ナトリウム(108mg)を加え、125℃で9時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウム

を濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝5／1)で精製し、2－(4－ヨードフェノキシ)－4－メトキシピリミジン(312mg)を得た。

[0155] 参考例9

2－(4－ヨードフェノキシ)－4，6－ジメトキシピリミジン

[0156] [化26]

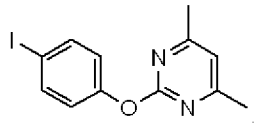


[0157] 参考例8と同様に、4－ヨードフェノール(223mg)および2－クロロ－4，6－ジメトキシピリミジン(192mg)を、水素化ナトリウムを用いて反応させ、2－(4－ヨードフェノキシ)－4，6－ジメトキシピリミジン(322mg)を得た。

[0158] 参考例10

2－(4－ヨードフェノキシ)－4，6－ジメチルピリミジン

[0159] [化27]



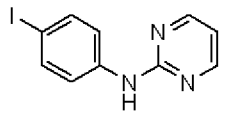
[0160] (1) アルゴン雰囲気下、4，6－ジメチル－2－ヒドロキシピリミジン(400mg)にオキシ塩化リン(2ml)を加え、加熱還流下1時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、これを少量ずつ水に加えた。混合液に炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮し、2－クロロ－4，6－ジメチルピリミジン(350mg)を得た。

(2) 参考例8と同様に、4－ヨードフェノール(223mg)および2－クロロ－4，6－ジメチルピリミジン(157mg)を、水素化ナトリウムを用いて反応させ、2－(4－ヨードフェノキシ)－4，6－ジメチルピリミジン(226mg)を得た。

[0161] 参考例11

N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン

[0162] [化28]

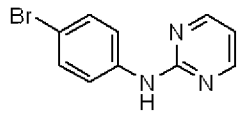


[0163] アルゴン雰囲気下、4－ヨードアニリン(30g)のジオキサン(500ml)溶液に2－クロロピリミジン(16．5g)、酢酸(11．7ml)を加え、加熱還流下13時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1)で精製した。これをジクロロメタン／ヘキサン混合溶媒より再結晶し、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(22．27g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ 6．73(1H, t, J＝4．6Hz)， 7．18(1H, brs)， 7．40－7．42(2H, m)， 7．59－7．61(2H, m)， 8．41(2H, d, J＝4．6Hz)

[0164] 参考例12

N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン

[0165] [化29]

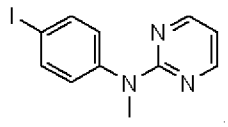


[0166] アルゴン雰囲気下、4－ブロモアニリン(4．03g)のジオキサン(200ml)溶液に、2－クロロピリミジン(2．68g)、酢酸(1．97ml)を加え、加熱還流下3時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて中和し、これを濃縮した。残渣に酢酸エチル(500ml)を加えて室温で10分間撹拌し、不溶物を濾別した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(3．02g)を得た。

[0167] 参考例13

N－(4－ヨードフェニル)－N－メチルピリミジン－2－アミン

[0168] [化30]

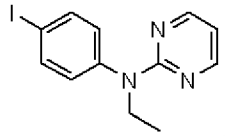


[0169] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(218mg)の無水DMF(8ml)懸濁液に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(1．47g)の無水DMF(10ml)溶液を滴下して、室温で75分撹拌した。反応液にヨウ化メチル(0．37ml)を滴下し、室温でさらに1時間撹拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサンより再結晶し、N－(4－ヨードフェニル)－N－メチルピリミジン－2－アミン(1．38g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$)：δ 3．49(3H, s)， 6．58(1H, t, J＝4．6Hz)， 7．07－7．09(2H, m)， 7．67－7．69(2H, m)， 8．32(2H, d, J＝4．6Hz)

[0170] 参考例14

N－(4－ヨードフェニル)－N－エチルピリミジン－2－アミン

[0171] [化31]

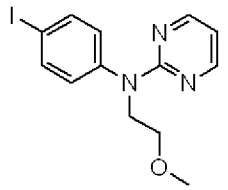


[0172] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(40mg)の無水DMF(1ml)懸濁液に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(255mg)の無水DMF(1ml)溶液を滴下して、室温で75分間撹拌した。反応液にヨウ化エチル(0．10ml)を滴下し、室温で終夜撹拌した。この反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン／クロロホルム＝1／10)で精製し、N－(4－ヨードフェニル)－N－エチルピリミジン－2－アミン(264mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$)：δ 1．23(3H, t, J＝6．8Hz)， 4．01(2H, q, J＝6．8Hz)， 6．57(1H, t, J＝4．9Hz)， 7．03－7．06(2H, m)， 7．70－7．74(2H, m)， 8．32(2H, d, J＝4．9Hz)

[0173] 参考例15

N－(4－ヨードフェニル)－N－(2－メトキシエチル)ピリミジン－2－アミン

[0174] [化32]

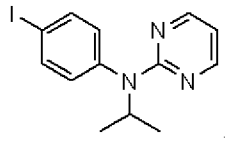


[0175] アルゴン雰囲気下、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(300mg)の無水DMF(1ml)溶液に、2－ブロモエチルメチルエーテル(0．14ml)および水素化ナトリウム(48mg)を加え、室温で終夜撹拌した。この反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／クロロホルム＝1／10)で精製し、N－(4－ヨードフェニル)－N－(2－メトキシエチル)ピリミジン－2－アミン(233mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ　3．32(3H, s)，　3．63(2H, t, J＝5．9Hz)，　4．14(2H, t, J＝5．9Hz)，　6．59(1H, t, J＝4．9Hz)，　7．09－7．13(2H, m)，　7．70－7．73(2H, m)，　8．32(2H, d, J＝4．9Hz)

[0176] 参考例16

N－(4－ヨードフェニル)－N－イソプロピルピリミジン－2－アミン

[0177] [化33]



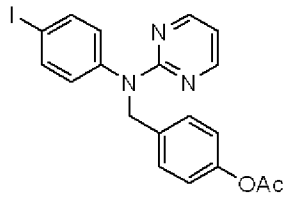
[0178] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(1．08g)の無水DMF(200ml)懸濁液に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(8．00g)の無水DMF(50ml)溶液を滴下し、室温で80分間撹拌した。反応液に2－ヨードプロパン(4．03ml)を加え、室温で2時間撹拌した。この反応液に水素化ナトリウム(1．08g)を加え、続けて2－ヨードプロパン(4．03ml)を滴下し、室温で6時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で4回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン→シクロヘキサン／酢酸エチル＝50／1)で精製した。得られた固体をヘキサンより再結晶し、N－(4－ヨードフェニル)－N－イソプロピルピリミジン－2－アミン(7.06g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ 1.14(3H, s), 1.16(3H, s), 5.12－5.19(1H, m), 6.52(1H, t, J＝4.6Hz), 6.88－6.92(2H, m), 7.74－7.77(2H, m), 8.29(2H, d, J＝4.6Hz)

[0179] 参考例17

(4－アセトキシベンジル)－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－イルアミン

[0180] [化34]

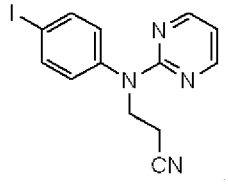


[0181] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(16mg)の無水DMF(1.0ml)溶液に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(68mg)の無水DMF(1.0ml)を滴下し、室温で30分間撹拌した。この反応液に、4－アセトキシベンジルクロリド(0.04ml)の無水DMF(0.5ml)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝6／1)により精製し、(4－アセトキシベンジル)－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－イルアミン(67mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ 2.28(3H, s), 5.22(2H, s), 6.63(1H, t, J＝4.6Hz), 6.98－7.02(4H, m), 7.26(2H, d, J＝8.1Hz), 7.64－7.67(2H, m), 8.34(2H, d, J＝4.6Hz)

[0182] 参考例18

3－(N－(4－ヨードフェニル)－N－(ピリミジン－2－イル)アミノ)プロパンニトリル

[0183] [化35]

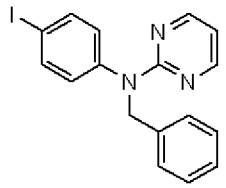


[0184] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(16mg)の無水DMF(1．0ml)懸濁液に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(100mg)の無水DMF(1．0ml)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。この反応液に、3－ブロモプロピオニトリル(0．04ml)の無水DMF(0．5ml)溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／クロロホルム＝1／10)で精製し、3－(N－(4－ヨードフェニル)－N－(ピリミジン－2－イル)アミノ)プロパンニトリル(94mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ 2．82(2H, t, J＝6．8Hz)， 4．24(2H, t, J＝6．8Hz)， 6．68(1H, t, J＝4．9Hz)， 7．06－7．10(2H, m)， 7．74－7．78(2H, m)， 8．35(2H, d, J＝4．9Hz)

[0185] 参考例19

N－ベンジル－N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン

[0186] [化36]



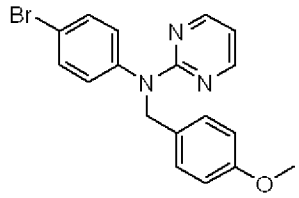
[0187] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(16mg)の無水DMF(3ml)懸濁液に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(75mg)を加え、室温で30分間撹拌した。この反応液を0℃に冷却し、ベンジルブロミド(0．039ml)を加えて室温で1時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／15)で精製し、N－ベンジル－N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミ

ン(67mg)を得た。

[0188] 参考例20

N－(4－ブロモフェニル)－N－(4－メトキシベンジル)ピリミジン－2－アミン

[0189] [化37]

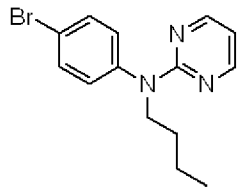


[0190] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(16mg)の無水DMF(3ml)懸濁液に、N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(75mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、4－メトキシベンジルクロリド(0．045ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／10)で精製し、N－(4－ブロモフェニル)－N－(4－メトキシベンジル)ピリミジン－2－アミン(107mg)を得た。

[0191] 参考例21

N－(4－ブロモフェニル)－N－ブチルピリミジン－2－アミン

[0192] [化38]



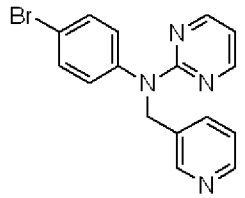
[0193] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(33mg)の無水DMF(3ml)懸濁液に、N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(160mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、n－ブチルヨージド(0．080ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸

エチル／ヘキサン＝1／10)で精製し、N－(4－ブロモフェニル)－N－ブチルピリミジン－2－アミン(194mg)を得た。

[0194] 参考例22

N－(4－ブロモフェニル)－N－((ピリジン－3－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン

[0195] [化39]

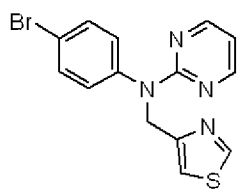


[0196] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(48mg)の無水DMF(8ml)懸濁液に、N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(200mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、3－クロロメチルピリジン塩酸塩(600mg)およびトリエチルアミン(1．00ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝3／1)で精製し、N－(4－ブロモフェニル)－N－((ピリジン－3－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(232mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$)：δ　5．23(2H, s)，　6．65(1H, t, J＝4．6Hz)，　7．08－7．12(2H, m)，　7．20(1H, dd, J＝7．8, 4．9Hz)，　7．46－7．50(2H, m)，　7．59－7．61(1H, m)，　8．35(2H, d, J＝4．6Hz)，　8．49(1H, dd, J＝4．9, 1．5Hz)，　8．54(1H, d, J＝2．2Hz)

[0197] 参考例23

N－(4－ブロモフェニル)－N－((チアゾール－4－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン

[0198] [化40]

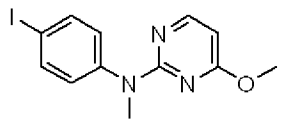


[0199] アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(48mg)の無水DMF(8ml)懸濁液に、N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(200mg)を加え、室温で30分間撹拌した。反応液を0℃に冷却し、チアゾイルメチルクロリド塩酸塩(816mg)およびトリエチルアミン(1．00ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3)で精製し、N－(4－ブロモフェニル)－N－((チアゾール－4－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(190mg)を得た。

[0200] 参考例24

N－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－N－メチルピリミジン－2－アミン

[0201] [化41]



[0202] (1)アルゴン雰囲気下、4－ヨードアニリン(220mg)および2－クロロ－4－メトキシピリミジン(145mg)の無水DMF(10ml)溶液に、水素化ナトリウム(100mg)を加え、125℃で21時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝10／1)で精製し、N－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシピリミジン－2－アミン(46mg)を得た。

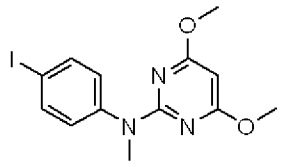
(2)アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(11mg)の無水DMF(5ml)懸濁液に、N－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシピリミジン－2－アミン(46mg)を加え、室温で5分撹拌した。反応液にヨウ化メチル(0．0096ml)を滴下し、室温で23時間撹拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1)で精製し、N－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－N－メチルピリミジ

ン－2－アミン(46mg)を得た。

[0203] 参考例25

N－(4－ヨードフェニル)－4, 6－ジメトキシ－N－メチルピリミジン－2－アミン

[0204] [化42]



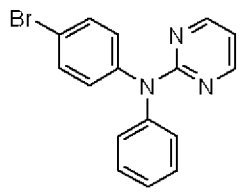
[0205] (1)参考例24－(1)と同様に、4－ヨードアニリン(220mg)および2－クロロ－4, 6－ジメトキシピリミジン(200mg)を水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－4, 6－ジメトキシピリミジン－2－アミン(141mg)を得た。

(2)参考例24－(2)と同様に、水素化ナトリウム(16mg)、N－(4－ヨードフェニル)－4, 6－ジメトキシピリミジン－2－アミン(140mg)およびヨウ化メチル(0. 024ml)を反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－4, 6－ジメトキシ－N－メチルピリミジン－2－アミン(118mg)を得た。

[0206] 参考例26

N－(4－ブロモフェニル)－N－フェニルピリミジン－2－アミン

[0207] [化43]



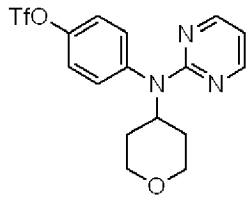
[0208] アルゴン雰囲気下、耐圧型試験管内で、N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(250mg)、ヨウ化銅(1. 9mg)、トランス－1, 2－シクロヘキサンジアミン(0. 015ml)およびナトリウム－tert－ブトキシド(144mg)のジオキサン(1ml)懸濁液を、110℃で22時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:クロロホルム／酢酸エチル＝5／1)により精製し、N－(4－ブロモフェニル)－N－フェニルピリミジン－2－アミン(56mg)を得た。

[0209] 参考例27

トリフルオロメタンスルホン酸4－[ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロピラン－4－イル

)アミノ]フェニルエステル

[0210] [化44]



[0211] (1) p－アニシジン(1．23g)および2－クロロピリミジン(1．72g)のジオキサン(20ml)溶液に、酢酸(0．856ml)を加え、加熱還流下、終夜撹拌した。反応液を室温に冷却後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をクロロホルム／ヘキサン混合溶媒より再沈殿し、N－(4－メトキシフェニル)ピリミジン－2－アミン(1．39g)を得た。

(2) アルゴン雰囲気下、テトラヒドロ－2H－ピラン－4－オール(2．00g)のピリジン(50ml)溶液に、p－トルエンスルホニルクロリド(3．82g)を0℃で加え、室温で終夜撹拌した。1N塩酸を加えた後、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／6)で精製し、テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル－4－メチルベンゼンスホネート(2．92g)を得た。

(3) アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(120mg)の無水DMF(15ml)懸濁液に、N－(4－メトキシフェニル)ピリミジン－2－アミン(402mg)を加え、室温で30分撹拌した。この反応液にテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル－4－メチルベンゼンスルホネート(2．92g)の無水DMF(10ml)溶液を加え、50℃で24時間撹拌した。この反応液に、水素化ナトリウム(120mg)を追加し、50℃で24時間撹拌した。室温に冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3)で精製し、N－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－N－(4－メトキシフェニル)ピリミ

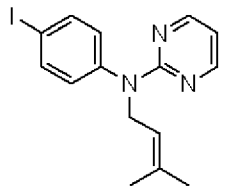
ジン－2－アミン(342mg)を得た。

(4) N－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－N－(4－メトキシフェニル)ピリミジン－2－アミン(342mg)およびピリジン塩酸塩(2.00g)を170℃に加熱し、1時間撹拌した。この反応液に、ピリジン塩酸塩(1.00g)を追加し、170℃で1時間撹拌した。室温に放冷し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。得られた残渣と炭酸カリウム(498mg)のTHF(15ml)懸濁液に、N－フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(514mg)を加え、室温で5時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／5)で精製し、トリフルオロメタンスルホン酸4－[ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロピラン－4－イル)アミノ]フェニルエステル(228mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ 1.52－1.61(2H, m), 1.83－1.87(2H, m), 3.57(2H, dt, J＝12.0, 1.6Hz), 4.00(2H, dd, J＝11.6, 4.8Hz), 4.97－5.03(1H, m), 6.59(1H, t, J＝4.8Hz), 7.19－7.23(2H, m), 7.34－7.37(2H, m), 8.29(2H, d, J＝4.8Hz)

