

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 19 日 (19.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/27090 A1

(51) 国際特許分類: C07D 239/42,
239/14, 401/04, 403/04, 211/52, C07C 229/54, A61K
31/606, A61P 7/02, 9/00, 19/00, 35/00

222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製菓
株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/07031

(74) 代理人: 佐藤一雄, 外(SATO, Kazuo et al.); 〒100-0005
東京都千代田区丸の内三丁目2番3号 富士ビル323号
協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2000 年 10 月 10 日 (10.10.2000)

(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:
特願平11/288487 1999 年 10 月 8 日 (08.10.1999) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL,
PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製
菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒
104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

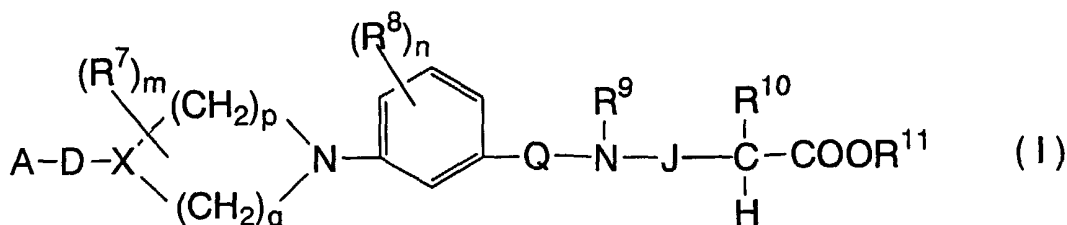
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 味戸慶一
(AJITO, Keiichi) [JP/JP]. 石川 稔 (ISHIKAWA,
Minoru) [JP/JP]. 窪田 大 (KUBOTA, Dai) [JP/JP].
村上省一 (MURAKAMI, Shoichi) [JP/JP]. 山本幹夫
(YAMAMOTO, Mikio) [JP/JP]. 八幡直和 (YAHATA,
Naokazu) [JP/JP]. 藤島和幸 (FUJISHIMA, Kazuyuki)
[JP/JP]. 大山 真 (OYAMA, Makoto) [JP/JP]; 〒

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: *m*-SUBSTITUTED BENZOIC ACID DERIVATIVES EXHIBITING INTEGRIN $\alpha_v\beta_3$ ANTAGONISM

(54) 発明の名称: インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有するメタ置換安息香酸誘導体



(57) Abstract: *m*-Substituted benzoic acid derivatives represented by general formula (I) and exhibiting integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonism; and intermediates for preparing the same [wherein A is an optionally substituted mono- or bi-cyclic heterocycle group containing two nitrogen atoms, or the like; D is a bond, $>NR^4$, $>CR^5R^6$, $-NR^4-CR^5R^6$, or the like; X is CH or N; R^7 to R^9 are each hydroxyl, alkyl, or the like; Q is $>C=O$ or the like; J is a bond or alkylene; and R^{10} is optionally substituted hydroxyl, amino, or the like]. These derivatives are useful in the treatment or prevention of cardiovascular diseases, vascularization-related diseases, cerebrovascular diseases, cancers and metastases thereof, immunologic diseases, bone diseases, and so on.

[続葉有]

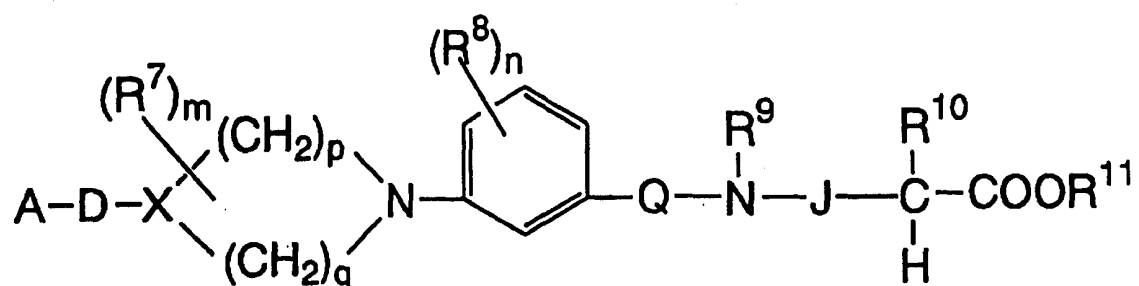


WO 01/27090 A1



(57) 要約:

本発明は、下記式で示されるインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有するメタ置換安息香酸誘導体、及びその製造のための中間体を提供する。下記の化合物は、心血管系疾患、血管新生に関連する疾患、脳血管疾患、癌およびその転移、免疫疾患、および骨疾患等の治療または予防に有用である。



上記式中、Aは、二つの窒素を含む置換されてもよい単環または二環の複素環式基等を、Dは結合、 $>\text{NR}^4$ 、 $>\text{CR}^5\text{R}^6$ 、 $-\text{NR}^4-\text{CR}^5\text{R}^6-$ 等を、XはCHまたはNを、 $\text{R}^7\sim\text{R}^9$ は水酸基、アルキル基等を、Qは $>\text{C}=\text{O}$ 等を、Jは結合またはアルキレンを、 R^{10} は置換されていてもよい水酸基またはアミノ等を表す。

明 細 書

インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有するメタ置換安息香酸誘導体

発明の分野

本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有するメタ置換安息香酸誘導体およびそれらを含む医薬に関する。

関連技術

生物にとって、生理的な意義と遺伝子発現に関する調節などの観点から、シグナル伝達系は大変重要である。細胞接着に関与し細胞膜を貫通している糖タンパク受容体であるインテグリン類は、創傷治癒や止血、食作用、生体防御、細胞骨格の構築などに関連しているだけではなく、それ自身シグナル伝達分子であることが明らかにされた (Cell, 69, 11, (1992))。それゆえ、インテグリンに関わる有機化学は、薬化学的な観点からは勿論、分子生物学的にも細胞生物学的にも近年にわかに脚光を浴びるようになった。

インテグリンはその立体配座をダイナミックに、かつ複雑に変化させながら様々なリガンドと結合し、細胞内と細胞外の双方向へシグナルを伝達することが解明されつつある (高木淳一ら、第50回日本細胞生物学会、S5-1、1997年)。近年ハーバードメディカルスクールのT. A. Springerは、活性化されたある種のインテグリンが β -プロペラ構造を有し、リガンドとの結合は β -プロペラ上面で行われることを予測した (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 65, 1997)。この仮説の妥当性は我が国の研究者によっても支持され (入江厚ら、第50回日本細胞生物学会、S5-2、1997年)、インテグリンの活性化ならびにリガンドとの結合などに関する分子レベルにおける三次元的な解析が本格的に開始された。最近T. A. Springerらは、 β -プロペラドメインに関する仮説を実験的に裏付け、インテグリン α -サブユニットにおける β -プロペラドメインが、インテグリン β -サブユニットと重要な相互作用を有していることを提唱した (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 4870, 1998)。

中でもインテグリン $\alpha_v\beta_3$ は多くの種類の細胞外マトリックス、即ちビトロネ

クチン、フィブリノーゲン、フィブロネクチン、オステオポンチン、トロンボスポンジン、フォンビルブランド因子、およびコラーゲンなど生体機能あるいは疾病の発症などに深く関与するリガンドと結合し複合体を形成することから、創薬の標的として大変興味深い (DN & P, 10, 456, 1997)。実際に $\alpha_v\beta_3$ は、B細胞、マクロファージ、単球、平滑筋、および活性化された内皮細胞などに多く発現している。中でもインテグリン $\alpha_v\beta_3$ の血管周辺における生物学的な機能は重要であり、 $\alpha_v\beta_3$ が血管内皮細胞および血管平滑筋細胞の増殖、接着、および遊走に深く関与していることが明らかになってきた (T. V. Byzova et al., Thromb Haemost, 80, 726, (1998))。また $\alpha_v\beta_3$ は休止期の内皮細胞では強く発現しないが、増殖および浸潤の過程において、即ち血管新生、創傷治癒および炎症部位において高度に活性化されていることが知られている。さらに様々な種類の癌細胞において、 $\alpha_v\beta_3$ の発現頻度と癌の浸潤の増加とが相関していることも観察されている。一方米国スクリプス研究所のグループはヒヒのモデルを用いて、中脳動脈を実験的に虚血再灌流した際、微小血管に $\alpha_v\beta_3$ が新たに発現することをコンピュータービデオ映像技術によって明らかにした (Y. Okada et al., Am. J. Pathol., 149, 37, (1996))。

以上述べたように、生体内でインテグリン $\alpha_v\beta_3$ が発現している細胞種と、 $\alpha_v\beta_3$ が活性化される時期ならびに生体防御機構などとの関わりから、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する分子に、様々な分野への臨床応用が期待されている。実際にインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する物質を臨床において使用することを指向して、色々な疾病領域において $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質の動物実験に関する結果が報告されている (S. S. Srivatsa他、第69回米国心臓学会、0231、1996、(デュポンメルク社)、J. F. Gourvest他、第18回米国骨代謝学会、P228、1996、(ルセルーヘキスト社)、S. B. Rodan他、同学会、M430、1996、(メルク社)、T. -L. Yue他、第70回米国心臓学会、3733、1997、(スミスクラインビーチャム社)、A. L. Racanelli他、同学会、3734、1997、(デュポンメルク社)、M. Friedlander他、米国IBC会議、9月11日、1997、(スクリプス研究所)、W. S. Westlin、米国IBC会議、2月23日、1998、(サール社)、M. W. Lark他、第2回米国骨代謝学会・国際骨代謝学会合同会議、T064、1998、(スミスクライ

ンビーチャム社)、R. K. Keenan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 3171, 1998 (スミスクラインビーチャム社)、C. P. Carron et al., Cancer Res., 58, 1930, 1998, (サール社)、W. H. Miller et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 1807, 1999, (スミスクラインビーチャム社)、S. A. Mousa他、第17回国際血栓止血学会、228、1999、(デュポンファーマシューチカル社))。

インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質を化学構造から概観すると、抗体、低分子のペプチドとその類縁物質、および低分子有機化合物に分類される。何れの拮抗物質も、リガンドが結合する際その認識に必須であると考えられているトリペプチドRGD (アルギニン-グリシン-アスパラギン酸) の配列と構造上深い関係がある。低分子のペプチド性拮抗物質には、ヘビの毒液由来のディスインテグリンなどの他に環状ペプチドなどが含まれる。それらのうちの一つGpenGRGDSPCAは、平滑筋の遊走を阻害し、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ をブロックすることによって実際にウサギの血管内膜肥厚を抑制することが報告された (E. T. Choi et al., J. Vasc. Surg., 19, 125, (1994))。またRGDを含む環状ペプチドG4120は、ハムスターの新生血管内膜の生成を阻害した (Circulation, 90, 2203, (1994))。さらに最近、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する環状ペプチドが、リウマチ性関節炎の新しい治療薬となる可能性がスクリプス研究所により報告された (C. M. Storgard et al., J. Clin. Invest., 103, 47, (1999))。他方 β -ターンを模倣してデザインされたBTDを含む環状ペプチドは、 $\alpha_v\beta_3$ 受容体に強く結合することも示された (M. Goodman et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 997, (1997))。

ところで着目したアミノ酸配列、ここではRGDを手がかりに低分子有機化合物をデザインしていく方法はいくつか知られている (尾島 巖他、有機合成化学協会誌、52, 413, (1994); 古谷利夫、新タンパク質応用工学、フジテクノシステム)。ペプチド鎖のバックボーンを基本に新しい分子を構築するペプチドミメティックは一般的であるが、アミノ酸側鎖の化学的な構造と空間的な配置に着目した新しいデノボデザインの概念が紹介されたのは90年代に入ってからのことである (R. Hirschman et al., J. Am. Chem. Soc., 115, 12550, (1993))。このアプローチを $\alpha_v\beta_3$ 拮抗物質のデザインと合成に応用する試みも既に開始されている (K. C. Nicolaou et al., Tetrahedron, 53, 8751, (1997))。

α, β 拮抗作用を有する低分子有機化合物は現在までに、WO 95/32710 (メルク社)、WO 96/37492 (デュポンメルク社)、WO 97/01540 (スミスクラインビーチャム社)、WO 97/08145 (サール社)、WO 97/23451 (メルク社)、WO 97/23480 (デュポンメルク社)、WO 97/24119 (SKB社)、WO 97/26250 (メルク社)、WO 97/33887 (デュポンメルク社)、WO 97/36858 (サール社)、WO 97/36859 (サール社)、WO 97/36860 (サール社)、WO 97/36861 (サール社)、WO 97/36862 (サール社)、WO 97/24336 (スミスクラインビーチャム社)、WO 97/37655 (メルク社)、WO 98/08840 (メルク社)、WO 98/18460 (メルク社)、WO 98/25892 (リリー社)、WO 98/30542 (スミスクラインビーチャム社)、WO 98/31359 (メルク社)、WO 98/35949 (メルク社)、WO 98/43962 (デュポンメルク社)、WO 98/46220 (メルク社)、WO 99/05107 (スミスクラインビーチャム社)、WO 99/06049 (スミスクラインビーチャム社)、WO 99/11626 (スミスクラインビーチャム社)、WO 99/15170 (スミスクラインビーチャム社)、WO 99/15178 (スミスクラインビーチャム社)、WO 99/15506 (ヘキストマリオンルセル社)、WO 99/15507 (ヘキストマリオンルセル社)、WO 99/15508 (スミスクラインビーチャム社)、WO 99/30709 (メルク社)、WO 99/30713 (メルク社)、WO 99/31061 (メルク社)、WO 99/31099 (メルク社)、WO 99/32457 (ヘキストマリオンルセル社)、WO 99/33798 (山之内社)、WO 99/37621 (ヘキストマリオンルセル社)、US 5843906 (サール社)、US 5852210 (サール社)、EP 796855 (ヘキスト社)、EP 820988 (ヘキスト社)、EP 820991 (ヘキスト社)、EP 853084 (ヘキスト社)、EP 928790 (ホフマンラロシュ社)、EP 928793 (ホフマンラロシュ社)、GB 2326609 (メルク社)、GB 2327672 (メルク社)、R. M. Keenan et al., J. Med. Chem., 40, 289, (1997)、J. W. Corbett et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 7, 1371, (1997);

K. C. Nicolaou et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 1185, (1998); R. M. Keenan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 3165, (1998), A. R. Rockwell et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 937, (1999), R. M. Keenan et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 1801, (1999), S. A. Mousa et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 33, 641, (1999)に開示されている。

しかしながらこれまで知られている強い $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する低分子有機化合物は必ずしも溶解性の点で幅広い許容範囲を示すものではなかった。とりわけその投与形態として経口投与または皮膚への塗付を想定するのであれば、拮抗物質は必ずしも水溶性である必要はないが、投与形態として静脈注射、点滴静注、あるいは点眼などを想定すると、拮抗物質は水溶性であることが望ましい。事実、治療薬として期待が持たれている急性期の疾患などのうちある種のものは、例えば急性心筋梗塞、PTCA後の再狭窄、不安定狭心症、脳梗塞、末梢梗塞性疾患、糖尿病性網膜症などの疾患に対する治療薬を想定すれば水溶性の高い拮抗物質が望まれる。

また、例えば、キメラ抗体7E3は、 $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_{IIIb}\beta_3$ 拮抗作用をほぼ同様に有することが知られている(S. H. Tam et al., *Circulation*, 98, 1085, (1998))が、このキメラ抗体を化学修飾あるいは化学変換することによって、選択性を任意に制御することは容易ではない。実際に $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_{IIIb}\beta_3$ 拮抗作用を有する低分子化合物を医薬として用いる場合には、想定する適応疾患によって、これらインテグリンへの拮抗作用の最適なバランスは必ずしも一様ではない。即ち、拮抗作用がほぼ1:1の場合が最適である場合もあり、どちらか一方の作用が強い方が好ましい場合も考えられる。そのため同一のファーマコフォアを化学修飾あるいは化学変換することによって、種々のインテグリンに対する選択性を制御できることが可能であれば、創薬を行う上で大きなメリットとなる。これまで、G. D. Hartman et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 863, (1999)、および、M. A. Dechantsreiter et al., *J. Med. Chem.*, 42, 3033, (1999)においてのみ、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_{IIIb}\beta_3$ 拮抗作用とのバランスに関して、分子の三次元構造から議論されている。しかし、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用と $\alpha_{IIIb}\beta_3$ 拮抗作用とのバランスに関する系統的な方法論は、これまで知られてい

ない。

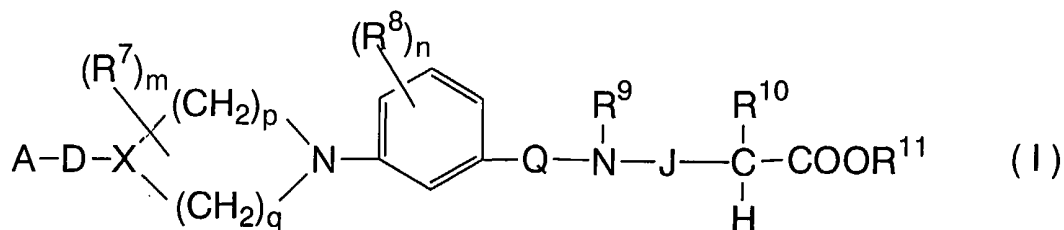
一方、安息香酸のパラ位あるいはオルト位にピペラジン環あるいはピペリジン環などのヘテロ環を、直節ヘテロ原子を介して導入する方法は良く知られている (WO 99/38849、窪田 大ら、第19回メディシナルケミストリーシンポジウム/第8回日本薬学会医薬化学部会年会、1P-01、1999、WO 99/52872、石川 稔ら、第218回米国化学会医薬化学部会、MEDI63、1999)。しかしながら安息香酸のメタ位に、4位に水酸基を有するピペリジン環などのヘテロ環を、直接窒素原子を介して導入するためのこれまでの方法は、問題を生じていた。即ち、1, 5-ジクロロペンタン-3-オンを経由する古典的な方法 (G. R. Owen et al., J. Chem. Soc. (C), 2401, (1970)、および、C. B. Reese et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., I, 2881, (1988)) では、1, 5-ジクロロペンタン-3-オンの類縁体を合成する方法論が一般化されておらず、また、最新のパラジウムを用いるカップリング反応 (J. P. Wolfe et al., Tetrahedron Lett., 38, 6359, (1997), Y. Guari et al., Tetrahedron Lett., 40, 3789(1999)) においては、パラジウム及び、ホスフィンリガンドを用いることによるコスト的な問題があった。更にこの文献においては遊離の水酸基を有したままでの本反応の汎用性が十分に議論されていない。

発明の概要

本発明者らは、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用が強く、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用に対する $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用が改善され、水溶性が改善された新規化合物を見いだした。

本発明は、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有し、 $\alpha_{IIb}\beta_3$ 拮抗作用に対する $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用が改善され、かつ優れた水溶性を有する新規化合物の提供をその目的とする。

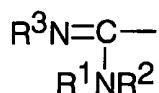
本発明による化合物は、式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



(上記式中、

Aは、二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基（この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は、C₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、またはアミノ基（このアミノ基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表すか、または

下記基：



(上記基中、R¹、R²、およびR³は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、またはアラルキル基を表し、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、およびアラルキル基は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)

を表し、

Dは、結合、>NR⁴（R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）を表す）、>CR⁵R⁶（R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）を表す）、-O-、-S-、または-NR⁴-CR⁵R⁶-（R⁴、R⁵、およびR⁶

は前記で定義された内容と同義である)を表し、

XはCHまたはNを表し、

R⁷は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、チオール基、または酸素原子を表し、R⁷が表すC₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、R⁷が表すアミノ基は1または2個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、R⁷が表すチオール基はC₁₋₄アルキル基またはフェニル基により置換されていてもよく、

R⁸は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、またはチオール基を表し、R⁸が表すC₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、R⁸が表すアミノ基は1または2個のC₁₋₆アルキル基により置換されていてもよく、R⁸が表すチオール基はC₁₋₄アルキル基またはフェニル基により置換されていてもよく、

Qは、>C=O、>CHR¹³、または>CHOR¹³ (R¹³は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表す)を表し、

R⁹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、またはアラルキル基を表し、このC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、およびアラルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、

Jは結合または炭素数1~3個のアルキレン鎖を表し、このアルキレン鎖上の1つ以上の水素原子は、同一または異なってもよく、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、アラルキル基、水酸基、またはアミノ基により置換されていてもよく、これらC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、または水酸基により更に置換されていてもよく、水酸基およびアミノ基は、カルボキシル基、スルホニル基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルカルボニ

ル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ (u は0～4の整数を表し、 R^{14} は、飽和または不飽和の5～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（このフェニル基は前記炭素環式基または複素環式基と縮合していてもよい）、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $-C(=O)-R^{14}$ (R^{14} は前記と同様の内容を表す)、または $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ (v は0～4の整数を表し、 R^{14} は前記と同様の内容を表す)により置換されていてもよく、

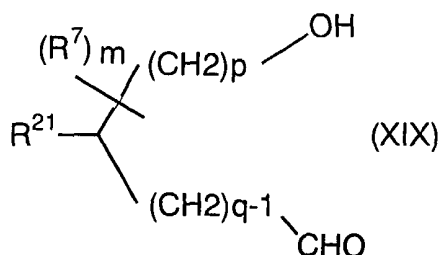
R^{10} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アラルキル基、またはアミノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、水酸基およびアミノ基は、カルボキシル基、スルホニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ (u は0～4の整数を表し、 R^{14} は飽和または不飽和の5～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（このフェニル基は前記炭素環式基または複素環式基と縮合していてもよい）、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $-C(=O)-R^{14}$ (R^{14} は前記と同様の内容を表す)、または $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ (v は0～4の整数を表し、 R^{14} は前記と同様の内容を表す)により置換されていてもよく、

R^{11} は、水素原子、アラルキル基、または C_{1-6} アルキル基（この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）を表し、

m は、0～5の整数を表し、

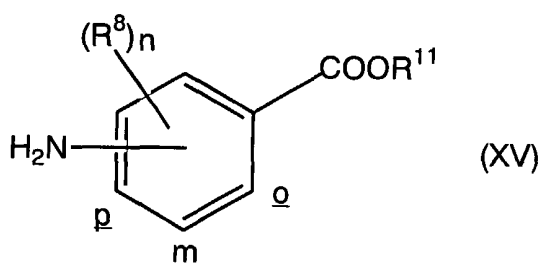
n は、0～4の整数を表し、

p は、0～3の整数を表し、



(上記式中、 R^{21} は式(X X)で定義された内容と同義であり、 R^7 、 m 、 p 、および q は式(I)で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはない。)

と、式(X V)の化合物：

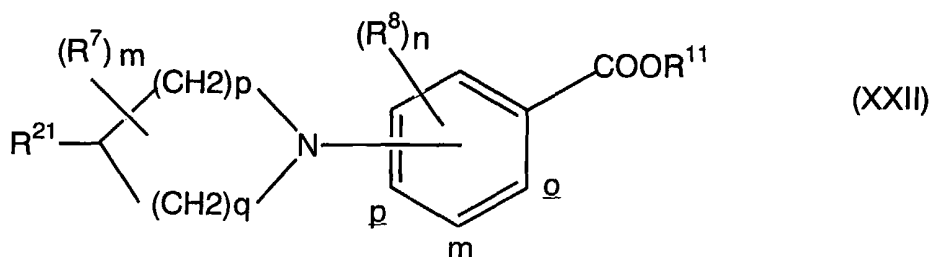


(上記式中、 R^8 、 R^{11} 、および n は式(I)で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

とを反応させることを含んでなる方法である。

本発明による中間体の製造法はまた、

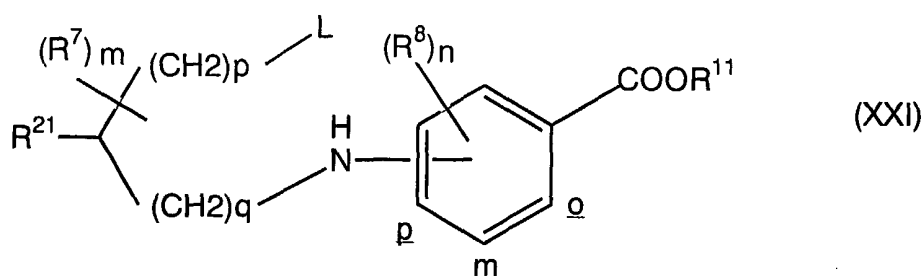
式(X X I I)の化合物：



(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は式(I)で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはなく、 R^{21} は式(X X)で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

の製造法であって、

式 (XXI) の化合物：

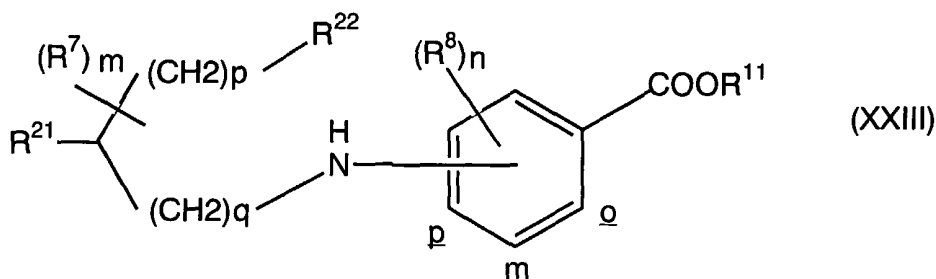


(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は式 (I) で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはなく、 R^{21} は式 (XX) で定義された内容と同義であり、 L は脱離基を表し、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

を分子内閉環反応により環化させる工程を含んでなる方法である。

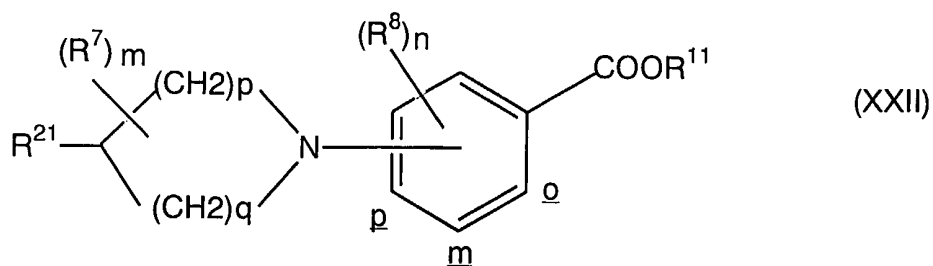
本発明は更に、式 (I) の化合物の製造に有用な中間体を提供することをその目的とする。

本発明による中間体は式 (XXIII) の化合物である。



(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は式 (I) で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはなく、 R^{21} は式 (XX) で定義された内容と同義であり、 R^{22} は水酸基または脱離基を表し、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位、好ましくはメタ位、においてフェニル基と結合している。)

本発明による中間体はまた、式 (XXII) の化合物である。



(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は式(I)で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはなく、 R^{21} は式(XX)で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位、好ましくはメタ位、においてフェニル基と結合している。)

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{1-6} アルキル」および「 C_{1-6} アルコキシ」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状の炭素数1～6、好ましくは1～4、のアルキルおよびアルコキシを意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「 C_{2-6} アルケニル」および「 C_{2-6} アルキニル」という語は、基が直鎖状、分枝鎖状、または環状の炭素数2～6、好ましくは2～4、のアルケニルおよびアルキニルを意味する。

C_{1-6} アルキルの例としては、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、 n -ブチル、 i -ブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、シクロペンチル、 n -ヘキシル、シクロヘキシルが挙げられる。

C_{1-6} アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシが挙げられる。

C_{2-6} アルケニルの例としては、アリル基が挙げられる。

C_{2-6} アルキニルの例としては、2-プロピニル基およびエチニル基が挙げられる。

「飽和または不飽和の5～7員炭素環式基」の例としては、フェニル基が挙げられる。

本明細書において、「飽和または不飽和の5～7員複素環」という語は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される異種原子を一つ以上含む5～7員複素環を意味し、好ましくは一つまたは二つの異種原子を含む5～7員複素環、更に好ましくは一つまたは二つの異種原子を含む5または6員複素環であることができる。ここで、異種原子とは、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子を意味する。飽和または不飽和の5～7員複素環式基の例としては、ピリジル基、ピリミジル基、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジル基、イミダゾリル基、テトラヒドロ-[1, 3]ジアゼピニル基、イミダゾリジニル基、チオフェニル基、およびモルホリル基が挙げられる。

飽和または不飽和の複素環式基は他の飽和または不飽和の複素環と縮合して二環を形成していてもよく、この様な縮合環式基としては、ベンズイミダゾリル基、ナフチル基、アザベンズイミダゾリル基（例えば、イミダゾ[4, 5-b]ピリジル基）が挙げられる。

本明細書において、基または基の一部としての「アラルキル」という語は、飽和または不飽和の5～7員炭素環式基または複素環式基により置換された C_{1-6} アルキル、好ましくは、 C_{1-4} アルキル、を意味する。アラルキル基の例としては、ベンジル基およびフェネチル基が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

Dは、好ましくは、結合、 $>NH$ 、または $-NH-CH_2-$ を表す。

Dが $>NR^4$ を表すとき、Xは好ましくはCHを表す。

Dが $-CR^5R^6-$ または $-NR^4-CR^5R^6-$ を表すとき、Xは好ましくはCHを表す。

Dが結合を表すとき、Xは好ましくはNを表す。

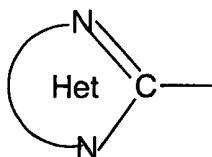
Aが表す「二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基」は、好ましくは、二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5または6員複素環式基であることができる。

Aが表す「二環式基」は、好ましくは、9または10員複素環式基、より好ましくは、2または3個の窒素原子を含む9または10員複素環式基であることが

できる。

R^2 は好ましくは水素原子を表す。

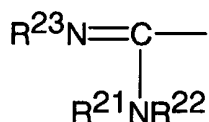
Aは、好ましくは、下記基を表す。



(上記基中、

H e t は二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の 5 ～ 7 員複素環式基（この複素環式基は他の飽和または不飽和の 5 ～ 7 員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は、 C_{1-6} アルキル基（この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、またはアミノ基（このアミノ基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表す）

Aは、更に好ましくは、下記基を表す。



(上記基中、

R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、同一または異なってもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、およびアラルキル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、