[0212] 参考例28

N－(4－ヨードフェニル)－N－(3－メチル－2－ブテニル)ピリミジン－2－アミン

[0213] [化45]

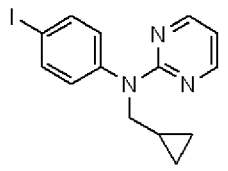


[0214] 参考例13と同様に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(150mg)と1－ブロモ－3－メチル－2－ブテン(90mg)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－N－(3－メチル－2－ブテニル)ピリミジン－2－アミン(175mg)を得た。

[0215] 参考例29

N－(シクロプロピルメチル)－N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン

[0216] [化46]

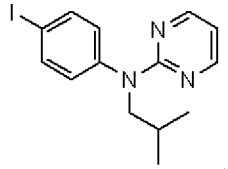


[0217] 参考例13と同様に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(150mg)とシクロプロピルメチルブロミド(82mg)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(シクロプロピルメチル)－N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(162mg)を得た。

[0218] 参考例30

N－(4－ヨードフェニル)－N－イソブチルピリミジン－2－アミン

[0219] [化47]

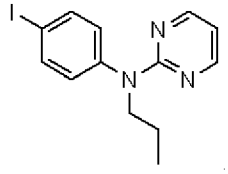


[0220] 参考例13と同様に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(150mg)とイソブチルブロミド(83mg)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－N－イソブチルピリミジン－2－アミン(167mg)を得た。

[0221] 参考例31

N－(4－ヨードフェニル)－N－プロピルピリミジン－2－アミン

[0222] [化48]

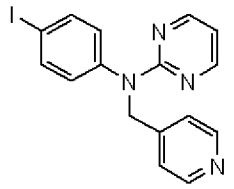


[0223] 参考例13と同様に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(300mg)とプロピルブロミド(0．11ml)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－N－プロピルピリミジン－2－アミン(348mg)を得た。

[0224] 参考例32

N－(4－ヨードフェニル)－N－((ピリジン－4－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン

[0225] [化49]

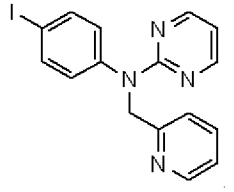


[0226] 参考例22と同様に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(300mg)と4－ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩(307mg)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－N－((ピリジン－4－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(93mg)を得た。

[0227] 参考例33

N－(4－ヨードフェニル)－N－((ピリジン－2－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン

[0228] [化50]

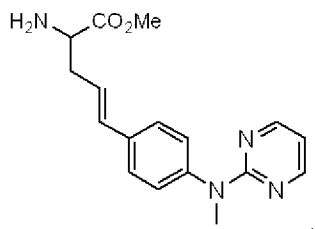


[0229] 参考例22と同様に、N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(300mg)と2－ブロモメチルピリジン臭化水素酸塩(307mg)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N－(4－ヨードフェニル)－N－((ピリジン－2－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(282mg)を得た。

[0230] 参考例34

2－アミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0231] [化51]



[0232] (1) アリルグリシン(1．82g)を1規定水酸化ナトリウム水溶液(60ml)に溶かし、二炭酸ジ－tert－ブチル(4．15g)を加え、室温で11時間撹拌した。この反応液に、二炭酸ジ－tert－ブチル(4．15g)を追加し、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、エーテルで洗浄した後、3規定塩酸で酸性とした。この溶液を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、N－Boc－アリルグリシン(3．09g)を得た。

(2) N－Boc－アリルグリシン(3．09g)のジクロロメタン／メタノール(2／1)混合溶液(30ml)に、トリメチルシリルジアゾメタン(2規定ヘキサン溶液)(12ml)を滴下し、室温で3時間撹拌した。反応液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝20／1→10／1)で精製し、N－Boc－アリルグリシンメチルエステル(3．11g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ　2．43－2．55(2H, m)，　3．72(3H, s)，　4．34－4．39(1H, brm)，　5．02(1H, brs)，　5．09－5．13(2H, m)，　5．62－5．72(1H, m)

(3) アルゴン雰囲気下、N－Boc－アリルグリシンメチルエステル(1．03g)、N－(4－ヨードフェニル)－N－メチルピリミジン－2－アミン(1．40g)、炭酸カリウム(933mg)のDMF(15ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(54mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(70mg)を加え、80℃で終夜撹拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルを加えた。この溶液を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝20／1→4／1)で精製した。得られた固体をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、2－tert－ブトキシカルボニルアミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(976mg)を得た。

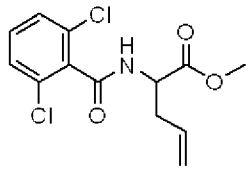
(4) 2－tert－ブトキシカルボニルアミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(976mg)のジクロロメタン(20ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温で4．5時間撹拌した。この反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和し、クロロホルムで2回抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥し、2－アミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(599mg)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$)：δ　2.58－2.64(2H, brm)，　3.48－3.58(1H, brm)，　3.52(3H, s)，　3.75(3H, s)，　6.07－6.14(1H, m)，　6.49(1H, d, J＝5.6Hz)，　6.57(1H, t, J＝4.6Hz)，　7.26(2H, d, J＝8.1Hz)，　7.38(2H, d, J＝8.3Hz)，　8.34(2H, d, J＝4.6Hz)

[0233] 参考例35

2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0234] [化52]



[0235] (1) アリルグリシン(10.11g)を、2規定水酸化ナトリウム水溶液(176ml)およびジオキサン(175ml)の混合溶媒に溶かし、2, 6－ジクロロベンゾイルクロリド(15.10ml)を滴下し、室温で10時間撹拌した。この反応液を濃縮してジオキサンを除いた後、水(150ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に3規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸(23.48g)を得た。

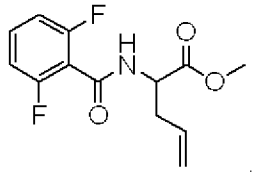
(2) アルゴン雰囲気下、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸(23.48g)のメタノール(250ml)溶液を0℃に冷却した。この溶液に、塩化チオニル(10.70ml)を、反応温度を10℃以下に保ちつつ滴下した後、室温で5.5時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和した。この反応液を濃縮してメタノールを除いた後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、2－

(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(21. 70g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$):δ 2. 55－2. 61(1H, m), 2. 68－2. 75(1H, m), 3. 72(3H, s), 4. 88(1H, td, J=7. 8, 5. 4Hz), 5. 06－5. 13(2H, m), 5. 64－5. 74(1H, m), 6. 33(1H, brd, J=7. 1Hz), 7. 17－7. 26(3H, m)

[0236] 参考例36

2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0237] [化53]



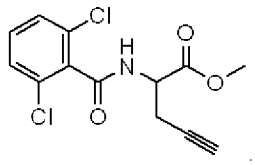
[0238] (1)参考例35－(1)と同様にして、アリルグリシン(285mg)を2, 6－ジフルオロベンゾイルクロリド(0. 374ml)と反応させ、2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)ペント－4－エン酸(471mg)を得た。

(2)参考例35－(2)と同様にして、2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)ペント－4－エン酸(471mg)のメタノール(20ml)溶液に、塩化チオニル(0. 242ml)を反応させ、2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(430mg)を得た。

[0239] 参考例37

2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－イン酸 メチルエステル

[0240] [化54]



[0241] (1)プロパルギルグリシン(5. 00g)を、2規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)およびジオキサン(100ml)混合溶媒に溶かし、2, 6－ジクロロベンゾイルクロリド(9. 45ml)を0℃で滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、エーテルで洗浄した。水層に3規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥し

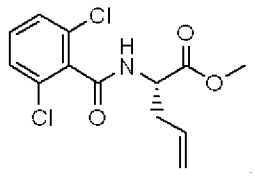
て2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－イン酸を得た。

(2)アルゴン雰囲気下、塩化チオニル(5. 25ml)の無水メタノール(200ml)溶液を0℃に冷却した。この溶液に、(1)で得られた2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－イン酸のメタノール(50ml)溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル／エーテル(1／1)混合溶媒(300ml)を加え、不溶物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶を2回行って、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－イン酸　メチルエステル(9. 61g)を得た。

[0242] 参考例38

(S)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0243] [化55]



[0244] (1)L－アリルグリシン(5. 22g)を、2規定水酸化ナトリウム水溶液(27. 4ml)およびTHF(55ml)の混合溶媒に溶かし、2, 6－ジクロロベンゾイルクロリド(7. 79ml)を滴下し、室温で1時間撹拌した。この反応液を濃縮してメタノールを除いた後、水(100ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に3規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、(S)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸(11. 65g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$)：δ　2. 66－2. 73(1H, m)，　2. 80－2. 86(1H, m)，　4. 99(1H, td, J＝7. 6, 5. 6Hz)，　5. 18－5. 25(2H, m)，　5. 76－5. 86(1H, m)，　6. 39(1H, brd, J＝7. 6Hz)，　7. 25－7. 34(3H, m)

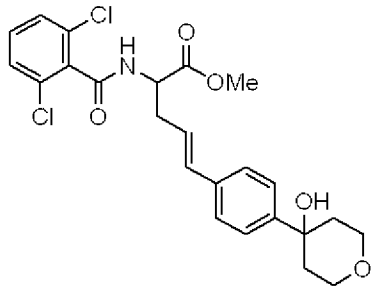
(2)アルゴン雰囲気下、(S)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸(

11．46g)のメタノール(120ml)溶液を0℃に冷却した。この溶液に、塩化チオニル(5．22ml)を、反応温度を10℃以下に保ちつつ滴下した後、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和した。この反応液を濃縮してメタノールを除いた後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、(S)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(11．68g)を得た。NMR(H^1, $CDCl_3$)：δ　2．62－2．69(1H, m)，　2．76－2．83(1H, m)，　3．79(3H, s)，　4．96(1H, td, J＝7．8, 5．4Hz)，　5．14－5．21(2H, m)，　5．72－5．82(1H, m)，　6．42(1H, brd, J＝6．8Hz)，　7．25－7．34(3H, m)

実施例 1

[0245] (E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－ヒドロキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0246] [化56]



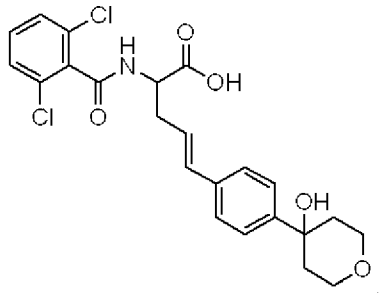
[0247] アルゴン雰囲気下、2－(2，6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(60．4mg)、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－2H－ピラン－4－オール(60．8mg)および炭酸カリウム(41．5mg)のDMF(4ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(4．7mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(6．1mg)を加え、80℃で6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液：シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→1／4)で精製した後、さらに薄層クロマトグラ

フィー(シリカゲル　展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－ヒドロキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(56mg)を得た。

実施例 2

[0248] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－ヒドロキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸

[0249] [化57]

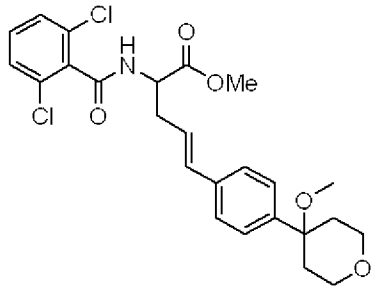


[0250] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－ヒドロキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(56mg)のTHF(1．76ml)溶液に、0．1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．76ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液をエーテルで洗浄した後、水層に1規定塩酸を加えて酸性とし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－ヒドロキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸(48mg)を得た。

実施例 3

[0251] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0252] [化58]

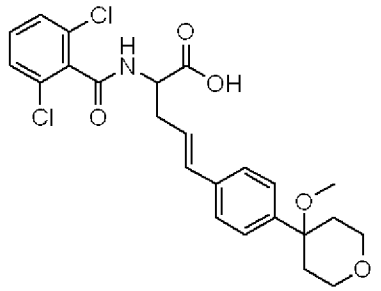


[0253] 実施例1と同様に、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(2. 11g)を、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－2H－ピラン(2. 22g)と、炭酸カリウム(1. 45g)、パラジウムアセテート(81. 7mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(106. 2mg)の存在下反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(2. 74g)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→シクロヘキサン／酢酸エチル＝10／1→シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1)を用いた。

実施例 4

[0254] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸

[0255] [化59]

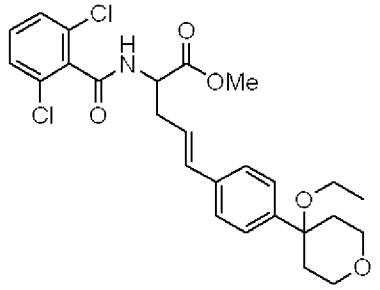


[0256] 実施例2と同様に、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(2. 70g)のTHF(63. 1ml)溶液に、0. 1規定水酸化ナトリウム水溶液(63. 1ml)を加えて加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸(2. 50g)を得た。

実施例 5

[0257] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－エトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0258] [化60]

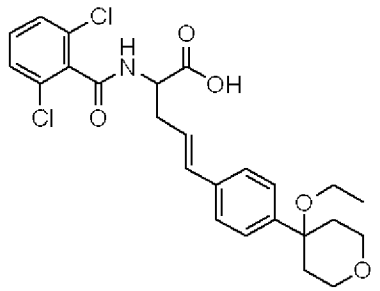


[0259] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(60. 4mg)を、実施例1と同様にしてテトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－4－エトキシ－2H－ピラン(66. 4mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－エトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(68. 9mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1)を用いた。

実施例 6

[0260] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－エトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸

[0261] [化61]



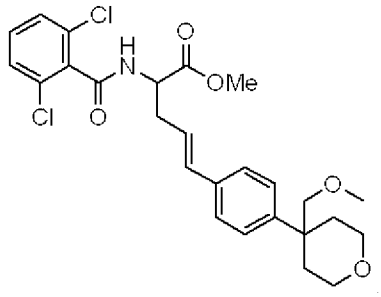
[0262] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－エトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(68. 9mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－エトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸(59. 8mg)を得

た。

実施例 7

[0263] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0264] [化62]

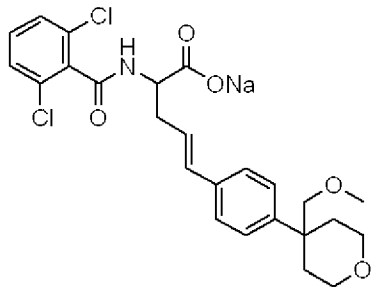


[0265] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(78mg)を、実施例1と同様にしてテトラヒドロ－4－(4－ブロモフェニル)－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン(88mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(97mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 8

[0266] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0267] [化63]



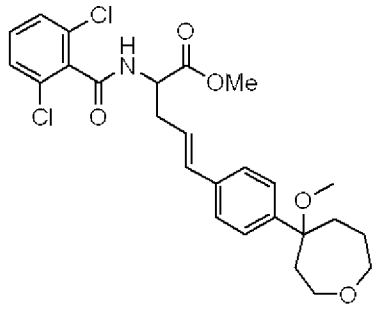
[0268] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(86mg)のTHF(1．7ml)溶液に0．1規定水酸化ナトリウム水溶液(1．7ml)を加え、室温で

2時間撹拌した。反応液をエーテルで洗浄した後、水層を濃縮し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(テトラヒドロ－4－(メトキシメチル)－2H－ピラン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(66mg)を得た。

実施例 9

[0269] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシオキセパン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0270] [化64]

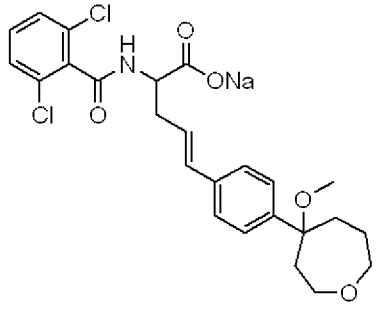


[0271] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(46mg)を、実施例1と同様にして4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシオキセパン(60mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシオキセパン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(66mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 10

[0272] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシオキセパン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0273] [化65]

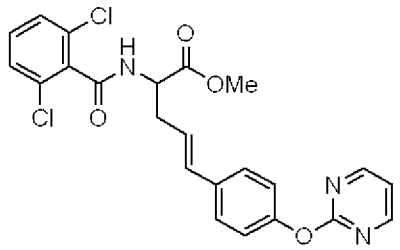


[0274] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシオキセパン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(57mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシオキセパン－4－イル)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(18mg)を得た。

実施例 11

[0275] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0276] [化66]

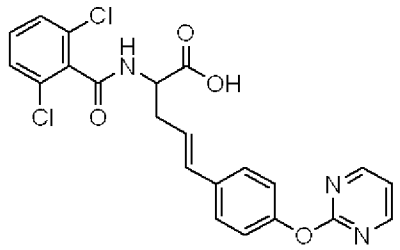


[0277] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(54. 4mg)を、実施例1と同様にして2－(4－ヨードフェノキシ)ピリミジン(59. 2mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(53. 0mg)を得た。ただし、精製には、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝10／1)を用いた。

実施例 12

[0278] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0279] [化67]



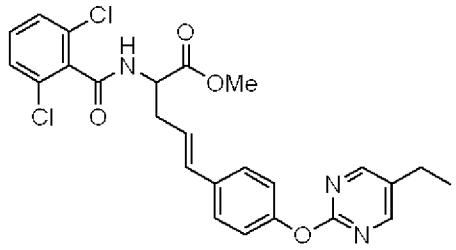
[0280] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フ

ェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(97．2mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸(77．5mg)を得た。

実施例 13

[0281] (E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(5－エチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0282] [化68]

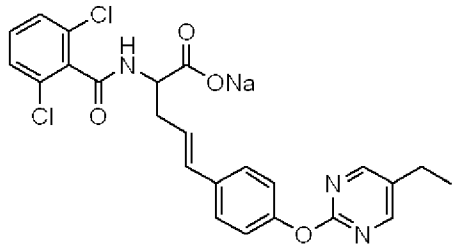


[0283] 2－(2，6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(50．0mg)を、実施例1と同様にして2－(4－ヨードフェノキシ)－5－エチルピリミジン(54．1mg)と反応させ、(E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(5－エチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(62．2mg)を得た。ただし精製には、カラムクロマトグラフィー(クロロホルム)および、薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／2)を用いた。

実施例 14

[0284] (E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(5－エチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0285] [化69]



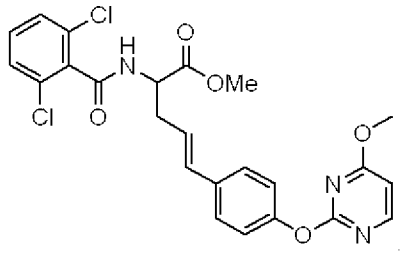
[0286] (E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(5－エチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(62．2mg)を、実施例8と同

様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(5－エチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(45. 1mg)を得た。

実施例 15

[0287] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0288] [化70]

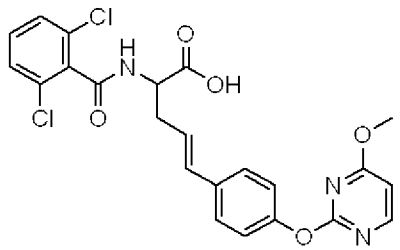


[0289] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(60mg)を、実施例1と同様にして2－(4－ヨードフェノキシ)－4－メトキシピリミジン(78mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(32mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1→シクロヘキサン／クロロホルム＝1／1→1／10→0／1)を用いた。

実施例 16

[0290] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0291] [化71]



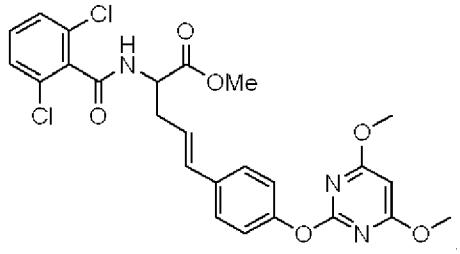
[0292] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(30mg)を、実施例2と同様

にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸(28mg)を得た。

実施例 17

[0293] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0294] [化72]

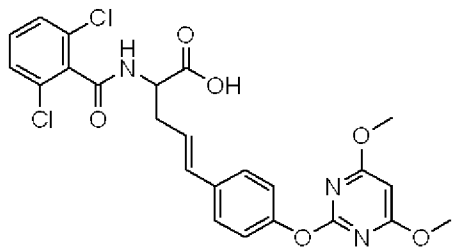


[0295] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(30mg)を、実施例1と同様にして2－(4－ヨードフェノキシ)－4, 6－ジメトキシピリミジン(40mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(30mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 18

[0296] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0297] [化73]



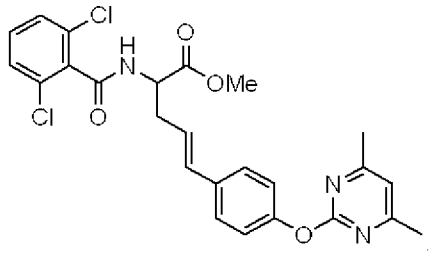
[0298] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(29mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－

ジメトキシピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸(11mg)を得た。

実施例 19

[0299] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0300] [化74]

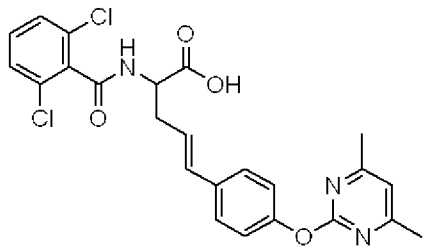


[0301] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(47mg)を、実施例1と同様にして2－(4－ヨードフェノキシ)－4, 6－ジメチルピリミジン(56mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(44mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 20

[0302] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0303] [化75]

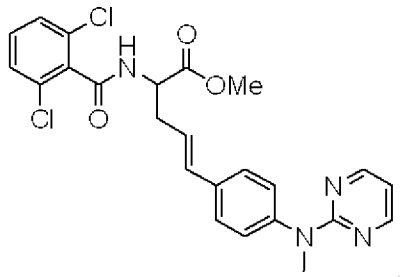


[0304] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(44mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4, 6－ジメチルピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－エン酸(36mg)を得た。

実施例 21

[0305] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0306] [化76]

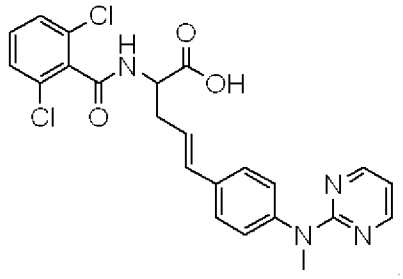


[0307] アルゴン雰囲気下、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(2. 20g)、N－(4－ヨードフェニル)－N－メチルピリミジン－2－アミン(2. 27g)および炭酸カリウム(1. 51g)のDMF(20ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(170. 8mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(222. 2mg)を加え、80℃で3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝1／1→クロロホルム)により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1→2／1)により精製し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(2. 38g)を得た。

実施例 22

[0308] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0309] [化77]

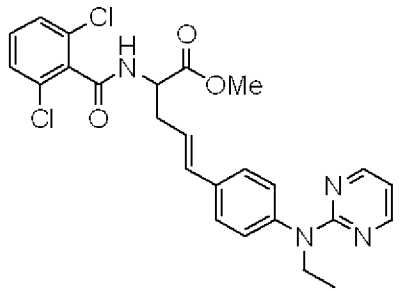


[0310] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(2. 38g)のTHF(20ml)溶液に、0. 5規定水酸化ナトリウム水溶液(14. 7ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水(120ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて酸性とし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(2. 06g)を得た。

実施例 23

[0311] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(エチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0312] [化78]



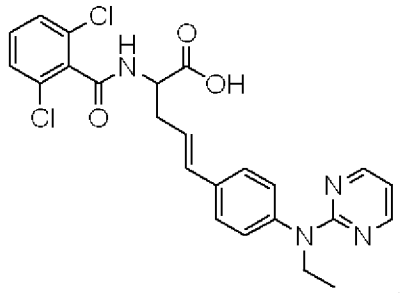
[0313] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(214mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－エチルピリミジン－2－アミン(254mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(エチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(258mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝4／1→ヘキサン／酢酸エチル＝2／1→ヘキサン／酢酸エチル＝

1／2)を用いた。

実施例 24

[0314] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(エチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0315] [化79]

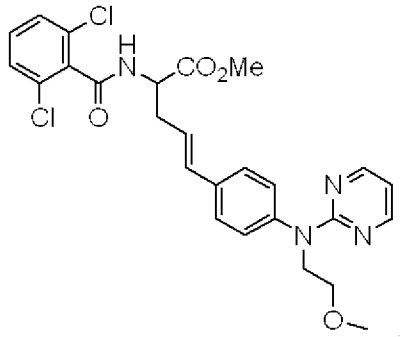


[0316] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(エチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(258mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(エチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(206mg)を得た。

実施例 25

[0317] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((2－メトキシエチル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0318] [化80]



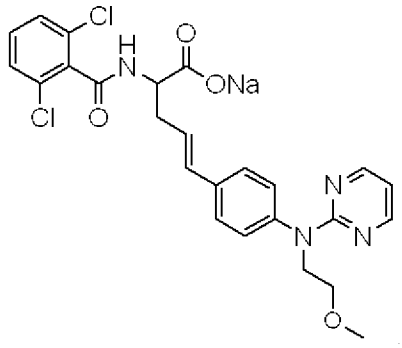
[0319] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(89mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－(2－メトキシエチル)ピリミジン－2－アミン(116mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((2－メトキシエチル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

メチルエステル(120mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→シクロヘキサン／クロロホルム＝1／1→シクロヘキサン／クロロホルム＝1／2)を用いた。

実施例 26

[0320] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((2－メトキシエチル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0321] [化81]

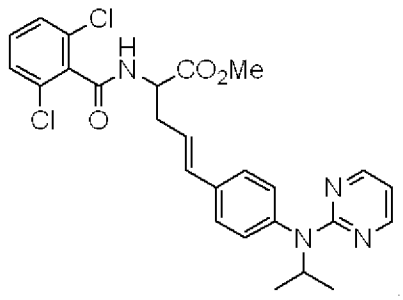


[0322] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((2－メトキシエチル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(117mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((2－メトキシエチル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(96mg)を得た。

実施例 27

[0323] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0324] [化82]



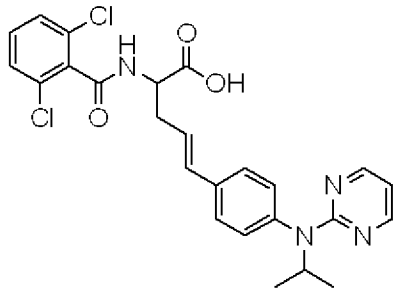
[0325] アルゴン雰囲気下、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエ

ステル(4．09g)、N－(4－ヨードフェニル)－N－イソプロピルピリミジン－2－アミン(4．59g)および炭酸カリウム(2．80g)のDMF(50ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(316．7mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(411．8mg)を加え、80℃で6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→1／2)により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝10／1→4／1)により精製し、(E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(4．65g)を得た。

実施例 28

[0326] (E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0327] [化83]

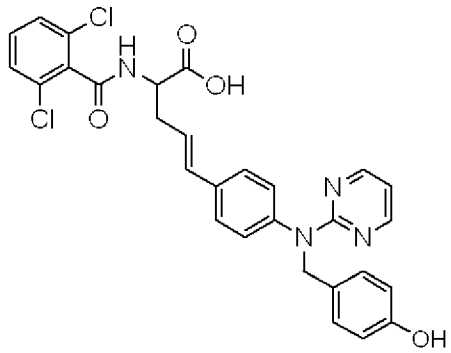


[0328] (E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(5．63g)のTHF(165ml)溶液に、0．1規定水酸化ナトリウム水溶液(165ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水(200ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて酸性とし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して(E)－2－(2，6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(4．68g)を得た。

実施例 29

[0329] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－ヒドロキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0330] [化84]



[0331] (1)2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(45. 6mg)を、実施例1と同様にして(4－ヨードフェニル)－(4－アセトキシベンジル)ピリミジン－2－イルアミン(67. 4mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－アセトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(61. 7mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:酢酸エチル／ヘキサン＝1／3→3／1)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／5)を用いた。

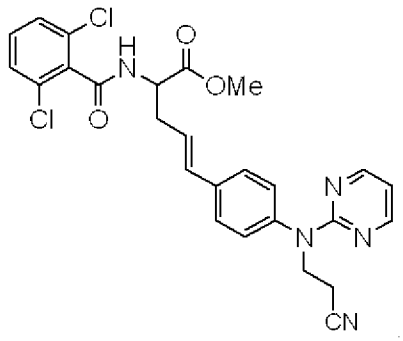
(2) (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－アセトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(61. 7mg)のTHF(3. 0ml)溶液に0. 1規定水酸化ナトリウム水溶液(3. 0ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水(50ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－ヒドロキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(43mg)を得た。

実施例 30

[0332] (E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－

2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0333] [化85]

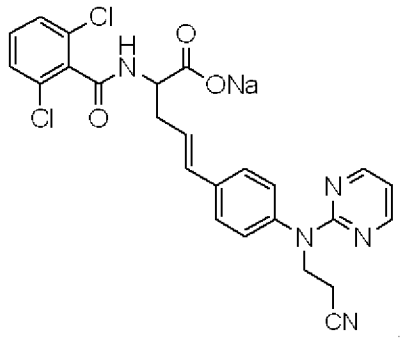


[0334] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(73mg)を、実施例1と同様にして3－(N－(4－ヨードフェニル)－N－(ピリミジン－2－イル)アミノ)プロパンニトリル(94mg)と反応させ、(E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル(100mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→1／2→1／5)を用いた。

実施例 31

[0335] (E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0336] [化86]



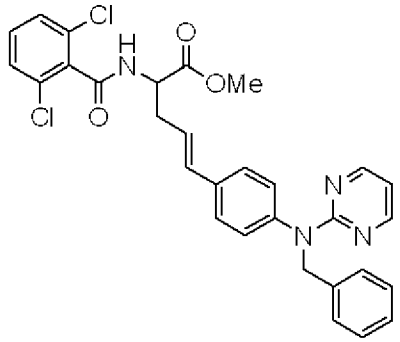
[0337] (E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル(90mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミ

ジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(68mg)を得た。

実施例 32

[0338] (E)－5－[4－(ベンジル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0339] [化87]

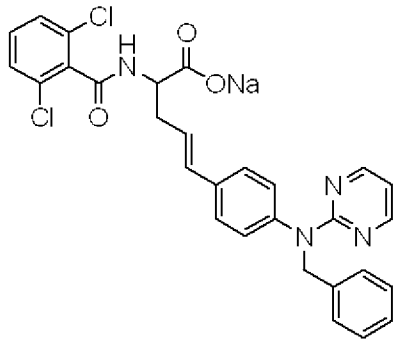


[0340] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(59. 3mg)を、実施例1と同様にしてN－ベンジル－N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(67. 0mg)と反応させ、(E)－5－[4－(ベンジル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル(58. 7mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:クロロホルム／シクロヘキサン＝2／1→クロロホルム)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル　展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 33

[0341] (E)－5－[4－(ベンジル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0342] [化88]

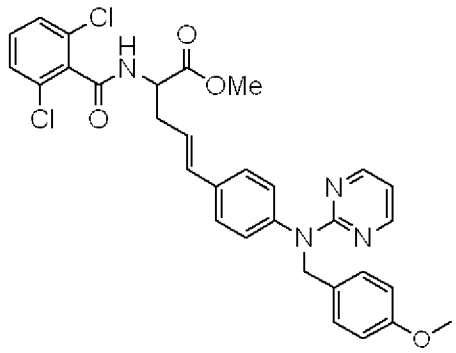


[0343] (E)－5－[4－(ベンジル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 メチルエステル(58. 7mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－5－[4－(ベンジル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(33. 5mg)を得た。

実施例 34

[0344] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0345] [化89]



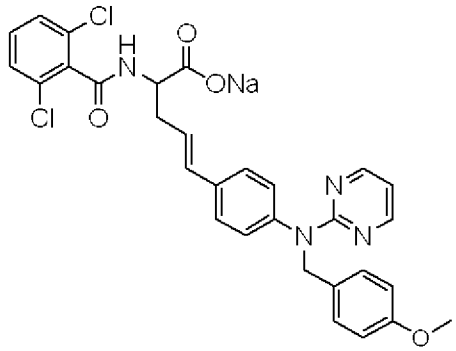
[0346] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(83. 3mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－メトキシベンジル)－N－(4－ブロモフェニル)ピリミジン－2－アミン(102. 4mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(102. 4mg)を得た。ただし精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝3／1→1／3)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／5)を

用いた。

実施例 35

[0347] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0348] [化90]

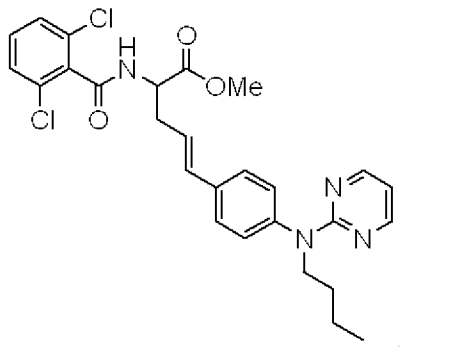


[0349] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(102. 4mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ベンジル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(76. 4mg)を得た。

実施例 36

[0350] (E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0351] [化91]