あるいは

R^{21} および R^{23} は一緒になって

基— $(CH_2)_4$ —、

基— $(CH_2)_3$ —、

基-CHR²⁴CH₂CH₂- (R²⁴はC₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、またはアミノ基を表し、このアミノ基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい)、

基-CH₂CHR²⁴CH₂- (R²⁴は前記と同様の意味を示す)、

基-CH₂CH₂-、

基-CHR²⁴CH₂- (R²⁴は前記と同様の意味を示す)、

基-CR²⁵=CR²⁶- (R²⁵およびR²⁶は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表すか、あるいはR²⁵およびR²⁶は一緒になって-CH=CH-CH=CH-、-CR²⁴=CH-CH=CH- (R²⁴は前記と同様の意味を示す)、-CH=CR²⁴-CH=CH- (R²⁴は前記と同様の意味を示す)、-N=CH-CH=CH-、または-CH=N-CH=CH-を形成してもよい)

を形成していてもよく、あるいは

R²¹およびR²³は一緒になって、

=CH-CH=CH-

-CHR²⁴CH₂CH₂- (R²⁴は前記と同様の意味を示す)、

-CH₂CHR²⁴CH₂- (R²⁴は前記と同様の意味を示す)、

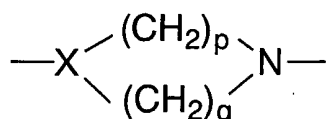
=CH-CH=N-

=CH-N=CH-

を形成し、かつR²²はR²¹とそれが結合する窒素原子との間の単結合を表していてもよい)

R²²は好ましくは水素原子を表す。

式(I)の化合物中、下記部分の一つ以上の水素原子はR⁷により置換されていてもよい。



m=0のとき、R⁷は存在しない。m=1のとき、上記部分の一つの水素原子がR⁷により置換されている。mが2以上のとき、上記部分の二以上の水素原子がR⁷により置換されているが、置換基は同一でも異なってもよい。R⁷が酸素原

子であるときには、 R^7 と上記部分との間の結合は二重結合を表す。 m は好ましくは0～2の整数である。

式(I)の化合物中、フェニレン部分の一つ以上の水素原子は R^8 により置換されていてもよい。

$n=0$ のとき、 R^8 は存在しない。 $n=1$ のとき、フェニレン部分の1つの水素原子が R^8 により置換されている。 n が2以上のとき、フェニレン部分の二つ以上の水素原子が R^8 により置換されているが、置換基は同一でも異なってもよい。 n は好ましくは0～2の整数である。

Q は、好ましくは、 $>C=O$ または $>CH_2$ を表す。

R^9 は、好ましくは、水素原子、 C_{1-6} アルキル基（好ましくは、メチル、プロピル、シクロプロピルメチル）、またはアラルキル基（好ましくは、ベンジルまたはフェネチル）を表す。

J は、好ましくは、メチレン鎖またはエチレン鎖を表し、好ましくはメチレン鎖である。

J が表すアルキレン鎖上の1つ以上の水素原子は置換されていてもよい。好ましい置換基は、 C_{2-6} アルキニル基または置換されていてもよいアミノ基であり、より好ましくは、 C_{2-6} アルキニル基である。

R^{10} は、好ましくは、水素原子、 C_{2-6} アルキニル基、水酸基、置換されてもよい水酸基、または置換されていてもよいアミノ基を表し、更に好ましくは、水素原子または置換されていてもよいアミノ基である。

R^{10} が表すアミノ基の水素原子は、同一または異なる2個の置換基により置換されていてもよい。

R^{10} が表すアミノ基の置換基である $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ の好ましい例としては、 u が0～3の整数（更に好ましくは0または1）でありかつ R^{14} が5～7員炭素環式基（更に好ましくはフェニル）である基が挙げられる。

R^{10} が表すアミノ基の置換基である $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ の好ましい例としては、 v が0～3の整数（更に好ましくは0または1）でありかつ R^{14} が5～7員炭素環式基（更に好ましくはフェニル）または5～7員複素環式基（更に好ましくは1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基、具

体的には、モルホリル基)である基が挙げられる。

R^{14} が表す炭素環式基および複素環式基の1以上の水素原子は、好ましくは、 C_{1-6} アルキル基(更に好ましくはメチル)、 C_{1-6} アルコキシ基(更に好ましくはメトキシ)、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい。

R^{10} が表すアミノ基の置換基は、好ましくは、アミノ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基(ベンゾイル基およびベンジルオキシカルボニル基のフェニル部分は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい)、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ (u は0~4の整数を表し、 R^{14} はフェニル基(フェニル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい)または1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基(好ましくはモルホリル基)を表す)、 $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ (v は0~4の整数を表し、 R^{14} は、フェニル基(フェニル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい)または1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基(好ましくはモルホリル基)を表す)であることができる。

R^{11} が表す C_{1-6} アルキル基は、好ましくは、メチル、エチル、t-ブチル、またはジフェニルメチル基である。

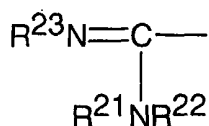
p は、好ましくは、0~2の整数を表す。

q は、好ましくは、2または3を表す。

p と q との和は、好ましくは2~4を表す。

式(I)の化合物の好ましい化合物群は、

Aが下記基



(上記基中、 R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、上記で定義された内容と同様である)を表し、

Dが結合、 $>NH$ 、または $-NH-CH_2-$ を表し、

XがCHまたはNを表し、

Qが $>C=O$ または $>CH_2$ を表し、

R^9 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、

Jが、メチレン鎖を表し、

R^{10} が、水素原子、水酸基、またはアミノ基を表し、水酸基は C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよく、アミノ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基（ベンゾイル基およびベンジルオキシカルボニル基のフェニル部分は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ （ u は0～4の整数を表し、 R^{14} はフェニル基（フェニル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）または1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基（好ましくはモルホリル基）を表す）、 $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ （ v は0～4の整数を表し、 R^{14} は、フェニル基（フェニル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシ基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）または1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基（好ましくはモルホリル基）を表す）により置換されていてもよく、

R^{11} が水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、

mおよびnが、それぞれ、0～2の整数を表し、

pが0～2を表し、

qが2または3を表す

化合物が挙げられる。

式(I)の化合物のうちより好ましい化合物は、下記の化合物である。

1. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－(ピリミジン－2－イル) ピペラジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t－ブチルエステル
2. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－(ピリミジン－2－イル) ピペラジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸
3. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－(1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イル) ピペラジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸
4. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－(ピリミジン－2－イルアミノ) ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t－ブチルエステル
5. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－(ピリミジン－2－イルアミノ) ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸
6. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－(1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ) ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸
7. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[4－フルオロ－3－{4－(ピリミジン－2－イルアミノ) ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t－ブチルエステル
8. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[4－フルオロ－3－{4－(ピリミジン－2－イルアミノ) ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸
9. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[4－フルオロ－3－{4－(1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ) ピペリジン－

1-イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

10. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R) -ヒドロキシ-(4R) - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

11. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R) -ヒドロキシ-(4R) - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

12. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R) -ヒドロキシ-(4R) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

13. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[{(3R) -メトキシ-(4R) - (ピリミジン-2-イルアミノ)} ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

14. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[{(3R) -メトキシ-(4R) - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

15. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R) -メトキシ-(4R) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

16. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

17. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

18. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

19. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[6-フルオロ-3-{4

－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

20. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[6－フルオロ－3－{4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

21. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[6－フルオロ－3－{4－（1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

22. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[2－フルオロ－3－{4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

23. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[2－フルオロ－3－{4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

24. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[2－フルオロ－3－{4－（1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

25. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル}－5－（トリフルオロメチル）ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

26. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル}－5－（トリフルオロメチル）ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

27. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－{4－（1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル}－5－（トリフルオロメチル）ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

28. (2S)－（ベンジルオキシカルボニル）アミノ－3－[3－{4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

29. (2S) - アミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

30. (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

31. (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

32. (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

33. (2S) - {2 - (モルホリン - 4 - イル - アセチル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

34. (2S) - {2 - (モルホリン - 4 - イル - アセチル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

35. (2S) - {2 - (モルホリン - 4 - イル - アセチル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

36. 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - { (2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホン) アミノ } プロピオン酸 t - ブチルエステル

37. 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - { (2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホン) アミノ } プロピオン酸

38. 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - { (2, 4, 6 - トリメチルベンゼンスルホン) アミノ } プロピオン酸

39. (2S) - { (4 - メトキシベンゼンスルホン) アミノ } - 3 - [3

－ { 4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

40. (2S)－{ (4－メトキシベンゼンスルホニル) アミノ }－3－[3－ { 4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

41. (2S)－{ (4－メトキシベンゼンスルホニル) アミノ }－3－[3－ { 4－（1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

42. (2S)－{ (4－ヒドロキシベンゼンスルホニル) アミノ }－3－[3－ { 4－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

43. (2S)－{ (4－ヒドロキシベンゼンスルホニル) アミノ }－3－[3－ { 4－（1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

44. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－ { (3S)－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

45. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－ { (3S)－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

46. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－ { (3S)－（1, 4, 5, 6－テトラヒドロピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

47. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－ { (3R)－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t－ブチルエステル

48. (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[3－ { (3R)－（ピリミジン－2－イルアミノ）ピペリジン－1－イル } ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

49. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

50. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

51. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

52. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

53. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S) -ヒドロキシ-(2S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

54. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S) -ヒドロキシ-(2S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

55. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S) -ヒドロキシ-(2S) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

56. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S) -メトキシ-(2S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

57. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S) -メトキシ-(2S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸および

58. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S) -メトキシ-(2S) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメ

チル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸。

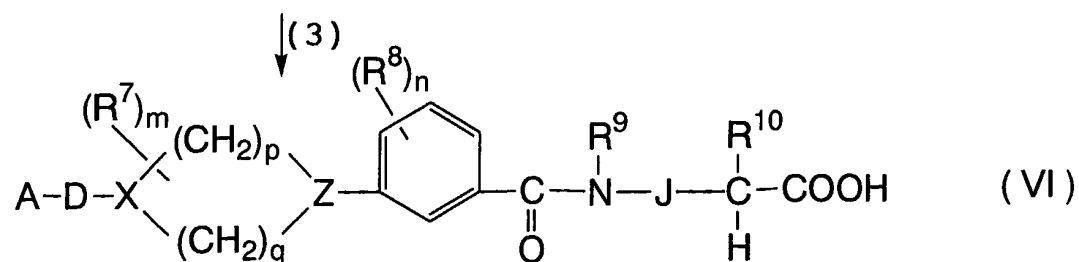
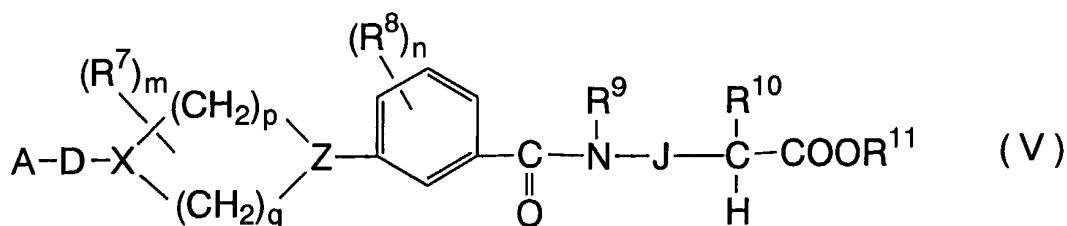
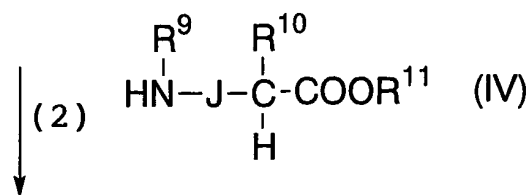
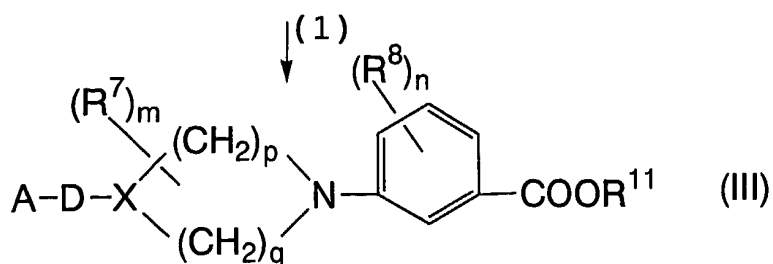
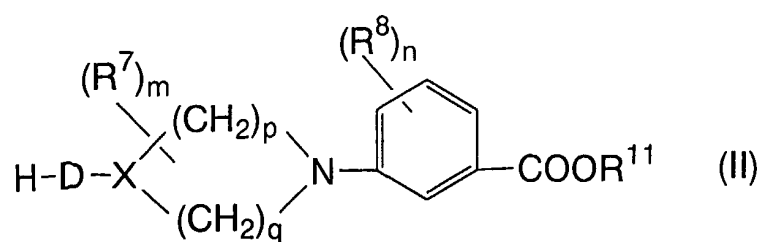
本発明による化合物は、その薬理学的に許容される塩とすることができる。そのような塩としては非毒性塩が挙げられるが、好ましい塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩などの有機酸塩およびグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩、ピリジン塩、トリエチルアミン塩のような有機アルカリ塩などを挙げることができる。

また、本発明による化合物はその溶媒和物（例えば、水和物；メタノール和物、エタノール和物のようなエタノール和物；テトラヒドロフランのようなエーテル和物）とすることができる。

化合物の製造法

式(I)の化合物は、スキーム1に従って製造できる。

スキーム1

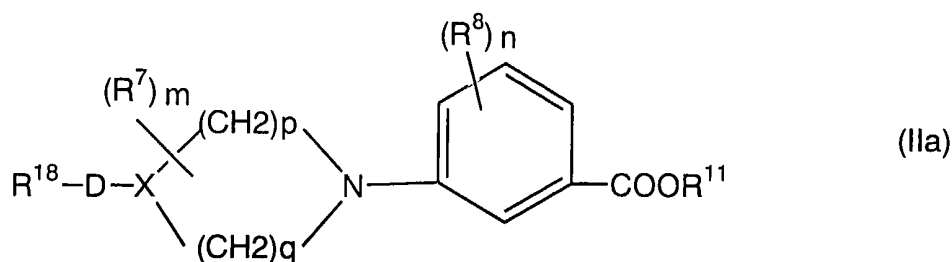


(上記スキーム中、A、D、X、J、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、n、p、およびqは式(I)において定義された内容と同義である)

工程(1)

式(II)の化合物に、基Aに相当する原子団を導入することにより、式(III)の化合物を製造できる。

スキーム1中のDが>NR⁴または-NR⁴CR⁵R⁶-である式(III)の化合物は、式(IIa)の化合物:



(上記式中、Dは $>NR^4$ または $-NR^4CR^5R^6-$ を表し、 R^{18} は水素原子またはアミノ基の置換基、例えば C_{1-6} アルキル、を表し、X、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、m、n、p、qは前記で定義した内容と同様である)

の遊離の一級アミンに、基Aを導入することにより製造できる。式(IIa)の化合物と基Aとの間のN-C結合は、式(IIa)の化合物を、修飾あるいは置換されていてもよい2-ブロモピリミジン、修飾されたあるいは置換された2-クロロベンゾイミダゾール、または2-メチルチオ-2-イミダゾリンなどの試薬と、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ピリジン、またはメタノールなどの反応溶媒（好ましくは、ジメチルホルムアミド）の存在下、50～170℃、好ましくは、60～140℃、の温度範囲において反応せさることにより、形成させることができる。

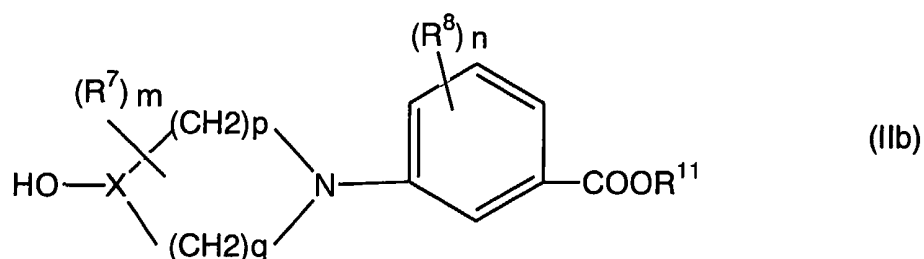
本工程に用いることの出来る試薬はここに列挙されたものに限定されるものではなく、結果として、2個の窒素原子と結合した炭素原子がピペリジン誘導体の炭素原子に結合した一級アミンの窒素原子と単結合を形成すればよい。また基質の種類および反応条件を最適化することによって、0価のパラジウム、ホスフィンリガンド、塩基を反応させてN-C結合を形成させることもできる。また、Tetrahedron 51(2), 353, 1995に記載された方法によってもN-C結合を形成させることができる。反応は、例えば、WO 99/52872の中間体26、27、29、39の製造例に従って実施できる。

収率向上の観点からジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの有機塩基を酸捕捉剤として添加することが好ましい。ジイソプロピルエチルアミンを2～10当量加えることが好ましい。

また、必要に応じて、式(IIa)の化合物の一級のアミノ基に対して通常の、ま

たは還元的なN-アルキル化の後基Aを導入するか、あるいは基Aを導入した後二級のアミノ基に対してN-アルキル化を行うことによって、 R^4 に置換基が導入された式(III)の化合物を製造することもできる。反応はWO 99/52872の中間体30の製造例に従って実施できる。

式(IIa)の化合物は、式(IIb)の化合物：



(上記式中、X、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、m、n、p、qは前記で定義した内容と同様である)

とフタルイミドとをアゾ化合物とともに、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドのような反応溶媒（好ましくは、テトラヒドロフラン）中、トリアルキルホスフィン（好ましくはトリブチルホスフィン）の存在下、 $-40 \sim 100^\circ\text{C}$ （好ましくは $-10 \sim 40^\circ\text{C}$ ）の温度下において反応させ、その後フタロイル基を除去することによって製造できる。アゾ化合物としては、1, 1' - (アゾジカルボニル) - ジピペリジン、アゾジカルボン酸ジエチル、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) が挙げられ、好ましくは、1, 1' - (アゾジカルボニル) - ジピペリジンである。

式(IIa)の化合物はまた、式(IIb)の化合物の水酸基を、脱離基、例えば、メタンスルホニルオキシ基などのスルホニルオキシ基あるいは臭素原子などのハロゲン原子、に変換し、次いでアジ化ナトリウムを作用させるか、あるいはアジ化水素酸をアゾ化合物と共に作用させてアジド基へと変換し、その後アジド基を還元することにより製造できる。反応は、例えば、WO 99/52872の中間体35、36、41、42、43、47、48、49、58の製造例に従って実施できる。

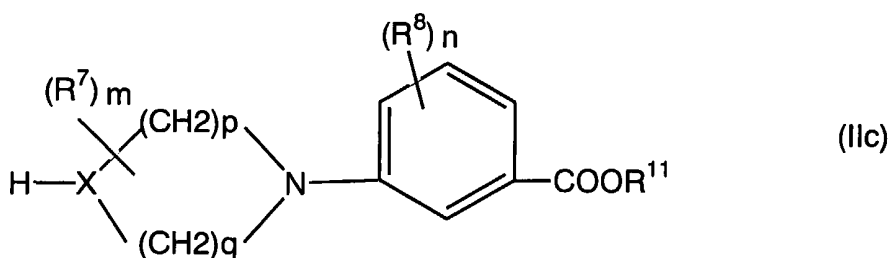
スキーム1中のDが $>CR^5R^6$ である式(III)の化合物は、例えば、2 - (クロロメチル) ベンゾイミダゾールと4 - (ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸 エチルエステルとを、ジメチルスルホキシド中、炭酸カリウム存在下、室温にて反応さ

せることにより製造できる。この反応はWO 99/52872の実施例89および90の製造例に従って実施できる。

スキーム1中のDが-O-である式(III)の化合物は、式(IIb)の化合物の水酸基に対してアルキルスルホニル基を有する塩基性原子団、すなわち基Aに相当する化合物、を反応させることにより製造できる。この反応は、例えば、特開平5-97818号やEP 468766A1に記載の条件に従って実施できる。

スキーム1中のDが-S-である式(III)の化合物は、式(IIb)の化合物の水酸基をハロゲン化し、このハロゲン原子に対して-SH基を有する塩基性原子団、すなわち基Aに相当する化合物、を反応させることにより製造できる。ハロゲン原子と-SH基との反応は、例えば、Res. Lab., Kohjin Co., Ltd., Japan Chem. Pharm. Bull. (1977), 25(10), 2624-37に記載の条件に従って実施できる。

スキーム1中のDが結合である式(III)の化合物は、式(IIc)の化合物：



(上記式中、Xは窒素原子を表し、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、m、n、p、qは前記で定義した内容と同様である)

の遊離の二級アミンに基Aを導入することにより製造できる。

式(IIb)および式(IIc)の化合物は、例えば、WO 99/52872号、WO 99/38849号に記載の方法に従って製造できる。

工程(2)

式(III)のカルボン酸エステル(R^{11} は水素原子以外を表す)を加水分解して R^{11} が水素原子である式(III)の化合物を得、次いで式(IV)の化合物とアミド結合させることにより、式(V)の化合物を製造できる。具体的には、常法によりアルカリ加水分解されて得られた R^{11} が水素原子である式(III)の化合物の遊離のカルボキシル基に、式(IV)のアミンを脱水縮合により反応させることにより、式(V)の化合物を製造できる。

脱水縮合反応においては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、あるいは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩のような縮合剤を単独で、またはこれら縮合剤と、N-ヒドロキシサクシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを組み合わせて用いることができる。またベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファートを塩基の存在下单独で用いることができる。これらの試薬を組み合わせることにより、所望とする脱水縮合反応を効率的に進行させることができる。収率の最適化を図るためには、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩またはその遊離塩基を1~3当量、並びに1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを1~2当量組み合わせて用いるか、あるいはベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファートを1~2当量用いることが好ましい。

脱水縮合反応における反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、テトラヒドロフラン、塩化メチレンが挙げられる。ジメチルホルムアミドおよびジメチルホルムアミドと塩化メチレンの混合溶媒が好ましい。反応は0~80℃の範囲で実施でき、好ましくは0~50℃である。

脱水縮合反応においては、収率を向上させるために、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミンなどの三級アミンを有機塩基として添加することができる。N-メチルモルホリンあるいはジイソプロピルエチルアミンを2~5当量加えることが好ましい。

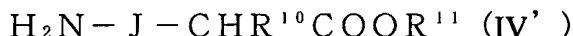
これらの有機塩基を添加しなくとも反応は進行する。その収率の観点から、有機塩基を添加するのが好ましい。

式(V)の化合物のうちAが置換されていてもよいピリミジン環である化合物は、必要に応じて相当するテトラヒドロピリミジンへと還元することが可能である。

フェニレン部分に結合している $>C=O$ が $>CH_2$ である式(V)の化合物は、式(III)のカルボン酸エステル(R^{11} は水素原子以外を表す)を還元してアルデヒド基に変換し、得られたアルデヒド体を式(IV)のアミンと還元的に反応させることにより製造できる。反応は、WO 99/52872の実施例46の製造例に従

って実施できる。

当該還元的アミノ化反応によって得られる式 (V) の化合物のうち、 R^9 が水素原子以外の基である化合物は、ここに示した方法以外の反応工程によっても製造できる。即ち上記のアルデヒド体に、式 (IV') のアミン：



(式中、 R^{10} 、 R^{11} 、および J は式 (I) において定義した意味と同様である) を還元的に反応させて、 R^9 が水素原子である式 (V) の化合物を製造できる。しかる後に、更に還元的なアミノ化反応に付し、 R^9 にアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基を導入することが可能である。 R^9 に位置するアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基の導入は、必ずしもスキームにおける式 (V) の化合物に対してのみなされるわけではない。即ち R^9 に位置するアルキル基、アルケニル基、またはアラルキル基の導入は、スキームにおける式 (VI) の化合物に対してなされてもよい。反応は WO 99/52872 の実施例 49 の製造例に従って実施できる。

また本反応においては、アミンのカルボン酸エステル部に相当する $-COOR^{11}$ の R^{11} は、水素原子でもよい。

式 (IV) および式 (IV') のアミンは、通常 1 ないし 2 段階で、市場において入手可能な公知の物質から合成できる (例えば K. C. Nicolaou et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 6, 1185, (1998) 参照)。

R^{10} が置換されていてもよい水酸基の場合には、 ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸を適切な反応条件、例えば硫酸の存在下、イソブテンで処理することにより、相当するカルボン酸エステルを得ることができる。また必要であれば水酸基の保護を行ってもよい。具体的には、 ω -アミノ- α -ヒドロキシカルボン酸として、3-アミノ-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸 (L-イソセリン) あるいは 4-アミノ-(2S)-ヒドロキシ酪酸 (AHBA) などを用いることができる。カルボキシル基の保護基としては、低級アルキルエステル、アラルキルエステルなどが挙げられ、例えば、エチルエステル、*t*-ブチルエステル、およびベンズヒドリルエステルなどを用いることができる。

3-アミノ-(2S)-ヒドロキシプロピオン酸あるいは 4-アミノ-(2S

) -ヒドロキシ酪酸を *t*-ブチルエステル化する場合であって、水酸基の一部が *t*-ブチル (エーテル) 化されることがあるが、工程 (2) の縮合反応においては、 α 位の水酸基は保護されていても、保護されていなくともよい。

3-アミノ- (2*S*)-ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2*S*)-ヒドロキシ酪酸を *t*-ブチルエステル化する際は、既存の方法 (例えばWO 95/32710) をそのまま応用するときは、反応溶媒、攪拌効率、酸触媒の種類と量などを調整することで、*t*-ブチルエステル化の収率を高めることができる。

また、3-アミノ- (2*S*)-ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2*S*)-ヒドロキシ酪酸のベンズヒドリルエステル化は、収率的に問題なく進行する。この場合、アミノ基を酸性塩、例えば *p*-トルエンスルホン酸塩に変換しておくことで収率は改善される。反応溶媒は特に限定されない。反応試薬としては好ましくはジフェニルジアゾメタンを用いることができる。

製造された3-アミノ- (2*S*)-ヒドロキシプロピオン酸あるいは4-アミノ- (2*S*)-ヒドロキシ酪酸のエステル誘導体、およびその水酸基の保護体のうち、 R^{10} が水素原子である化合物は、そのまま工程 (2) の縮合反応に用いることもできるが、アミノ基をさらに修飾してから当該縮合反応に用いてもよい。 ω -アミノ基の化学修飾としては例えばアルキル化などが挙げられる。アルキル化はWO 99/38849やWO 99/52872に記載の方法に従って行うことができる。

工程 (3)

式 (V) の化合物のカルボン酸エステル部分($-\text{COOR}^{11}$) を必要に応じて遊離のカルボキシル基へと変換し、式 (VI) の化合物を製造することができる。

式 (V) の化合物のカルボン酸エステル部分は、公知の方法によって、例えばアルカリ加水分解、酸加水分解、あるいは酸分解等によって、目的とする遊離のカルボキシル基へと変換することができる。また当該脱エステル化反応は、新規な方法によって達成されてもよく、その方法を制限または限定するものではない。

式 (V) の化合物は、それ自身経口投与が可能なインテグリン $\alpha_v\beta_3$ アンタゴニストおよび/またはGP IIb/IIIa アンタゴニストである。従って、カルボン酸エス

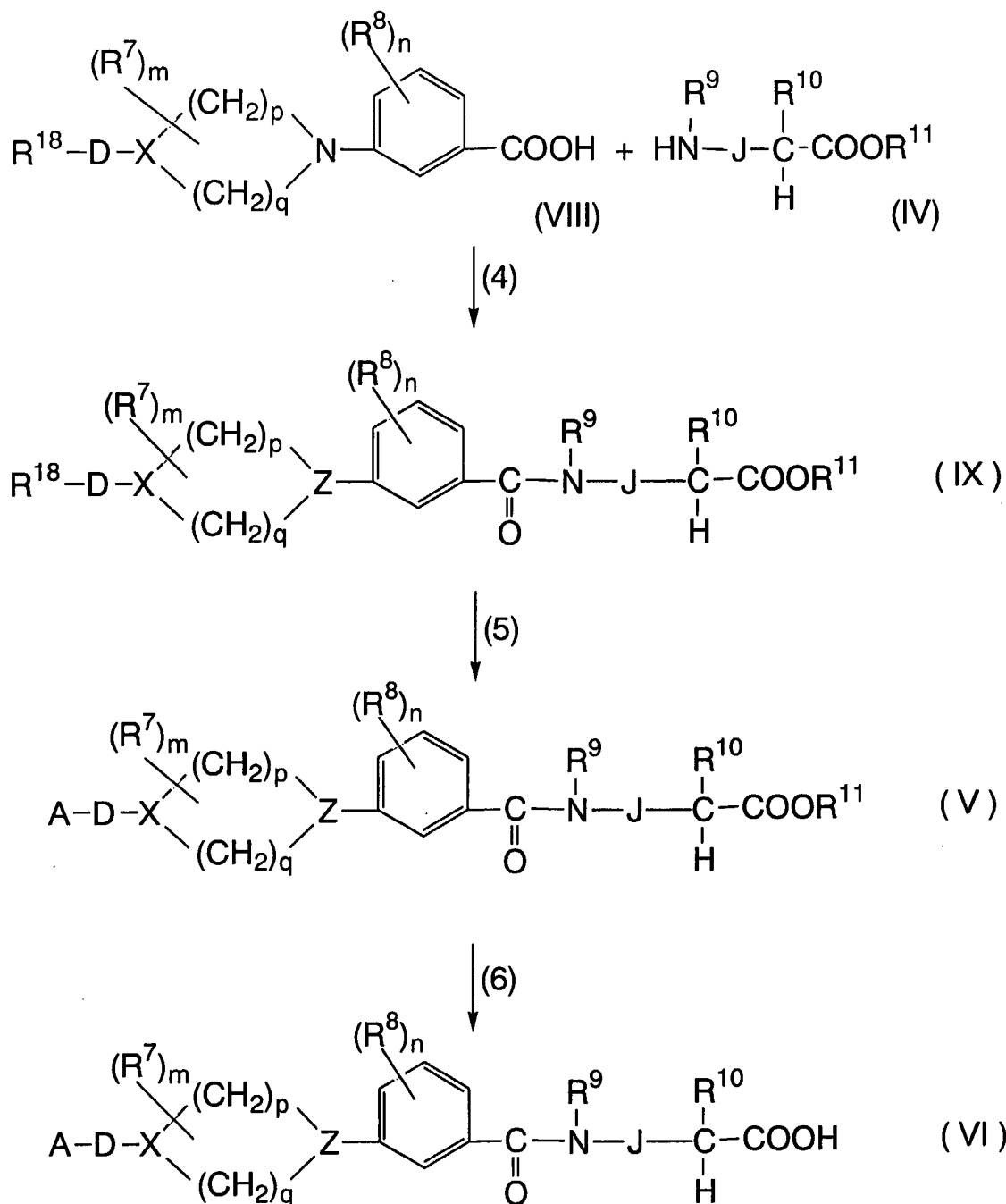
テルから遊離のカルボキシル基への当該変換工程は、必ずしも必要ではない。

さらに、式 (VI) の化合物のうち A が置換されていてもよいピリミジン環である化合物に関しては、必要に応じて相当するテトラヒドロピリミジンへと還元することができる。還元は慣用方法に従って行うことができる。例えば、パラジウム炭素、ルテニウム炭素、ロジウム炭素、酸化パラジウム、酸化白金、酸化ルテニウム、酸化白金ロジウム錯体、酸化アルミニウムロジウム錯体、ラネーニッケル、パラジウム黒などを触媒に用いた接触還元を行ってもよく、液体アンモニア中で、金属ナトリウムあるいは金属リチウムなどを反応させてもよい。好ましくは酸性溶媒中、例えば塩酸酸性の酢酸中、パラジウム炭素の存在下に、水素を常圧であるいは加圧して反応させればよい。変換はアミド結合の前であっても後であってもよい。