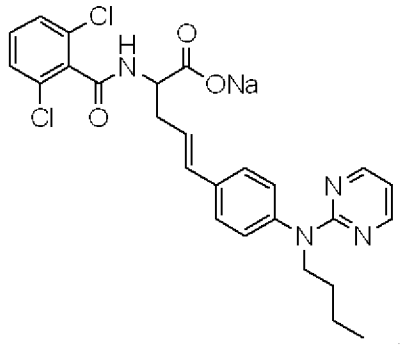
[0352] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(90. 4mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ブロモフェニル)－N－ブチルピリミジン－2－アミ

ン(92. 0mg)と反応させ、(E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル(78. 8mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:クロロホルム／シクロヘキサン＝2／1→クロロホルム)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル　展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 37

[0353] (E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0354] [化92]

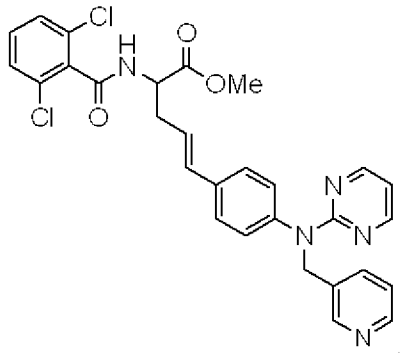


[0355] (E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　メチルエステル(78. 8mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(42. 0mg)を得た。

実施例 38

[0356] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0357] [化93]

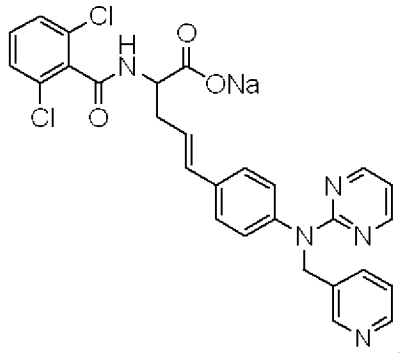


[0358] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(1060. 0mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ブロモフェニル)－N－((ピリジン－3－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(120. 0mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(147. 8mg)を得た。ただし精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:クロロホルム→クロロホルム／酢酸エチル＝1／1)および、薄層クロマトグラフィー(クロロホルム／酢酸エチル＝1／1)を用いた。

実施例 39

[0359] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0360] [化94]

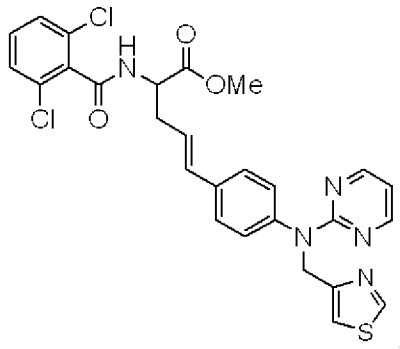


[0361] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(147. 8mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(114. 4mg)を得た。

実施例 40

[0362] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－チアゾール－4－イルメチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0363] [化95]

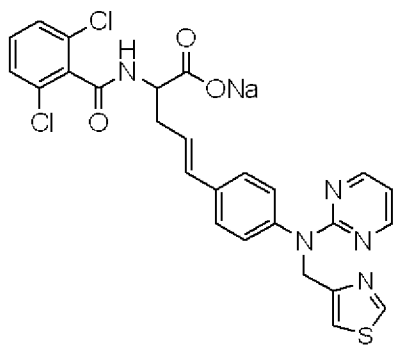


[0364] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(78. 0mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ブロモフェニル)－N－((チアゾール－4－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(90. 0mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－チアゾール－4－イルメチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(87. 7mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:クロロホルム→クロロホルム／酢酸エチル＝3／1)および、薄層クロマトグラフィー(シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／2)を用いた。

実施例 41

[0365] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－チアゾール－4－イルメチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0366] [化96]

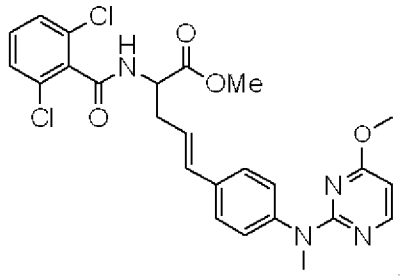


[0367] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－チアゾール－4－イルメチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(87．7mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－チアゾール－4－イルメチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(63．6mg)を得た。

実施例 42

[0368] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0369] [化97]

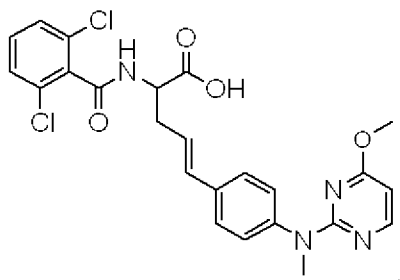


[0370] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(43mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－N－メチルピリミジン－2－アミン(51mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(32mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 43

[0371] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0372] [化98]

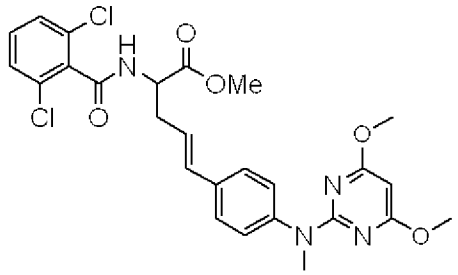


[0373] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(31mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4－メトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(29mg)を得た。

実施例 44

[0374] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4, 6－ジメトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0375] [化99]

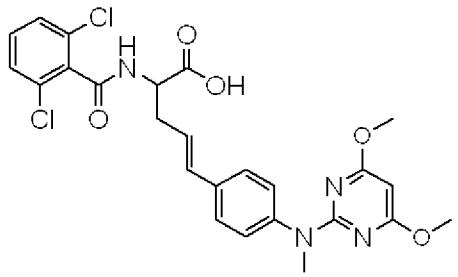


[0376] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(80mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－4, 6－ジメトキシ－N－メチルピリミジン－2－アミン(118mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4, 6－ジメトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(92mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 45

[0377] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4, 6－ジメトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0378] [化100]

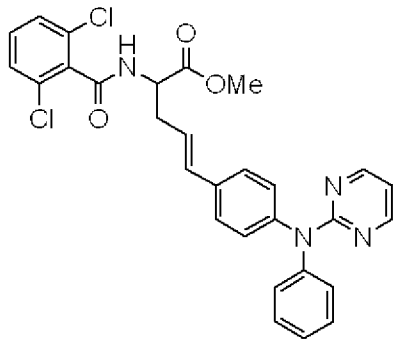


[0379] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4, 6－ジメトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(91mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((4, 6－ジメトキシ－ピリミジン－2－イル)－メチル－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(76mg)を得た。

実施例 46

[0380] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(フェニル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0381] [化101]

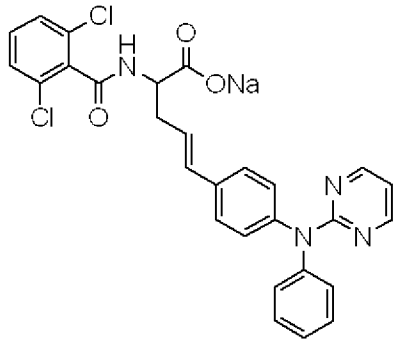


[0382] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(52. 4mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ブロモフェニル)－N－フェニルピリミジン－2－アミン(56. 6mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(フェニル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(40. 0mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:クロロホルム／シクロヘキサン＝1／1→クロロホルム)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／2)を用いた。

実施例 47

[0383] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(フェニル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0384] [化102]

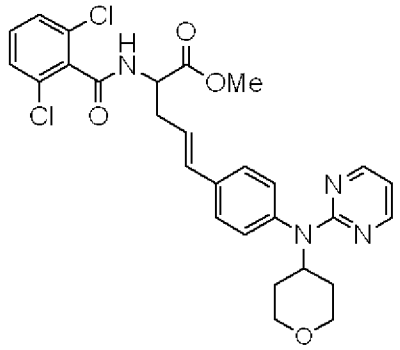


[0385] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(フェニル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(40. 0mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(フェニル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(25. 3mg)を得た。

実施例 48

[0386] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロ－ピラン－4－イル)－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0387] [化103]



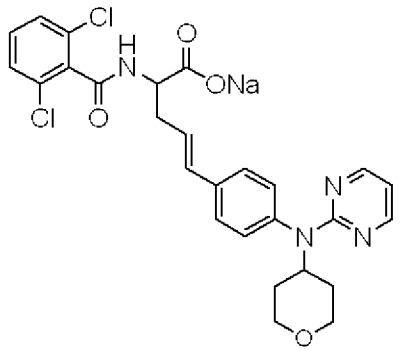
[0388] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(164. 0mg)を、実施例1と同様にしてトリフルオロメタンスルホン酸4－[ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロピラン－4－イル)アミノ]フェニルエステル(220. 0mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロ－ピラン－4－イル)－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(178. 5mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:クロロホルム／シクロヘキサン＝1／2→クロロホルム)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲ

ル　展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／1)を用いた。

実施例 49

[0389] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロ－ピラン－4－イル)－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0390] [化104]

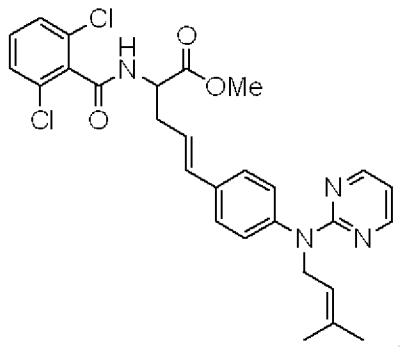


[0391] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロ－ピラン－4－イル)－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(178．5mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イル－(テトラヒドロ－ピラン－4－イル)－アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(103mg)を得た。

実施例 50

[0392] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((3－メチル－2－ブテニル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0393] [化105]



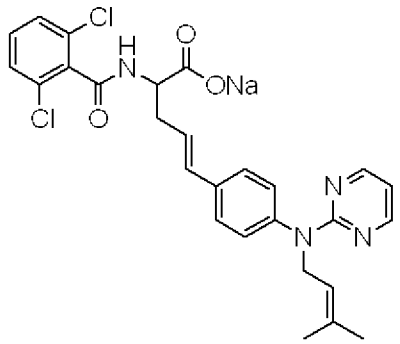
[0394] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(145mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－(3－メチル－2－ブテニル)

ピリミジン－2－アミン(175mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((3－メチル－2－ブテニル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(133mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)を用いた。

実施例 51

[0395] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((3－メチル－2－ブテニル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0396] [化106]

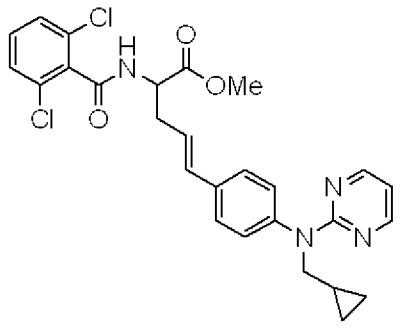


[0397] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((3－メチル－2－ブテニル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(133mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－((3－メチル－2－ブテニル)－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(95mg)を得た。

実施例 52

[0398] (E)－5－[4－(シクロプロピルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0399] [化107]

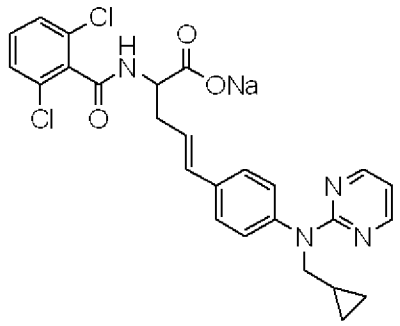


[0400] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(139mg)を、実施例1と同様にしてN－(シクロプロピルメチル)－N－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(162mg)と反応させ、(E)－5－[4－(シクロプロピルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(167mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)を用いた。

実施例 53

[0401] (E)－5－[4－(シクロプロピルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0402] [化108]

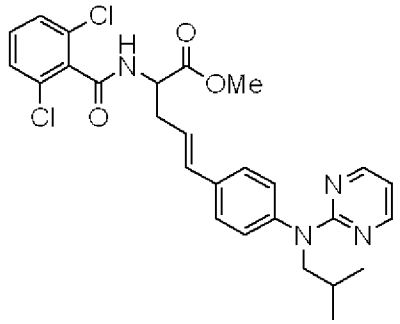


[0403] (E)－5－[4－(シクロプロピルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(153mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－5－[4－(シクロプロピルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(101mg)を得た。

実施例 54

[0404] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソブチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0405] [化109]

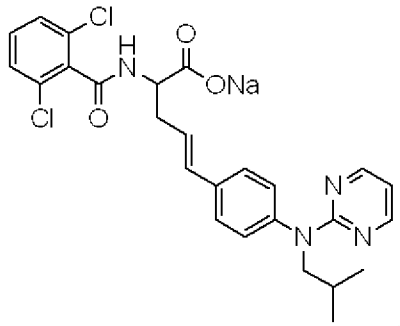


[0406] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(143mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－イソブチルピリミジン－2－アミン(167mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソブチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(159mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)を用いた。

実施例 55

[0407] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソブチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩

[0408] [化110]



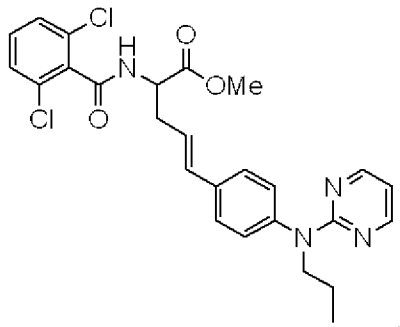
[0409] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソブチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(157mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソブチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(128mg)を得た。

実施例 56

[0410] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(プロピル－ピリミジン－2－イル

アミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0411] [化111]

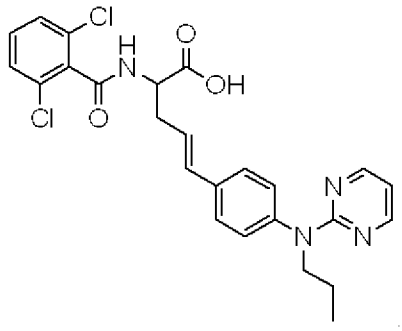


[0412] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(171mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－プロピルピリミジン－2－アミン(192mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(プロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(209mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝4／1→3／1)を用いた。

実施例 57

[0413] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(プロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0414] [化112]

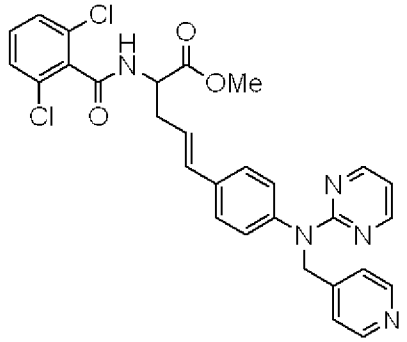


[0415] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(プロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(127mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(プロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(95mg)を得た。

実施例 58

[0416] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－4－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0417] [化113]

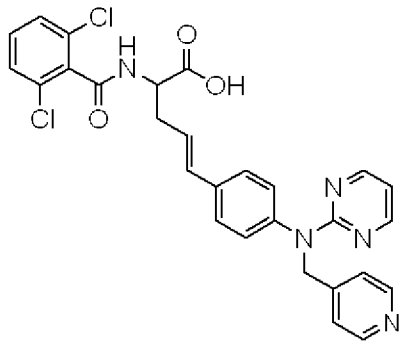


[0418] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(72mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－((ピリジン－4－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(93mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－4－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(99mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／2→1／3)を用いた。

実施例 59

[0419] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－4－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0420] [化114]



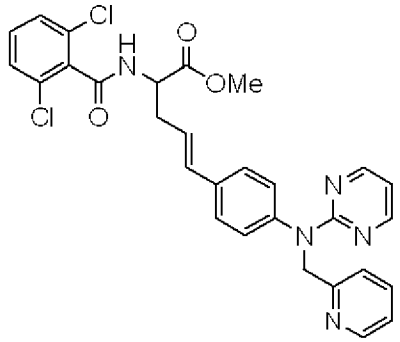
[0421] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－4－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(99mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4

－(ピリジン－4－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(48mg)を得た。

実施例 60

[0422] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－2－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0423] [化115]

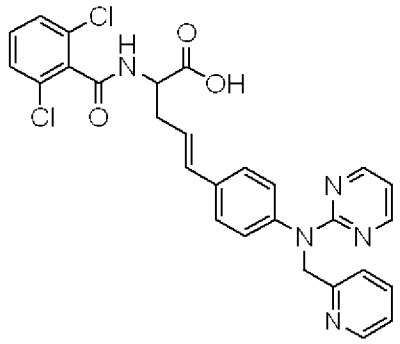


[0424] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(124mg)を、実施例1と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)－N－((ピリジン－2－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン(159mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－2－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(208mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／1→1／2)を用いた。

実施例 61

[0425] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－2－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0426] [化116]

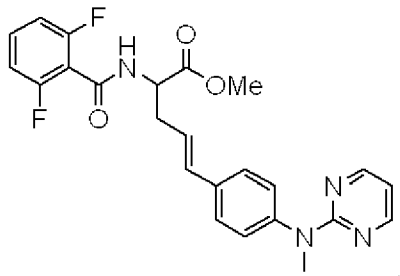


[0427] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－2－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(208mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－2－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(123mg)を得た。

実施例 62

[0428] (E)－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸メチルエステル

[0429] [化117]



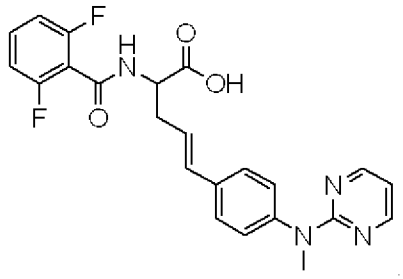
[0430] アルゴン雰囲気下、2－アミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(31．7mg)のジクロロメタン(2ml)溶液に、トリエチルアミン(0．028ml)および2, 6－ジフルオロベンゾイルクロリド(0．015ml)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:シクロヘキサン／酢酸エチル＝3／2)で精製し、(E)－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2

－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(42mg)を得た。

実施例 63

[0431] (E)－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0432] [化118]

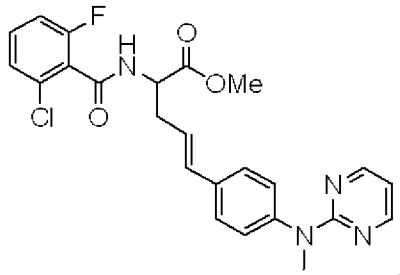


[0433] (E)－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(42mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(29mg)を得た。

実施例 64

[0434] (E)－2－(2－クロロ－6－フルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0435] [化119]



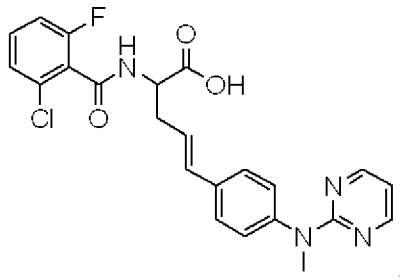
[0436] アルゴン雰囲気下、2－アミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(51mg)および、2－クロロ－6－フルオロ安息香酸のジクロロメタン(1．5ml)溶液に、EDC塩酸塩(39mg)およびHOBT(3mg)を加え、室温で28時間撹拌した。反応液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル　展開溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／2)で精製し、(E)－2－(2－クロロ－6－フルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(39mg)を得た。

実施例 65

[0437] (E)－2－(2－クロロ－6－フルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0438] [化120]

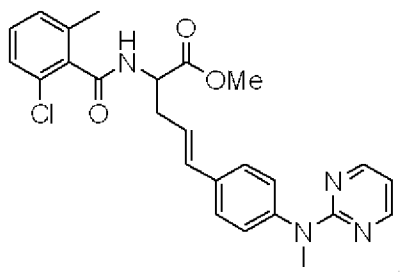


[0439] (E)－2－(2－クロロ－6－フルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(39mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2－クロロ－6－フルオロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(34mg)を得た。

実施例 66

[0440] (E)－2－(2－クロロ－6－メチルベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0441] [化121]



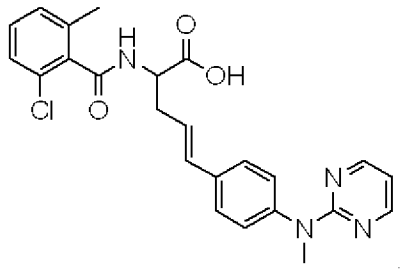
[0442] アルゴン雰囲気下、2－クロロ－6－メチル安息香酸(29mg)のジクロロメタン溶液(

1．0ml)に二塩化オギザリル(0．022ml)およびDMF(0．002ml)を加え、室温で1時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタン(1．0ml)に溶解した。2－アミノ－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(50mg)および、トリエチルアミン(0．05ml)を加え、室温で2．5時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:ヘキサン／酢酸エチル＝1／1)で精製し、(E)－2－(2－クロロ－6－メチルベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(63mg)を得た。

実施例 67

[0443] (E)－2－(2－クロロ－6－メチルベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0444] [化122]

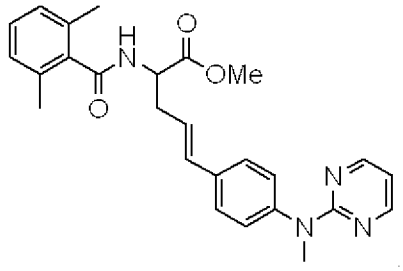


[0445] (E)－2－(2－クロロ－6－メチルベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル(63mg)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－2－(2－クロロ－6－メチルベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(57mg)を得た。

実施例 68

[0446] (E)－2－(2，6－ジメチルベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0447] [化123]

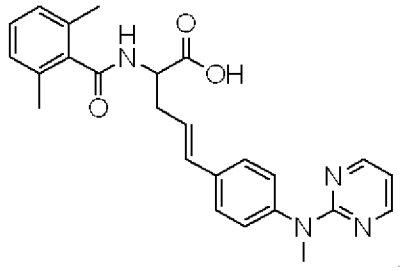


[0448] アルゴン雰囲気下、2，6－ジメチル安息香酸（24mg）のジクロロメタン溶液（1．0ml）に二塩化オギザリル（0．025ml）およびDMF（0．002ml）を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタン（1．0ml）に溶解した。この溶液に、2－アミノ－5－［4－（メチル－ピリミジン－2－イルアミノ）フェニル］ペント－4－エン酸　メチルエステル（50mg）および、トリエチルアミン（0．05ml）を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に1規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル　展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝3／2）で精製し、（E）－2－（2，6－ジメチルベンズアミド）－5－［4－（メチル－ピリミジン－2－イルアミノ）フェニル］ペント－4－エン酸　メチルエステル（62mg）を得た。

実施例 69

[0449] （E）－2－（2，6－ジメチルベンズアミド）－5－［4－（メチル－ピリミジン－2－イルアミノ）フェニル］ペント－4－エン酸

[0450] ［化124］

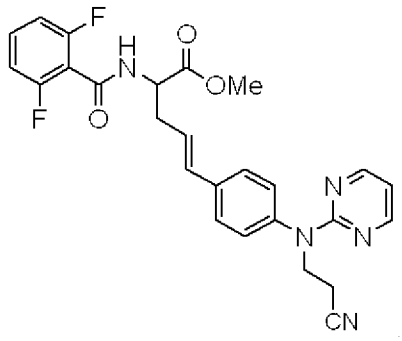


[0451] （E）－2－（2，6－ジメチルベンズアミド）－5－［4－（メチル－ピリミジン－2－イルアミノ）フェニル］ペント－4－エン酸　メチルエステル（62mg）を、実施例2と同様にして加水分解し、（E）－2－（2，6－ジメチルベンズアミド）－5－［4－（メチル－ピリミジン－2－イルアミノ）フェニル］ペント－4－エン酸（47mg）を得た。

実施例 70

[0452] (E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0453] [化125]

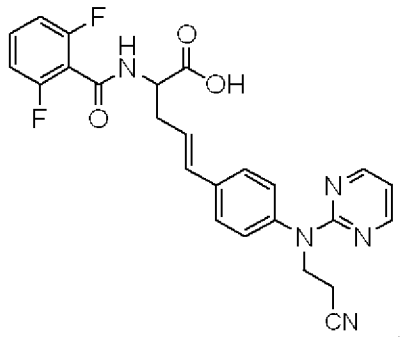


[0454] 2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(17mg)を、実施例1と同様にして3－(N－(4－ヨードフェニル)－N－(ピリミジン－2－イル)アミノ)プロパンニトリル(24mg)と反応させ、((E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 メチルエステル(18mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:ヘキサン／酢酸エチル＝2／1)を用いた。

実施例 71

[0455] (E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－ペント－4－エン酸

[0456] [化126]



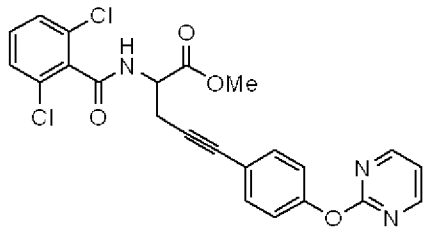
[0457] (E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 メチルエステル(18mg

)を、実施例2と同様にして加水分解し、(E)－5－[4－((2－シアノ－エチル)－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジフルオロベンズアミド)－ペント－4－エン酸(10mg)を得た。

実施例 72

[0458] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－イン酸 メチルエステル

[0459] [化127]

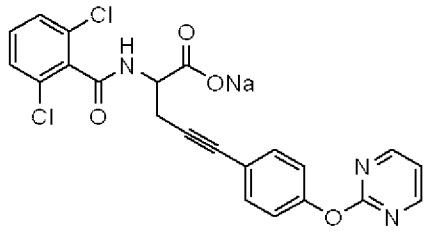


[0460] アルゴン雰囲気下、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－イン酸 メチルエステル(74mg)、2－(4－ヨードフェノキシ)ピリミジン(81mg)のTHF／ジイソプロピルアミン(3／1)混合溶液(5ml)に、ヨウ化銅(2. 8mg)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5. 2mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。不溶物を濾過し、濾液を水および飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→シクロヘキサン／クロロホルム＝1／3)により精製し、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－イン酸 メチルエステル(100mg)を得た。

実施例 73

[0461] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－イン酸 ナトリウム塩

[0462] [化128]

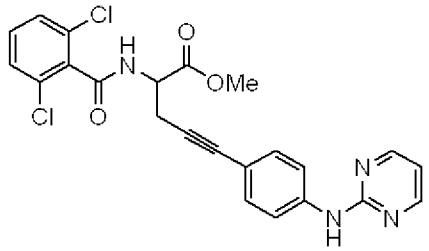


[0463] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－イン酸 メチルエステル(100mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルオキシ)フェニル]ペント－4－イン酸 ナトリウム塩(85mg)を得た。

実施例 74

[0464] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－イン酸 メチルエステル

[0465] [化129]

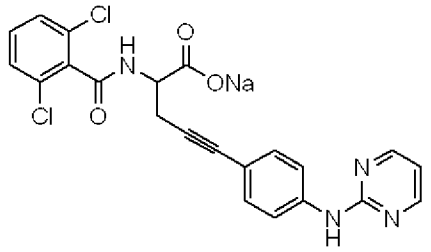


[0466] 2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－イン酸 メチルエステル(50. 0mg)を、実施例72と同様にしてN－(4－ヨードフェニル)ピリミジン－2－アミン(49. 5mg)と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－イン酸 メチルエステル(80. 0mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:クロロホルム／シクロヘキサン＝3／1→クロロホルム／酢酸エチル＝5／1)および、薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:クロロホルム／酢酸エチル＝3／1)を用いた。

実施例 75

[0467] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－イン酸 ナトリウム塩

[0468] [化130]

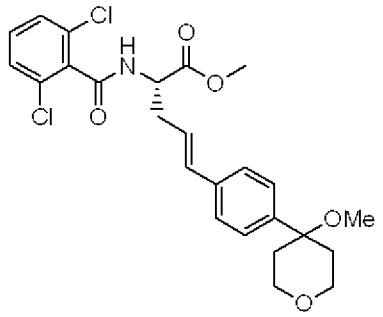


[0469] (E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－イン酸 メチルエステル(80. 0mg)を、実施例8と同様にして加水分解し、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－イン酸 ナトリウム塩(62. 3mg)を得た。

実施例 76

[0470] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル

[0471] [化131]



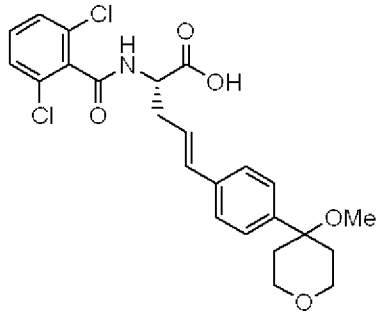
[0472] アルゴン雰囲気下、(S)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル(7. 60g)、テトラヒドロ－4－(4－ヨードフェニル)－4－メトキシ－2H－ピラン(8. 00g)および炭酸カリウム(5. 21g)のDMF(90ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(295mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(384mg)を加え、80℃で2時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→1／4)で精製した。得られた粗精製物を、さらにカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1)で精製し、(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシ

テトラヒドロピラン－4－イル）－フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル（9．80g）を得た。

実施例 77

[0473] （S，E）－2－（2，6－ジクロロベンズアミド）－5－[4－（4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル）－フェニル]ペント－4－エン酸

[0474] [化132]

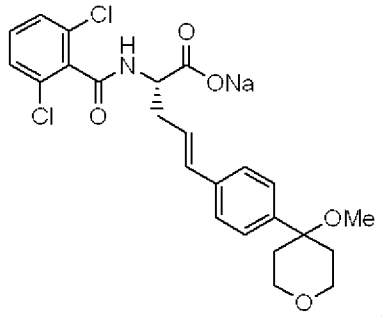


[0475] （S，E）－2－（2，6－ジクロロベンズアミド）－5－[4－（4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル）－フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル（9．80g）を、THF（250ml）および水（125ml）の混合溶媒に溶かし、0℃に冷却した。この溶液に水酸化バリウム8水和物（3．14g）を加え、0℃で8時間撹拌した。この反応液を濃縮してTHFを除き、水（150ml）を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル　溶出液：クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製した。得られた粗精製物を、さらにカラムクロマトグラフィー（シリカゲル　溶出液：シクロヘキサン／酢酸エチル＝1／1→酢酸エチル）で精製し、（S，E）－2－（2，6－ジクロロベンズアミド）－5－[4－（4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル）－フェニル]ペント－4－エン酸（6．15g）を得た。

実施例 78

[0476] （S，E）－2－（2，6－ジクロロベンズアミド）－5－[4－（4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル）－フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0477] [化133]

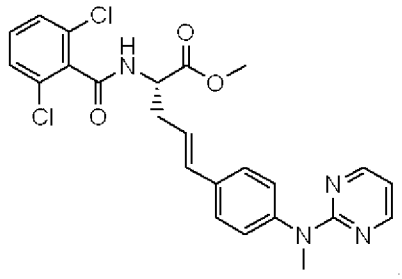


[0478] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸(4．24g)にTHF(8．86ml)および1規定水酸化ナトリウム水溶液(8．86ml)を加え、室温で5分間撹拌した。この反応液を濃縮、乾燥して、(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(4－メトキシテトラヒドロピラン－4－イル)－フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(4．30g)を得た。

実施例 79

[0479] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0480] [化134]



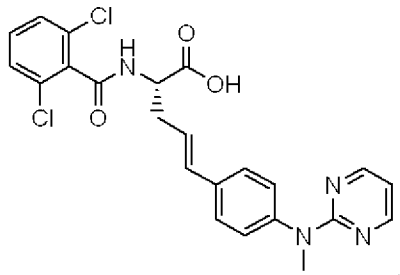
[0481] アルゴン雰囲気下、(S)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(1．20g)、N－(4－ヨードフェニル)－N－メチルピリミジン－2－アミン(1．24g)および炭酸カリウム(824mg)のDMF(20ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(93．2mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(121．2mg)を加え、80℃で3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝1／1→クロロホルム)により精製した。得られた粗精

製物を、再度カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1→2／1)により精製し、(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(1．28g)を得た。

実施例 80

[0482] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0483] [化135]

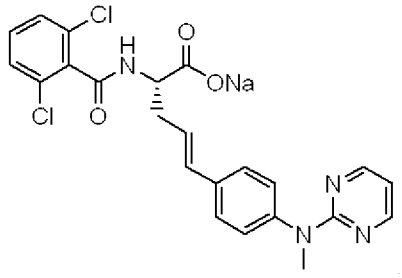


[0484] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(1．28g)のTHF(45ml)溶液を0℃に冷却した。この溶液に0．1規定水酸化リチウム水溶液(40ml)を加え、0℃で40分間撹拌した。反応液に水(50ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(1．01g)を得た。

実施例 81

[0485] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

[0486] [化136]

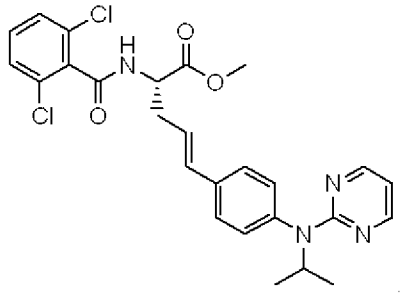


[0487] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(10．60g)のメタノール(200ml)溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(22．5ml)を加え、室温で5分間撹拌した。この反応液を濃縮、乾燥して、(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩(11．08g)を得た。IR(KBr)cm^{-1}:3385, 1584, 1552, 1486, 1431, 1397, 1315, 1195, 1112, 968, 799.