スキーム 1 においては、式 (III) で表わされる化合物を製造する際は、はじめに安息香酸エステルとヘテロ環を結合させた後に、例えば、アミノ基やあるいはピリミジニル基などの塩基性原子団を導入している。しかしながら、この製造工程は必ずしもこの限りではなく、ヘテロ環に塩基性原子団を導入した後に、これを安息香酸エステルと結合させてもよい。

式 (I) の化合物はまた、スキーム 2 に従って製造できる。

スキーム 2



(上記スキーム中、 R^{18} はアミノ基の保護基を表し、 A 、 D 、 X 、 J 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は式(I)において定義された内容と同義である)

工程(4)

式(VIII)の化合物と式(IV)のアミンとをアミド結合させることにより、式(IX)の化合物を製造できる。具体的には、式(VIII)の化合物の遊離のカルボキシル基に、式(IV)のアミンを脱水縮合により、反応させることにより、式(IX)の

化合物を製造できる。式 (VIII) の化合物中 R^{18} はアミノ基の保護基を表す。アミノ基の保護基としては、Fmoc基 (9-フルオレニルメトキシカルボニル基)、第三ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル基などが挙げられ、好ましくは第三ブチルオキシカルボニル基である。

式 (VIII) の化合物は式 (IIa) の安息香酸エステルを常法によりアルカリ加水分解することにより得ることができる。

工程 (5) および (6)

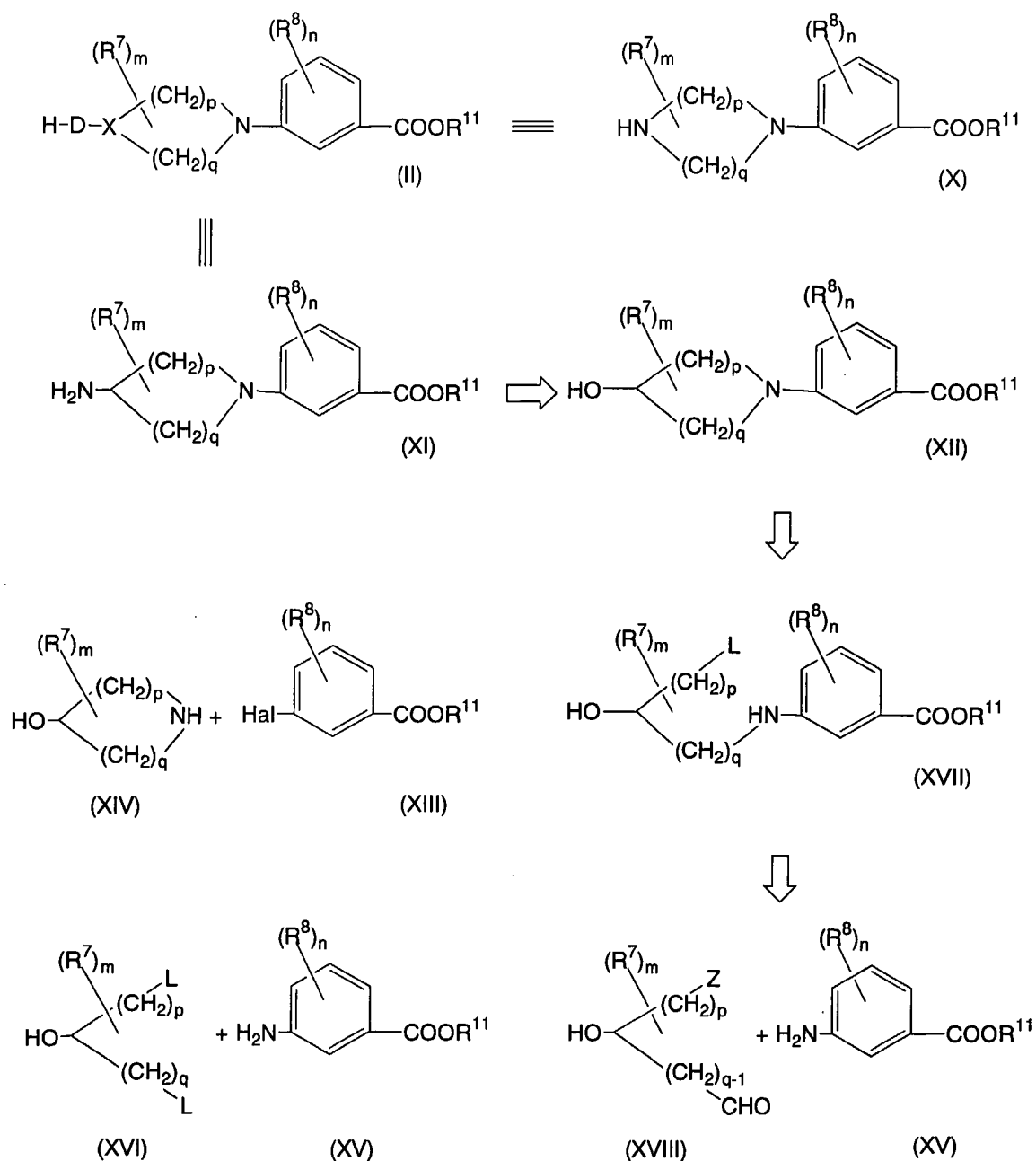
ピペリジン誘導体部分の保護基を除去し、脱保護された当該一級アミンへ、基 A に相当する塩基性原子団、例えば、ピリミジン、ベンゾイミダゾールまたはアミノ基、を導入した後、必要に応じてカルボン酸エステル部を遊離のカルボキシル基へ変換することにより、式 (V) の化合物を製造できる。

必要に応じて式 (V) の化合物のカルボン酸エステル部 ($-COOR^{11}$) を遊離のカルボキシル基へと変換し、式 (VI) の化合物を製造できる。

A が表すピリミジン環は接触還元反応によりテトラヒドロピリミジンに変換することができる。変換はアミド結合の前であっても後であってもよい。

スキーム 1 における式 (V) および (VI) の化合物においては、分子中に既に構築された原子団、例えば R^7 、 R^8 、 R^9 、および R^{10} を必要に応じてさらに変換することもできる。

式 (II) の化合物の製造を下記の逆合成解析図に従って説明する。



(上記スキーム中、Lは脱離基を表し、Zは脱離基に化学的に変換可能な官能基、例えば水酸基を表し、Halはハロゲン原子、例えば臭素、を表し、D、X、J、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、m、n、p、およびqは式(I)において定義された内容と同義である)

式(II)の化合物については、実際には式(X)のフェニルピペラジン誘導体であるか、式(XI)のフェニルピペリジン誘導体である場合が実施例において記載されている。

このうち、式(X)の化合物は公知の方法に従って製造できる。例えば、WO

9 8 / 5 4 1 3 5 参照。

一方、式 (XII) の化合物の合成前駆体の一つである式 (XII) の化合物を製造するに当っては、次のような問題が生じていた。通常、式 (XII) の化合物には、式 (XIII) のハライド、例えばブロミド、と式 (XIV) のアミンとをパラジウム触媒下で反応させることにより製造できる (J. P. Wolfe et al., *Tetrahedron Lett.*, 38, 6359, (1997))。しかしながら安価ではない触媒およびホスフィンリガンドを用いることに加え、本反応が遊離の水酸基を有する基質に対して必ずしも好収率を与えなかったことを考慮すると、この製造法には改善の余地が残されていたといえる。

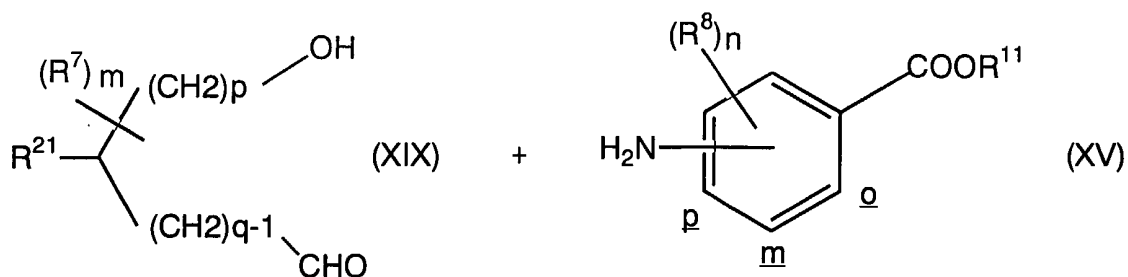
一方、式 (XII) の化合物を製造するためのこれまで知られている他の方法の一つは、式 (XV) のアニリンに式 (XVI) のジハライドあるいはジスルホナートなどを反応させる方法 (G. R. Owen et al., *J. Chem. Soc. (C)*, 2401, (1970)、および、C. B. Reese et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, I, 2881, (1988)) である。この反応自身に大きな問題はないが、本発明化合物のヘテロ環、とりわけピペリジン環に種々の置換基を導入した誘導体を系統的に合成しようとするれば、式 (XVI) の中間体をそれぞれ個別に調製しなくてはならず、効率的であるとは言いがたい。

そこで、式 (XII) で表される化合物の効率的な製造法を検討し、本発明者らは、式 (XVIII) で表される天然の糖類、とりわけ単糖類、例えば 2-デオキシ-D-リボースが、式 (XII) で表される化合物およびその類縁体を調製するのに優れた出発物質であることを見出した。具体的には、還元糖、例えば 2-デオキシ-D-リボースを、式 (XV) で表される化合物のアミノ基にヒドリド試薬の存在下還元的に反応させた。その後選択的に一級水酸基のみを臭素化し、式 (XVII) で表される化合物を合成すると、自発的に分子内環化反応が進行し、目的とする式 (XII) で表される化合物が得られた。本反応は、反応基質としてはデオキシリボースに限定されることなく、広く天然に存在する一般の糖類、とりわけ単糖類に応用が可能であるばかりでなく、新たに構築するピペリジン環へ、立体特異的に置換基を構築できるという点で有利である。

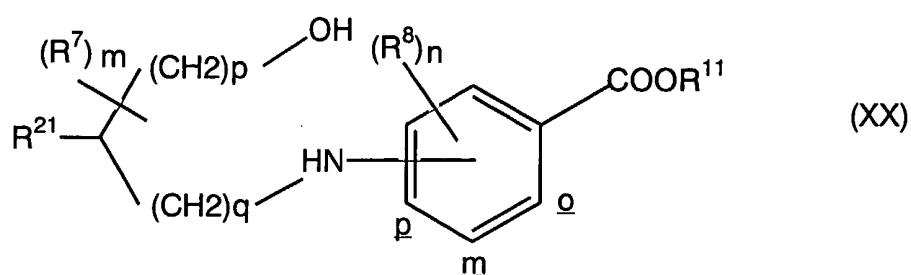
従って、本発明によれば、スキーム 3 で表される中間体 (XXII) の製造法

が提供される。

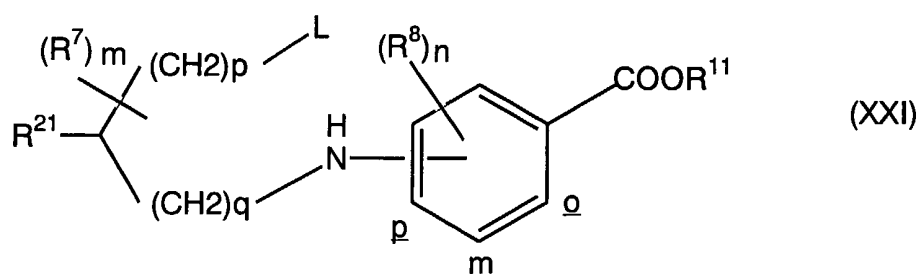
スキーム 3



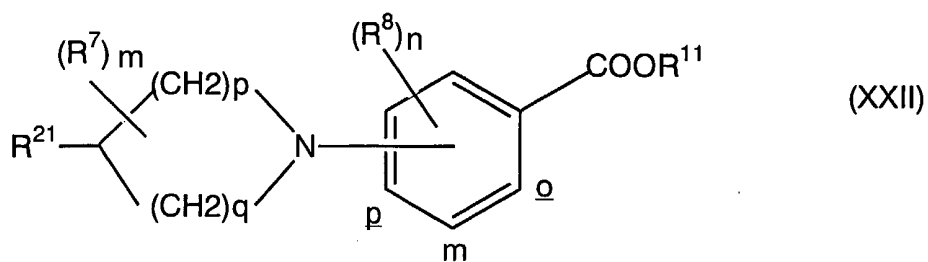
↓ 還元的アミノ化反応



↓ 脱離基Lへの変換



↓ 分子内閉環反応



(上記スキーム中、 R^{21} は水酸基、アジド基、または保護されていてもよいアミノ基を表し、Lは脱離基を表し、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、m、n、p、およびqは、式

(I) で定義された内容と同義であり、但し、 q は 0 を表すことはなく、窒素原子はフェニル基のオルト位 (o)、メタ位 (m)、またはパラ位 (p)、好ましくはメタ位、においてフェニル基と結合している。)

まず、式 (X I X) の化合物と、式 (X V) の化合物とを反応させることにより式 (X X) の化合物を得る。

天然の単糖類を本発明による製造法に用いる場合には、遊離アルデヒド、即ち開環型である必要はなく、閉環型のヘミアセタールであってよい。

式 (X I X) の化合物と式 (X V) の化合物とは、還元的アミノ化反応により反応させることができる。還元的アミノ化反応は、ヒドリド試薬、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素トリアセトキシナトリウム、水素化ホウ素リチウムなどの試薬の存在下、メタノール、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、またはジクロルエタンのような反応溶媒あるいはこれらの混合溶媒中、 0°C ~ 50°C (但し、反応溶媒の沸点を超えない範囲で)、好ましくは室温、で行うことができる。

なお、反応に用いる天然の糖類の構造によっては、中間体のひとつであるイミンを形成するのにある程度の反応時間を要する場合があるので、ヒドリド試薬の添加時期は、基質に依存して決定でき、反応開始直後に添加してもよく、あるいは、2 種の基質を反応溶媒に溶解後、時間を経てから、例えば、24 時間後に添加してもよい。またその際、ヒドリド試薬の反応選択性を向上させることなどを目的に、ある種の有機酸、例えば酢酸、クエン酸、蟻酸、メタンスルホン酸、モノクロロ酢酸、モノフルオロ酢酸を、あるいは無機酸、例えば塩酸、硫酸を添加してもよい。

次に、得られた式 (X X) の化合物の一級水酸基を脱離基 L に変換して式 (X X I) の化合物を得る。

脱離基 L への変換は公知の方法に従ってできる。例えば、一級水酸基に四臭化炭素とトリフェニルホスフィンとを反応させることにより、一級水酸基を臭素原子へと変換できる。

脱離基 L としては、ハロゲン原子、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、およびスルホネート、例えば、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンス

ルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基が挙げられる。

脱離基Lが構築された式(X X I)の化合物を分子内閉環反応に付することにより式(X X I I)の化合物を得ることができる。

分子内閉環反応は脱離基Lが導入されると自発的に進行する。

分子内閉環反応の際の塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、トリベンジルアミンなどの第三級有機塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基が挙げられるが、反応の選択性という観点から有機塩基を用いることが好ましい。

分子内閉環反応の後、必要であれば R^{21} で表される官能基を更に化学変換することができる。例えば、水酸基をアジド基に変換することも可能であり、またアジド基を還元してアミノ基とすることもできる。アジド基の還元反応は公知の方法に従って行うことができる。

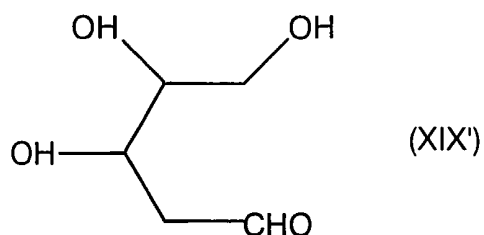
脱離基への変換工程および分子内閉環反応工程において、使用する反応溶媒に関しては、特に限定されるものではない。

このようにして得られた式(X X I I)の化合物をスキーム1またはスキーム2の各工程に付すことにより、式(I)の化合物を製造できる。

スキーム3中、式(X I X)、式(X X)、式(X X I)、および式(X X I I)において、好ましくは、pおよびqは2であり、 R^7 および R^{21} は水酸基であり、mは1である。

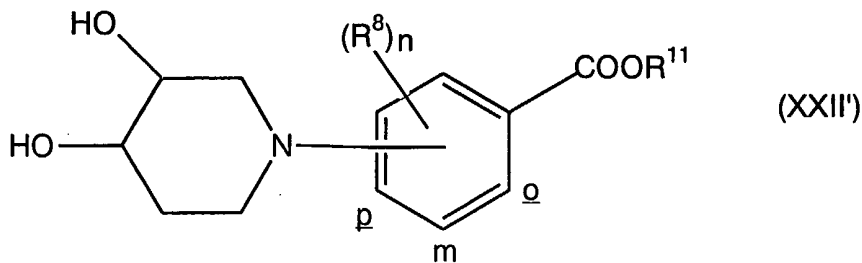
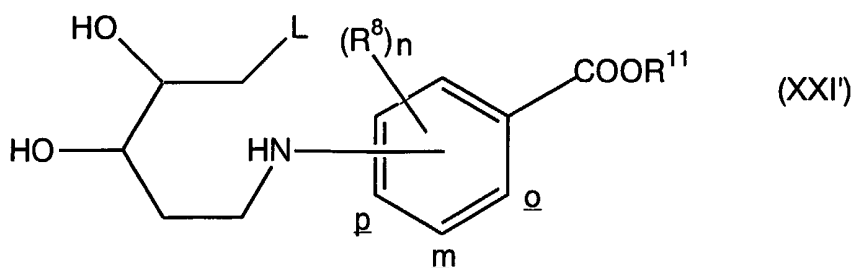
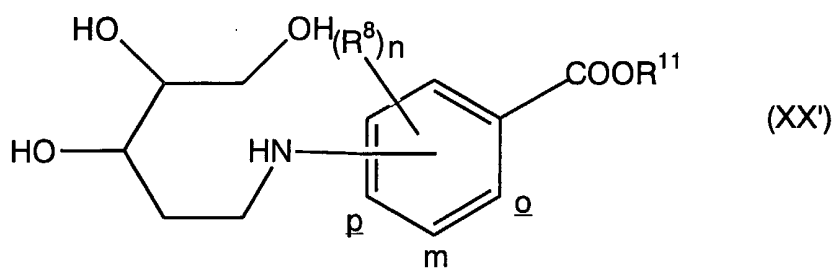
スキーム3中、式(X I X)の化合物は、五単糖、六単糖、および七単糖、並びにそれらの誘導体からなる群から選択されることができる。ここで誘導体とは、例えば、単糖上の水酸基が他の官能基、例えば、 C_{1-4} アルキル基（例えばメチル基）、 C_{1-4} アルコキシ基（例えばメトキシ基）、アジド基、およびアミノ基、により変換されたものが挙げられる。

式(X I X)の化合物は、より好ましくは、式(X I X')の2-デオキシ-D-リボース：



またはその誘導体であることができる。

式 (XIX) の化合物が 2-デオキシ-D-リボースであるとき、スキーム 3 中の式 (XX)、式 (XXI)、および式 (XXII) の化合物は、それぞれ、下記式 (XX')、式 (XXI')、および式 (XXII') であることができる。



(上記式中、 R^8 、 R^{11} 、および n は式 (I) で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位、好ましくはメタ位、においてフェニル基と結合している。)

化合物の用途／医薬組成物

本発明による化合物は薬理試験 1 に記載されるように強いインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を有する。従って、本発明による化合物はインテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患の治療に用いることができる。インテグリン $\alpha_v\beta_3$ は、心血管系疾患（例えば、急性心筋梗塞、血管内膜肥厚、PTCA／ステント術後の再狭窄、不安定狭心症、環動脈症、PTCA／ステント術後の狭心症、動脈硬化症（特にアテローム性動脈硬化症））、血管新生に関連する疾患（例えば、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管合併症、血管移植）、脳血管疾患（例えば、脳梗塞）、癌（例えば、固形癌）およびその転移、免疫疾患（例えば、関節炎、特にリウマチ関節炎）、骨疾患（例えば、骨粗鬆症、高カルシウム血症、歯根膜炎、上皮小体機能亢進症、関節周囲の爛れ、バジェット病）を媒介している（DN&P, 10（8）, 456（1997））。なお、本明細書において、「治療」というときは予防を含むものとする。

本発明による化合物はまた、薬理試験例 3 に記載されるように、細胞接着阻害作用を有する。従って、本発明による化合物は細胞接着阻害が治療上有効である疾患の治療に用いることができる。具体的には、平滑筋細胞と細胞接着性タンパク質（特に、ビトロネクチン）との接着を阻害することにより、心血管系疾患、血管新生に関連する疾患、脳血管疾患、癌、および免疫疾患のような疾患を治療することができる（DN&P, 10（8）, 456（1997））。また、血管内皮細胞と細胞接着性タンパク質（特に、ビトロネクチン）との接着を阻害することによって癌およびその転移を治療することができる。更に、破骨細胞と細胞接着性タンパク質（特に、オステオポンチン）との接着を阻害することによって骨疾患を治療できる。

本明細書において「細胞接着」とは、血管細胞（具体的には、平滑筋細胞および内皮細胞）と細胞接着性タンパク質（具体的には、ビトロネクチン、オステオポンチンおよびフォンビルブランド因子）との接着、血管細胞と血球細胞（具体的には白血球）との接着、および血球細胞同士の接着、特に、ヒト血管平滑筋細胞とヒトビトロネクチンとの接着を意味する。

本発明による化合物は更に、薬理試験例 2 に記載されるように、GP IIb

／ I I I a 拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用を有する。従って、本発明による化合物は、G P I I b／ I I I a 拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患の治療に用いることができる。具体的には、本発明による化合物は、血栓崩壊治療中および治療後の、並びに冠動脈や他の動脈の血管形成術後および冠動脈バイパス手術後の、血小板血栓症および血栓塞栓症の治療、末梢循環血流の改善、および体外循環時の血液凝固の抑制に用いることができる。本発明による化合物は、更に、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群の治療に用いることもできる（現代医療、29, (11), 2753, (1997)）。

式（I）の化合物は、R¹¹がアルキル基である化合物はもちろん、水素原子である化合物であっても、ラットにおいて経口吸収性を有した（データ省略）。従って、R¹¹がアルキル基または水素原子であるいずれの化合物も上記疾患の治療に用いることができる。

本発明による化合物並びにその薬理学的に許容される塩および溶媒和物は、経口または非経口投与（例えば、吸入投与、点鼻、点眼、皮下投与、静注、点滴静注、筋注、直腸投与および経皮投与）することができ、薬剤として経口または非経口投与に適した種々の剤形に処方され、ヒトおよびヒト以外の動物に使用できる。

本発明による化合物は、例えば、その用途に応じて、錠剤、カプセル剤、チュアブル錠、顆粒剤、散剤、丸剤、細粒剤、トローチ錠、シロップ剤、乳濁剤などの経口剤、吸入剤、点鼻液、点眼液などの外用液剤、貼付剤、静注および筋注剤、点滴静注剤などの注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水溶性坐剤、軟膏のような塗布剤などのいずれかの製剤形態に処方できる。注射剤、点滴剤などの液体製剤を例えば凍結乾燥形態の粉末状医薬組成物として提供し、用時に水または他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解または懸濁させて用いてもよい。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、潤滑剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤などを用いて常法により製造することができ

る。使用可能な無毒性の上記添加物としては、例えば、乳糖、果糖、ブドウ糖、でん粉、ゼラチン、炭酸マグネシウム、合成ケイ酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アラビアゴム、オリーブ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、シロップ、ワセリン、グリセリン、エタノール、クエン酸、塩化ナトリウム、亜硫酸ソーダ、リン酸ナトリウム、アスコルビン酸、シクロデキストリン類などが挙げられる。

薬剤中における本発明の化合物の含有量はその剤形に応じて異なるが、通常全組成物中 1.0 ～ 100 重量%、好ましくは 1.0 ～ 60 重量%濃度である。

本発明の医薬の投与量および投与回数は特に限定されないが、治療または予防の目的、疾患の種類、患者の年齢、体重、症状などの種々の条件に応じて適宜の投与量および投与回数を決定することが出来る。心疾患などの治療および予防のための投与量は、用法、患者の年齢、性別、症状の程度などを考慮して適宜決定されるが、通常成人 1 日当たり約 0.1 ～ 2000 mg、好ましくは 5 ～ 400 mg 程度とするのが良く、これを 1 日 1 回または数回あるいは数日間に 1 回に分けて投与することができる。

実施例

下記例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

中間体 1 : 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

3 - (ピペラジン - 1 - イル) 安息香酸 エチルエステル 264 mg にジメチルスルホキシド 11 ml を加え、次いで 2 - プロモピリミジン 269 mg およびジソプロピルエチルアミン 1.0 ml を順次加えて、120℃で12時間加熱した。反応混合物を室温まで戻した後、これを水 250 ml に滴下し、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取し、水 20 ml で2回洗浄した後、固形物を五酸化二リン存在下 50℃で減圧乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (16 g, 2% メタノール/塩化メチレン) で精製して、表題化合物 317 mgを得た。

中間体 1 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{17}H_{20}N_4O_2$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 312 M^+

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.40 (3H, t, Et), 3.30 (4H, m, piperazine), 4.00 (4H, m, piperazine), 4.38 (2H, q, Et), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 7.15 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.34 (1H, t, C_6H_4), 7.56 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.64 (1H, br dd, C_6H_4), 8.34 (2H, d, pyrimidine)

中間体 2 : 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル } 安息香酸

中間体 1 300 mg にテトラヒドロフラン 27 ml、メタノール 9.0 ml および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 9.0 ml を順次加えた後、反応混合物を 45℃で 7 時間加熱した。反応溶液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g, 10% メタノール/塩化メチレン) で精製して、表題化合物 264 mg を得た。

中間体 2 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{15}H_{16}N_4O_2$

(3) マススペクトル (TSP (サーモスプレー) MS) : m/z 285 ($M+H$) $^+$

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$ - CD_3OD =1:1) δ (ppm) : 3.32 (4H, m, piperazine), 3.99 (4H, m, piperazine), 6.61 (1H, t, pyrimidine), 7.22 (1H, br dd, C_6H_4), 7.36 (1H, t, C_6H_4), 7.57 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.67 (1H, br dd, C_6H_4), 8.35 (2H, d, pyrimidine)

実施例 1 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 2 256 mg およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 597 mg に、ジメチルホルムアミド 6.5 ml と塩化メチレン 6.5 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.24 ml を加え室温で 2 時間反応させた。一方、(2S) - N - ベンゼンス

ルホニル-2, 3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル 325 mg に塩化メチレン 6.5 ml を加え溶解し、これを先の活性エステル溶液に 0℃で加えた。ジイソプロピルエチルアミン 0.12 ml を加え、室温で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 50 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30 g, 60%→67% アセトン/ヘキサン) で精製して、表題化合物 482 mgを得た。

実施例 1 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{28}H_{34}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 567 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +45^\circ$ (c1.0, $CHCl_3$)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.29 (9H, s, t-Bu), 3.33 (4H, m, piperazine), 3.57 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.93 (2H, m, $CONHCH_2C$ H), 3.99 (4H, m, piperazine), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 7.10 (1H, br dd, C_6H_4), 7.22 (1H, br d, C_6H_4), 7.34 (1H, t, C_6H_4), 7.46 (1H, br dd, C_6H_4), 7.50 (2H, m, Ph), 7.58 (1H, m, Ph), 7.86 (2H, m, Ph), 8.34 (2H, d, pyrimidine)

実施例 2 : (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 1 の化合物 85.1 mg に塩化メチレン 1.0 ml およびアニソール 0.05 ml を加え溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸 1.0 ml を加え、室温で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 2.0 ml で 2 回共沸した。次いでイソプロピルエーテル 2.0 ml で 2 回洗浄し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (8.0 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=9:2:0.1) で精製し、表題化合物 67.0 mg を得た。

実施例 2 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式: $C_{24}H_{26}N_6O_5S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 511 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +60^\circ$ (c1.0, MeOH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 3.30 (4H, m, piperazine), 3.54 (1H, dd, CONHCH₂), 3.71 (1H, dd, CONHCH₂), 3.83 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3.96 (4H, m, piperazine), 6.60 (1H, t, pyrimidine), 7.18 (1H, br dd, C₆H₄), 7.26 (1H, br d, C₆H₄), 7.33 (1H, t, C₆H₄), 7.46 (3H, m, 1H of C₆H₄ and 2H of Ph), 7.52 (1H, m, Ph), 7.86 (2H, m, Ph), 8.34 (2H, d, pyrimidine)

実施例 3 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 2 の化合物 60.0 mg に 1, 4 - ジオキサン 2.8 ml、酢酸 1.6 ml、水 0.8 ml、および 1 規定塩酸 0.8 ml を順次加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 15 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 2.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、トルエン 4.0 ml で 2 回共沸した。分離用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開系: 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8:8:1:1) で精製して 45.7 mg の固体を得た。最後にセファデックス LH-20 (45 ml, 10% 濃アンモニア水/メタノール) で精製して、表題化合物 31.1 mg を得た。

実施例 3 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色シロップ

(2) 分子式: $C_{24}H_{30}N_6O_5S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 515 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +69^\circ$ (c1.0, MeOH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.94 (2H, quintet, tetrahydropyrimidine), 3.28 (4H, m, piperazine), 3.38 (4H, t, tetrahydropyrimidine), 3.51 (4H, m, piperazine), 3.54 (1H, dd, CONHCH₂), 3.69 (1H,

dd, CONHCH₂), 3.76 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7.10 (1H, br d, C₆H₄), 7.30 (2H, m, C₆H₄), 7.41 (1H, br s, C₆H₄), 7.47 (2H, m, Ph), 7.53 (1H, m, Ph), 7.85 (2H, m, Ph)

中間体 3 : 3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) 安息香酸 エチルエステル

3 - ブロモ安息香酸 エチルエステル 5.00 g にトルエン 200 ml を加え溶解し、この溶液を 4 - ヒドロキシピペリジン 2.65 g に加えた。さらに無水炭酸セシウム 9.96 g、酢酸パラジウム (I I) 73.5 mg、および (R) - (+) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル 204 mg を順次加え、90℃で5時間、さらに100℃で2時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水溶液 400 ml に滴下し、酢酸エチル 200 ml で抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (400 g, 67%→75% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 493 mgを得た。

中間体 3 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色オイル
- (2) 分子式 : C₁₄H₁₉NO₃
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 250 (M+H)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.70 (2H, m, piperidine), 2.02 (2H, m, piperidine), 2.97 (2H, ddd, piperidine), 3.61 (2H, m, piperidine), 3.87 (1H, m, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 7.12 (1H, br ddd, C₆H₄), 7.30 (1H, t, C₆H₄), 7.50 (1H, br ddd, C₆H₄), 7.61 (1H, br dd, C₆H₄)

中間体 4 : 3 - (4 - アジドピペリジン - 1 - イル) 安息香酸 エチルエステル

中間体 3 1.032 g に塩化メチレン 21 ml を加え溶解した。これに塩化メシル 0.35 ml、トリエチルアミン 0.69 ml、および 4 - ジメチルアミノピリジン 25.3 mg を順次加え、室温で1時間反応させた。1, 3 - ジアミノプロパン 40 mg を加え反応を停止した後、塩化メチレン 30 ml を加え反応混合物を希釈した。塩化メチレン層を 5 % 硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、

および飽和食塩水で各 1 回順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、粗 3 - { 4 - (メタンスルホニルオキシ) ピペリジン-1-イル} 安息香酸 エチルエステル 1.349 g を得た。これにジメチルホルムアミド 27 ml を加え溶解し、アジ化ナトリウム 536 mg を加え 90℃で 8 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチル 600 ml で抽出し、水 600 ml で 1 回洗浄した。水層を酢酸エチル 150 ml で逆抽出して最初の酢酸エチル層と合わせた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で各 1 回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, 1% アセトン/クロロホルム) で精製して、表題化合物 996 mg を得た。

中間体 4 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式： $C_{14}H_{18}N_4O_2$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 274 M^+
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.79 (2H, m, piperidine), 2.04 (2H, m, piperidine), 3.01 (2H, ddd, piperidine), 3.59 (3H, m, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 7.11 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.31 (1H, t, C_6H_4), 7.53 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.60 (1H, br dd, C_6H_4)

中間体 5 : 3 - (4 - アミノピペリジン-1-イル) 安息香酸 エチルエステル

中間体 4 995 mg に 1, 4 - ジオキサン 70 ml、水 20 ml、および酢酸 10 ml を加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 250 mg を加え、水素雰囲気下室温で 16 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 4.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=10:1:0.1) で精製して、表題化合物 716 mg を得た。中

間体 5 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{14}H_{20}N_2O_2$
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 249 ($M+H$) $^+$

(4) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (3H, t, Et), 1.50 (2H, m, piperidine), 1.94 and 2.04 (2H, each br d, piperidine), 2.83 (3H, m, piperidine), 3.71 (2H, m, piperidine), 4.36 (2H, q, Et), 7.12 (1H, br dd, C_6H_4), 7.29 (1H, t, C_6H_4), 7.49 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.61 (1H, br dd, C_6H_4)

中間体 6 : 3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル }
安息香酸 エチルエステル

中間体 5 716 mg にジメチルスルホキシド 28 ml を加え、次いで 2-ブロモピリミジン 839 mg およびジイソプロピルエチルアミン 3.2 ml を順次加えて、120℃で12時間加熱した。反応混合物を室温まで戻した後、これを水 600 ml に滴下し、室温で1時間攪拌した。不溶物を濾取し、水 20 ml で2回洗浄した後、固形物を五酸化ニリン存在下60℃で3時間減圧乾燥した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (50 g, 7.5% アセトン/クロロホルム) で精製して、表題化合物 531 mgを得た。

中間体 6 の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色板状結晶
- (2) 融点: 109~110℃
- (3) 分子式: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$
- (4) マススペクトル (TSPMS): m/z 327 ($\text{M}+\text{H}$)⁺
- (5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.39 (3H, t, Et), 1.66 (2H, br dq, piperidine), 2.19 (2H, br d, piperidine), 2.99 (2H, m, piperidine), 3.71 (2H, br d, piperidine), 4.02 (1H, m, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.13 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.31 (1H, t, C_6H_4), 7.52 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.63 (1H, br dd, C_6H_4), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

中間体 7 : 3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル }
安息香酸

中間体 6 528 mg にテトラヒドロフラン 45 ml、メタノール 15 ml、および1規定水酸化ナトリウム水溶液 15 ml を順次加えて溶解し、45℃で16時間反応

させた。反応溶液を室温まで戻した後濃縮乾固し、これを水 16 ml で溶解した。これに 5 規定塩酸 2.5 ml および 1 規定塩酸 2.0 ml を加えて pH 3 に調整した後、析出した不溶物を濾取し、水 6.0 ml で 2 回洗浄した。固形物を五酸化二リン存在下 60℃で 3 時間減圧乾燥して、表題化合物 467 mg を得た。

中間体 7 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{16}H_{18}N_4O_2$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 299 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.58 (2H, br dq, piperidine), 1.94 (2H, br d, piperidine), 2.85 (2H, br t, piperidine), 3.74 (2H, br d, piperidine), 3.90 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.21 (1H, dt, C₆H₄), 7.31 (1H, t, C₆H₄), 7.33 (1H, m, C₆H₄), 7.47 (1H, br s, C₆H₄), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 4 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 7 93.2 mg およびベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 207 mg に、ジメチルホルムアミド 5.4 ml と塩化メチレン 5.4 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.082 ml を加え室温で 2 時間反応させた。一方、(2S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル 113 mg に塩化メチレン 5.4 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.041 ml を加えた。これに先の活性エステル溶液を 0℃で加え、室温で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 40 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (25 g, クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 = 30:1:0.03) で精製して、表題化合物 181 mg を得た。

実施例 4 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式： $C_{29}H_{36}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 581 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +46^\circ$ (c0.7, $CHCl_3$)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (9H, s, t-Bu), 1.64 (2H, br q, piperidine), 2.17 (2H, m, piperidine), 2.99 (2H, br t, piperidine), 3.60 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.73 (1H, br d, piperidine), 3.89 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.93-4.05 (2H, m, CONHCH₂CH and piperidine), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 7.07 (1H, br dd, C₆H₄), 7.15 (1H, br d, C₆H₄), 7.29 (1H, t, C₆H₄), 7.42 (1H, br dd, C₆H₄), 7.49 (2H, m, Ph), 7.57 (1H, m, Ph), 7.86 (2H, m, Ph), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 5 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 4 の化合物 174 mg に塩化メチレン 4.0 ml およびアニソール 0.20 ml を加え溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸 4.0 ml を加え、室温で 8 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 4.0 ml で 2 回共沸した。次いでイソプロピルエーテル 4.0 ml で 2 回洗浄し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, クロロホルム - メタノール - 濃アンモニア水 = 9:2:0.2) で精製し、表題化合物 157 mg を得た。

実施例 5 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{28}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 525 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +60^\circ$ (c1.0, MeOH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.70 (2H, br q, piperidine), 2.10 (2H, br d, piperidine), 2.93 (2H, br t, piperidine), 3.54 (1H, br dd, CONHCH₂), 3.71 (1H, br dd, CONHCH₂), 3.75-3.85 (3H, m, piperidine and CONHCH₂CH), 3.94 (1H, m, piperidine), 6.58 (1H, t, pyrimidine), 7.15 (1H, br d, C₆H₄), 7.23 (1H, br d, C₆H₄), 7.30 (1H, t, C₆H₄), 7.45 (3

H, m, 1H of C₆H₄ and 2H of Ph), 7.52 (1H, m, Ph), 7.85 (2H, br d, Ph), 8.26 (2H, d, pyrimidine)

実施例 6 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 5 の化合物 157 mg に 1, 4 - ジオキサン 10.5 ml、水 3.0 ml、および 1 規定塩酸 1.5 ml を順次加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 40 mg を加え、水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 4.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、分離用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開系：クロロホルム - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8:8:1:1）で精製して粗表題化合物を得た。最後にセファデックス LH-20 (250 ml, 10% 濃アンモニア水/メタノール) で精製して、表題化合物 119 mg を得た。

実施例 6 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式：C₂₅H₃₂N₂O₅S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 529 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度：[α]_D²⁵ +65° (c 1.0, 10% c. NH₄OH/MeOH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, 10% c. ND₄OD/CD₃OD) δ (ppm) : 1.63 (2H, m, piperidine), 1.94 (2H, quintet, tetrahydropyrimidine), 2.00 (2H, br d, piperidine), 2.90 (2H, m, piperidine), 3.35 (4H, t, tetrahydropyrimidine), 3.49 (1H, m, piperidine), 3.52 (1H, dd, CONHCH₂), 3.70 (1H, dd, CONHCH₂), 3.72 (2H, br d, piperidine), 3.78 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7.13 (1H, br dd, C₆H₄), 7.24 (1H, br d, C₆H₄), 7.32 (1H, t, C₆H₄), 7.42 (1H, br s, C₆H₄), 7.48 (2H, m, Ph), 7.55 (1H, m, Ph), 7.85 (2H, m, Ph)

中間体 8 : 4 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) 安息香酸 メチルエステル

3 - ブロモ - 4 - フルオロ安息香酸 3.00 g に無水メタノール 30 ml を加え溶解し、濃硫酸 3.0 ml をゆっくり加え 5 時間加熱還流した。反応溶液を室温に戻

した後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 600 ml に滴下した。ジエチルエーテル 600 ml および 120 ml で各 1 回抽出し、エーテル層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。これを減圧濃縮して乾燥し、粗 3-ブロモ-4-フルオロ安息香酸 メチルエステル 3.47 g を得た。このうち 2.83 g にトルエン 110 ml を加え溶解し、この溶液を 4-ヒドロキシピペリジン 1.48 g に加えた。さらに無水炭酸セシウム 5.55 g、酢酸パラジウム (I I) 273 mg、および (R) - (+) - 2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1'-ビナフチル 758 mg を順次加え、100℃で5時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 220 ml に滴下し、酢酸エチル 110 ml で3回抽出した。酢酸エチル層を合わせ無水硫酸ナトリウムを加え、室温で3日間乾燥した。不溶物を濾過して、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (120 g, 35% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製して、表題化合物 424 mg を得た。

中間体 8 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式： $C_{13}H_{16}NO_3F$
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 254 (M+H)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.77 (2H, m, piperidine), 2.05 (2H, m, piperidine), 2.89 (2H, ddd, piperidine), 3.39 (2H, m, piperidine), 3.87 (1H, m, piperidine), 3.90 (3H, s, Me), 7.06 (1H, dd, C₆H₃), 7.65 (1H, ddd, C₆H₃), 7.67 (1H, dd, C₆H₃)

中間体 9 : 4-フルオロ-3- { (4-メタンスルホニルオキシ) ピペリジン-1-イル } 安息香酸 メチルエステル

中間体 8 485 mg に塩化メチレン 9.7 ml を加え溶解した。これに塩化メシル 0.16 ml、トリエチルアミン 0.32 ml、および 4-ジメチルアミノピリジン 11.7 mg を順次加え、室温で1時間反応させた。塩化メチレン 40 ml を加え反応液を希釈し、5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で各1回順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して、表題化合物 556 mg を得た。

中間体 9 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{14}H_{18}NO_5FS$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 332 ($M+H$)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.10 (2H, m, piperidine), 2.19 (2H, m, piperidine), 3.04 (2H, m, piperidine), 3.07 (3H, s, Ms), 3.35 (2H, m, piperidine), 3.90 (3H, s, Me ester), 4.93 (1H, m, piperidine), 7.07 (1H, dd, C_6H_5), 7.67 (2H, m, C_6H_5)

中間体 10 : 3 - (4 - アジドピペリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ安息香酸
メチルエステル

中間体 9 554 mg にジメチルホルムアミド 11 ml を加え溶解し、アジ化ナトリウム 217 mg を加え 90℃ で 16 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温に戻した後、酢酸エチル 240 ml で抽出し、水 240 ml で 1 回洗浄した。水層を酢酸エチル 60 ml で逆抽出して最初の酢酸エチル層と合わせた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および飽和食塩水で各 1 回順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, 1% → 1.5% アセトン/クロロホルム) で精製して、表題化合物 449 mg を得た。

中間体 10 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色オイル

(2) 分子式： $C_{13}H_{15}N_4O_2F$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 278 M⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.85 (2H, m, piperidine), 2.07 (2H, m, piperidine), 2.92 (2H, ddd, piperidine), 3.38 (2H, m, piperidine), 3.59 (1H, m, piperidine), 3.90 (3H, s, Me), 7.07 (1H, dd, C_6H_5), 7.64-7.68 (2H, m, C_6H_5)

中間体 11 : 3 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロ安息香酸
メチルエステル

中間体 10 449 mg に 1, 4 - ジオキサン 31.5 ml、水 9.0 ml、および酢酸

4.5 ml を加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 112 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 10 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、トルエン 10 ml で 2 回共沸した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=15:1:0.07→10:1:0.1) で精製して、表題化合物 288 mg を得た。

中間体 11 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{13}H_{17}N_2O_2F$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 253 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.57 (2H, m, piperidine), 1.95 (2H, br d, piperidine), 2.78 (2H, br t, piperidine), 2.83 (1H, m, piperidine), 3.45 (2H, br d, piperidine), 3.90 (3H, s, Me), 7.05 (1H, dd, C_6H_5), 7.63 (1H, ddd, C_6H_5), 7.66 (1H, dd, C_6H_5)

中間体 12 : 4-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 メチルエステル

中間体 11 288 mg にジメチルスルホキシド 12 ml を加え、次いで 2-ブロモピリミジン 272 mg およびジイソプロピルエチルアミン 1.0 ml を順次加えて、120℃で12時間加熱した。反応混合物を室温まで戻した後、これを水 240 ml に滴下し、0℃で15分間攪拌した。酢酸エチル 240 ml で抽出し、有機層を水 240 ml で 2 回洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g, 10% アセトン/クロロホルム) で精製して、表題化合物 253 mg を得た。

中間体 12 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{17}H_{19}N_4O_2F$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 331 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.74 (2H, m, piperidine), 2.21 (2H, m, piperidine), 2.93 (2H, br t, piperidine), 3.47 (2H,

br d, piperidine), 3.90 (3H, s, Me), 4.01 (1H, m, piperidine), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.06 (1H, dd, C₆H₃), 7.65 (1H, ddd, C₆H₃), 7.68 (1H, dd, C₆H₃), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

中間体 13 : 4-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}安息香酸

中間体 12 253 mg にテトラヒドロフラン 15 ml、メタノール 5.0 ml、および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0 ml を順次加えて、45℃で12時間反応させた。反応溶液を室温まで戻した後濃縮乾固し、これを水 5.0 ml で溶解した。これに 5 規定塩酸 0.8 ml および 1 規定塩酸 1.1 ml を加えて pH 3 に調整した後、析出した不溶物を濾取し、水 2.0 ml で 2 回洗浄した。固形物を五酸化二リン存在下 50℃で2時間減圧乾燥して、表題化合物 227 mg を得た。

中間体 13 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式：C₁₆H₁₇N₄O₂F

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 317 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.67 (2H, br dq, piperidine), 1.98 (2H, br d, piperidine), 2.81 (2H, br t, piperidine), 3.39 (2H, br d, piperidine), 3.88 (1H, m, piperidine), 6.56 (1H, t, pyrimidine), 7.24 (1H, dd, C₆H₃), 7.56 (1H, ddd, C₆H₃), 7.59 (1H, dd, C₆H₃), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 7 : (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[4-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

中間体 13 50.0 mg およびベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート 105 mg に、ジメチルホルムアミド 1.3 ml と塩化メチレン 1.3 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.041 ml を加え室温で2時間反応させた。一方、(2S)-N-ベンゼンスルホニル-2,3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル 57.0 mg に塩化メチレン 1.3 ml を加え溶解し、ジイソプロピルエチルアミン 0.021 ml を

加えた。これに先の活性エステル溶液を 0℃で加え、室温で 2 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル 20 ml で抽出し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル層を減圧濃縮して得られた残渣を、分離用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開系：クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水＝20：1：0.05）で精製して、表題化合物 93.7 mg を得た。

実施例 7 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式：C₂₉H₃₅N₆O₅FS
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 599 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度：[α]_D²⁵ +50° (c1.0, CHCl₃)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.28 (9H, s, t-Bu), 1.71 (2H, m, piperidine), 2.17 (2H, m, piperidine), 2.91 (2H, br t, piperidine), 3.46 (1H, br d, piperidine), 3.59 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.89 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.97 (2H, m, CONHCH₂CH and piperidine), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 7.03 (1H, dd, C₆H₃), 7.32 (1H, ddd, C₆H₃), 7.49 (3H, m, 2H of Ph and 1H of C₆H₃), 7.57 (1H, m, Ph), 7.85 (2H, m, Ph), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 8 : (2S)－ベンゼンスルホニルアミノ－3－[4－フルオロ－3－{4－(ピリミジン－2－イルアミノ)ピペリジン－1－イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 7 の化合物 93.7 mg に塩化メチレン 2.0 ml およびアニソール 0.10 ml を加え溶解し、0℃に冷却した。トリフルオロ酢酸 2.0 ml を加え、0℃で 16 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をトルエン 2.0 ml で 2 回共沸した。次いでイソプロピルエーテル 2.0 ml で 2 回洗浄し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (5.0 g, クロロホルム－メタノール－濃アンモニア水＝9:2:0.1) で精製し、表題化合物 84.9 mg を得た。

実施例 8 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式: $C_{25}H_{27}N_6O_5FS$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 543 $(M+H)^+$

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +54^\circ$ (c1.2, MeOH)

(5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.75 (2H, br dq, piperidine), 2.11 (2H, br d, piperidine), 2.89 (2H, br t, piperidine), 3.49 (2H, br d, piperidine), 3.52 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.72 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.84 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3.93 (1H, m, piperidine), 6.58 (1H, t, pyrimidine), 7.09 (1H, dd, C_6H_5), 7.41 (1H, ddd, C_6H_5), 7.44 (2H, m, Ph), 7.51 (1H, m, Ph), 7.53 (1H, dd, C_6H_5), 7.85 (2H, m, Ph), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 9 : (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[4-フルオロ-3-{4-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 8 の化合物 79.4 mg に 1, 4-ジオキサン 5.6 ml、水 1.6 ml、および 1 規定塩酸 0.8 ml を順次加え溶解した。これに 10% パラジウム炭素 20 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 2.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これに 10% パラジウム炭素 32 mg を新たに加え、水素雰囲気下室温でさらに 8 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 2.0 ml で 2 回洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣を、分離用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開系: クロロホルム-エタノール-水-濃アンモニア水=8:8:1:1) で精製して粗表題化合物を得た。最後にセファデックス LH-20 (60 ml, 10% 濃アンモニア水/メタノール) で精製して、表題化合物 51.6 mg を得た。

実施例 9 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色固体

(2) 分子式: $C_{25}H_{31}N_6O_5FS$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 547 $(M+H)^+$

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +63^\circ$ (c 1.0, 10% c. $NH_4OH/MeOH$)

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, 10% c. $\text{ND}_4\text{OD}/\text{CD}_3\text{OD}$) δ (ppm): 1.64 (2H, m, piperidine), 1.89 (2H, quintet, tetrahydropyrimidine), 1.97 (2H, br d, piperidine), 2.81 (2H, br t, piperidine), 3.30 (4H, t, tetrahydropyrimidine), 3.38 (2H, br d, piperidine), 3.46 (1H, dd, CONHCH_2), 3.67 (1H, dd, CONHCH_2), 3.75 (1H, dd, CONHCH_2CH), 7.07 (1H, dd, C_6H_3), 7.38 (1H, ddd, C_6H_3), 7.42 (2H, m, Ph), 7.48 (2H, m, Ph and C_6H_3), 7.80 (2H, m, Ph)

中間体 14: 3-[(3S, 4R)-3, 4, 5-(トリヒドロキシ)ペンタン-1-イルアミノ]安息香酸 エチルエステル

2-デオキシ-D-リボース 1.34 g にメタノール 50 ml を加え溶解した。別途 3-アミノ安息香酸 エチルエステル 1.60 g に塩化メチレン 50 ml を加え溶解し、これを先のメタノール溶液に加えた。室温で 16 時間反応させた後、酢酸 1.0 ml およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム 500 mg を順次加え、室温で 4 時間反応させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を、クロロホルム 300 ml で抽出した。有機層を、少量の塩化ナトリウムを含む飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml で洗浄し、水層をクロロホルム 100 ml で逆抽出してクロロホルム層を合わせた。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (100 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=10:1:0.1 $\rightarrow$ 10:1.3:0.1) で精製し、表題化合物 2.23 g を得た。

中間体 14 の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色固体

(2) 分子式: $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_5$

(3) マススペクトル (TSPMS): m/z 284 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -17^\circ$ (c1.0, CHCl_3)

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.36 (3H, t, Et), 1.80 (2H, m, NHCH_2CH_2), 3.32 (2H, m, NHCH_2), 3.62 (1H, br s, CHOH), 3.77 (2H, br s, CH_2OH), 3.89 (1H, br s, CHOH), 4.33 (2H, q, Et), 6.78 (1H, br dd, C_6H_4), 7.20 (1H, t, C_6H_4), 7.29 (1H, br s, C_6H_4), 7.37 (1H, br d, C_6H_4)

中間体 15: 3-[(3R, 4S)-3, 4-(ジヒドロキシ)ピペリジン-1

1-イル} 安息香酸 エチルエステル

中間体 1 4 の化合物 372 mg にテトラヒドロフラン 15 ml を加え溶解し、四臭化炭素 653 mg を加えた。0℃に冷却後、トリフェニルホスフィン 689 mg を加え、1時間かけて徐々に室温まで昇温した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（40 g, クロロホルム-メタノール-濃アンモニア水=20:1:0.05）で精製し、粗表題化合物を得た。これを分離用シリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開系：クロロホルム-メタノール-ベンゼン-酢酸エチル=9:1:6:4）で精製し、表題化合物 157 mg を得た。

中間体 1 5 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{14}H_{19}NO_4$
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 266 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +3^\circ$ (c1.0, $CHCl_3$)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.94 (2H, m, NCH_2CH_2), 2.99 (1H, m, NCH_2CH_2), 3.16 (1H, dd, NCH_2CHOH), 3.42 (1H, m, NCH_2CH_2), 3.51 (1H, ddd, NCH_2CHOH), 3.84 (1H, br s, $CHOH$), 3.95 (1H, br s, $CHOH$), 4.37 (2H, q, Et), 7.14 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.32 (1H, t, C_6H_4), 7.56 (1H, br ddd, C_6H_4), 7.63 (1H, br dd, C_6H_4)

中間体 1 6 : 3- { (3 R) -アセトキシ- (4 S) -ヒドロキシピペリジン-1-イル} 安息香酸 エチルエステル中間体 1 7 : 3- { (4 S) -アセトキシ- (3 R) -ヒドロキシピペリジン-1-イル} 安息香酸 エチルエステル

中間体 1 5 (134 mg, 0.51 mmol) にトリメチルオルトアセテート 0.50 ml を加えて懸濁させ、室温で p-トルエンスルホン酸 1 水和物 15.4 mg を加えて 3 時間反応した。減圧濃縮した後得られた残渣に室温で酢酸 1.0 ml を加え、45 分間反応させた後水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン：メタノール：ベンゼン：酢酸エチル=9:1:6:4）で精製して、中間体 1 6 (47 m

g, 30%)及び中間体 17 (86 mg, 55%)を得た。

中間体 16 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{16}H_{21}NO_5$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 307 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -25^\circ$ (c1.1, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.90-2.04 (2H, m, piperidine), 2.10 (3H, s, acetyl), 3.20-3.28 (1H, m, piperidine), 3.88 (1H, dd, piperidine), 3.44 (1H, ddd, piperidine), 3.52 (1H, dd, piperidine), 4.07 (1H, dddd, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 5.04 (1H, ddd, piperidine), 7.12 (1H, ddd, C_6H_4), 7.30 (1H, dd, C_6H_4), 7.51 (1H, ddd, C_6H_4), 7.60 (1H, dd, C_6H_4)

中間体 17 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{16}H_{21}NO_5$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 307 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +4.9^\circ$ (c1.1, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.94-1.99 (1H, m, piperidine), 2.07-2.16 (1H, m, piperidine), 2.15 (3H, s, acetyl), 3.07 (1H, ddd, piperidine), 3.23 (1H, dd, piperidine), 3.43 (1H, m, piperidine), 3.50 (1H, ddd, piperidine), 4.08 (1H, br s, piperidine), 4.38 (2H, q, Et), 5.00 (1H, ddd, piperidine), 7.16 (1H, dd, C_6H_4), 7.33 (1H, dd, C_6H_4), 7.58 (1H, m, C_6H_4), 7.64 (1H, m, C_6H_4)

中間体 18 : 3 - { (3 R) - アセトキシー (4 S) - メタンスルホニルオキシ
ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 16 (47 mg, 0.15 mmol) に塩化メチレン 3.0 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (45 μ l, 0.32 mmol)、メタンスルホニルクロリド (15 μ l, 0.20 mmol) を加えて 5 分間反応した。水 100 ml を加え塩化メチレン 50 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合

物(40 mg, 67%)を得た。

中間体 18 の理化学的性状

(1) 色および形状：淡黄色シロップ

(2) 分子式： $C_{17}H_{23}NO_7S$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 385 (M)⁺

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.40 (3H, t, Et), 2.10 (3H, s, acetyl), 2.08-2.16 (1H, m, piperidine), 2.20-2.30 (1H, m, piperidine), 3.09 (3H, s, Ms), 3.30-3.46 (3H, m, piperidine), 3.50-3.56 (1H, m, piperidine), 4.38 (2H, q, Et), 5.08-5.15 (2H, m, piperidine), 7.13 (1H, dd, C_6H_4), 7.33 (1H, dd, C_6H_4), 7.56 (1H, br d, C_6H_4), 7.60-7.62 (1H, m, C_6H_4)

中間体 19 : 3 - { (3 R) - アセトキシ - (4 R) - アジドピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 18 (39 mg, 0.10 mmol) にジメチルホルムアミド 2.0 ml を加えて溶解し、アジ化ナトリウム (15 mg, 0.23 mmol) を加えて 90℃ で 10 時間反応させた。反応混合物を室温まで戻した後、水 100 ml を加え、酢酸エチル 70 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) で精製して、表題化合物 (34 mg, 100%) を得た。

中間体 19 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色シロップ

(2) 分子式： $C_{16}H_{20}N_4O_4$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 332 (M)⁺

(4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -10^\circ$ (c 1.7, CH_2Cl_2)

(5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.76 (1H, dddd, piperidine), 2.08-2.13 (1H, m, piperidine), 2.14 (3H, s, acetyl), 2.80 (1H, dd, piperidine), 2.93 (1H, ddd, piperidine), 3.60 (1H, ddd, piperidine), 3.69 (1H, dddd, piperidine), 3.89 (1H, ddd, piperidin

e), 4.37 (2H, q, Et), 4.90 (1H, ddd, piperidine), 7.12 (1H, dd, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.55 (1H, br d, C₆H₄), 7.57-7.60 (1H, m, C₆H₄)

中間体 20 : 3- { (4R) -アジド- (3R) -ヒドロキシ } ピペリジン-1-イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 19 (390 mg, 1.2 mmol) にテトラヒドロフラン 11 ml を加えて溶解し、ナトリウムエトキシド (99 mg, 1.4 mmol) を加えて 30℃ で 3.5 時間反応した。1.0 M 塩酸で pH を 4 に調節し、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 150 ml で 2 回抽出した後合わせた有機層を飽和食塩水 150 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧濃縮して表題化合物 (346 mg, 100%) を得た。

中間体 20 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 淡黄色シロップ
- (2) 分子式 : C₁₄H₁₈N₄O₃
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 290 (M)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.79 (1H, dddd, piperidine), 2.15 (1H, dddd, piperidine), 2.84 (1H, ddd, piperidine), 2.94 (1H, ddd, piperidine), 3.45 (1H, ddd, piperidine), 3.60 (1H, dddd, piperidine), 3.72 (1H, dd, piperidine), 3.76 (1H, ddd, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 7.11 (1H, dd, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.56 (1H, ddd, C₆H₄), 7.60 (1H, dd, C₆H₄)

中間体 21 : 3- { (4R) -アミノ- (3R) -ヒドロキシピペリジン-1-イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 20 (11 mg, 0.039 mmol) に 1, 4-ジオキサン 1.0 ml 及び水 0.5 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 3.0 mg を加え、水素雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 20 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して表題化合物 (11 mg, 100%) を得た。

中間体 21 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色シロップ
- (2) 分子式 : C₁₄H₂₀N₂O₃