実施例 82

[0488] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル

[0489] [化137]



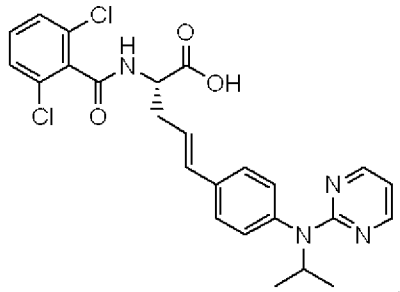
[0490] アルゴン雰囲気下、(S)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸　メチルエステル(514．4mg)、N－(4－ヨードフェニル)－N－イソプロピルピリミジン－2－アミン(577．4mg)および炭酸カリウム(352．9mg)のDMF(6ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(19．9mg)およびトリス(2－メチルフェニル)ホスフィン(25．9mg)を加え、80℃で7時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカ

ゲル　溶出液:シクロヘキサン／クロロホルム＝2／1→1／1→1／3)により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー(シリカゲル　溶出液:シクロヘキサン／酢酸エチル＝6／1→4／1→2／1)により精製し、(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(553. 6mg)を得た。

実施例 83

[0491] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸

[0492] [化138]

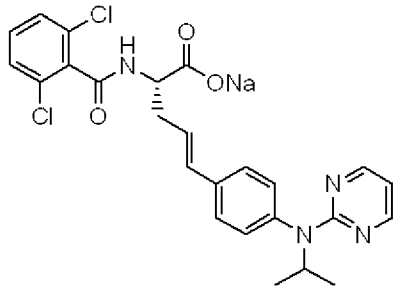


[0493] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　メチルエステル(526. 2g)のTHF(15ml)溶液を0℃に冷却した。この溶液に0. 1規定水酸化リチウム水溶液(15. 4ml)を加え、0℃で40分間撹拌した。反応液に水(20ml)を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(420. 7mg)を得た。

実施例 84

[0494] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸　ナトリウム塩

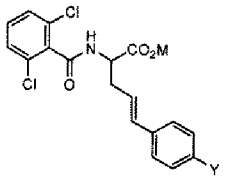
[0495] [化139]

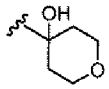
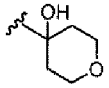
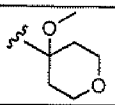
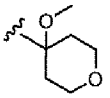
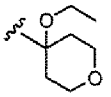
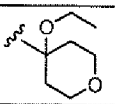
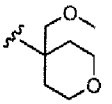
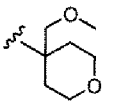
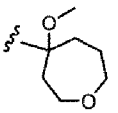
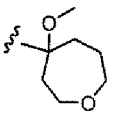


[0496] (S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸(390. 4mg)のメタノール(15ml)懸濁液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液(0. 782ml)を加え、室温で5分間撹拌した。この反応液を濃縮、乾燥して、(S, E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(イソプロピル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 ナトリウム塩(388. 8mg)を得た。IR(KBr)cm^{-1}:3386, 2974, 1585, 1549, 1509, 1455, 1292, 1122, 968, 798, 780.

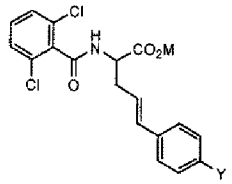
[0497] 実施例1から84の化合物について、スペクトルデータを表8～16に示す。

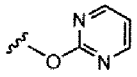
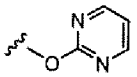
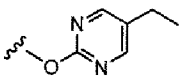
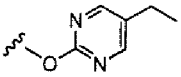
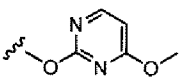
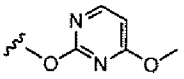
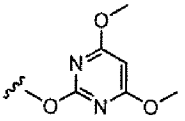
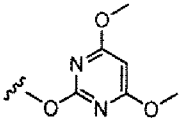
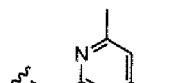
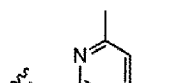
[0498] [表8]



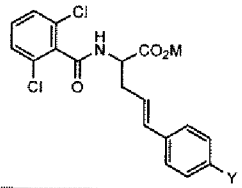
実施例番号	Y	M	ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
1		Me	478 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 1.62-1.67 (2H, m), 2.11-2.19 (2H, m), 2.79-2.97 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.84-3.95 (4H, m), 5.01-5.05 (1H, m), 6.13-6.17 (1H, m), 6.50 -6.54 (2H, m), 7.24-7.34 (5H, m), 7.42 (2H, d, J=8.1Hz)
2		H	462 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 1.66 (4H, m), 2.82 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.86 (4H, m), 4.95 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.56 (1H, m), 7.24-7.40 (7H, m)
3		Me	492 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 1.92 (4H, br), 2.77-2.84 (1H, m), 2.94-2.96 (4H, brm), 3.73-3.80 (7H, brm), 5.03 (1H, dd, J=12.9, 5.6Hz), 6.12-6.20 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=15.6Hz), 6.73-6.75 (1H, br), 7.22-7.45 (7H, m)
4		H	476 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 1.87-1.90 (4H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.66-3.68 (4H, m), 4.55-4.58 (1H, brm), 6.30 (1H, td, J=15.9, 7.1Hz), 6.50 (1H, d, J=15.9Hz), 7.31-7.50 (7H, m), 9.10 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)
5		Me	506 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 1.14 (3H, t, J=7.1Hz), 1.92-2.04 (4H, m), 2.80-2.98 (2H, m), 3.05-3.11 (2H, dd, J=14.2, 7.1Hz), 3.81 (3H, s), 3.74-3.92 (4H, m), 5.02-5.06 (1H, m), 6.13-6.17 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=7.6Hz), 6.52 (1H, d, J=15.9Hz), 7.25-7.34 (7H, m)
6		H	490 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 1.13 (3H, t, J=6.8Hz), 1.95 (4H, m), 2.87 (1H, m), 3.04 (1H, m), 3.07 (2H, q, J=7.1Hz), 3.89 (4H, m), 5.03 (1H, m), 6.22 (1H, m), 6.57 (2H, m), 7.23-7.32 (7H, m)
7		Me	506 $(M+H)^+$	
8		Na	490 $(M-Na)^-$	dmso-d6, δ 1.80-1.86 (2H, m), 1.97-2.01 (2H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.75-2.79 (1H, m), 3.11 (3H, s), 3.29-3.34 (4H, m), 3.64-3.67 (2H, m), 4.01 (1H, brd, J=5.9Hz), 6.19-6.27 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=16.1Hz), 7.24-7.47 (7H, m), 7.69 (1H, d, J=6.1Hz)
9		Me	506 $(M+H)^+$	
10		Na	490 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 1.85-1.94 (2H, m), 2.03-2.51 (4H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.52-3.72 (4H, m), 3.99 (1H, dd, J=11.0, 5.4Hz), 6.21-6.28 (1H, m), 6.37 (1H, d, J=15.9Hz), 7.28 (4H, s), 7.34-7.43 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=7.1Hz), 7.67 (1H, d, J=5.6Hz)

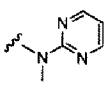
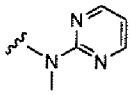
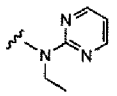
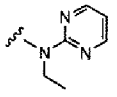
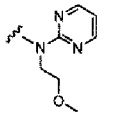
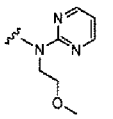
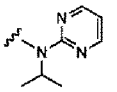
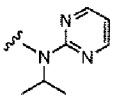
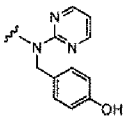
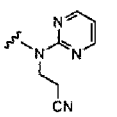
[0499] [表9]



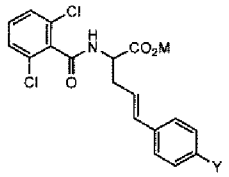
実施例番号	Y	M	ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
11		Me	472 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.71-2.78 (1H, m), 2.86-2.92 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.93-4.98 (1H, m), 5.99-6.07 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=15.9Hz), 6.52 (1H, br), 6.95 (1H, t, J=4.9Hz), 7.05 (2H, d, J=8.5Hz), 7.08-7.25 (3H, m), 7.30 (2H, d, J=8.5Hz), 8.47 (2H, d, J=4.9Hz)
12		H	456 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 2.57-2.64 (1H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 4.57-4.62 (1H, m), 6.24-6.31 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=15.9Hz), 7.14 (2H, d, J=8.5Hz), 7.25 (1H, t, J=4.9Hz), 7.35-7.49 (5H, m), 8.63 (2H, d, J=4.9Hz), 9.14 (1H, d, J=8.1Hz), 12.78 (1H, brs)
13		Me	500 $(M+H)^+$	
14		Na	484 $(M-Na)^-$	$CDCl_3$, δ 1.25 (3H, t, J=7.6Hz), 2.62 (2H, dd, J=7.6, 4.2Hz), 2.86 (1H, m), 2.92 (1H, m), 4.96 (1H, m), 6.10 (1H, dt, J=15.9, 7.6Hz), 6.47 (1H, d, J=15.9Hz), 6.62 (1H, d, J=7.3Hz), 7.02 (2H, d, J=8.6Hz), 7.30 (5H, m), 8.42 (2H, s)
15		Me	502 $(M+H)^+$	
16		H	486 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.83 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.04 (1H, dd, J = 5.4 and 13.0 Hz), 6.10 (1H, m), 6.45–6.55 (2H, m), 7.07–7.48 (7H, m), 8.17 (1H, d, J = 5.6 Hz)
17		Me	532 $(M+H)^+$	
18		H	516 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.80 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.81 (6H, s), 5.03 (1H, m), 5.97 (1H, m), 6.42–6.46 (2H, m), 6.84 (2H, d, J = 12.0 Hz), 7.24–7.38 (5H, m)
19		Me	502 $(M+H)^+$	
20		H	484 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.40 (6H, s), 2.84 (1H, m), 2.97 (1H, m), 5.05 (1H, m), 6.09 (1H, m), 6.46–6.55 (2H, m), 6.76 (2H, s), 7.07–7.35 (5H, m)

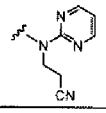
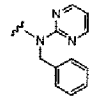
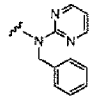
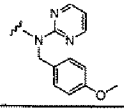
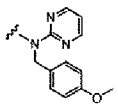
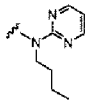
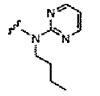
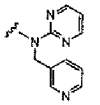
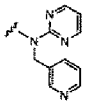
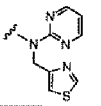
[0500] [表10]



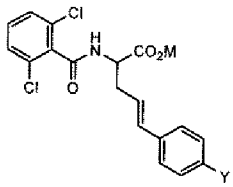
実施例番号	Y	M	ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
21		Me	485 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.78-2.85 (1H, m), 2.91-2.98 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.99-5.04 (1H, m), 6.04-6.12 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=7.8Hz), 6.50 (1H, d, J=15.9Hz), 6.55 (1H, t, J=4.6Hz), 7.22-7.35 (7H, m), 8.31 (2H, d, J=4.6Hz)
22		H	469 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 2.57-2.64 (1H, m), 2.69-2.73 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J=13.4, 8.3Hz), 6.27 (1H, td, J=16.1, 7.3Hz), 6.51 (1H, d, J=16.1Hz), 6.72 (1H, t, J=4.9Hz), 7.27 (2H, d, J=8.3Hz), 7.35 (2H, d, J=8.5Hz), 7.39-7.49 (3H, m), 8.34-8.36 (2H, m), 9.14 (1H, d, J=8.3Hz), 12.76 (1H, s)
23		Me	499 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 1.23 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.81-3.00(2H, m), 3.82 (3H, s), 4.01(2H, q, J = 6.8 Hz), 5.04(1H, dt, J = 5.1, 7.8 Hz), 6.11(1H, dt, J = 7.8, 15.4 Hz), 6.45(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.53(1H, t, J = 4.9 Hz), 6.45(1H, d, J = 15.4 Hz), 7.19-7.38(7H, m), 8.31(2H, d, J = 4.9 Hz).
24		H	483 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 1.12(3H, t, J = 6.8 Hz), 2.57-2.75(2H, m), 3.95(2H, q, J = 6.8 Hz), 4.58(1H, dt, J = 5.1, 8.3 Hz), 6.28(1H, dt, J = 7.1, 15.6 Hz), 6.52(1H, d, J = 15.6 Hz), 6.68(1H, t, J = 4.9 Hz), 7.19-7.49(7H, m), 8.32(2H, d, J = 4.9 Hz), 9.13(1H, d, J = 8.3 Hz).
25		Me	529 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.81-3.00(2H, m), 3.32 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.82 (3H, s), 4.15(2H, t, J = 5.9 Hz), 5.04(1H, dt, J = 5.1, 7.8 Hz), 6.11(1H, dt, J = 7.3, 15.4 Hz), 6.45(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.53(1H, d, J = 15.4 Hz), 6.55(1H, t, J = 4.9 Hz), 7.24-7.37(7H, m), 8.31(2H, d, J = 4.9 Hz).
26		Na	513 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 2.60-2.82(2H, m), 3.19(3H, s), 3.51(2H, t, J = 6.1 Hz), 4.01-4.06(3H, m), 6.23(1H, dt, J = 7.1, 15.6 Hz), 6.38(1H, d, J = 15.6 Hz), 6.69(1H, t, J = 4.9 Hz), 7.18-7.46(7H, m), 7.70-7.72(1H, m), 8.32(2H, d, J = 4.9 Hz)
27		Me	513 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 1.15 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.82-3.01(2H, m), 3.83 (3H, s), 5.05(1H, dt, J = 5.1, 7.6 Hz), 5.15(1H, dq, J = 6.6, 6.8 Hz), 6.14(1H, dt, J = 7.6, 15.9 Hz), 6.47(1H, d, J = 7.6 Hz), 6.48(1H, t, J = 4.9 Hz), 6.55(1H, d, J = 15.9 Hz), 7.06-7.40(7H, m), 8.28(2H, d, J = 4.9 Hz).
28		H	497 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 1.06 (3H, s), 1.08 (3H, s), 2.59-2.66 (1H, m), 2.70-2.76 (1H, m), 4.60 (1H, td, J=8.3, 5.1Hz), 5.06 (1H, td, J=13.4, 6.6Hz), 6.31 (1H, td, J=14.9, 7.1Hz), 6.54 (1H, d, J=15.9Hz), 6.62 (1H, t, J=4.9Hz), 7.05 (2H, d, J=8.3Hz), 7.38-7.43 (3H, m), 7.48 (2H, d, J=8.5Hz), 8.34-8.36 (2H, m), 9.15 (1H, d, J=8.3Hz), 12.77 (1H, s)
29		H	561 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.62 (2H, m), 4.74 (1H, dd, J=7.6, 4.6Hz), 5.01 (1H, brs), 5.08 (1H, dd, J=25.9, 15.4Hz), 5.84 (1H, dt, J=15.9, 8.1Hz), 6.16 (1H, d, J=15.9Hz), 6.35 (1H, d, J=7.3Hz), 6.66 (3H, m), 6.98 (1H, brs), 7.05 (4H, m), 7.25 (5H, m), 8.41 (2H, d, J=4.9Hz)
30		Me	524 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.81(2H, t, J = 6.8 Hz), 2.81-3.02 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.25 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.04(1H, dt, J = 5.4, 7.8 Hz), 6.14(1H, dt, J = 7.6, 15.6 Hz), 6.48(1H, d, J = 7.8 Hz), 6.53(1H, d, J = 15.6 Hz), 6.65(1H, t, J = 4.9 Hz), 7.22-7.41(7H, m), 8.34(2H, d, J = 4.9 Hz).