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 265 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.50-1.62 (1H, m, piperidine), 1.93-2.01 (1H, m, piperidine), 2.57-2.70 (2H, m, piperidine), 2.83 (1H, ddd, piperidine), 3.44 (1H, ddd, piperidine), 3.65-3.72 (1H, m, piperidine), 3.86-3.93 (1H, m, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 7.11 (1H, dd, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.51 (1H, ddd, C₆H₄), 7.60 (1H, dd, C₆H₄)

中間体 22 : 3 - { (3R) - ヒドロキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イル
ピペリジン - 1 - イルアミノ) 安息香酸 エチルエステル

中間体 21 (87 mg, 0.33 mmol) にジメチルスルホキシド 3.0 ml を加えて溶解し、2 - ブロモピリミジン (55 mg, 0.33 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (320 μ l, 1.85 mmol) を順次加え、120℃で14時間反応した。反応混合物を室温まで戻した後、水 500 ml を加え、酢酸エチル 250 ml で3回抽出した。合わせた有機層を水 200 ml で2回、飽和食塩水 200 ml で2回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : ベンゼン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製して、表題化合物 (51 mg, 45%) を得た。

中間体 22 の理化学的性状

(1) 色および形状 : 無色固体

(2) 分子式 : C₁₈H₂₂N₄O₃

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 343 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.80 (1H, dddd, piperidine), 2.14 (1H, dddd, piperidine), 2.74 (1H, dd, piperidine), 2.89 (1H, ddd, piperidine), 3.72-3.86 (3H, m, piperidine), 3.97 (1H, ddd, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 6.64 (1H, t, pyrimidine), 7.14 (1H, dd, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.53 (1H, ddd, C₆H₄), 7.63 (1H, dd, C₆H₄), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 10 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - ヒド
ロキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベ

ンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

中間体 22 (49 mg, 0.14 mmol) にテトラヒドロフラン 1.8 ml、メタノール 0.60 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.60 ml を加えた。50℃で1時間反応した後、反応混合物を室温まで戻し1.0 M 塩酸でpH 4に調節して減圧濃縮して3-[(3R)-ヒドロキシー-(4R)-[ピリミジン-2-イルアミノ]ピペリジン-1-イル]安息香酸を得た。ジメチルホルムアミド 7.0 ml を加えて溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(98 mg, 0.21 mmol)、ジソプロピルエチルアミン(40 μ l, 0.22 mmol)、を加え室温で30分間反応させた。更に(2S)-N-ベンゼンスルホニル-2,3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル(55 mg, 0.18 mmol)を先の活性エステル溶液に室温に加えた。室温で1時間反応した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系:塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製して、表題化合物(18 mg, 21%)を得た。

実施例 10 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状: 淡黄色固体
- (2) 分子式: $C_{29}H_{36}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (TSPMS): m/z 597 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +75^\circ$ (c0.48, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.29 (9H, s, t-Bu), 1.72-1.83 (1H, m, piperidine), 2.09-2.15 (1H, m, piperidine), 2.75 (1H, dd, piperidine), 2.90 (1H, ddd, piperidine), 3.54-3.63 (1H, m, piperidine), 3.70-3.83 (3H, m, piperidine and $CONHCH_2CH$), 3.86-3.95 (2H, m, piperidine and $CONHCH_2$), 3.98 (1H, ddd, piperidine), 6.62 (1H, t, pyrimidine), 7.10 (1H, dd, C_6H_4), 7.18 (1H, br d, C_6H_4), 7.31 (1H, dd, C_6H_4), 7.43 (1H, dd, C_6H_4), 7.47-7.60 (3H, m, C_6H_5), 7.84-7.88 (2H, m, C_6H_5), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 11 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - ヒドロキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 10 の化合物 (16 mg, 0.027 mmol) に塩化メチレン 2.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 2.0 ml を加えた。7 時間反応させた後、減圧濃縮して表題化合物 (18 mg, 75% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 11 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状 : 淡黄色固体
- (2) 分子式 : $C_{25}H_{28}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 541 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +26^\circ$ (c0.50, CH_3OH)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.76 (1H, dddd, piperidine), 2.15-2.22 (1H, m, piperidine), 2.76 (1H, dd, piperidine), 2.91 (1H, ddd, piperidine), 3.50 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.73 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.72-3.83 (2H, m, piperidine), 3.86-3.96 (2H, m, piperidine), 4.21 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6.77 (1H, t, pyrimidine), 7.18 (1H, dd, C_6H_4), 7.21 (1H, d, C_6H_4), 7.32 (1H, dd, C_6H_4), 7.40-7.47 (3H, m, C_6H_4 and C_6H_5), 7.48-7.54 (1H, m, C_6H_5), 7.81-7.86 (2H, m, C_6H_5), 8.39 (2H, d, pyrimidine)

実施例 12 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - ヒドロキシ - (4R) - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 11 の化合物 15 mg に 1, 4 - ジオキサン 2.0 ml、水 1.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 4.4 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (3.1 mg, 28%) を得た。

実施例 12 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{32}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 545 $(M+H)^+$
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +70^\circ$ (c0.14, CH_3OH)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.68 (1H, dddd, piperidine), 1.95 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 1.92-2.02 (1H, m, piperidine), 2.67 (1H, dd, piperidine), 2.83 (1H, ddd, piperidine), 3.26-3.32 (1H, m, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.50-3.57 (1H, m, piperidine), 3.56 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.67 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.74 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3.77-3.85 (1H, m, piperidine), 3.91 (1H, m, piperidine), 7.11 (1H, ddd, C_6H_4), 7.24 (1H, ddd, C_6H_4), 7.31 (1H, dd, C_6H_4), 7.42 (1H, dd, C_6H_4), 7.46-7.52 (2H, m, C_6H_5), 7.52-7.58 (1H, m, C_6H_5), 7.85-7.89 (2H, m, C_6H_5)

中間体 23 : 3 - { (4R) - アジド - (3R) - メトキシピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 35 mg, 0.87 mmol) にテトラヒドロフラン 5.0 ml を加え懸濁した。一方、中間体 20 (208 mg, 0.72 mmol) をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し、室温で上記懸濁液に滴下し 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (67 μ l, 1.1 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 1.0 ml を滴下し、4 時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン-メタノール = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (77 mg, 35%) を得た。

中間体 23 の理化学的性状

- (1) 色および形状：黄色オイル
- (2) 分子式： $C_{15}H_{20}N_4O_3$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 305 $(M+H)^+$
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.

7.0 (1H, m, piperidine), 2.06 (1H, m, piperidine), 2.68 (1H, dd, piperidine), 2.84 (1H, ddd, piperidine), 3.34 (1H, ddd, piperidine), 3.44 (1H, ddd, piperidine), 3.55 (3H, s, OMe), 3.63 (1H, br d, piperidine), 3.88 (1H, ddd, piperidine), 4.37 (2H, q, Et), 7.12 (1H, d, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.55 (1H, d, C₆H₄), 7.60 (1H, br s, C₆H₄)

中間体 24 : 3 - { (3 R) - メトキシ - (4 R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸

中間体 23 (69 mg, 0.23 mmol) に 1, 4 - ジオキサン 4.0 ml 及び水 2.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 18 mg を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して 3 - { (4 R) - アミノ - (3 R) - メトキシピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (66 mg, 100%) を得た。

得られた 3 - { (4 R) - アミノ - (3 R) - メトキシピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (66 mg, 0.23 mmol) にジメチルスルホキシド 2.5 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (230 μ l, 1.3 mmol) 及び 2 - ブロモピリミジン (42 mg, 0.27 mmol) を順次加えた。120℃で24時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻した。水 500 ml を加え、酢酸エチル 500 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 500 ml で2回、飽和食塩水 500 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : 酢酸エチル) で精製し、3 - { (3 R) - メトキシ - (4 R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (34 mg, 40%) を得た。

得られた 3 - { (3 R) - メトキシ - (4 R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (34 mg, 0.096 mmol) にテトラヒドロフラン 1.5 ml、メタノール 0.50 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.50 ml を加えた。50℃で3時間反応した後、反応混合物を室温まで戻し 1.0 M 塩酸で pH 3 に調節して水 50 ml を加えた。酢酸エチル 50 ml で2回抽出した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して表題化合物

(29 mg, 95%)を得た。

中間体 2 4 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{17}H_{20}N_4O_3$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 328 (M)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.62-1.77 (1H, m, piperidine), 2.14-2.25 (1H, m, piperidine), 2.68-2.79 (1H, m, piperidine), 2.88-2.99 (1H, m, piperidine), 3.42-3.53 (1H, m, piperidine), 3.48 (3H, s, OMe), 3.62-3.73 (1H, m, piperidine), 3.95-4.05 (2H, m, piperidine), 6.59 (1H, t, pyrimidine), 7.24 (1H, d, C₆H₄), 7.33 (1H, dd, C₆H₄), 7.49 (1H, d, C₆H₄), 7.64 (1H, br s, C₆H₄), 8.26 (2H, d, pyrimidine)

実施例 1 3 : (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3 R) - メトキシ - (4 R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 2 4 (28 mg, 0.086 mmol) にジメチルホルムアミド 1.5 ml を加えて溶解し、(2 S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル (32 mg, 0.10 mmol) を加えた。さらに、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (19 mg, 0.14 mmol)、N - メチルモルホリン (47 μ l, 0.43 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (34 mg, 0.18 mmol) を加え、室温で 2.5 時間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン：メタノール = 10 : 1) で精製して、表題化合物 (36 mg, 69%) を得た。

実施例 1 3 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{30}H_{38}N_6O_6S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 611 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +17^\circ$ (c0.54, CH_2Cl_2)

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.29 (9H, s, t-Bu), 1.65-1.70 (1H, m, piperidine), 2.41 (1H, m, piperidine), 2.85 (1H, dd, piperidine), 3.01 (1H, ddd, piperidine), 3.37 (1H, ddd, piperidine), 3.49 (3H, s, OMe), 3.49-3.58 (1H, m, CONHCH_2), 3.60-3.68 (1H, m, piperidine), 3.87-4.03 (4H, m, piperidine and CONHCH_2CH), 6.65 (1H, t, pyrimidine), 7.09 (1H, d, C_6H_4), 7.21 (1H, d, C_6H_4), 7.32 (1H, dd, C_6H_4), 7.46 (1H, br s, C_6H_4), 7.48-7.61 (3H, m, C_6H_5), 7.84-7.88 (2H, m, C_6H_5), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 14: (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [{ (3R) - メトキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 13 の化合物 (36 mg, 0.059 mmol) に塩化メチレン 1.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 1.0 ml を加えた。2 時間攪拌し、減圧濃縮して表題化合物 (37 mg, 71% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 14 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

(1) 色および形状: 淡黄色固体

(2) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$

(3) マススペクトル (TSPMS): m/z 555 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +35^\circ$ (c 0.52, CH_3OH)

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.84 (1H, dddd, piperidine), 2.18 (1H, dddd, piperidine), 2.73 (1H, dd, piperidine), 2.93 (1H, ddd, piperidine), 3.43-3.51 (2H, m, piperidine and CONHCH_2), 3.47 (3H, s, OMe), 3.76 (1H, dd, CONHCH_2), 3.80 (1H, br d, piperidine), 3.95 (1H, ddd, piperidine), 4.16 (1H, dd, piperidine), 4.21 (1H, dd, CONHCH_2CH), 6.87 (1H, t, pyrimidine), 7.22 (1H, dd, C_6H_4), 7.25 (1H, d, C_6H_4), 7.34 (1H, dd, C_6H_4), 7.42-7.48 (3H, m, C_6H_4 and C_6H_5), 7.50-7.55 (1H, m, C_6H_5), 7.81-7.86 (2H, m, C_6H_5), 8.47 (2H, d, pyrimidine)

実施例 15: (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - メト

キシ- (4R) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)
ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 14 の化合物 32 mg に 1, 4-ジオキサン 2.0 ml、水 1.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 8.3 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水=8:8:1:1）で精製し、次いでセファデックス LH-20（メタノール）で精製して、表題化合物 (15 mg, 45%) を得た。

実施例 15 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{26}H_{34}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 559 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +93^\circ$ (c0.44, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.71 (1H, dddd, piperidine), 1.95 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 1.95-2.03 (1H, m, piperidine), 2.59 (1H, dd, piperidine), 2.82 (1H, ddd, piperidine), 3.22 (1H, ddd, piperidine), 3.27-3.38 (1H, m, CONHCH₂), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.50 (3H, s, OMe), 3.45-3.60 (1H, m, piperidine), 3.67-3.82 (3H, m, piperidine and CONHCH₂CH), 4.17 (1H, ddd, piperidine), 7.15 (1H, ddd, C₆H₄), 7.27 (1H, d, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.46-7.52 (3H, m, C₆H₄ and C₆H₅), 7.53-7.59 (1H, m, C₆H₅), 7.84-7.89 (2H, m, C₆H₅)

中間体 25 : 3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸 メチルエステル

3-ブロモ-5-フルオロ安息香酸 (3.1 g, 14 mmol) にメタノール 30 ml を加えて溶解し、濃硫酸 3.0 ml を加え、1.5 時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 400 ml にゆっくり注ぎ、ジエチルエーテル 250 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、表題化合物 (2.6 g, 80%) を得た。

中間体 25 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色オイル

(2) 分子式： $C_8H_6O_2BrF$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 232, 234 (M)⁺

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.94 (3H, s, CO_2Me), 7.44 (1H, ddd, C_6H_3), 7.67 (1H, ddd, C_6H_3), 7.98 (1H, s, C_6H_3)

中間体 26 : 5-フルオロ-3-(4-オキソピペリジン-1-イル)安息香酸
メチルエステル

アルゴン雰囲気下、4-ピペリドン 1 水和物 1 塩酸塩 (1.8 g, 13 mmol) 及び中間体 25 (2.6 g, 11 mmol) にトルエン 22 ml を加えて溶解し、(R)-(+)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル (699 mg, 1.1 mmol)、炭酸セシウム (5.5 g, 16.8 mmol)、酢酸パラジウム (257 mg, 1.1 mmol) を順次加え、100℃で21時間攪拌した。反応混合物を室温まで戻した後、不溶物を濾過して、トルエン 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。水 400 ml を加え、酢酸エチル 250 ml で2回抽出した後飽和食塩水 300 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン-メタノール=20:1) で精製して、表題化合物 (159 mg, 5.7%) を得た。

中間体 26 の理化学的性状

(1) 色および形状：淡黄色シロップ

(2) 分子式： $C_{13}H_{14}NO_3F$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 251 (M)⁺

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.57 (4H, t, piperidone), 3.68 (4H, t, piperidone), 3.92 (3H, s, CO_2Me), 6.80 (1H, ddd, C_6H_3), 7.19 (1H, ddd, C_6H_3), 7.41 (1H, dd, C_6H_3)

中間体 27 : 5-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)安息香酸
メチルエステル

中間体 26 (159 mg, 0.63 mmol) にテトラヒドロフラン 13 ml を加えて溶解し、-78℃に冷却して水素化ホウ素ナトリウム (34 mg, 0.90 mmol) を加え、反応温度を室温に戻し2.5時間攪拌した。水 50 ml を加えて、酢酸エチル 100 ml で

2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物(161 mg, 100%)を得た。

中間体 27 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{13}H_{16}NO_3F$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 253 (M)⁺

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.67 (2H, dddd, piperidine), 2.01 (2H, m, piperidine), 3.02 (2H, ddd, piperidine), 3.61 (2H, ddd, piperidine), 3.90 (1H, m, piperidine), 3.90 (3H, s, CO_2Me), 6.77 (1H, ddd, C_6H_3), 7.13 (1H, ddd, C_6H_3), 7.39 (1H, dd, C_6H_3)

中間体 28 : 5-フルオロ-3-{4-(メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-イル}安息香酸メチルエステル

中間体 27 (159 mg, 0.63 mmol) に塩化メチレン 6.0 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (220 μ l, 1.6 mmol)、メタンスルホニルクロリド (60 μ l, 0.75 mmol) を順次加えた。15分間反応した後水 50 ml を加えて、塩化メチレン 70 ml で2回抽出した。合わせた残渣を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (200 mg, 96%) を得た。

中間体 28 の理化学的性状

(1) 色および形状：淡黄色シロップ

(2) 分子式： $C_{14}H_{18}NO_5FS$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 331 (M)⁺

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.01 (2H, m, piperidine), 2.13 (2H, m, piperidine), 3.06 (3H, s, Ms), 3.20 (2H, ddd, piperidine), 3.53 (2H, ddd, piperidine), 3.91 (3H, s, CO_2Me), 4.94 (1H, tt, piperidine), 6.77 (1H, ddd, C_6H_3), 7.17 (1H, ddd, C_6H_3), 7.38 (1H, dd, C_6H_3)

中間体 29 : 3-(4-アジドピペリジン-1-イル)-5-フルオロ安息香酸メチルエステル

中間体 28 (200 mg, 0.60 mmol) にジメチルホルムアミド 8.0 ml を加えて溶解し、アジ化ナトリウム (82 mg, 1.2 mmol) を加えて 80℃ で5時間反応させた。反応

混合物を室温まで戻した後、水 50 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 50 ml で2回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）で精製して、表題化合物(122 mg, 72%)を得た。

中間体 29 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式： $C_{13}H_{16}N_4O_2F$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 278 (M)⁺
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.76 (2H, dddd, piperidine), 2.04 (2H, m, piperidine), 3.05 (2H, ddd, piperidine), 3.55-3.67 (3H, m, piperidine), 3.91 (3H, s, CO_2Me), 6.77 (1H, ddd, C_6H_3), 7.16 (1H, ddd, C_6H_3), 7.38 (1H, br s, C_6H_3)

中間体 30 : 3 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ安息香酸メチルエステル

中間体 29 (118 mg, 0.42 mmol) に 1, 4 - ジオキサン 8.0 ml、水 3.0 ml、酢酸 1.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 40 mg を加え、水素雰囲気下室温で 17 時間攪拌した。不溶物を濾過して、1, 4 - ジオキサン 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン：メタノール：濃アンモニア水＝100：10：1）で精製して表題化合物(54 mg, 51%)を得た。

中間体 30 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色シロップ
- (2) 分子式： $C_{13}H_{17}N_2O_2F$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 252 (M)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.46 (2H, m, piperidine), 1.93 (2H, m, piperidine), 2.82-2.94 (3H, m, piperidine), 3.71 (2H, m, piperidine), 3.90 (3H, s, CO_2Me), 6.76 (1H, ddd, C_6H_3), 7.12 (1H, ddd, C_6H_3), 7.52 (1H, dd, C_6H_3)

中間体 31 : 5 - フルオロ - 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリ

ジン-1-イル} 安息香酸 メチルエステル

中間体 30 (53 mg, 0.21 mmol) にジメチルスルホキシド 2.0 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (210 μ l, 1.2 mmol) 及び 2-ブロモピリミジン (35 mg, 0.21 mmol) を順次加えた。120℃で7.5時間反応した後、反応混合物を室温まで戻した。水 200 ml を加え、酢酸エチル 150 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 200 ml で1回、飽和食塩水 200 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製して表題化合物 (36 mg, 51%) を得た。

中間体 31 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色固体
- (2) 分子式： $C_{17}H_{19}N_4O_2F$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 330 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.63 (2H, m, piperidine), 2.18 (2H, m, piperidine), 3.01 (2H, m, piperidine), 3.72 (2H, m, piperidine), 3.91 (3H, s, CO_2Me), 4.03 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 6.78 (1H, ddd, C_6H_3), 7.14 (1H, ddd, C_6H_3), 7.40 (1H, m, C_6H_3), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

中間体 32 : 5-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} 安息香酸

中間体 31 (33 mg, 0.099 mmol) にテトラヒドロフラン 3.0 ml、メタノール 1.0 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加えた。60℃で1時間攪拌した後、反応混合物を室温まで戻し1.0 M 塩酸でpH 4に調節して水 20 ml を加えた。析出物を濾取し、乾燥させて、表題化合物 (28 mg, 91%) を得た。

中間体 32 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{16}H_{17}N_4O_2F$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 316 (M)⁺

(4) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) : 1.55 (2H, br ddd, piperidine), 1.93 (2H, br d, piperidine), 2.91 (2H, br dd, piperidine), 3.79 (2H, br d, piperidine), 3.88-4.00 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 6.96 (1H, br d, C_6H_5), 7.12 (1H, d, C_6H_5), 7.29 (1H, s, C_6H_5), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 16 : (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

中間体 32 (27 mg, 0.084 mmol) にジメチルホルムアミド 1.0 ml を加えて溶解し、(2S) -N-ベンゼンスルホニル-2,3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル (30 mg, 0.10 mmol) を加えた。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (18 mg, 0.14 mmol)、N-メチルモルホリン (47 μl , 0.43 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (35 mg, 0.18 mmol) を加え、室温で 14 時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : 塩化メチレン : メタノール = 10 : 1) で精製して、表題化合物 (52 mg, 100%) を得た。

実施例 16 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色固体
- (2) 分子式 : $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_5\text{SF}$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 599 (M)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +31^\circ$ (c2.2, CH_2Cl_2)
- (5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.30 (9H, s, t-Bu), 1.60-1.64 (2H, m, piperidine), 2.18 (2H, br d, piperidine), 3.03 (2H, br dd, piperidine), 3.54 (1H, ddd, CONHCH_2), 3.75 (2H, br d, piperidine), 3.91 (1H, ddd, CONHCH_2), 3.91 (1H, m, CONHCH_2CH), 3.98-4.08 (1H, m, piperidine), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.72 (1H, ddd, C_6H_5), 6.85 (1H, br d, C

δ H₃), 7.18 (1H, br dd, C₆H₃), 7.48-7.54 (2H, m, C₆H₅), 7.56-7.61 (1H, m, C₆H₅), 7.84-7.87 (2H, m, C₆H₅), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 17 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [5 - フルオロ - 3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 16 の化合物 (50 mg, 0.084 mmol) に塩化メチレン 4.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 2.0 ml を加えた。3 時間反応し、減圧濃縮して表題化合物 (56 mg, 100% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 17 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状 : 無色固体
- (2) 分子式 : C₂₅H₂₇N₆O₅SF
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 543 (M)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +17^\circ$ (c1.0, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.74 (2H, m, piperidine), 2.12 (2H, m, piperidine), 3.00 (2H, m, piperidine), 3.48 (1H, dd, CONHCH₂), 3.73 (1H, dd, CONHCH₂), 3.86 (2H, br d, piperidine), 4.06 (1H, m, piperidine), 4.21 (1H, m, CONHCH₂CH), 6.82 (1H, t, pyrimidine), 6.84-6.91 (2H, m, C₆H₃), 7.22 (1H, m, C₆H₃), 7.45 (2H, m, C₆H₅), 7.52 (1H, m, C₆H₅), 7.83 (2H, m, C₆H₅), 8.44 (2H, d, pyrimidine)

実施例 18 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [5 - フルオロ - 3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 17 の化合物 53 mg に 1, 4 - ジオキサン 2.0 ml、水 0.20 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 14 mg を加え、水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 50 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (27 mg, 61%) を得た。

実施例 18 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{31}N_6O_5SF$
- (3) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +64^\circ$ (c0.30, CH_3OH)
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.55-1.67 (2H, m, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 1.96-2.03 (2H, m, piperidine), 2.95 (2H, ddd, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.45-3.51 (1H, m, piperidine), 3.52 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.69 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.77 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3.81 (2H, br d, piperidine), 6.82 (1H, ddd, C_6H_5), 6.91 (1H, ddd, C_6H_5), 7.24 (1H, dd, C_6H_5), 7.46-7.52 (2H, m, C_6H_5), 7.53-7.58 (1H, m, C_6H_5), 7.84-7.88 (2H, m, C_6H_5)

中間体 33 : 3-ブromo-6-フルオロ安息香酸 メチルエステル

3-ブromo-6-フルオロ安息香酸 (3.0 g, 14 mmol) にメタノール 30 ml を加えて溶解し、濃硫酸 3.0 ml を加え、1.5 時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml にゆっくり注ぎ、ジエチルエーテル 500 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水 300 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して、表題化合物 (2.6 g, 81%) を得た。

中間体 33 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色オイル
- (2) 分子式： $C_8H_6O_2BrF$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 234 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.94 (3H, s, CO_2Me), 7.04 (1H, dd, C_6H_5), 7.62 (1H, dd, C_6H_5), 8.06 (1H, dd, C_6H_5)

中間体 34 : 6-フルオロ-3-{4-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 メチルエステル

アルゴン雰囲気下、4-(トリメチルシリルオキシ)ピペリジン (209 mg, 1.2 mmol) 及び中間体 33 (234 mg, 1.0 mmol) にトルエン 2.0 ml を加えて溶解し、(R)-(+)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチ

ル(62 mg, 0.10 mmol)、炭酸セシウム(492 mg, 1.5 mmol)、酢酸パラジウム(26 mg, 0.10 mmol)を順次加え、100℃で21時間攪拌した。反応混合物を室温まで戻した後、不溶物を濾過して、酢酸エチル 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。水 100 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で2回抽出した後飽和食塩水 100 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系:ヘキサン:酢酸エチル=6:1)で精製して、表題化合物(68 mg, 21%)を得た。

中間体34の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色オイル
- (2) 分子式: $C_{16}H_{24}NO_3FSi$
- (3) マススペクトル (EIMS): m/z 325 (M)⁺
- (4) 1H NMRスペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 0.14 (9H, s, OTMS), 1.65–1.75 (2H, m, piperidine), 1.89 (2H, m, piperidine), 2.91 (2H, ddd, piperidine), 3.45 (2H, m, piperidine), 3.81 (1H, tt, piperidine), 3.92 (3H, s, CO_2Me), 7.01 (1H, dd, C_6H_3), 7.08 (1H, ddd, C_6H_3), 7.44 (1H, dd, C_6H_3)

中間体35: 6-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)安息香酸メチルエステル

中間体34(65 mg, 0.20 mmol)にメタノール 2.0 ml を加えて溶解し、室温で1.0 M 塩酸 2.0 ml を加え30分間攪拌した。1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液でpH6に調節し、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物(47 mg, 93%)を得た。

中間体35の理化学的性状

- (1) 色および形状: 淡黄色シロップ
- (2) 分子式: $C_{13}H_{16}NO_3F$
- (3) マススペクトル (EIMS): m/z 253 (M)⁺
- (4) 1H NMRスペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.66–1.76 (2H, m, piperidine), 1.98–2.08 (2H, m, piperidine), 2.87–2.97 (2H, m, piperidine),

3.45-3.53 (2H, m, piperidine), 3.83-3.91 (1H, m, piperidine), 3.93 (3H, s, CO₂Me), 7.03 (1H, br dd, C₆H₃), 7.08 (1H, br s, C₆H₃), 7.45 (1H, br s, C₆H₃)

中間体 3 6 : 6-フルオロ-3-{4-(メタンシルホニルオキシ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 メチルエステル

中間体 3 5 (227 mg, 0.89 mmol) に塩化メチレン 10 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (320 μ l, 2.3 mmol)、メタンシルホニルクロリド (85 μ l, 1.1 mmol) を順次加えた。30 分間攪拌した後水 100 ml を加えて、塩化メチレン 100 ml で 2 回抽出した。合わせた残渣を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (286 mg, 97%) を得た。

中間体 3 6 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色シロップ
- (2) 分子式：C₁₄H₁₈NO₅FS
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 331 (M)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.10 (2H, br s, piperidine), 2.25 (2H, br s, piperidine), 3.08 (3H, s, Ms), 3.10-3.20 (2H, m, piperidine), 3.40-3.50 (2H, m, piperidine), 3.94 (3H, s, CO₂Me), 4.94 (1H, br s, piperidine), 7.08 (2H, br dd, C₆H₃), 7.54 (1H, br s, C₆H₃)

中間体 3 7 : 3-(4-アジドピペリジン-1-イル)-6-フルオロ安息香酸 メチルエステル

中間体 3 6 (281 mg, 0.85 mmol) にジメチルホルムアミド 10 ml を加えて溶解し、アジ化ナトリウム (111 mg, 1.7 mmol) を加えて 80 °C で 5.5 時間反応させた。反応混合物を室温まで戻した後、水 100 ml を加え、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 100 ml で 1 回、飽和食塩水 50 ml で 1 回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1) で精製して、表題化合物 (189 mg, 80%) を得た。

中間体 3 7 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色オイル

(2) 分子式： $C_{13}H_{15}N_4O_2F$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 278 (M)⁺

(5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.75-1.87 (2H, m, piperidine), 2.05 (2H, br s, piperidine), 2.96 (2H, br dd, piperidine), 3.43-3.51 (2H, m, piperidine), 3.61 (1H, br s, piperidine), 3.93 (3H, s, CO_2Me), 7.05 (1H, br dd, C_6H_5), 7.10 (1H, br s, C_6H_5), 7.47 (1H, br s, C_6H_5)

実施例 19 : (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[6-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

中間体 37 (185 mg, 0.67 mmol) に 1, 4-ジオキサン 10 ml、水 5.0 ml、を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 46 mg を加え、水素雰囲気下室温で 6 時間攪拌した。不溶物を濾過して、1, 4-ジオキサン 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して 3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-6-フルオロ安息香酸 メチルエステル (134 mg, 80%) を得た。

得られた 3-(4-アミノピペリジン-1-イル)-6-フルオロ安息香酸 メチルエステル (134 mg, 0.53 mmol) にジメチルスルホキシド 2.0 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (630 μ l, 3.6 mmol) 及び 2-ブロモピリミジン (119 mg, 0.75 mmol) を順次加えた。80℃で 4 時間反応した後、反応混合物を室温まで戻した。水 100 ml を加え、酢酸エチル 70 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で 1 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して 6-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 メチルエステル (172 mg, 98%) を得た。

得られた 6-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 メチルエステル (172 mg, 0.52 mmol) にテトラヒドロフラン 6.0 ml、メタノール 2.0 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 ml を加えた。60℃で 30 分間反応させた後、反応混合物を室温まで戻し 1.0 M 塩酸で pH 4 に調節して水 100 ml を加えた。酢酸エチル 70 ml で

2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水70 mlで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮して6-フルオロ-3-{4-ピリミジン-2-イルアミノ}ピペリジン-1-イル}安息香酸(72 mg, 44%)を得た。