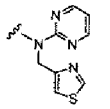
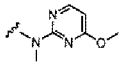
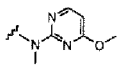
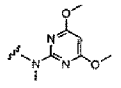
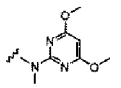
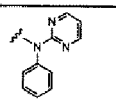
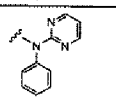
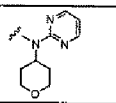
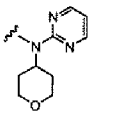
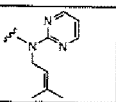
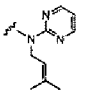
[0501] [表11]



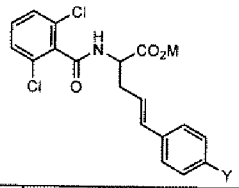
実施例番号	Y	M	ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
31		Na	508 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 2.60-2.82(2H, m), 2.83(2H, t, J = 6.8 Hz), 4.00-4.06(1H, m), 4.17(2H, t, J = 6.8 Hz), 6.25(1H, dt, J = 7.1, 15.6 Hz), 6.40(1H, d, J = 15.6 Hz), 6.76(1H, t, J = 4.9 Hz), 7.21-7.46(7H, m), 7.66-7.73(1H, m), 8.37(2H, d, J = 4.9 Hz)
32		Me	561 $(M+H)^+$	
33		Na	545 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 2.73 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J=6.6, 4.9Hz), 5.22 (2H, brs), 6.31 (1H, dt, J=15.6, 7.1Hz), 6.49 (1H, d, J=15.6Hz), 6.69 (1H, t, J=4.9Hz), 7.09 (2H, d, J=8.5Hz), 7.19 (6H, m), 7.34 (5H, m), 8.30 (2H, d, J=4.9Hz)
34		Me	591 $(M+H)^+$	
35		Na	575 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 2.73 (1H, m), 2.90 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.60 (1H, m), 5.14 (2H, brs), 6.32 (1H, dt, J=15.9, 7.3Hz), 6.49 (1H, d, J=15.9Hz), 6.67 (1H, t, J=4.9Hz), 6.77 (2H, d, J=8.8Hz), 7.04 (2H, d, J=8.3Hz), 7.12 (2H, d, J=8.8Hz), 7.35 (5H, m), 8.29 (2H, d, J=4.9Hz)
36		Me	527 $(M+H)^+$	
37		Na	511 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 0.91 (3H, t, J=7.3Hz), 1.31 (2H, m), 1.58 (2H, td, J=7.3, 4.9Hz), 2.75 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.94 (2H, t, J=7.3Hz), 4.60 (1H, dd, J=7.6, 4.9Hz), 6.35 (1H, dt, J=15.6, 7.3Hz), 6.54 (1H, d, J=15.6Hz), 6.62 (1H, t, J=4.9Hz), 7.14 (2H, d, J=8.6Hz), 7.37 (5H, m), 8.25 (1H, d, J=4.9Hz)
38		Me	562 $(M+H)^+$	
39		Na	546 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 2.73 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.58 (1H, dd, J=6.6, 4.9Hz), 5.27 (2H, s), 6.31 (1H, dt, J=15.6, 7.3Hz), 6.50 (1H, d, J=15.6Hz), 6.73 (1H, t, J=4.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.3Hz), 7.35 (6H, m), 7.73 (1H, d,J=7.8Hz), 8.31 (2H, d, J=4.9Hz), 8.36 (1H, d, J=4.4Hz), 8.50 (1H, brs)
40		Me	568 $(M+H)^+$	

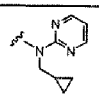
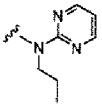
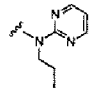
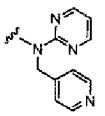
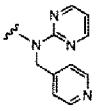
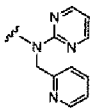
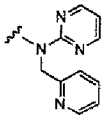
[0502] [表12]



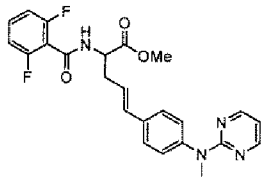
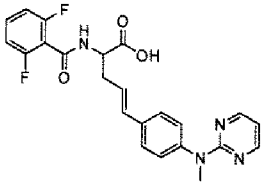
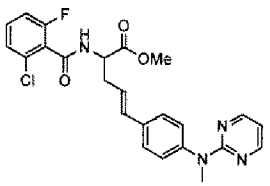
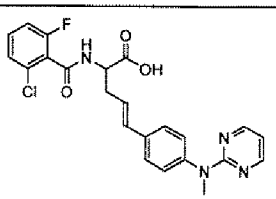
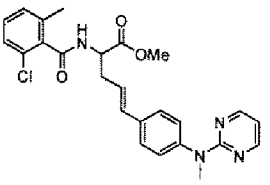
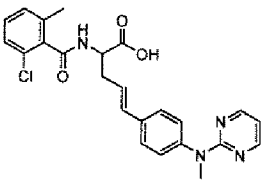
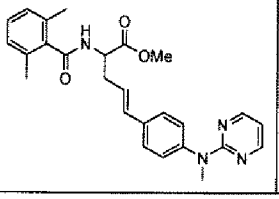
実施例番号	Y	M	ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
41		Na	552 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 2.64 (1H, m), 2.82 (1H, m), 4.48 (1H, dd, J=6.6, 4.6Hz), 5.28 (2H, brs), 6.23 (1H, dt, J=15.9, 6.9Hz), 6.40 (1H, d, J=15.9Hz), 6.62 (1H, t, J=4.9Hz), 7.10 (2H, d, J=8.6Hz), 7.29 (7H, m), 8.21 (2H, d, J=4.9Hz), 8.81 (1H, d, J=2.0Hz)
42		Me	515 $(M+H)^+$	
43		H	499 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.83 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.10 (1H, m), 6.44–6.54 (2H, m), 7.07–7.35 (7H, m), 8.07 (1H, d, J = 5.6 Hz).
44		Me	545 $(M+H)^+$	
45		H	529 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.82 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.79 (6H, s), 5.05(1H, dd, J = 5.6 and 13.4 Hz), 6.11 (1H, m), 6.49 (2H, m), 7.24–7.34 (7H, m).
46		Me	547 $(M+H)^+$	
47		Na	531 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 2.73 (1H, m), 2.92 (1H, m), 4.60 (1H, dd, J=6.4, 4.6Hz), 6.32 (1H, dt, J=15.9, 7.3Hz), 6.50 (1H, d, J=15.9Hz), 6.81 (1H, t, J=4.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.6Hz), 7.20 (3H, m), 7.36 (8H, m), 8.30 (2H, d, J=4.9Hz)
48		Me	555 $(M+H)^+$	
49		Na	539 $(M-Na)^-$	CD_3OD, δ 1.48 (1H, dd, J=12.5, 4.6Hz), 1.54 (1H, dd, J=12.5, 4.6Hz), 1.83 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.52 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.61 (1H, dd, J=6.6, 4.9Hz), 4.53-4.97 (1H, m), 6.38 (1H, dt, J=15.6, 7.1Hz), 6.57 (1H, d, J=15.6Hz), 6.61 (1H, t, J=4.9Hz), 7.02 (2H, d, J=8.3Hz), 7.38 (3H, m), 7.45 (2H, d, J=15.6Hz), 8.23 (2H, d, J=4.9Hz)
50		Me	539 $(M+H)^+$	
51		Na	523 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 1.52 (3H, s), 1.63 (3H, s), 2.60-2.68 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 5.26-5.34 (1H, m), 6.20-6.27 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=15.9Hz), 6.68 (1H, t, J=4.6Hz), 7.15-7.75 (7H, m), 8.32-8.45 (3H, m)

[0503] [表13]

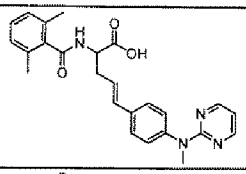
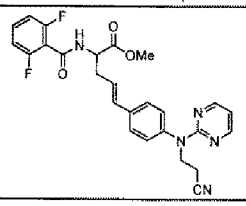
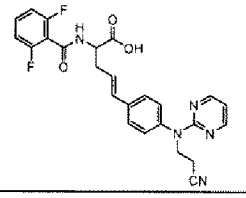
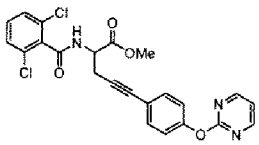
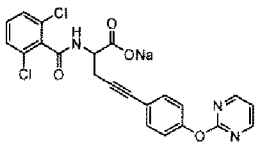
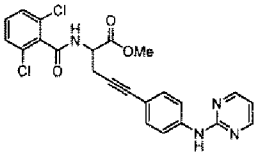
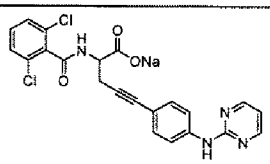
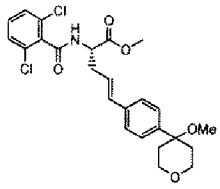


実施例番号	Y	M	ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
52		Me	525 $(M+H)^+$	
53		Na	509 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 0.08-0.16 (2H, m), 0.35-0.41 (2H, m), 1.04-1.12 (1H, m), 2.62-2.68 (1H, m), 2.77-2.84 (1H, m), 3.80 (2H, d, J=6.8Hz), 4.11 (1H, dd, J=11.2, 5.4Hz), 6.22-6.29 (1H, m), 6.41 (1H, d, J=15.9Hz), 6.67 (1H, t, J=4.6Hz), 7.18-7.46 (7H, m), 7.78 (1H, d, J=6.4Hz), 8.30 (2H, d, J=4.6Hz)
54		Me	527 $(M+H)^+$	
55		Na	511 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 0.85 (6H, d, J=6.8Hz), 1.83-1.92 (1H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.76-2.83 (1H, m), 3.83 (2H, d, J=7.3Hz), 4.02 (1H, dd, J=11.2, 5.1Hz), 6.20-6.27 (1H, m), 6.39 (1H, d, J=15.6Hz), 6.66 (1H, t, J=4.6Hz), 7.19-7.47 (7H, m), 7.70 (1H, d, J=6.1Hz), 8.30 (2H, d, J=4.6Hz)
56		Me	525 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 0.91 (3H, t, J=7.6Hz), 1.66 (2H, dd, J=15.4, 7.6Hz), 2.49-2.87 (1H, m), 2.93-2.98 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.91 (2H, t, J=7.6Hz), 5.04 (1H, td, J=7.8, 5.1Hz), 6.07-6.14 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=7.6Hz), 6.52 (1H, t, J=4.6Hz), 6.53 (1H, d, J=15.9Hz), 7.16-7.37 (7H, m), 8.29 (2H, d, J=4.6Hz)
57		H	509 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 0.91(3H, t, J = 7.3 Hz), 1.66(2H, s, J = 7.6 Hz), 2.66(2H, brm), 3.81~3.97(2H, m), 4.75(1H, dt, J = 7.3, 5.1 Hz), 5.92(1H, ddd, J = 15.1, 7.6, 7.6 Hz), 6.21(1H, d, J = 15.9 Hz), 6.29(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.62(1H, t, J = 4.9 Hz), 7.20(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28~7.37(5H, m), 8.41(2H, d, J = 4.9 Hz)
58		Me	562 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.80-2.98 (2H, m), 3.81 (3H, s), 5.00-5.04 (1H, m), 5.23 (2H, s), 6.08-6.12 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=7.6Hz), 6.49 (1H, d, J=15.4Hz), 6.64 (1H, t, J=4.6Hz), 7.20 (2H, d, J=7.1Hz), 7.25-7.38 (7H, m), 8.34 (2H, d, J=4.9Hz), 8.50 (2H, d, J=4.6Hz)
59		H	546 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.90~3.07(2H, m), 4.92(1H, brdd), 5.26(2H, dd, J = 18.8, 16.8 Hz), 6.12(1H, ddd, J = 15.3, 7.6, 7.6 Hz), 6.49(1H, d, J = 15.6 Hz), 6.66~6.70(2H, m), 7.12(2H, d, J = 8.3 Hz), 7.22~7.34(7H, m), 8.35(2H, d, J = 4.9 Hz), 8.51(2H, d, J = 5.6 Hz)
60		Me	562 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.80-2.96 (2H, m), 3.80 (3H, s), 5.00-5.04 (1H, s), 5.37 (2H, s), 6.03-6.10 (1H, m), 6.44 (1H, d, J=8.1Hz), 6.49 (1H, d, J=5.9Hz), 6.62 (1H, t, J=4.6Hz), 7.13 (1H, dd, J=6.6, 4.6Hz), 7.24-7.36 (8H, m), 7.57-7.61 (1H, m), 8.34 (2H, d, J=4.9Hz), 8.53 (1H, d, J=3.9Hz)
61		H	546 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.71~2.81(2H, m), 4.83(1H, ddd, J = 6.8, 4.8, 4.8 Hz), 5.38(2H, d, J = 4.3 Hz), 6.02(1H, ddd, J = 15.3, 7.6, 7.6 Hz), 6.32(1H, d, J = 15.9 Hz), 6.51(1H, d, J = 7.3 Hz), 6.65(1H, dd, J = 4.8, 4.8 Hz), 7.43~7.15(9H, m), 7.69(1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 1.7 Hz), 8.37(2H, d, J = 4.9 Hz), 8.56(1H, d, J = 4.2 Hz)

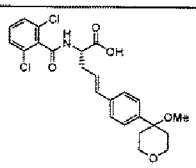
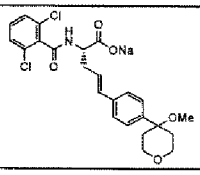
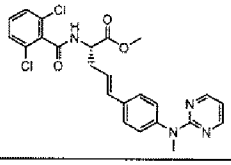
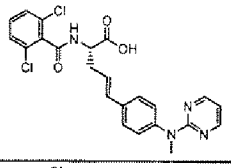
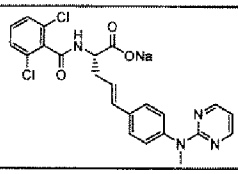
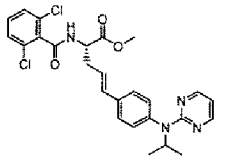
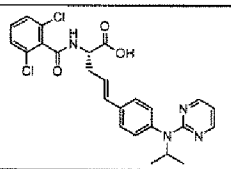
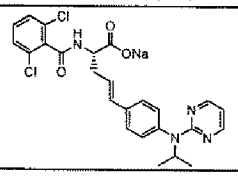
[0504] [表14]

実施例番号		ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
62		453 $(M+H)^+$	
63		437 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 2.56-2.63 (1H, m), 2.68-2.73 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.52-4.57 (1H, m), 6.23 (1H, td, J=15.6, 7.3Hz), 6.50 (1H, d, J=16.1Hz), 6.72 (1H, t, J=5.1Hz), 7.14 (2H, t, J=8.1Hz), 7.27 (2H, d, J=8.1Hz), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.50 (1H, t, J=7.8Hz), 8.34 (2H, d, J=4.9Hz), 9.12 (1H, d, J=8.1Hz), 12.80 (1H, brs)
64		469 $(M+H)^+$	
65		453 $(M-H)^-$	dmso-d6, δ 2.60 (1H, m), 2.70 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.57 (1H, m), 6.26 (1H, td, *J*=7.1, 15.6 Hz), 6.51 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.74 (1H, t, *J*=4.6 Hz), 7.27-7.37 (6H, m), 7.47 (1H, td, *J*=8.0, 6.1 Hz), 8.36 (2H, d, *J*=4.6 Hz), 9.16 (1H, d, *J*=8.0 Hz)
66		465 $(M+H)^+$	
67		449 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 2.28 (3H, s), 2.61 (1H, m), 2.71 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.55 (1H, m), 6.30 (1H, td, *J*=7.5, 15.9 Hz), 6.51 (1H, d, *J*=15.9 Hz), 6.74 (1H, t, *J*=4.4 Hz), 7.20-7.37 (7H, m), 8.36 (2H, d, *J*=4.4 Hz), 8.93 (1H, d, *J*=7.5 Hz)
68		445 $(M+H)^+$	

[0505] [表15]

実施例番号		ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
69		429 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 2.21 (6H, s), 2.59 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.44 (3H,s), 4.55 (1H, m), 6.28 (1H, td, *J*= 7.1, 15.6 Hz), 6.50 (1H, d, *J*=15.6 Hz), 6.74 (1H, t, *J*=4.9 Hz), 7.01 (2H, d, *J*= 7.5 Hz), 7.15 (1H, t, *J*= 7.5 Hz), 7.28 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 7.36 (2H, d, *J*=8.5 Hz), 8.36 (2H, d, *J*=4.9 Hz), 8.70 (1H, d, *J*=8.0 Hz), 12.7 (1H, s)
70		492 $(M+H)^+$	
71		476 $(M-H)^-$	$CDCl_3$, δ 2.82 (1H, m), 2.22–2.99(3H, m), 3.64 (2H, t, J = 4.0 Hz), 5.01 (1H, m), 6.10 (1H, m), 6.53 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.0Hz), 6.96 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.22–7.41 (5H, m), 8.12 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.2 Hz).
72		472 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 3.10 (1H, dd, J = 4.6, 17.1 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 4.6, 17.1 Hz), 3.86 (3H, s), 5.06 (1H, dt, J = 4.6, 7.8 Hz), 6.72–6.74 (1H, m), 7.05 (1H, t, J = 4.6 Hz), 7.10–7.43 (7H, m), 8.56 (2H, d, J = 4.6 Hz).
73		454 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 2.86 (1H, dd, J = 4.9, 16.6 Hz), 3.10 (1H, dd, J = 4.9, 16.6 Hz), 4.01–4.08 (1H, m), 7.14–7.48 (8H, m), 7.85–7.90 (1H, m), 8.63 (2H, d, J = 4.6 Hz)
74		467 $(M+H)^+$	
75		453 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 2.85 (1H, dd, J=16.9, 4.4Hz), 3.09 (1H, dd, J=16.9, 4.8Hz), 3.98 (1H, m), 6.84 (1H, t, J=4.6Hz), 7.21 (2H, d, J=8.6Hz), 7.39 (1H, t, J=6.8Hz), 7.46 (2H, d, J=6.8Hz), 7.71 (2H, d, J=8.6Hz), 7.81 (1H, brs), 8.48 (2H, d, J=4.6Hz), 9.75 (1H, brs)
76		492 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 1.92 (4H, br), 2.77-2.84 (1H, m), 2.94-2.96 (4H, brm), 3.73-3.80 (7H, brm), 5.03 (1H, dd, J=12.9, 5.6Hz), 6.12-6.20 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=15.6Hz), 6.73-6.75 (1H, br), 7.22-7.45 (7H, m)