得られた6-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}安息香酸(72 mg, 0.23 mmol)にジメチルホルムアミド 3.0 mlを加えて溶解し、(2S)-N-ベンゼンスルホニル-2,3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル(91 mg, 0.18 mmol)を加えた。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(56 mg, 0.41 mmol)、N-メチルモルホリン(130 μ l, 1.2 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(106 mg, 0.55 mmol)を加え、室温で9時間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、水 100 mlを加えた。酢酸エチル 70 mlで2回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 70 ml で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系：塩化メチレン：メタノール：ベンゼン：酢酸エチル=9：1：6：4)で精製した。次いでメタノール1.0 mlを加えて溶解し、水20 mlに滴下して生じた析出物を濾取した後乾燥させて表題化合物(53 mg, 39%)を得た。

実施例 19 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{29}H_{35}N_6O_5SF$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 598 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +30^\circ$ (c1.1, CH_2Cl_2)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.29 (9H, s, t-Bu), 1.59-1.72 (2H, m, piperidine), 2.12-2.22 (2H, m, piperidine), 2.88-2.97 (2H, m, piperidine), 3.56-3.65 (2H, m, piperidine), 3.70-3.85 (2H, m, CONHCH₂), 3.90-4.00 (1H, m, piperidine), 4.13 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.98-7.10 (2H, m, C₆H₅), 7.43-7.49 (2H, m, C₆H₅), 7.50-7.55 (1H, m, C₆H₅), 7.57 (1H, dd, C₆H₅), 7.82-7.88 (2H, m, C₆H₅), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 20 : (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[6-フルオロ-3-{

4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ
]プロピオン酸

実施例 19 の化合物 (49 mg, 0.081 mmol) に塩化メチレン 3.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 3.0 ml を加えた。2.5 時間反応し、減圧濃縮して表題化合物 (52 mg, 72% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 20 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{25}H_{27}N_6O_5SF$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 543 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +19^\circ$ (c0.51, CH_3OH)

(5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.88 (2H, m, piperidine), 2.21 (2H, m, piperidine), 3.14 (2H, m, piperidine), 3.47 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.75 (2H, m, piperidine), 3.81 (1H, dd, $CONHCH_2$), 4.10 (1H, m, piperidine), 4.23 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 6.87 (1H, t, pyrimidine), 7.18 (1H, dd, C_6H_3), 7.35 (1H, ddd, C_6H_3), 7.42-7.54 (3H, m, C_6H_5), 7.56 (1H, dd, C_6H_3), 7.82-7.86 (2H, m, C_6H_5), 8.49 (2H, d, pyrimidine)

実施例 21 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [6 - フルオロ - 3 - {
4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン
- 1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 20 の化合物 46 mg に 1, 4 - ジオキサン 3.0 ml、水 0.30 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 13 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、1, 4 - ジオキサン 50 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (8.3 mg, 19%) を得た。

実施例 21 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{25}H_{31}N_6O_5SF$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 547 (M+H)⁺

(4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +63^\circ$ (c0.20, CH₃OH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.65 (2H, dddd, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 1.96-2.04 (2H, m, piperidine), 2.86 (2H, ddd, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.41 (1H, m, piperidine), 3.60-3.66 (2H, m, piperidine), 3.61 (1H, dd, CONHCH₂), 3.70 (1H, dd, CONHCH₂), 3.75 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7.06 (1H, dd, C₆H₃), 7.11 (1H, ddd, C₆H₃), 7.41 (1H, m, C₆H₃), 7.46-7.52 (2H, m, C₆H₅), 7.52-7.58 (1H, m, C₆H₅), 7.84-7.88 (2H, m, C₆H₅)

中間体 38 : 3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸

アルゴン雰囲気下、ジイソプロピルアミン (9.6 ml, 68 mmol) にテトラヒドロフラン 60 ml を加え、-10℃でn-ブチルリチウム (ヘキサン溶液、1.5 M、38 ml, 57 mmol) を滴下し、1時間攪拌した。一方、1-ブロモ-2-フルオロベンゼン (10 g, 57 mmol) にテトラヒドロフラン 55 ml を加えて溶解し、-78℃でリチウム試薬溶液に滴下した。2時間攪拌した後二酸化炭素を吹き込みながら30分間攪拌し、反応混合物を室温まで戻して減圧濃縮した。水 200 ml を加えて溶解し、ジエチルエーテル 100 ml で2回洗浄した。水層を1.0 M 塩酸でpH 1に調整し、塩化メチレン 300 ml で2回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (7.1 g, 57%) を得た。

中間体 38 の理化学的性状

(1) 色および形状 : 無色固体

(2) 分子式 : C₇H₄O₂BrF

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 218, 220 (M)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.14 (1H, ddd, C₆H₃), 7.81 (1H, ddd, C₆H₃), 7.98 (1H, ddd, C₆H₃)

中間体 39 : 3-ブロモ-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

中間体 38 (3.0 g, 14 mmol) にエタノール 30 ml を加えて溶解し、濃硫酸 0.30 ml を加え、8時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで戻した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 500 ml にゆっくり注ぎ、酢酸エチル 500 ml で2回抽

出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、表題化合物（2.7 g, 79%）を得た。

中間体 39 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式： $C_9H_8O_2BrF$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 246, 248 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.40 (3H, t, Et), 4.41 (2H, q, Et), 7.10 (1H, ddd, C_6H_3), 7.73 (1H, ddd, C_6H_3), 7.87 (1H, ddd, C_6H_3)

中間体 40 : 2-フルオロ-3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) 安息香酸 エチルエステル

アルゴン雰囲気下、4-(*t*-ブチルジメチルシリルオキシ) ピペリジン (4.2 g, 20 mmol) 及び中間体 39 (3.6 g, 15 mmol) にトルエン 30 ml を加えて溶解し、トリ(*t*-ブチル)ホスフィン (346 mg, 1.7 mmol)、ナトリウム *t*-ブトキシド (2.1 g, 22 mmol)、酢酸パラジウム (340 mg, 1.5 mmol) を順次加え、80℃で19時間攪拌した。反応混合物を室温まで戻した後、不溶物を濾過し、水 400 ml を加えた。酢酸エチル 200 ml で2回抽出した後無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン-メタノール＝10：1）で精製し、次いでシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製して表題化合物 (82 mg, 2.1%) を得た。

中間体 40 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色シロップ
- (2) 分子式： $C_{14}H_{18}NO_3F$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 267 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.76 (2H, dddd, piperidine), 2.00-2.09 (2H, m, piperidine), 2.87 (2H, ddd, piperidine), 3.35 (2H, m, piperidine), 3.87 (1H, dtt, piperidine), 4.38

(2H, q, Et), 7.08 (1H, dd, C₆H₃), 7.13 (1H, ddd, C₆H₃), 7.47 (1H, ddd, C₆H₃)

中間体 4 1 : 2-フルオロ-3-{(4-メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-イル}安息香酸 エチルエステル

中間体 4 0 (80 mg, 0.30 mmol) に塩化メチレン 3.0 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (84 μ l, 0.60 mmol)、メタンスルホニルクロリド (28 μ l, 0.36 mmol) を順次加えた。10 分間反応した後水 50 ml を加えて、塩化メチレン 50 ml で 2 回抽出した。合わせた残渣を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (106 mg, 100%) を得た。

中間体 4 1 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 淡黄色シロップ
- (2) 分子式 : C₁₅H₂₀NO₅FS
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 345 (M)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 2.03-2.23 (4H, m, piperidine), 3.01 (2H, ddd, piperidine), 3.06 (3H, s, Ms), 3.32 (2H, ddd, piperidine), 4.39 (2H, q, Et), 4.92 (1H, dtt, piperidine), 7.09 (1H, dd, C₆H₃), 7.13 (1H, ddd, C₆H₃), 7.48-7.53 (1H, ddd, C₆H₃)

中間体 4 2 : 3-(4-アジドピペリジン-1-イル)-2-フルオロ安息香酸 エチルエステル

中間体 4 1 (106 mg, 0.30 mmol) にジメチルホルムアミド 3.0 ml を加えて溶解し、アジ化ナトリウム (43 mg, 0.66 mmol) を加えて 100 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで戻した後、水 100 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、表題化合物 (77 mg, 88%) を得た。

中間体 4 2 の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色オイル
- (2) 分子式 : C₁₄H₁₇N₄O₂F
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 293 (M+H)⁺

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.85 (2H, dddd, piperidine), 2.01-2.10 (2H, m, piperidine), 2.90 (2H, ddd, piperidine), 3.30-3.38 (2H, m, piperidine), 3.59 (1H, tt, piperidine), 4.39 (2H, q, Et), 7.08 (1H, dd, C_6H_5), 7.12 (1H, ddd, C_6H_5), 7.46-7.53 (1H, m, C_6H_5)

中間体 43 : 3 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ安息香酸エチルエステル

中間体 42 (77 mg, 0.26 mmol) にエタノール 15 ml 加えて溶解し、10% パラジウム炭素 19 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、エタノール 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して表題化合物 (85 mg, 97%) を得た。

中間体 43 の理化学的性状

(1) 色および形状 : 無色シロップ

(2) 分子式 : $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 266 (M^+)

(4) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.50-1.63 (2H, m, piperidine), 1.90-1.98 (2H, m, piperidine), 2.75 (2H, ddd, piperidine), 2.81 (1H, tt, piperidine), 3.41 (2H, br d, piperidine), 4.38 (2H, q, Et), 7.07 (1H, dd, C_6H_5), 7.10 (1H, ddd, C_6H_5), 7.46 (1H, ddd, C_6H_5)

中間体 44 : 2 - フルオロ - 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸エチルエステル

中間体 43 (67 mg, 0.25 mmol) にジメチルスルホキシド 2.5 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (240 μl , 1.4 mmol) 及び 2 - ブロモピリミジン (46 mg, 0.29 mmol) を順次加えた。120℃で 9.5 時間反応した後、反応混合物を室温まで戻した。水 100 ml を加え、酢酸エチル 70 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製して表題化合

物 (39 mg, 38%) を得た。

中間体 4 4 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色固体
- (2) 分子式： $C_{18}H_{21}N_4O_2F$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 344 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.74 (2H, dddd, piperidine), 2.15-2.23 (2H, m, piperidine), 2.91 (2H, ddd, piperidine), 3.49-3.47 (2H, m, piperidine), 3.95-4.06 (1H, m, piperidine), 4.39 (2H, q, Et), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.09 (1H, dd, C_6H_5), 7.14 (1H, ddd, C_6H_5), 7.48 (1H, ddd, C_6H_5), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

中間体 4 5 : 2-フルオロ-3-{4-ピリミジン-2-イルアミノ}ピペリジン-1-イル}安息香酸

中間体 4 4 (37 mg, 0.11 mmol) にテトラヒドロフラン 2.0 ml、メタノール 0.60 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 0.60 ml を加えた。50℃で3時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻し1.0 M 塩酸でpH 4 に調節して水 10 ml を加えた。析出物を濾取し、乾燥させて、表題化合物 (18 mg, 53%) を得た。

中間体 4 5 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{16}H_{17}N_4O_2F$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 317 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 1.67 (2H, m, piperidine), 1.93-2.01 (2H, m, piperidine), 2.74-2.82 (2H, m, piperidine), 3.24-3.41 (2H, m, piperidine), 3.82-3.90 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.16 (1H, dd, C_6H_5), 7.26 (1H, ddd, C_6H_5), 7.37 (1H, ddd, C_6H_5), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 2 2 : (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[2-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

中間体 45 (17 mg, 0.055 mmol) にジメチルホルムアミド 1.0 ml を加えて溶解し、(2S)-N-ベンゼンスルホニル-2,3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル (17 mg, 0.055 mmol) を加えた。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (12 mg, 0.088 mmol)、N-メチルモルホリン (30 μ l, 0.28 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (25 mg, 0.13 mmol) を加え、室温で 15 時間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えて反応を止め、酢酸エチル 50 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: 塩化メチレン: メタノール = 10:1) で精製して、表題化合物 (34 mg, 100%) を得た。

実施例 22 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色固体
- (2) 分子式: $C_{29}H_{35}N_6O_5SF$
- (3) マススペクトル (TSPMS): m/z 599 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.30 (9H, s, t-Bu), 1.76 (2H, dddd, piperidine), 2.22 (2H, br d, piperidine), 2.92 (2H, dddd, piperidine), 3.36-3.44 (2H, m, piperidine), 3.80-3.97 (2H, t, $CONHCH_2$), 3.97-4.07 (2H, m, piperidine and $CONHCH_2CH$), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.09-7.16 (2H, m, C_6H_5), 7.44-7.50 (2H, m, C_6H_5), 7.51-7.58 (2H, m, C_6H_5 and C_6H_5), 7.83-7.88 (2H, m, C_6H_5), 8.30 (2H, d, pyrimidine)

実施例 23: (2S)-N-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[2-フルオロ-3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 22 の化合物 (32 mg, 0.054 mmol) に塩化メチレン 2.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 2.0 ml を加えた。4 時間反応させ、減圧濃縮して表題化合物 (34 mg, 70% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

- (1) 色および形状: 淡黄色固体
- (2) 分子式: $C_{25}H_{27}N_6O_5SF$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 543 (M+H)⁺

実施例 24 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [2 - フルオロ - 3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 23 の化合物 34 mg に 1, 4 - ジオキサン 4.0 ml、水 2.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 8.1 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 60 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: 塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (16 mg, 78%) を得た。

実施例 24 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色固体

(2) 分子式: $C_{25}H_{31}N_6O_5SF$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 547 (M+H)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +54^\circ$ (c0.27, CH₃OH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 1.76 (2H, br ddd, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 2.02 (2H, br d, piperidine), 2.83 (2H, br dd, piperidine), 3.33-3.50 (7H, m, piperidine and tetrahydropyrimidine), 3.66 (1H, d, CONHCH₂), 3.68 (1H, d, CONHCH₂), 3.74 (1H, dd, CONHCH₂CH), 7.13-7.20 (2H, m, C₆H₅), 7.34-7.40 (1H, m, C₆H₅), 7.47-7.53 (2H, m, C₆H₅), 7.53-7.59 (1H, m, C₆H₅), 7.85-7.89 (2H, m, C₆H₅)

中間体 46 : 3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

3 - ニトロ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 (5.1 g, 22 mmol) にメタノール 20 ml を加えて溶解し、濃硫酸 2.0 ml を加え、1.5 時間加熱還流させた。反応混合物を室温まで戻した後、炭酸水素ナトリウムにゆっくり注ぎ、不溶物を濾過した後、水 300 ml を加え、酢酸エチル 200 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: ヘキサン: 酢酸エチル = 6 : 1)

で精製し、表題化合物(5.0 g, 91%)を得た。

中間体 4 6 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色オイル
- (2) 分子式： $C_9H_6NO_4F_3$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 249 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 4.04 (3H, s, CO_2Me), 8.63 (1H, br s, C_6H_3), 8.68 (1H, br s, C_6H_3), 9.05 (1H, br s, C_6H_3)

中間体 4 7 : 3 - アミノ - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

中間体 4 6 (5.0 g, 20 mmol) にメタノール 20 ml 加えて溶解し、10% パラジウム炭素 3.0 g を加え、水素雰囲気下室温で 23.5 時間攪拌した。不溶物を濾過し、減圧濃縮して表題化合物(4.3 g, 100%)を得た。

中間体 4 7 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_9H_6NO_2F_3$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 219 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 3.92 (3H, s, CO_2Me), 7.05 (1H, br s, C_6H_3), 7.49 (1H, br s, C_6H_3), 7.65 (1H, br s, C_6H_3)

中間体 4 8 : 3 - (4 - オキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

乾燥管をつけた反応容器に 3 - クロロプロピオニルクロリド(3.8 g, 30 mmol)を入れ、塩化メチレン 70 ml を加えた。氷冷下、塩化アルミニウム(4.8 g, 36 mmol)を加え、次いでエチレンガスを吹き込みながら 2 時間攪拌した。氷水 300 ml にゆっくり注ぎ、濃塩酸 8.0 ml を加え、塩化メチレン 300 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して 1, 5 - ジクロロペンタン - 3 - オンを得た。これに中間体 4 7 (4.3 g, 20 mmol) を加え、メタノール 200 ml に溶解した。p - トルエンスルホン酸 1 水和物(4.6 g, 24 mmol)を加え、65℃で 7 時間反応した後減圧濃縮した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300 ml を加え、塩化メチレン 200 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 300 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮

し、直ちにギ酸 70 ml、水 7.0 ml を加え溶解した。室温で 2 時間反応した後減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml を加え、酢酸エチル 200 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して表題化合物 (4.5 g, 76%) を得た。

中間体 48 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{14}H_{14}NO_3F_3$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 301 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 2.61 (4H, t, piperidone), 3.72 (4H, t, piperidone), 3.95 (3H, s, CO_2Me), 7.30 (1H, br s, C_6H_5), 7.46 (1H, br s, C_6H_5), 7.77 (1H, br s, C_6H_5)

中間体 49 : 3 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

中間体 48 (4.5 g, 15 mmol) にテトラヒドロフラン 150 ml を加えて溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (601 mg, 16 mmol) を加え、3.5 時間攪拌した。水 300 ml を加えて、酢酸エチル 300 ml で抽出し飽和食塩水 100 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (4.3 g, 94%) を得た。

中間体 49 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{14}H_{16}NO_3F_3$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 304 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.70 (2H, dddd, piperidine), 1.99-2.07 (2H, m, piperidine), 3.07 (2H, ddd, piperidine), 3.66 (2H, ddd, piperidine), 3.89-3.96 (1H, m, piperidine), 3.94 (3H, s, CO_2Me), 7.28 (1H, br s, C_6H_5), 7.69 (1H, br s, C_6H_5), 7.74 (1H, br s, C_6H_5)

中間体 50 : 3 - { 4 - (メタンスルホニルオキシ) ピペリジン - 1 - イル } -

5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

中間体 49 (4.3 g, 14 mmol) に塩化メチレン 140 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (4.0 ml, 28 mmol)、メタンサルホニルクロリド (1.3 ml, 17 mmol) を順次加えた。20 分間反応した後水 400 ml を加えて、塩化メチレン 200 ml で 2 回抽出した。合わせた残渣を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (5.1 g, 94%) を得た。

中間体 50 の理化学的性状

(1) 色および形状：淡黄色シロップ

(2) 分子式： $C_{15}H_{18}NO_5F_3S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 382 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 2.00-2.10 (2H, m, piperidine), 2.11-2.21 (2H, m, piperidine), 3.06 (3H, s, Ms), 3.22 (2H, dd, piperidine), 3.56 (2H, ddd, piperidine), 3.94 (3H, s, CO₂Me), 4.95 (1H, dtt, piperidine), 7.28 (1H, br s, C₆H₃), 7.74 (2H, br s, C₆H₃)

中間体 51 : 3 - (4 - アジドピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

中間体 50 (5.1 g, 13 mmol) にジメチルホルムアミド 30 ml を加えて溶解し、アジ化ナトリウム (1.9 g, 29 mmol) を加えて 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで戻した後、水 400 ml を加え、酢酸エチル 300 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 400 ml で 2 回、飽和食塩水 400 ml で 1 回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：ヘキサン：酢酸エチル = 6 : 1) で精製して、表題化合物 (2.8 g, 64%) を得た。

中間体 51 の理化学的性状

(1) 色および形状：淡黄色固体

(2) 分子式： $C_{14}H_{15}N_4O_2F_3$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 329 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.79 (2H, dddd, piperidine), 2.01-2.10 (2H, m, piperidine), 3.10 (2H, ddd, piperidine), 3.58

-3.69 (3H, m, piperidine), 3.93 (3H, s, CO₂Me), 7.27 (1H, br s, C₆H₃), 7.72 (1H, br s, C₆H₃), 7.73 (1H, br s, C₆H₃)

中間体 5 2 : 3 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

中間体 5 1 (1.8 g, 5.5 mmol) にエタノール 60 ml を加えて溶解し、10% パラジウム炭素 357 mg を加え、水素雰囲気下室温で 9 時間攪拌した。不溶物を濾過して、エタノール 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン：メタノール：濃アンモニア水 = 100 : 10 : 1）で精製して表題化合物 (1.0 g, 61%) を得た。

中間体 5 2 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式：C₁₄H₁₇N₂O₂F₃
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 303 (M+H)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.40-1.54 (2H, m, piperidine), 1.95 (2H, br d, piperidine), 2.85-2.95 (3H, m, piperidine), 3.72-3.79 (2H, m, piperidine), 3.93 (3H, s, CO₂Me), 7.27 (1H, br s, C₆H₃), 7.68 (1H, br s, C₆H₃), 7.73 (1H, br s, C₆H₃)

中間体 5 3 : 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 メチルエステル

中間体 5 2 (1.0 g, 3.3 mmol) にジメチルスルホキシド 6.6 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (3.2 ml, 18 mmol) 及び 2 - ブロモピリミジン (593 mg, 3.7 mmol) を順次加えた。100℃で 9 時間反応した後、反応混合物を室温まで戻した。水 100 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出し、合わせた有機層を水 200 ml で 3 回、飽和食塩水 200 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2）で精製して表題化合物 (1.1 g, 90%) を得た。

中間体 5 3 の理化学的性状

(1) 色および形状：淡黄色固体

(2) 分子式： $C_{18}H_{19}N_4O_2F_3$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 381 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.65 (2H, dddd, piperidine), 2.18-2.25 (2H, m, piperidine), 3.06 (2H, ddd, piperidine), 3.73-3.80 (2H, m, piperidine), 3.94 (3H, s, CO₂Me), 4.00-4.10 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.29 (1H, br s, C₆H₅), 7.71 (1H, br s, C₆H₅), 7.75 (1H, br s, C₆H₅), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

中間体 5 4 : 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) 安息香酸

中間体 5 3 (259 mg, 0.68 mmol) にテトラヒドロフラン 7.5 ml、メタノール 2.5 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 2.5 ml を加えた。50℃で4時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻し1.0 M 塩酸でpH 4に調節し約5.0 mlにまで減圧濃縮した。析出物を濾取し、水洗した後乾燥させて、表題化合物 (98 mg, 40%) を得た。

中間体 5 4 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{17}H_{17}N_4O_2F_3$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 367 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.50-1.63 (2H, m, piperidine), 1.95 (2H, br d, piperidine), 2.97 (2H, br t, piperidine), 3.86 (2H, br d, piperidine), 3.91-3.99 (1H, m, piperidine), 6.56 (1H, t, pyrimidine), 7.43 (1H, br s, C₆H₅), 7.49 (1H, br s, C₆H₅), 7.68 (1H, br s, C₆H₅), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 2 5 : (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 5 4 (65 mg, 0.18 mmol) にジメチルホルムアミド 2.0 ml を加えて溶解し、(2 S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチル

エステル(59 mg, 0.20 mmol)を加えた。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(38 mg, 0.27 mmol)、N-メチルモルホリン(97 μ l, 0.89 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(78 mg, 0.41 mmol)を加え、室温で12時間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で2回、飽和食塩水 100 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系：ヘキサン：酢酸エチル=1：2)で精製して、表題化合物(97 mg, 85%)を得た。

実施例 25 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{30}H_{35}N_6O_5SF_3$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 649 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +45^\circ$ (c0.63, CHCl₃)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.30 (9H, s, t-Bu), 1.49-1.74 (2H, m, piperidine), 2.20 (2H, br d, piperidine), 3.07 (2H, br t, piperidine), 3.57 (2H, ddd, CONHCH₂), 3.77-3.82 (2H, m, piperidine), 3.88-3.98 (2H, m, CONHCH₂CH), 4.00-4.09 (1H, m, piperidine), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.22 (1H, br s, C₆H₅), 7.38 (1H, br s, C₆H₅), 7.46-7.52 (2H, m, C₆H₅), 7.54-7.60 (2H, m, C₆H₅ and C₆H₅), 7.83-7.87 (2H, m, C₆H₅), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 26 : (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 25 の化合物(91 mg, 0.14 mmol)に塩化メチレン 4.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 4.0 ml を加えた。4時間反応し、減圧濃縮して表題化合物(96 mg, 73% (3トリフルオロ酢酸塩として))を得た。

実施例 26 の化合物の理化学的性状 (3トリフルオロ酢酸として)

- (1) 色および形状：淡黄色固体

(2) 分子式: $C_{26}H_{31}N_6O_5SF_3$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 597 (M+H)⁺

実施例 27 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 26 の化合物 96 mg に 1, 4 - ジオキサン 6.0 ml、水 3.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 43 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4.5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 60 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (67 mg, 100%) を得た。

実施例 27 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色固体

(2) 分子式: $C_{26}H_{31}N_6O_5SF_3$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 597 (M+H)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +54^\circ$ (c0.50, CH₃OH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.69 (2H, dddd, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 2.01 (2H, br d, piperidine), 2.98 (2H, br t, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.45-3.54 (1H, m, piperidine), 3.54 (1H, dd, CONHCH₂), 3.72 (1H, dd, CONHCH₂), 3.80 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3.85 (2H, br d, piperidine), 7.29 (1H, br s, C₆H₃), 7.44-7.50 (3H, br s, C₆H₅ and C₆H₃), 7.50-7.56 (1H, m, C₆H₅), 7.64 (1H, br s, C₆H₃), 7.83-7.87 (2H, m, C₆H₅)

実施例 28 : (2S) - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 7 (201 mg, 0.67 mmol) にジメチルホルムアミド 10 ml を加えて溶解し、(2S) - N - ベンジルオキシカルボニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブ

チルエステル(212 mg, 0.74 mmol)を加えた。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリ
アゾール(142 mg, 1.0 mmol)、N-メチルモルホリン(370 μ l, 3.4 mmol)、1
-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(270 mg,
1.4 mmol)を加え、室温で13時間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2
0 ml を加えて反応を止め、水 400 ml を加えた。酢酸エチル 250 ml で2回抽出
し、合わせた有機層を飽和食塩水 400 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで
乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(展開系：塩化メチレン：メタノール=20：1)で精製して、表題化合物(367
mg, 95%)を得た。

実施例 28 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{31}H_{38}N_6O_5$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 574 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -2.4° (c1.1, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.47 (9H, s, t-Bu),
1.64 (2H, m, piperidine), 2.18 (2H, m, piperidine), 2.99 (2H, dd, piperi
dine), 3.72 (2H, br d, piperidine), 3.82 (2H, m, $CONHCH_2$), 4.01 (1H, m,
piperidine), 4.46 (1H, m, $CONHCH_2CH$), 5.11 (2H, s, CO_2CH_2Ph), 6.54 (1H, t
, pyrimidine), 7.07 (1H, dd, C_6H_4), 7.12 (1H, br d, C_6H_4), 7.28-7.35 (6H,
m, C_6H_5 and C_6H_4), 7.42 (1H, br s, C_6H_4), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 29 : (2S) -アミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

実施例 28 の化合物(230 mg, 0.40 mmol)にテトラヒドロフラン60 mlを加えて
溶解し、10% パラジウム炭素 226 mg を加え、水素雰囲気下室温で4時間攪拌し
た。不溶物を濾過して、テトラヒドロフラン 200 ml で洗浄し、濾液と洗液を合
わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
ー(展開系：塩化メチレン-メタノール=10：1)で精製し、表題化合物(111
mg, 63%)を得た。

実施例 29 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{23}H_{32}N_6O_3$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 440 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +6.5^\circ$ (c1.0, CH_2Cl_2)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.48 (9H, s, t-Bu), 1.62-1.74 (2H, m, piperidine), 2.18 (2H, br d, piperidine), 2.99 (2H, br dd, piperidine), 3.48 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.61 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3.68-3.76 (2H, m, piperidine), 3.83 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.96-4.06 (1H, m, piperidine), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.07 (1H, dd, C_6H_4), 7.14 (1H, br d, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 7.43 (1H, br s, C_6H_4), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 30 : (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

実施例 29 の化合物 (101 mg, 0.25 mmol) に塩化メチレン 10 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (70 μ l, 0.50 mmol)、無水酢酸 (24 μ l, 0.30 mmol) を順次加え 1 時間反応した。水 50 ml を加えて、塩化メチレン 100 ml で 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン - メタノール = 10 : 1) で精製し、表題化合物 (94 mg, 77%) を得た。

実施例 30 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{34}N_6O_4$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 482 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -6.8^\circ$ (c1.0, CH_2Cl_2)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.49 (9H, s, t-Bu), 1.60-1.72 (2H, m, piperidine), 2.05 (3H, s, Ac), 2.19 (2H, m, piperidine), 3.00 (2H, m, piperidine), 3.68-3.75 (3H, ddd, piperidine and $CONHCH_2$), 3.86 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 4.01 (1H, m, piperidine), 4.67 (1H, ddd, CON

HCH₂CH), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.07 (1H, dd, C₆H₄), 7.08 (1H, m, C₆H₄), 7.30 (1H, dd, C₆H₄), 7.42 (1H, dd, C₆H₄), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 3 1 : (2 S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 3 0 の化合物 (93 mg, 0.20 mmol) に塩化メチレン 8.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 4.0 ml を加えた。4 時間反応し、減圧濃縮して表題化合物 (91 mg, 84% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 3 1 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

(1) 色および形状 : 無色固体

(2) 分子式 : C₂₁H₂₆N₆O₄

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 427 (M+H)⁺

(4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +0.16^\circ$ (c1.2, CH₃OH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) : 1.61 (2H, m, piperidine), 1.85 (3H, s, Ac), 1.96 (2H, br d, piperidine), 2.88 (2H, br dd, piperidine), 3.50 (1H, m, CONHCH₂), 3.61 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.76 (2H, m, piperidine), 3.92 (1H, m, piperidine), 4.41 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 6.58 (1H, t, pyrimidine), 7.15 (1H, br d, C₆H₄), 7.20-7.32 (2H, m, C₆H₄), 7.39 (1H, br s, C₆H₄), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 3 2 : (2 S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 3 1 の化合物 64 mg に 1, 4 - ジオキサン 2.0 ml、水 0.20 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 15 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 100 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (29 mg, 56%) を得た。

実施例 3 2 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{21}H_{30}N_6O_4$
- (3) マススペクトル (ESIMS) : m/z 431 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +11^\circ$ (c0.32, CH_3OH)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.64 (2H, dddd, piperidine), 1.97 (3H, s, Ac), 1.92-2.05 (4H, m, piperidine and tetrahydropyrimidine), 2.90 (2H, br dd, piperidine), 3.37 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.48 (1H, m, piperidine), 3.67 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.70-3.78 (2H, m, piperidine), 3.74 (1H, dd, $CONHCH_2$), 4.48 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 7.12 (1H, m, C_6H_4), 7.23 (1H, br d, C_6H_4), 7.30 (1H, dd, C_6H_4), 7.38 (1H, br s, C_6H_4)

実施例 33 : (2S) - { 2 - (モルホリン-4-イル-アセチル) アミノ } - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t-ブチルエステル

モルホリン-4-イル酢酸 (36 mg, 0.25 mmol) 及び実施例 29 の化合物 (110 mg, 0.25 mmol) にジメチルホルムアミド 10 ml を加えて溶解した。さらに、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (53 mg, 0.37 mmol)、N-メチルモルホリン (140 μ l, 1.3 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (97 mg, 0.50 mmol) を加え、室温で 19 時間反応した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5.0 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 100 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン：メタノール = 10 : 1) で精製して、表題化合物 (94 mg, 66%) を得た。

実施例 33 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{29}H_{41}N_7O_5$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 567 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} -19^\circ$ (c1.1, CH_2Cl_2)

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50 (9H, s, t-Bu), 1.65 (2H, m, piperidine), 2.18 (2H, m, piperidine), 2.55 (4H, m, piperidine and morpholine), 3.00 (2H, m, piperidine), 3.04 (2H, br d, COCH_2N), 3.74 (7H, m, morpholine and CONHCH_2), 3.91 (1H, ddd, CONHCH_2), 4.02 (1H, m, piperidine), 4.68 (1H, ddd, CONHCH_2CH), 6.55 (1H, t, pyrimidine), 7.07 (1H, m, C_6H_4), 7.15 (1H, br d, C_6H_4), 7.30 (1H, dd, C_6H_4), 7.44 (1H, br s, C_6H_4), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 3 4 : (2 S) - { 2 - (モルホリン-4-イル-アセチル) アミノ } - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 3 3 の化合物 (91 mg, 0.16 mmol) に塩化メチレン 7.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 3.5 ml を加えた。4 時間反応し、減圧濃縮して表題化合物 (130 mg, 95% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 3 4 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

(1) 色および形状 : 無色固体

(2) 分子式 : $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_4$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 512 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +2.4^\circ$ (c1.1, CH_3OH)

(5) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.80 (2H, dddd, piperidine), 2.18 (2H, m, piperidine), 3.05 (2H, ddd, piperidine), 3.31 (4H, m, morpholine), 3.76 (1H, dd, CONHCH_2), 3.80-3.93 (4H, m, morpholine), 3.81 (2H, br d, piperidine), 3.92 (1H, ddd, CONHCH_2), 3.98 (2H, d, COCH_2N), 4.07 (1H, tt, piperidine), 4.77 (1H, dd, CONHCH_2CH), 6.79 (1H, t, pyrimidine), 7.28 (1H, ddd, C_6H_4), 7.34 (1H, ddd, C_6H_4), 7.38 (1H, dd, C_6H_4), 7.53 (1H, dd, C_6H_4), 8.43 (2H, d, pyrimidine)

実施例 3 5 : (2 S) - { 2 - (モルホリン-4-イル-アセチル) アミノ } - 3 - [3 - { 4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 3 4 の化合物 92 mg に 1, 4-ジオキサン 2.0 ml、水 0.20 ml を順次

加えて溶解し、10% パラジウム炭素 21 mg を加え、水素雰囲気下室温で5時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 66 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水=8:8:1:1）で精製し、次いでセファデックスLH-20（メタノール）で精製して、表題化合物(42 mg, 72%)を得た。

実施例 35 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{37}N_7O_5$
- (3) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +2.2^\circ$ (c0.75, CH_3OH)
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.48 (2H, dddd, piperidine), 1.77-1.92 (4H, m, piperidine and tetrahydropyrimidine), 2.39 (4H, m, morpholine), 2.79 (2H, br dd, piperidine), 2.88 (2H, d, $COCH_2N$), 3.24 (4H, br dd, tetrahydropyrimidine), 3.40-3.51 (3H, m, piperidine and $CONHCH_2$), 3.55 (4H, br s, morpholine), 3.68 (2H, br dd, piperidine), 4.03 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 7.01 (1H, dd, C_6H_4), 7.13 (1H, d, C_6H_4), 7.25 (1H, dd, C_6H_4), 7.32 (1H, br s, C_6H_4)

実施例 36 : 3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]-(2S)-{(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) アミノ} プロピオン酸 t-ブチルエステル

実施例 29 の化合物(45 mg, 0.10 mmol)にジメチルホルムアミド 2.0 ml を加えて溶解し、室温でジイソプロピルエチルアミン(36 μ l, 0.20 mmol)、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニルクロリド(23 μ l, 0.10 mmol)を順次加え30分間反応した。ピペラジンを加えて反応を止め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml、水 30 ml を加えた。酢酸エチル 50 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 50 ml で2回、飽和食塩水 50 ml で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン-メタノール=10:1）で精製し、表題化合物(61 mg, 96%)を得た。

実施例 36 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{32}H_{42}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 623 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +0.18^\circ$ (c1.3, CH_2Cl_2)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.31 (9H, s, t-Bu), 1.55-1.70 (2H, m, piperidine), 2.14 (2H, br d, piperidine), 2.27 (3H, s, Me), 2.64 (6H, s, Me), 3.00 (2H, br dd, piperidine), 3.58 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.70-3.78 (2H, m, piperidine), 3.81 (1H, ddd, CONHCH₂CH), 3.87 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.98-4.08 (1H, m, piperidine), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 6.93 (2H, s, C₆H₂), 7.07 (1H, dd, C₆H₄), 7.15 (1H, d, C₆H₄), 7.30 (1H, d, C₆H₄), 7.43 (1H, dd, C₆H₄), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 37 : 3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]-(2S)-{(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル) アミノ} プロピオン酸

実施例 36 の化合物 (60 mg, 0.097 mmol) に塩化メチレン 4.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 4.0 ml を加えた。4 時間反応し、減圧濃縮して表題化合物 (69 mg, 79% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 37 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{28}H_{34}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 567 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +22^\circ$ (c1.0, CH_3OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.89 (2H, dddd, piperidine), 2.20 (3H, s, Me), 2.23 (2H, br d, piperidine), 2.61 (6H, s, Me), 3.20 (2H, br dd, piperidine), 3.48 (1H, dd, CONHCH₂), 3.75 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.83 (2H, br d, piperidine), 4.09-4.17 (2H, m, piperidine and CONHCH₂CH), 6.84 (1H, t, pyrimidine), 6.89 (2H, s, C₆H₂), 7.33-7.44 (3H, m, C₆H₄), 7.60 (1H, br s, C₆H₄), 8.47 (2H, d, pyrimidine)

実施例 38 : 3-[3-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]-(2S)-{(2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホニル)アミノ}プロピオン酸

実施例 37 の化合物 64 mg に 1, 4-ジオキサン 4.0 ml、水 2.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 18 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 60 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水=8:8:1:1）で精製し、次いでセファデックス LH-20（メタノール）で精製して、表題化合物 (31 mg, 55%) を得た。

実施例 38 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{28}H_{38}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (FABMS) : m/z 571 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +75^\circ$ (c0.32, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.64 (2H, ddd, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 2.01 (2H, br d, piperidine), 2.23 (3H, s, Me), 2.64 (6H, s, Me), 2.91 (2H, br dd, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.44-3.52 (1H, m, piperidine), 3.54 (1H, dd, CONHCH₂), 3.63 (1H, dd, CONHCH₂), 3.69 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3.76 (2H, br d, piperidine), 6.94 (2H, s, C₆H₂), 7.12 (1H, ddd, C₆H₄), 7.23 (1H, ddd, C₆H₄), 7.30 (1H, dd, C₆H₄), 7.43 (1H, dd, C₆H₄)

実施例 39 : (2S)-{(4-メトキシベンゼンスルホニル)アミノ}-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

実施例 29 の化合物 (61 mg, 0.14 mmol) にジメチルホルムアミド 3.0 ml を加えて溶解し、室温でジイソプロピルエチルアミン (48 μ l, 0.28 mmol)、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド (29 mg, 0.14 mmol) を順次加え 1 時間反応した。ピペラジンを加えて反応を止め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 ml、水

30 ml を加えた。酢酸エチル 50 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 50 ml で2回、飽和食塩水 50 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (79 mg, 94%) を得た。

実施例 39 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{30}H_{38}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 611 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +40^\circ$ (c1.6, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.32 (9H, s, t-Bu), 1.60-1.72 (2H, m, piperidine), 2.19 (2H, br d, piperidine), 3.00 (2H, br dd, piperidine), 3.51-3.61 (1H, m, $CONHCH_2$), 3.69-3.79 (2H, m, piperidine), 3.85 (3H, s, OMe), 3.86-3.96 (2H, m, $CONHCH_2CH$), 3.97-4.08 (1H, m, piperidine), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 6.95 (2H, d, C_6H_4OMe), 7.07 (1H, d, C_6H_4), 7.17 (1H, d, C_6H_4), 7.30 (1H, dd, C_6H_4), 7.43 (1H, dd, C_6H_4), 7.78 (2H, d, C_6H_4OMe), 8.28 (2H, d, pyrimidine)

実施例 40 : (2S) - { (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ } - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル } ベンゾイル アミノ] プロピオン酸

実施例 39 の化合物 (32 mg, 0.052 mmol) に塩化メチレン 3.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 3.0 ml を加えた。4時間反応し、減圧濃縮して表題化合物 (37 mg, 79% (3トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 40 の化合物の理化学的性状 (3トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状：淡黄色固体
- (2) 分子式： $C_{26}H_{30}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 555 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +19^\circ$ (c1.0, CH_3OH)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.87 (2H, dddd, piperidine), 2.21 (2H, br d, piperidine), 3.19 (2H, br dd, piperidine), 3.48 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.66 (3H, s, OMe), 3.75 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.79-3.87

(2H, m, piperidine), 4.05-4.15 (1H, m, piperidine), 4.17 (1H, m, CONHCH₂CH), 6.81 (1H, t, pyrimidine), 6.93 (2H, d, C₆H₄OMe), 7.33-7.44 (3H, m, C₆H₄), 7.59 (1H, br s, C₆H₄), 7.75 (2H, d, C₆H₄OMe), 8.44 (2H, d, pyrimidine)

実施例 41 : (2S) - { (4-メトキシベンゼンスルホニル) アミノ } - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 40 の化合物 35 mg に 1, 4-ジオキサン 3.0 ml、水 1.5 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 14 mg を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 60 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1）で精製し、次いでセファデックス LH-20（メタノール）で精製して、表題化合物 (8.7 mg, 22%) を得た。

実施例 41 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式：C₂₆H₃₄N₆O₆S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 559 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度：[α]_D²⁵ +71° (c0.30, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.58-1.70 (2H, m, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 2.01 (2H, br d, piperidine), 2.92 (2H, ddd, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.44-3.52 (1H, m, piperidine), 3.54 (1H, dd, CONHCH₂), 3.65-3.76 (2H, m, CONHCH₂CH), 3.76 (2H, br d, piperidine), 3.82 (3H, s, OMe), 6.95-7.00 (2H, m, C₆H₄OMe), 7.13 (1H, ddd, C₆H₄), 7.24 (1H, ddd, C₆H₄), 7.30 (1H, dd, C₆H₄), 7.43 (1H, dd, C₆H₄), 7.76-7.80 (2H, m, C₆H₄OMe)

実施例 42 : (2S) - { (4-ヒドロキシベンゼンスルホニル) アミノ } - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 39 の化合物 (44 mg, 0.072 mmol) に 1, 2-ジクロロエタン 7.0 ml を加えて溶解し、1.0 M 三臭化ホウ素-塩化メチレン溶液 0.40 ml を加えた。40℃で3.5時間反応させた後、1, 4-ジオキサン 3.0 ml、水 1.0 ml、トリエチルアミン 1.0 ml を順次加え、減圧濃縮した。1, 4-ジオキサン 20 ml を加え、濾過した後濾液を減圧濃縮して、表題化合物 (28 mg, 71%) を得た。

実施例 42 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{25}H_{28}N_6O_6S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 541 (M+H)⁺

実施例 43 : (2S) - { (4-ヒドロキシベンゼンスルホニル) アミノ } - 3- [3 - { 4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 42 の化合物 28 mg に 1, 4-ジオキサン 20 ml、水 10 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 24 mg を加え、水素雰囲気下室温で6時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 60 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン-エタノール-水-濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (11 mg, 37%) を得た。

実施例 43 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{25}H_{32}N_6O_6S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 545 (M+H)⁺

(4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +76^\circ$ (c0.28, CH₃OH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.58-1.70 (2H, m, piperidine), 1.96 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 2.01 (2H, br d, piperidine), 2.87-2.98 (2H, m, piperidine), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.43-3.53 (1H, m, piperidine), 3.53 (1H, dd, CONHCH₂), 3.66-3.74 (2H, m, CONHCH₂CH), 3.76 (2H, br d, piperidine), 6.81-6.85 (2H, m, C₆H₄OH),

7.13 (1H, ddd, C₆H₄), 7.25 (1H, ddd, C₆H₄), 7.31 (1H, dd, C₆H₄), 7.44 (1H, dd, C₆H₄), 7.66-7.71 (2H, m, C₆H₄OH)

中間体 5 5 : (3 S) - アミノピペリジン - 2 - オン

アルゴン雰囲気下、L-オルニチン塩酸塩(131 g, 0.78 mol)にメタノール770 mlを加え懸濁させ、内温-45℃で塩化チオニル(170 ml, 2.0 mol)を30分以上かけて滴下した。30分間攪拌した後、反応混合物を室温まで戻し、19時間激しく攪拌した。減圧濃縮した後、水500 mlを加え溶解し、アンバーライト IRA-400 (OH⁻) 陰イオン交換樹脂(1.1kg)充填のカラムクロマトグラフィーに付し、水で溶出し、表題の粗生成物を得た。メタノール500 mlを加えて溶解し、クロロホルム5.0 Lにゆっくり注いだ。次いで懸濁液を濾過し、濾液を減圧濃縮して表題化合物(81 g, 69%)を得た。

中間体 5 5 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式：C₅H₁₀N₂O
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 114 (M)⁺
- (4) ¹H NMRスペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.48 (1H, m, piperidine), 1.72 (2H, m, piperidine), 1.99 (1H, dddd, piperidine), 3.16 (2H, dd, piperidine), 3.24 (1H, dd, piperidine)

中間体 5 6 : (3 S) - アミノピペリジン

水素化リチウムアルミニウム(3.3 g, 87 mmol)にテトラヒドロフラン100 mlを加えて懸濁させ、氷冷下、中間体 5 5 (4.1 g, 27 mmol)を加えた。反応混合物を室温まで戻した後、5.5時間攪拌し、激しく攪拌しながら水 3.3 ml、5.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 3.3 ml、水 10 ml を順次加えて反応を止め、濾過した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。4.0 M 塩酸-酢酸エチル溶液 14 ml を加え、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノールで共沸して、表題化合物 2 塩酸塩(5.1 g, 100%)を得た。

中間体 5 6 の理化学的性状

- (1) 色および形状：褐色固体
- (2) 分子式：C₅H₁₂N₂

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 100 (M)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) (2 塩酸塩として) δ (ppm) :
1.75 (1H, dddd, piperidine), 1.90 (1H, m, piperidine), 2.09 (1H, dddd, piperidine), 2.23 (1H, br d, piperidine), 3.02 (1H, ddd, piperidine), 3.09 (1H, dd, piperidine), 3.41 (1H, br d, piperidine), 3.62 (2H, m, piperidine)

中間体 57 : 3-[(3S)-アミノピペリジン-1-イル] ベンゾニトリル

耐圧試験管に中間体 56 (1.3 g, 11 mmol) 及び 3-フルオロベンゾニトリル (95 mg, 2.3 mmol)、炭酸水素ナトリウム (537 mg, 10 mmol) を入れ、ジメチルスルホキシド 4.0 ml を加えて懸濁させた。密封して 120℃ で 23 時間攪拌し、反応混合物を室温まで戻した後、水 500 ml を加えた。酢酸エチル 300 ml で 3 回抽出した後合わせた有機層から、0.1 M 塩酸 200 ml で 3 回抽出した。合わせた水層を炭酸水素ナトリウムで pH 9 に調整し、酢酸エチル 300 ml で 6 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物 (137 mg, 30%) を得た。

(1) 色および形状 : 淡黄色シロップ

(2) 分子式 : C₁₂H₁₅N₃

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 201 (M)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.32 (1H, ddd, piperidine), 1.50-1.67 (1H, m, piperidine), 1.79-1.87 (1H, m, piperidine), 1.96 (1H, dddd, piperidine), 2.62 (1H, dd, piperidine), 2.82 (1H, ddd, piperidine), 2.88 (1H, dddd, piperidine), 3.53 (1H, ddd, piperidine), 3.65 (1H, dddd, piperidine), 7.05 (1H, ddd, C₆H₄), 7.20-7.25 (2H, m, C₆H₄), 7.33 (1H, ddd, C₆H₄)

中間体 58 : 3-[(3S)-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピペリジン-1-イル] ベンゾニトリル

中間体 57 (137 mg, 0.68 mmol) にジメチルスルホキシド 6.0 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (655 μ l, 3.7 mmol) 及び 2-ブロモピリミジン (122 mg, 0.77 mmol) を順次加えた。120℃ で 16.5 時間反応させた後、反

応混合物を室温まで戻した。水 300 ml を加え、酢酸エチル 300 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 200 ml で2回、飽和食塩水 300 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）で精製して表題化合物(144 mg, 75%)を得た。

中間体 5 8 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色シロップ
- (2) 分子式： $C_{16}H_{17}N_5$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 279 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +8.6^\circ$ (c0.67, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.60-1.81 (2H, m, piperidine), 1.83-1.93 (1H, m, piperidine), 1.96-2.04 (1H, m, piperidine), 2.95 (1H, dd, piperidine), 3.11 (1H, dd, piperidine), 3.41 (1H, ddd, piperidine), 3.75 (1H, dd, piperidine), 4.15 (1H, dddd, piperidine), 6.58 (1H, t, pyrimidine), 7.06 (1H, d, C_6H_4), 7.15 (1H, dd, C_6H_4), 7.24 (1H, br s, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 8.32 (2H, d, pyrimidine)

中間体 5 9 : 3 - { (3 S) - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル } 安息香酸

中間体 5 8 (123 mg, 0.44 mmol) にテトラヒドロフラン 6.0 ml、メタノール 2.0 ml を順次加えて溶解し、5.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 2.0 ml を加えた。40 時間加熱還流した後、反応混合物を室温まで戻し、1.0 M 塩酸で pH 4 に調整した。析出物を濾取し、乾燥させて表題化合物 (79 mg, 60%) を得た。

中間体 5 9 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{16}H_{18}N_4O_2$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 298 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 1.46-1.67 (2H, m, piperidine), 1.74-1.84 (1H, m, piperidine), 1.91-1.99 (1H, m, piperidine), 2.64 (1H, dd, piperidine), 2.77 (1H, br dd, piperidine), 3.67 (1H, br

d, piperidine), 3.83 (1H, br d, piperidine), 3.86-3.97 (1H, m, piperidine), 6.58 (1H, t, pyrimidine), 7.13 (1H, d, C₆H₄), 7.19 (1H, ddd, C₆H₄), 7.30 (1H, dd, C₆H₄), 7.53 (1H, br s, C₆H₄), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 44 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 59 (79 mg, 0.26 mmol) にジメチルホルムアミド 5.0 ml を加えて溶解し、(2S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル (79 mg, 0.26 mmol) を加えた。さらに、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (55 mg, 0.39 mmol)、N - メチルモルホリン (145 μ l, 1.3 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (103 mg, 0.52 mmol) を加え、室温で 5.5 時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: ベンゼン: 酢酸エチル = 1: 2) で精製して、表題化合物 (130 mg, 85%) を得た。

実施例 44 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色固体
- (2) 分子式: C₂₉H₃₆N₆O₅S
- (3) マススペクトル (TSPMS): m/z 581 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +40^\circ$ (c0.54, CH₂Cl₂)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.29 (9H, s, t-Bu), 1.62-1.71 (1H, m, piperidine), 1.71-1.81 (1H, m, piperidine), 1.85-2.00 (2H, m, piperidine), 3.02 (1H, dd, piperidine), 3.10-3.20 (1H, m, piperidine), 3.32-3.39 (1H, m, piperidine), 3.60 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.67 (1H, dd, piperidine), 3.85-3.96 (2H, m, CONHCH₂CH), 4.16-4.25 (1H, m, piperidine), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 7.10 (1H, dd, C₆H₄), 7.16 (1H, d, C₆H₄), 7.29 (1H, dd, C₆H₄), 7.44 (1H, dd, C₆H₄), 7.46-7.52 (2H, m, C₆H₅), 7.54-7.5

9 (1H, m, C₆H₅), 7.83-7.87 (2H, m, C₆H₅), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 4 5 : (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3 S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 4 4 の化合物 (126 mg, 0.22 mmol) に塩化メチレン 4.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 4.0 ml を加えた。2 時間反応させ、減圧濃縮して表題化合物 (148 mg, 78% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 4 5 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状 : 淡黄色固体
- (2) 分子式 : C₂₅H₂₈N₆O₅S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 525 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +15^\circ$ (c0.76, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.68-1.90 (2H, m, piperidine), 1.92-2.02 (1H, m, piperidine), 2.02-2.11 (1H, m, piperidine), 3.05-3.17 (2H, m, piperidine), 3.46 (1H, dd, CONHCH₂), 3.55 (1H, ddd, piperidine), 3.72-3.82 (2H, m, piperidine and CONHCH₂), 4.19 (1H, dd, CONHCH₂CH), 4.26 (1H, dddd, piperidine), 6.82 (1H, t, pyrimidine), 7.22-7.28 (2H, m, C₆H₅), 7.35 (1H, dd, C₆H₅), 7.41-7.47 (2H, m, C₆H₅), 7.48-7.55 (2H, dd, C₆H₅ and C₆H₄), 7.78-7.83 (2H, m, C₆H₅), 8.47 (2H, br s, pyrimidine)

実施例 4 6 : (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3 S) - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 4 5 の化合物 129 mg に 1, 4 - ジオキサン 4.0 ml、水 2.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 33 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : 塩化メチレン - エタノール - 水 - 濃アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で

精製して、表題化合物 (59 mg, 75%) を得た。

実施例 46 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{32}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 529 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +66^\circ$ (c0.57, CH_3OH)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.60 (1H, ddd, piperidine), 1.70-1.81 (1H, m, piperidine), 1.85-1.93 (4H, m, piperidine and tetrahydropyrimidine), 3.06 (1H, dd, piperidine), 3.10-3.15 (1H, m, piperidine), 3.28 (1H, m, piperidine), 3.33 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.48 (1H, dd, piperidine), 3.52 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.65-3.72 (1H, m, piperidine), 3.71 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.77 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 7.13 (1H, ddd, C_6H_4), 7.26 (1H, ddd, C_6H_4), 7.31 (1H, dd, C_6H_4), 7.46 (1H, dd, C_6H_4), 7.47-7.53 (2H, m, C_6H_5), 7.53-7.59 (1H, m, C_6H_5), 7.85-7.90 (2H, m, C_6H_5)

中間体 60 : (3R) - アミノピペリジン - 2 - オン

D-オルニチン塩酸塩 (4.0 g, 24 mmol) にメタノール 25 ml を加え懸濁し、 $-78^\circ C$ に冷却した。この懸濁液に、塩化チオニル (5.1 ml, 59 mmol) を内温 $-78^\circ C$ から $-45^\circ C$ の範囲で 20 分かけ滴下した。15 分後に混合物を室温まで昇温し、更に 13 時間激しく攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮して、残渣を更に 3 時間真空ポンプで乾燥させた。得られたアモルファスをアンバーライト IRA-400 (OH^-) 陰イオン交換樹脂 (25 g) 充填のカラムクロマトグラフィーに付し、水で溶出し、表題の粗生成物を得た。この組成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：ジクロロメタン-エタノール-水-アンモニア水 = 8 : 8 : 1 : 1) で精製し、表題化合物 (1.7 g, 63%) を得た。

中間体 60 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_5H_{10}N_2O$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 114 (M)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.48 (1H, m, pipe

ridine), 1.72 (2H, m, piperidine), 1.99 (1H, dddd, piperidine), 3.16 (2H, dd, piperidine), 3.24 (1H, dd, piperidine)

中間体 6 1 : (3 R) - アミノピペリジン

水素化アルミニウムリチウム (0.92 g, 24.8 mmol) にテトラヒドロフラン 100 ml を加えて懸濁し、氷冷した。この懸濁液に中間体 6 0 (1.1 g, 9.9 mmol) を内温 5℃ から 16℃ の範囲でゆっくり加えた。10 分後に混合物を室温まで昇温し、更に 3 時間激しく攪拌した。混合物を氷冷し、5 M 水酸化ナトリウム水溶液 5.6 ml、を加え、室温に昇温して 2.0 時間激しく攪拌した後、無水硫酸ナトリウムを加えさらに 10 分間攪拌した後、セライトで濾別し、テトラヒドロフランで洗浄した。濾過した濾液に 4 M 塩酸の酢酸エチル溶液 (5.0 ml, 20.0 mmol) を加え、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノールで共沸して、表題化合物の 2 塩酸塩 (1.03 g, 60%) を得た。

中間体 6 1 の理化学的性状 (2 塩酸塩として)

(1) 色および形状 : 無色固体

(2) 分子式 : $C_5H_{12}N_2$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 100 (M)⁺

(4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.75 (1H, dddd, piperidine), 1.90 (1H, m, piperidine), 2.09 (1H, ddddd, piperidine), 2.23 (1H, br d, piperidine), 3.02 (1H, ddd, piperidine), 3.09 (1H, dd, piperidine), 3.41 (1H, br d, piperidine), 3.62 (2H, m, piperidine)

中間体 6 2 : 3 - { (3 R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾニトリル

耐圧試験管に中間体 6 1 (402 mg, 2.3 mmol) 及び 3 - フルオロベンゾニトリル (1.4 g, 12 mmol)、炭酸水素ナトリウム (584 mg, 7.0 mmol) を入れ、ジメチルスルホキシド 4.6 ml を加えて懸濁させた。密封して 120℃ で 20 時間攪拌し、反応混合物を室温まで戻した後、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出した後合わせた有機層から、1.0 M 塩酸 50 ml で 3 回抽出した。合わせた水層を炭酸水素ナトリウムで pH 10 に調整し、酢酸エチル 100 ml で 3 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して 3 - { (3

R) - アミノピペリジン-1-イル} ベンゾニトリル (122 mg, 26%) を得た。

次いでジメチルスルホキシド 6.0 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (582 μ l, 3.3 mmol) 及び 2-ブロモピリミジン (109 mg, 0.66 mmol) を順次加えた。120℃で7時間攪拌した後、反応混合物を室温まで戻した。水 100 ml を加え、酢酸エチル 100 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1) で精製して表題化合物 (59 mg, 35%) を得た。

中間体 6 2 の理化学的性状

- (1) 色および形状: 淡黄色シロップ
- (2) 分子式: $C_{16}H_{17}N_5$
- (3) マススペクトル (TSPMS): m/z 280 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} -7.0^\circ$ (c0.65, CH_2Cl_2)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.60-1.95 (3H, m, piperidine), 1.96-2.05 (1H, m, piperidine), 2.97 (1H, dd, piperidine), 3.11 (1H, ddd, piperidine), 3.37-3.45 (1H, m, piperidine), 3.74 (1H, dd, piperidine), 4.12-4.21 (1H, m, piperidine), 6.60 (1H, t, pyrimidine), 7.06 (1H, ddd, C_6H_4), 7.15 (1H, ddd, C_6H_4), 7.24 (1H, dd, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 8.33 (2H, d, pyrimidine)

中間体 6 3: 3- { (3R) - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} 安息香酸

中間体 6 2 (57 mg, 0.20 mmol) に 50% 硫酸 4.0 ml を加えて溶解し、2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで戻し、炭酸水素ナトリウムで pH 4 に調整した。析出物を濾取し、乾燥させて表題化合物 (44 mg, 71%) を得た。

中間体 6 3 の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色固体
- (2) 分子式: $C_{16}H_{18}N_4O_2$
- (3) マススペクトル (TSPMS): m/z 299 ($M+H$)⁺
- (4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 1.45-1.66 (2H, m,

piperidine), 1.74-1.82 (1H, m, piperidine), 1.95 (1H, br d, piperidine), 2.63 (1H, dd, piperidine), 2.76 (1H, ddd, piperidine), 3.65 (1H, br d, piperidine), 3.81 (1H, br d, piperidine), 3.86-3.96 (1H, m, piperidine), 6.57 (1H, t, pyrimidine), 7.11 (1H, d, C₆H₄), 7.18 (1H, ddd, C₆H₄), 7.28 (1H, dd, C₆H₄), 7.52 (1H, br s, C₆H₄), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 47 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 63 (42 mg, 0.14 mmol) にジメチルホルムアミド 6.0 ml を加えて溶解し、(2S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル (43 mg, 0.14 mmol) を加えた。さらに、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (30 mg, 0.21 mmol)、N - メチルモルホリン (77 μ l, 0.70 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (59 mg, 0.31 mmol) を加え、室温で 6 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮して、表題化合物 (80 mg, 100%) を得た。

実施例 47 化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色固体
- (2) 分子式 : C₂₉H₃₆N₆O₅S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 581 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +34^\circ$ (c0.64, CH₂Cl₂)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (9H, s, t-Bu), 1.63-1.72 (1H, m, piperidine), 1.73-1.82 (1H, m, piperidine), 1.86-2.00 (2H, m, piperidine), 3.03 (1H, dd, piperidine), 3.16 (1H, ddd, piperidine), 3.30-3.39 (1H, m, piperidine), 3.61 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.67 (1H, dd, piperidine), 3.88 (1H, m, CONHCH₂), 3.90-3.96 (1H, m, CONHCH₂CH), 4.10-4.25 (1H, m, piperidine), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 7.10 (1H, dd, C₆H₄), 7.17 (1H, d, C₆H₄), 7.29 (1H, dd, C₆H₄), 7.44 (1H, dd, C₆H₄), 7.46-7.52 (2H

, m, C₆H₅), 7.53-7.59 (1H, m, C₆H₅), 7.83-7.87 (2H, m, C₆H₅), 8.29 (2H, d, pyrimidine)