[0506] [表16]

実施例番号		ESI-MS	NMR(H1)ケミカルシフト
77		476 $(M-H)^-$	dmso-d^6, δ 1.88-1.90 (4H, m), 2.56-2.63 (1H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.66-3.68 (4H, m), 4.55-4.60 (1H, brm), 6.30 (1H, td, J=15.9, 7.1Hz), 6.50 (1H, d, J=15.9Hz), 7.31-7.48 (7H, m), 9.12 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)
78		476 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 1.87-1.89 (4H, m), 2.61-2.66 (1H, m), 2.75-2.82 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.65-3.67 (4H, m), 4.07 (1H, dd, J=11.5, 5.4Hz), 6.22-6.30 (1H, m), 6.38 (1H, d, J=15.9Hz), 7.30 (4H, s), 7.32-7.45 (3H, m), 7.76 (1H, d, J=6.6Hz)
79		485 $(M+H)^+$	$CDCl_3$, δ 2.80-2.87 (1H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.81 (3H, s), 5.01-5.06 (1H, m), 6.06-6.14 (1H, m), 6.47 (1H, d, J=7.8Hz), 6.52 (1H, d, J=15.6Hz), 6.58 (1H, t, J=4.9Hz), 7.24-7.37 (7H, m), 8.34 (2H, d, J=4.9Hz)
80		469 $(M-H)^-$	CDCl3, δ 2.60-2.64 (1H, m), 2.74-2.81 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.69-4.73 (1H, m), 5.94 (1H, dd, J=15.6, 6.1Hz), 6.35 (1H, d, J=15.6Hz), 6.45 (1H, d, J=7.3Hz), 6.65 (1H, t, J=4.9Hz), 7.23-7.27 (3H, m), 7.30 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=2.2Hz), 7.38 (2H, d, J=8.3Hz), 8.42 (2H, d, J=4.9Hz)
81		469 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 2.60-2.66 (1H, m), 2.76-2.82 (1H, m), 3.42 (3H, s), 4.04 (1H, dd, J=11.0, 5.1Hz), 6.22 (1H, td, J=15.9, 7.1Hz), 6.38 (1H, d, J=15.9Hz), 6.71 (1H, t, J=4.6Hz), 7.23 (2H, d, J=8.5Hz), 7.29 (2H, d, J=8.5Hz), 7.37 (1H, dd, J=9.3, 6.8Hz), 7.44 (2H, d, J=7.6Hz), 7.72 (1H, d, J=6.1Hz), 8.34 (2H, d, J=4.6Hz)
82		513 $(M+H)^+$	CDCl3, δ 1.12 (3H, s), 1.14 (3H, s), 2.81-2.88 (1H, m), 2.94-3.01 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.05 (1H, td, J=7.8, 5.4Hz), 5.12-5.18 (1H, m), 6.10-6.18 (1H, m), 6.47-6.50 (2H, m), 6.55 (1H, d, J=15.6Hz), 7.07 (2H, d, J=8.3Hz), 7.25-7.34 (3H, m), 7.39 (2H, d, J=8.3Hz), 8.27 (2H, d, J=4.6Hz)
83		497 $(M-H)^-$	CDCl3, δ 1.13 (3H, s), 1.16 (3H, s), 2.60-2.64 (1H, m), 2.71-2.78 (1H, m), 4.68 (1H, td, J=7.3, 4.6Hz), 5.20 (1H, td, J=13.7, 6.6Hz), 5.97 (1H, dd, J=15.9, 6.1Hz), 6.35 (1H, d, J=15.9Hz), 6.45 (1H, d, J=7.3Hz), 6.60 (1H, t, J=4.9Hz), 7.12 (2H, d, J=8.5Hz), 7.24-7.33 (3H, m), 7.41 (2H, d, J=8.3Hz), 8.38 (2H, d, J=4.9Hz)
84		497 $(M-Na)^-$	dmso-d^6, δ 1.07 (3H, s), 1.09 (3H, s), 2.63-2.67 (1H, brm), 2.78-2.80 (1H, brm), 4.04 (1H, brm), 5.04-5.08 (1H, m), 6.25-6.29 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=15.9Hz), 6.61 (1H, t, J=4.6Hz), 7.02 (2H, d, J=8.1Hz), 7.33 (2H, d, J=8.1Hz), 7.37-7.41 (1H, m), 7.46 (2H, d, J=7.6Hz), 7.72 (1H, brs), 8.27 (2H, d, J=4.4Hz)

実施例 85

[0507] ラット薬物動態学的評価

化合物はPBS水溶液もしくは10%PEGを含有するPBS水溶液として溶解し、投与液の濃度は0．5mg／mLとした。雄性SD系ラット(7～9週齢)に、この化合物を経口および静脈内投与した。投与後8時間まで尾静脈より経時採血し、得られた血液を遠心分離し血漿を採取した。固相抽出法により前処理し、化合物濃度をLC／MS／M

S(ESIネガティブモード)により分析した。

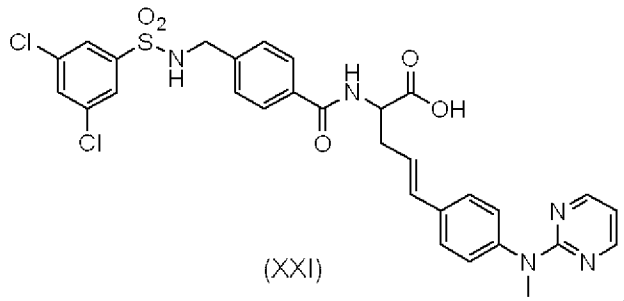
[0508] 得られた薬物動態学パラメータを表17に要約する。なお、比較対照化合物として、WO99／26923パンフレットに記載の2－[4－((3, 5－ジクロロ－ベンゼンスルホニルアミノ)メチル)ベンゾイルアミノ]－5－(4－(メチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル)ペント－4－エン酸(XXI)を用いた。

[0509] [表17]

実施例番号	BA(%)	CL_{tot} (ml/hr/kg)
4	55.0	607
6	68.5	1185
22	61.7	306
24	42.3	756
28	80.6	895
70	63.4	532
77	20.0	962
78	26.1	996
80	47.6	906
81	50.9	966
83	40.0	1087
84	58.5	1178
比較化合物	1.7	1284

[0510] [表17に記載されるBAは、バイオアベイラビリティ(生物学的利用率)を表し、CL_{tot}は、トータルクリアランスを表す]

[0511] [化140]



(XXI)

[0512] 表17から明らかな通り、本願になる多発性硬化症の治療又は予防剤は、比較化合物に対して優れた生体内利用率と低いトータルクリアランス値を示した。したがって、経口投与で優れた効果を示し、また、生体内での安定性に優れるため、効果が持続する。

実施例 86

[0513] 白血球機能の抑制効果の測定

ヒト急性T細胞リンパ腫由来細胞株であるJurkat細胞をBCECF-AMと37℃20分間反応させて蛍光標識した。蛍光標識したJurkat細胞をリガンド発現細胞もしくはリガンド固相化プレートと37℃、30分間反応させた。洗浄により非接着細胞を除去したのち、1%NP40を加えて接着細胞を融解し、サイトフロー2300(Millipore)により蛍光強度を測定した。得られた蛍光強度から、接着細胞数を算出した。被験化合物は、接着反応開始前にJurkat細胞と反応させた。表18に各化合物のIC_{50}値(すなわち、接着細胞数を50%抑制する濃度)を示した。

[0514] [表18]

実施例番号	IC_{50} （μM）
4	0.247
5	0.100
8	0.069
10	0.220
12	0.220
22	0.160
24	0.220
26	0.036
28	0.056
29	0.041
31	0.041
35	0.088
37	0.160
39	0.071
41	0.950
45	0.890
47	0.930
49	0.079
51	0.100
53	0.120
55	0.420
57	0.110
59	0.043
61	0.033
67	0.280
69	0.530
77	0.049
78	0.054
80	0.095
81	0.082
83	0.017
84	0.030

[0515] 表18から明らかな通り、本発明の治療又は予防剤は、多発性硬化症の病態進展に関わる白血球の機能を明らかに抑制し、その結果、多発性硬化症の治療あるいは予防作用を示す。

実施例 87

[0516] 白血球からの炎症メディエーターの産生抑制効果の測定

ヒト末梢血と3%デキストラン生理食塩水を混和して30分間静置したのち、上層を

採取した。この上層をHistopaque1077(SIGMA)に重層し、1400rpm、30分間遠心分離した。上清を吸引除去し、沈査に緩衝液を加えて好中球懸濁液を調製した(4×10^5個／mL)。この好中球懸濁液に、Ionomycinを加えて37℃で30分間インキュベーションし、産生されたLeukotriene B4量をEIA 法(Amersham, Biotrak EIA system)により定量した。被験化合物は、Ionomycin添加前に好中球懸濁液に加えた。表19に各化合物のIC_{50}値(すなわち、Leukotriene B4の産生量を50%抑制する濃度)を示した。

[0517] [表19]

実施例番号	IC_{50} (μM)
4	52.3
6	5.63
22	176
28	7.40
33	16.3
67	30.0

[0518] 表19から明らかな通り、本発明の治療又は予防剤は、多発性硬化症の病態進展に関与する白血球からの炎症性メディエーターの産生を抑制し、その結果、多発性硬化症の治療あるいは予防作用を示す。

実施例 88

[0519] マウス実験的脳脊髄炎モデルに対する化合物の抑制効果

本法は、文献「Int. Immunol., 9, 1243-1251 (1997)」に準じて実施した。

[0520] 2 mg/mLの濃度に調製したプロテオリピドタンパク質の部分合成ペプチド(PLP139-151)を含むPBS溶液とFreundの完全アジュバントを等量混合し、7週齢の雌性SJL系マウス(日本チャールス・リバー)の側腹部両側の皮内に計0.1 mL(片側0.05 mL)接種した。実施例77、実施例78、実施例80、実施例81、実施例83及び実施例84に示される化合物は、すべて50mg／kgを接種の前日からマウスに連日経口投与し、接種後11、12または14日目に神経症状スコアをスコアリング(0:正常、1:尻尾弛緩または後肢衰弱、2:尻尾弛緩及び後肢衰弱、3:後肢部分麻痺、4:後肢完全麻痺、5:瀕死状態)した。スコアリング方法は、Current Protocols in Immunology(John Wile

y & Sons,Inc)に記載された方法を用いた。

[0521] PLP139-151の接種により、マウスの神経症状スコアは1．0～2．1まで上昇した。これに対し、被験化合物は、経口投与により、神経症状スコア値の上昇を著しく抑制した。各化合物による神経症状の抑制率は、実施例77記載の化合物が40%、実施例78記載の化合物が60%、実施例80記載の化合物が60%、実施例81記載の化合物が68%、実施例83記載の化合物が70%、実施例84記載の化合物が67%であった。

[0522] この結果から明らかな通り、本発明の治療又は予防剤は、多発性硬化症に対して経口投与で著しい神経症状抑制効果を有する。

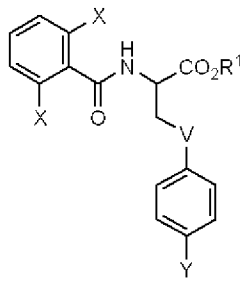
産業上の利用可能性

[0523] グリシン誘導体又はその薬理学的に許容される塩は、多発性硬化症の治療又は予防剤として利用できる。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



(I)

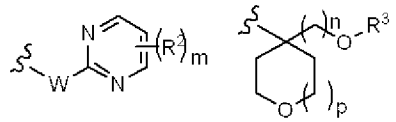
[式中、R^1は水素又は炭素数1から5のアルキルを表し、

Xはそれぞれ独立してフルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード又は炭素数1から3のアルキルを表し、

Vは－CH＝CH－又は－C≡C－を表し、

Yは一般式(II)又は(III)を表す

[化2]



(II) (III)

(ここで、R^2は炭素数1から5のアルキル又は炭素数1から3のアルコキシを表し、

R^3は水素又は炭素数1から5のアルキルを表し、

mは0から3の整数を表し、

nは0又は1を表し、

pは0から2の整数を表し、

Wは－O－又は－N(R^4)－を表す

(ここで、R^4は水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から6のアルケニル、フェニル、ベンジル、1つもしくは2つのR^5で置換されたベンジル、テトラヒドロピラニル、$-(CH_2)_q-O-CH_3$、ピリジルメチル、$-(CH_2)_q-CN$、炭素数4から7のシクロアルキルメチル又はチアゾール－4－イルメチルを表し、

R^5はヒドロキシ又は炭素数1から3のアルコキシを表し、

qは1から3の整数を表す。))。]

で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤。

[2] 一般式(I)において、Vが－CH＝CH－であり、

Yが一般式(II)で表される場合、mが0であり、

Yが一般式(III)で表される場合、pが1である、

請求項1記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤。

[3] 一般式(I)において、R^1が水素であり、

Yが一般式(II)で表される場合、Wが－N(R^4)－であり、R^4が炭素数1から3のアルキル、シアノエチル、テトラヒドロピラニル又はフェニルであり、

Yが一般式(III)で表される場合、nが0であり、R^3が炭素数1から3のアルキルである請求項2記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤。

[4] 一般式(I)において、Xがそれぞれ独立してクロロ又はメチルであり、

Vがトランス型の－CH＝CH－であり、

Yが一般式(II)で表される場合、Wが－N(R^4)－であり、R^4がメチル又はイソプロピルであり、

Yが一般式(III)で表される場合、R^3がメチルである請求項3記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する多発性硬化症の治療又は予防剤。

[5] 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩の、多発性硬化症の治療又は予防剤の製造のための使用。

[6] 請求項1ないし4のいずれか1項に記載の一般式(I)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩の有効量を患者に投与することを含む、多発性硬化症の治療又は予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/062220

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D239/34, A61K31/335, A61K31/351, A61K31/505, A61K31/506, A61P25/28, C07D239/42, C07D239/47, C07D239/52, C07D309/12, C07D313/04, C07D401/12, C07D405/12, C07D417/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2007
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2007 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2007

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2003-516396 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 13 May, 2003 (13.05.03), Full text & EP 1237878 A2 & WO 2001/042225 A2	1-5
A	WO 02/016329 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 28 February, 2002 (28.02.02), Full text & EP 1288205 A1 & US 2003/220268 A1 & US 2006/223836 A1	1-5
A	WO 2003/053926 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 03 July, 2003 (03.07.03), Full text & EP 1454898 A1 & US 2004/235848 A1	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
02 July, 2007 (02.07.07)	10 July, 2007 (10.07.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/062220

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	WO 2006/068213 A1 (Toray Industries, Inc.), 29 June, 2006 (29.06.06), Full text (Family: none)	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/062220

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

C07D239/34(2006.01)i, *A61K31/335*(2006.01)i, *A61K31/351*(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61P25/28*(2006.01)i, *C07D239/42*(2006.01)i, *C07D239/47*(2006.01)i, *C07D239/52*(2006.01)i, *C07D309/12*(2006.01)i, *C07D313/04*(2006.01)i, *C07D401/12*(2006.01)i, *C07D405/12*(2006.01)i, *C07D417/12*(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2007/062220

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

the

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee..

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６２２２０

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D239/34, A61K31/335, A61K31/351, A61K31/505, A61K31/506, A61P25/28, C07D239/42, C07D239/47, C07D239/52, C07D309/12, C07D313/04, C07D401/12, C07D405/12, C07D417/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００７年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００７年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００７年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	JP 2003-516396 A (エフ.ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2003.05.13, 全文 & EP 1237878 A2 & WO 2001/042225 A2	1-5
A	WO 02/016329 A1 (味の素株式会社) 2002.02.28, 全文 & EP 1288205 A1 & US 2003/220268 A1 & US 2006/223836 A1	1-5

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 ０２．０７．２００７	国際調査報告の発送日 １０．０７．２００７
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９４５０ 伊藤　幸司 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求の範囲の番号
A	WO 2003/053926 A1（味の素株式会社）2003.07.03, 全文 & EP 1454898 A1 & US 2004/235848 A1	1-5
P,A	WO 2006/068213 A1（東レ株式会社）2006.06.29, 全文 (ファミリーなし)	1-5

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００７／０６２２２０

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求の範囲6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲6は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

発明の属する分野の分類
C07D239/34(2006.01)i, A61K31/335(2006.01)i, A61K31/351(2006.01)i,
A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,
C07D239/42(2006.01)i, C07D239/47(2006.01)i, C07D239/52(2006.01)i,
C07D309/12(2006.01)i, C07D313/04(2006.01)i, C07D401/12(2006.01)i,
C07D405/12(2006.01)i, C07D417/12(2006.01)i