実施例 48 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 44 の化合物 (76 mg, 0.13 mmol) に塩化メチレン 5.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 5.0 ml を加えた。7 時間反応させ、減圧濃縮した後メタノール 2.0 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエーテル 200 ml に滴下した。析出物を濾取し、乾燥させて表題化合物 (65 mg, 50% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 45 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状 : 淡黄色固体
- (2) 分子式 : C₂₆H₂₈N₆O₅S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 525 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : [α]_D²⁵ +34° (c0.50, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.59-1.70 (1H, m, piperidine), 1.73-1.85 (1H, m, piperidine), 1.87-1.96 (1H, m, piperidine), 1.98-2.05 (1H, m, piperidine), 2.89 (1H, dd, piperidine), 3.01 (1H, ddd, piperidine), 3.46-3.58 (2H, m, piperidine and CONHCH₂), 3.68-3.75 (1H, m, CONHCH₂), 3.80 (1H, br d, piperidine), 4.14 (1H, ddddd, piperidine), 4.19 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6.65 (1H, t, pyrimidine), 7.16-7.20 (2H, m, C₆H₄), 7.29 (1H, dd, C₆H₄), 7.39-7.45 (3H, m, C₆H₅ and C₆H₄), 7.47-7.52 (1H, m, C₆H₅), 7.79-7.83 (2H, m, C₆H₅), 8.33 (2H, br d, pyrimidine)

実施例 49 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

実施例 45 の化合物 63 mg に 1, 4 - ジオキサン 2.0 ml、水 1.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 18 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄

し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン－エタノール－水－濃アンモニア水＝8：8：1：1）で精製し、次いでセファデックスLH-20（メタノール）で精製して、表題化合物（29 mg, 74%）を得た。

実施例 49 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{25}H_{32}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 529 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +72^\circ$ (c0.55, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.55-1.65 (1H, m, piperidine), 1.71-1.81 (1H, m, piperidine), 1.84-1.95 (4H, m, piperidine and tetrahydropyrimidine), 3.05 (1H, dd, piperidine), 3.08-3.18 (1H, m, piperidine), 3.25-3.38 (5H, m, piperidine and tetrahydropyrimidine), 3.42-3.54 (1H, m, piperidine), 3.54 (1H, dd, CONHCH₂), 3.65-3.77 (3H, m, piperidine and CONHCH₂CH), 7.13 (1H, ddd, C₆H₄), 7.27 (1H, ddd, C₆H₄), 7.32 (1H, dd, C₆H₄), 7.47 (1H, dd, C₆H₄), 7.48-7.53 (2H, m, C₆H₅), 7.54-7.60 (1H, m, C₆H₅), 7.85-7.90 (2H, m, C₆H₅)

中間体 64 : 3- {4- (アミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾニトリル

3-フルオロベンゾニトリル(967 mg, 8.0 mmol)及び4- (アミノメチル) ピペリジン(5.0 g, 44 mmol)にジメチルスルホキシド 10 ml を加えて溶解し、100℃で30.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで戻した後、水1.0 L を加え、酢酸エチル 400 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 200 ml で2回、飽和食塩水 400 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮して表題化合物(39 mg, 38%)を得た。

中間体 64 の理化学的性状

- (1) 色および形状：淡黄色シロップ
- (2) 分子式： $C_{13}H_{17}N_3$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 216 (M+H)⁺

(4) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.33 (2H, ddd, piperidine), 1.43-1.55 (1H, m, piperidine), 1.85 (2H, br d, piperidine), 2.64 (2H, d, NHCH_2), 2.77 (2H, ddd, piperidine), 3.73 (2H, br d, piperidine), 7.05 (1H, ddd, C_6H_4), 7.09-7.14 (2H, m, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4)

中間体 6 5 : 3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル } ベンゾニトリル

中間体 6 4 (214 mg, 0.99 mmol) にジメチルスルホキシド 10 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (220 μl , 1.3 mmol) 及び 2-ブロモピリミジン (241 mg, 1.5 mmol) を順次加えた。120℃で12.5時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻した。水1.0 L を加え、酢酸エチル 400 ml で2回抽出し、合わせた有機層を水 300 ml で2回、飽和食塩水 500 ml で1回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系 : ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4) で精製して表題化合物 (156 mg, 54%) を得た。

中間体 6 5 の理化学的性状

(1) 色および形状 : 淡黄色シロップ

(2) 分子式 : $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_5$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 294 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

(4) ^1H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.41 (2H, dddd, piperidine), 1.76-1.87 (1H, m, piperidine), 1.86-1.94 (2H, m, piperidine), 2.78 (2H, ddd, piperidine), 3.38 (2H, dd, NHCH_2), 3.69-3.76 (2H, m, piperidine), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.05 (1H, ddd, C_6H_4), 7.09-7.13 (2H, m, C_6H_4), 7.29 (1H, m, C_6H_4), 8.28 (1H, d, pyrimidine)

中間体 6 6 : 3 - { 4 - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル } 安息香酸

中間体 6 5 (51 mg, 0.17 mmol) にテトラヒドロフラン 3.0 ml、メタノール 1.0 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加えた。23時間加熱還流した後、反応混合物を室温まで戻し、1.0 M 塩酸で pH 4 に調整した。析出物を濾取し、乾燥させて表題化合物 (44 mg, 80%) を得た。

中間体 6 6 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{17}H_{20}N_4O_2$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 313 ($M+H$)⁺
- (4) 1H NMR スペクトル (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) : 1.20-1.30 (2H, m, piperidine), 1.74-1.83 (3H, m, piperidine), 2.67 (2H, br dd, piperidine), 3.38 (2H, m, $NHCH_2$), 3.72 (2H, br d, piperidine), 6.52 (1H, t, pyrimidine), 7.15-7.25 (2H, m, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 7.44 (1H, br s, C_6H_4), 8.24 (1H, d, pyrimidine)

実施例 5 0 : (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 6 6 (44 mg, 0.14 mmol) にジメチルホルムアミド 3.5 ml を加えて溶解し、(2 S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル (66 mg, 0.22 mmol) を加えた。さらに、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg, 0.26 mmol)、N - メチルモルホリン (96 μ l, 0.87 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (67 mg, 0.35 mmol) を加え、室温で 16 時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えて反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 100 ml で 2 回、飽和食塩水 100 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン：メタノール = 10 : 1) で精製して、表題化合物 (43 mg, 52%) を得た。

実施例 5 0 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{30}H_{38}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 595 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +33^\circ$ (c1.5, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.29 (9H, s, t-Bu),

1.37-1.50 (2H, m, piperidine), 1.73-1.85 (1H, m, piperidine), 1.90 (2H, br d, piperidine), 2.77 (2H, br dd, piperidine), 3.37 (2H, dd, NHCH₂), 3.53-3.62 (1H, m, CONHCH₂), 3.78 (2H, br d, piperidine), 3.85-3.95 (2H, m, CONHCH₂CH), 6.52 (1H, t, pyrimidine), 7.05 (1H, d, C₆H₄), 7.14 (1H, d, C₆H₄), 7.28 (1H, dd, C₆H₄), 7.40 (1H, br s, C₆H₄), 7.46-7.60 (3H, m, C₆H₅), 7.83-7.88 (2H, m, C₆H₅), 8.27 (2H, d, pyrimidine)

実施例 5 1 : (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 0 の化合物 (43 mg, 0.073 mmol) に塩化メチレン 1.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 1.0 ml を加えた。4 時間反応させ、減圧濃縮して表題化合物 (51 mg, 80% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 5 1 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

- (1) 色および形状 : 淡黄色固体
- (2) 分子式 : C₂₆H₃₀N₆O₅S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 539 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +18^\circ$ (c0.55, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.56-1.70 (2H, m, piperidine), 1.98-2.13 (3H, m, piperidine), 3.21-3.29 (2H, m, piperidine), 3.44 (2H, d, NHCH₂), 3.48 (1H, dd, CONHCH₂), 3.78 (1H, dd, CONHCH₂), 3.80 (2H, br d, piperidine), 4.22 (1H, dd, CONHCH₂CH), 6.75 (1H, t, pyrimidine), 7.43-7.60 (7H, m, C₆H₅ and C₆H₄), 7.81-7.86 (2H, m, C₆H₅), 8.39 (2H, d, pyrimidine)

実施例 5 2 : (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 1 の化合物 48 mg に 1, 4-ジオキサン 2.0 ml、水 1.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 12 mg を加え、水素雰囲気下室温で 7 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 60 ml で洗浄

し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：塩化メチレン－エタノール－水－濃アンモニア水＝8：8：1：1）で精製し、次いでセファデックスLH-20（メタノール）で精製して、表題化合物（17 mg, 58%）を得た。

実施例 5 2 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{26}H_{34}N_6O_5S$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 543 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +66^\circ$ (c0.32, CH_3OH)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 1.37 (2H, ddd, piperidine), 1.65-1.76 (1H, m, piperidine), 1.81 (2H, br d, piperidine), 1.94 (2H, dddd, tetrahydropyrimidine), 2.75 (2H, ddd, piperidine), 3.03 (2H, d, $NHCH_2$), 3.36 (4H, br t, tetrahydropyrimidine), 3.55 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.69 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.75 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 3.80 (2H, br d, piperidine), 7.11 (1H, ddd, C_6H_4), 7.22 (1H, ddd, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 7.43 (1H, dd, C_6H_4), 7.46-7.52 (2H, m, C_6H_5), 7.52-7.58 (1H, m, C_6H_5), 7.84-7.89 (2H, m, C_6H_5)

中間体 6 7 : 3 - { (3 S) - アセトキシ - (2 S) - アジドメチルピロリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 1 7 (1.1 g, 3.4 mmol) に塩化メチレン 10 ml を加えて溶解し、室温でトリエチルアミン (960 μ l, 6.9 mmol)、メタンスルホニルクロリド (320 μ l, 4.1 mmol) を加えて 10 分間反応させた。水 200 ml を加えて、塩化メチレン 200 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して 3 - { (4 S) - アセトキシ - (3 R) - メタンスルホニルオキシ } ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (1.2 g, 94%) を得た。

得られた 3 - { (4 S) - アセトキシ - (3 R) - メタンスルホニルオキシ } ピペリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (1.2 g, 3.2 mmol) にジメチルホルムアミド 35 ml を加えて溶解し、アジ化ナトリウム (451 mg, 6.8 mmol) を加えて 100℃ で 20.5 時間反応させた。反応混合物を室温まで戻した後、水 1.0

L を加え、酢酸エチル 500 ml で 2 回抽出した。合わせた有機層を水 750 ml で 2 回、飽和食塩水 500 ml で 1 回洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して、表題化合物(902 mg, 84%)を得た。

中間体 6 7 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色シロップ
- (2) 分子式： $C_{16}H_{20}N_4O_4$
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 333 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25} +14^\circ$ (c1.0, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 1.16 (3H, s, Ac), 2.27 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.45 (1H, dddd, pyrrolidine), 3.27 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.35 (1H, dd, $NHCH_2$), 3.62 (1H, dd, $NHC H_2$), 3.64 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.20 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.37 (2H, q, Et), 5.34 (1H, ddd, pyrrolidine), 6.79 (1H, ddd, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 7.30 (1H, dd, C_6H_4), 7.43 (1H, ddd, C_6H_4)

中間体 6 8 : 3 - { (2 S) - アミノメチル - (3 S) - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 6 7 (247 mg, 0.74 mmol) にテトラヒドロフラン 7.5 ml を加えて溶解し、ナトリウムエトキシド (65 mg, 0.89 mmol) を加えて 30℃ で 3.5 時間反応させた。1.0 M 塩酸で pH を 4 に調節し、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開系：ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）で精製して、3 - { (2 S) - アジドメチル - (3 S) - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (146 mg, 68%) を得た。

得られた 3 - { (2 S) - アジドメチル - (3 S) - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル (146 mg, 0.50 mmol) に 1, 4 - ジオキサン 4.0 ml 及び水 2.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 39 mg を加え

、水素雰囲気下室温で4.5時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して表題化合物(141 mg, 100%)を得た。

中間体 68 の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式： $C_{14}H_{20}N_2O_3$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 264 ($M+H$)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.39 (3H, t, Et), 2.05-2.15 (1H, m, pyrrolidine), 2.23 (1H, dddd, pyrrolidine), 3.09-3.33 (3H, m, pyrrolidine and NHCH₂), 3.60-3.69 (1H, m, pyrrolidine), 3.78-3.86 (1H, m, pyrrolidine), 4.37 (2H, q, Et), 4.61 (1H, ddd, pyrrolidine), 6.80 (1H, br d, C₆H₄), 7.27-7.33 (2H, m, C₆H₄), 7.38 (1H, d, C₆H₄)

実施例 53 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3S) - ヒドロキシー (2S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 68 (141 mg, 0.53 mmol) にジメチルスルホキシド 5.0 ml を加えて溶解し、2 - ブロモピリミジン (82 mg, 0.52 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (510 μ l, 2.9 mmol) を順次加え、120℃で5時間反応させた。反応混合物を室温まで戻した後、水 500 ml を加え、酢酸エチル 300 ml で2回抽出した。合わせた有機層を水 500 ml、飽和食塩水 500 ml で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン：メタノール = 20 : 1) で精製して、3 - { (3S) - ヒドロキシー (2S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル} 安息香酸 エチルエステル (111 mg, 61%) を得た。

得られた 3 - { (3S) - ヒドロキシー (2S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル} 安息香酸 (111 mg, 0.33 mmol) にテトラヒドロフラン 3.0 ml、メタノール 1.0 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加えた。50℃で1時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻し 1.0 M 塩酸で pH 4 に調節して水 100 ml を加えた。酢酸エチル 10

0 ml で2回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧濃縮して3-[(3S)-ヒドロキシー(2S)-(ピリミジン-2-イルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸(86 mg, 84%)を得た。

得られた3-[(3S)-ヒドロキシー(2S)-(ピリミジン-2-イルアミノメチル)ピロリジン-1-イル]安息香酸(86 mg, 0.27 mmol)にジメチルホルムアミド 12 ml を加えて溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリ(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート(217 mg, 0.49 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(216 μ l, 1.3 mmol)、を加え室温で1時間反応させた。更に(2S)-N-ベンゼンスルホニル-2,3-ジアミノプロピオン酸 t-ブチルエステル(101 mg, 0.33 mmol)を先の活性エステル溶液に室温に加えた。室温で15分間反応させた後水 20 ml を加えた。析出物を濾取し、酢酸エチルを加えて溶解した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開系:塩化メチレン:メタノール:ベンゼン:酢酸エチル=9:1:6:4)で精製して、表題化合物(56 mg, 35%)を得た。

実施例 53 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色固体
- (2) 分子式: $C_{29}H_{36}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (TSPMS): m/z 597 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +57^\circ$ (c0.55, CH_2Cl_2)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.28 (9H, s, t-Bu), 1.90-2.00 (1H, m, pyrrolidine), 2.11-2.22 (1H, m, pyrrolidine), 3.37 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.55 (1H, dd, $NHCH_2$), 3.66 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.78-3.85 (3H, m, pyrrolidine and $CONHCH_2$), 3.89 (1H, dd, $NHCH_2$), 4.00 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4.46 (1H, ddd, pyrrolidine), 6.59 (1H, t, pyrimidine), 6.81 (1H, dd, C_6H_4), 7.08 (1H, br s, C_6H_4), 7.14 (1H, d, C_6H_4), 7.31 (1H, dd, C_6H_4), 7.48-7.54 (2H, m, C_6H_5), 7.56-7.61 (1H, m, C_6H_5), 7.87-7.92 (2H, m, C_6H_5), 8.34 (2H, d, pyrimidine)

実施例 54: (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-[(3S)-ヒド

ロキシー (2 S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 3 の化合物 (54 mg, 0.091 mmol) に塩化メチレン 3.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 3.0 ml を加えた。5 時間反応させ、減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: 塩化メチレン-メタノール-濃アンモニア水 = 100 : 10 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (13 mg, 26%) を得た。

実施例 5 4 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色固体
- (2) 分子式: $C_{25}H_{28}N_6O_6S$
- (3) マススペクトル (FABMS): m/z 541 ($M+H$)⁺
- (4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +20^\circ$ (c0.37, CH₃OH)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 2.09 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.16-2.26 (1H, m, pyrrolidine), 3.21 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.48-3.61 (3H, m, pyrrolidine and NHCH₂), 3.72 (1H, dd, CONHCH₂), 3.87 (1H, dd, CONHCH₂), 3.88-3.95 (1H, m, CONHCH₂CH), 4.18 (1H, dd, pyrrolidine), 4.49 (1H, dd, pyrrolidine), 6.61 (1H, t, pyrimidine), 6.95-7.00 (2H, m, C₆H₄), 7.20-7.26 (2H, m, C₆H₄), 7.40-7.47 (2H, m, C₆H₅), 7.48-7.54 (1H, m, C₆H₅), 7.81-7.86 (2H, m, C₆H₅), 8.30 (2H, br s, pyrimidine)

実施例 5 5: (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3 S) - ヒドロキシー (2 S) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 4 の化合物 29 mg に 1, 4-ジオキサン 4.0 ml、水 2.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 8.3 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (3.1 mg, 21%) を得た。

実施例 5 5 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状: 無色固体

(2) 分子式: $C_{25}H_{32}N_6O_6S$

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 545 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +89^\circ$ (c0.058, CH_3OH)

(5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 1.64 (2H, ddd, tetrahydropyrimidine), 2.00-2.12 (1H, m, pyrrolidine), 2.21-2.31 (1H, m, pyrrolidine), 3.10-3.26 (6H, m, tetrahydropyrimidine and $NHCH_2$), 3.51 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.51-3.62 (2H, m, pyrrolidine), 3.76 (1H, dd, $CONHCH_2$), 3.86 (1H, dd, $CONHCH_2CH$), 4.01 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.48 (1H, ddd, pyrrolidine), 6.74-6.78 (1H, m, C_6H_4), 7.04-7.10 (2H, m, C_6H_4), 7.27 (1H, dd, C_6H_4), 7.50-7.56 (2H, m, C_6H_5), 7.56-7.62 (1H, m, C_6H_5), 7.86-7.91 (2H, m, C_6H_5)

中間体 69 : 3- { (2S) -アジドメチル- (3S) -メトキシピロリジン-1-イル } 安息香酸 エチルエステル

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60%, 95 mg, 2.4 mmol) にテトラヒドロフラン 5.0 ml を加え懸濁した。一方、3- { (2S) -アジドメチル- (3S) -ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル } 安息香酸 エチルエステル (440 mg, 1.5 mmol) をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、室温で懸濁液に滴下し 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (67 μ l, 1.1 mmol) を滴下し、30 分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液で反応を止め、水 100 ml を加えた。酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出した後、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系: ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) で精製し、表題化合物 (309 mg, 67%) を得た。

中間体 69 の理化学的性状

(1) 色および形状: 無色シロップ

(2) 分子式: $C_{15}H_{20}N_4O_3$

(3) マススペクトル (EIMS) : m/z 304 (M)⁺

(4) 比旋光度: $[\alpha]_D^{25} +51^\circ$ (c1.1, CH_2Cl_2)

(5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.39 (3H, t, Et), 2.08-2.20 (1H, m, pyrrolidine), 2.34 (1H, dddd, pyrrolidine), 3.23 (1H, dd

d, pyrrolidine), 3.32 (1H, dd, NHCH₂), 3.48 (3H, s, OMe), 3.60 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.66 (1H, dd, NHCH₂), 4.02-4.10 (2H, m, pyrrolidine), 4.37 (2H, q, Et), 6.80 (1H, dd, C₆H₄), 7.27-7.32 (2H, m, C₆H₄), 7.40 (1H, ddd, C₆H₄)

中間体 70 : 3 - { (2S) - アミノメチル - (3S) - メトキシピロリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 69 (268 mg, 0.88 mmol) に 1, 4 - ジオキサン 10 ml 及び水 5.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 70 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して表題化合物 (182 mg, 74%) を得た。

中間体 70 の理化学的性状

(1) 色および形状 : 無色シロップ

(2) 分子式 : C₁₅H₂₂N₂O₃

(3) マススペクトル (FABMS) : m/z 279 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.37 (3H, t, Et), 2.05 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.37 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.74 (1H, dd, NHCH₂), 2.92 (1H, dd, NHCH₂), 3.16 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.46 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, dd, pyrrolidine), 3.89 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.15 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.34 (2H, q, Et), 6.89 (1H, ddd, C₆H₄), 7.22-7.32 (3H, m, C₆H₄)

中間体 71 : 3 - { (3S) - メトキシ - (2S) - (ピリミジン - 2 - イル アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル } 安息香酸 エチルエステル

中間体 70 (179 mg, 0.64 mmol) にジメチルスルホキシド 7.5 ml を加えて溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (850 μl, 4.9 mmol) 及び 2 - ブロモピリミジン (140 mg, 0.88 mmol) を順次加えた。120℃で 5 時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻した。水 800 ml を加え、酢酸エチル 500 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を水 500 ml で 2 回、飽和食塩水 500 ml で 1 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（展開系：ヘキサンー酢酸エチル：1：8）で精製し、表題化合物(180 mg, 78%)を得た。

中間体 7 1 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{19}H_{24}N_4O_3$
- (3) マススペクトル (EIMS) : m/z 356 (M)⁺
- (4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -26° (c0.71, CH_2Cl_2)
- (5) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) : 1.38 (3H, t, Et), 2.11 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.32-2.40 (1H, m, pyrrolidine), 3.18 (1H, dd, pyrrolidine), 3.33 (1H, ddd, $NHCH_2$), 3.47 (3H, s, OMe), 3.54 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.00-4.15 (3H, m, pyrrolidine and $NHCH_2$), 4.37 (2H, q, Et), 6.54 (1H, t, pyrimidine), 7.12 (1H, dd, C_6H_4), 7.29 (1H, dd, C_6H_4), 7.38 (1H, ddd, C_6H_4), 7.59 (1H, br s, C_6H_4), 8.35 (2H, br s, pyrimidine)

中間体 7 2 : 3 - { (3 S) - メトキシ - (2 S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル } 安息香酸

中間体 7 1 (178 mg, 0.50 mmol) にテトラヒドロフラン 3.0 ml、メタノール 1.0 ml を順次加えて溶解し、1.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 1.0 ml を加えた。50℃で3時間反応させた後、反応混合物を室温まで戻し1.0 M 塩酸でpH 4に調節して水 100 ml を加えた。析出物を濾取した後、酢酸エチルを加えて溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧濃縮して表題化合物(118 mg, 72%)を得た。

中間体 7 2 の理化学的性状

- (1) 色および形状：無色固体
- (2) 分子式： $C_{17}H_{20}N_4O_3$
- (3) 1H NMR スペクトル (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm) : 2.02 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.20-2.30 (1H, m, pyrrolidine), 3.09 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.33-3.39 (1H, m, $NHCH_2$), 3.37 (3H, s, OMe), 3.44 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.56 (1H, ddd, $NHCH_2$), 4.05 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.06-4.13 (1H, dd, pyrrolidine), 6.57 (1H, t, pyrimidine), 7.05 (1H, dd, C_6H_4), 7.18 (1H,

d, C₆H₄), 7.24 (1H, dd, C₆H₄), 7.46 (1H, br s, C₆H₄), 8.31 (2H, br s, pyrimidine)

実施例 56 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3S) - メトキシ - (2S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

中間体 72 (116 mg, 0.35 mmol) にジメチルホルムアミド 7.0 ml を加えて溶解し、(2S) - N - ベンゼンスルホニル - 2, 3 - ジアミノプロピオン酸 t - ブチルエステル (130 mg, 0.42 mmol) を加えた。さらに、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (73 mg, 0.53 mmol)、N - メチルモルホリン (194 μ l, 1.8 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (138 mg, 0.70 mmol) を加え、室温で 10.5 時間反応させた。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えて反応を止め、水 500 ml を加えた。酢酸エチル 300 ml で 2 回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 200 ml で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧濃縮して、表題化合物 (237 mg, 100%) を得た。

実施例 56 の化合物の理化学的性状

- (1) 色および形状 : 無色固体
- (2) 分子式 : C₃₀H₃₈N₆O₆S
- (3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 611 (M+H)⁺
- (4) 比旋光度 : $[\alpha]_D^{25} +10^\circ$ (c1.0, CH₂Cl₂)
- (5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 1.29 (9H, s, t-Bu), 2.06-2.16 (1H, m, pyrrolidine), 2.30-2.40 (1H, m, pyrrolidine), 3.19 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.36 (1H, ddd, NHCH₂), 3.46 (3H, s, OMe), 3.53 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.64 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.86 (1H, ddd, CONHCH₂), 3.92-4.10 (4H, m, pyrrolidine and CONHCH₂CH and NHCH₂), 6.53 (1H, t, pyrimidine), 6.99-7.05 (2H, br dd, C₆H₄), 7.26 (1H, dd, C₆H₄), 7.34 (1H, br s, C₆H₄), 7.45-7.50 (2H, m, C₆H₅), 7.52-7.58 (1H, m, C₆H₅), 7.83-7.87 (2H, m, C₆H₅), 8.32 (2H, d, pyrimidine)

実施例 57 : (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3S) - メトキシ - (2S) - (ピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル

｝ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 6 の化合物 (215 mg, 0.35 mmol) に塩化メチレン 4.0 ml を加えて溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 3.0 ml を加えた。8 時間反応させ、減圧濃縮して表題化合物 (213 mg, 67% (3 トリフルオロ酢酸塩として)) を得た。

実施例 5 7 の化合物の理化学的性状 (3 トリフルオロ酢酸塩として)

(1) 色および形状：淡黄色固体

(2) 分子式： $C_{26}H_{30}N_6O_6S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 555 ($M+H$)⁺

(4) 比旋光度： $[\alpha]_D^{25}$ -2.8° (c0.65, CH_3OH)

(5) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 2.13 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.40 (1H, dddd, pyrrolidine), 3.19 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.48 (1H, dd, $NHCH_2$), 3.48 (3H, s, OMe), 3.54 (1H, dd, pyrrolidine), 3.59 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 3.75 (1H, dd, $NHCH_2$), 3.94 (1H, ddd, $CONHCH_2$), 4.16 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.19-4.25 (2H, m, $CONHCH_2CH$ and pyrrolidine), 6.77 (1H, t, pyrimidine), 6.91 (1H, dd, C_6H_4), 6.99 (1H, d, C_6H_4), 7.22 (1H, d, C_6H_4), 7.27 (1H, dd, C_6H_4), 7.42-7.48 (2H, m, C_6H_5), 7.49-7.55 (1H, m, C_6H_5), 7.81-7.85 (2H, m, C_6H_5), 8.44 (2H, d, pyrimidine)

実施例 5 8 : (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3 S) - メトキシ - (2 S) - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノメチル) ピロリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

実施例 5 7 の化合物 100 mg に 1, 4 - ジオキサン 10 ml、水 5.0 ml を順次加えて溶解し、10% パラジウム炭素 26 mg を加え、水素雰囲気下室温で 5 時間反応させた。不溶物を濾過して、反応に用いた混合溶媒と同じ組成の溶媒 90 ml で洗浄し、濾液と洗液を合わせた。これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開系：塩化メチレン - メタノール - 濃アンモニア水 = 100 : 10 : 1) で精製し、次いでセファデックス LH-20 (メタノール) で精製して、表題化合物 (66 mg, 100%) を得た。

実施例 5 7 の化合物の理化学的性状

(1) 色および形状：無色固体

(2) 分子式 : $C_{26}H_{34}N_6O_6S$

(3) マススペクトル (TSPMS) : m/z 559 (M+H)⁺

(4) ¹H NMR スペクトル (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) : 1.56 (2H, ddd, tetrahydropyrimidine), 2.06 (1H, dddd, pyrrolidine), 2.37 (1H, dddd, pyrrolidine), 3.00-3.10 (4H, m, tetrahydropyrimidine), 3.20 (1H, ddd, pyrrolidine), 3.26 (1H, dd, NHCH₂), 3.45-3.58 (3H, m, pyrrolidine and CONHCH₂ and NHCH₂), 3.47 (3H, s, OMe), 3.78 (1H, dd, CONHCH₂CH), 3.84 (1H, dd, CONHCH₂), 4.08 (1H, ddd, pyrrolidine), 4.22 (1H, ddd, pyrrolidine), 6.74 (1H, dd, C₆H₄), 7.06 (1H, d, C₆H₄), 7.12 (1H, dd, C₆H₄), 7.27 (1H, dd, C₆H₄), 7.50-7.57 (2H, m, C₆H₅), 7.57-7.63 (1H, m, C₆H₅), 7.86-7.93 (2H, m, C₆H₅)

試験例 1 : $\alpha_v\beta_3$ バインディングアッセイ

はじめに Kouns ら (W. C. Kouns, D. Kirchhofer, P. Hadvary, A. Edenhoferr, T. Weller, G. Pfenninger, H. R. Baumgartner, L. K. Jennings and B. Steiner、ブラッド、80, 2539-2547, 1992) の方法を参考に、ビトロネクチン-ビトロネクチン受容体の結合試験系によりインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用を測定した。即ち、ヒト胎盤から Pytela ら (R. Pytela, M. D. Pierschbacher, S. Argraves, S. Suzuki and E. Ruoslahti、メソッドインエンザイモロジー、144, 475-489, 1987) の方法により精製したビトロネクチン受容体 (タンパク濃度 118 mg/ml) を TBS (20 mM Tris-HCl, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, pH 7.4) で 50 倍希釈に調製し、プレート (Maxisorp, Nunc 社, 96 well Immuno Plate) に 50 μ l /well で分注してコートした。4℃で一日放置した後、TBS 200 μ l /well で 2 回洗浄し、1%ウシ血清アルブミン (SIGMA 社) を含む TBS (150 μ l /well) で 4℃、一晩ブロッキングした。TBS 200 μ l /well で 2 回洗浄した後、0.2 mg/ml に 0.01% の Tween-20 を含む TBS (TBS-Tween) で調製したビトロネクチン (CALBIOCHEM 社) 50 μ l と、各濃度に調製した各試験物質 50 μ l とを well 内にて混合し、室温で 4 時間反応させた。反応終了後 TBS-Tween で 5 回洗浄し、一次抗体として抗ビトロネクチンウサギ抗血清 (CHEMICON 社) を TBS-Tween で 500 倍に希釈した溶液を 50 μ l /well 加え、室温で 1.5 時間反応させた。TBS-Tween 200 μ l /well で 5 回洗浄後、二次抗体として TBS-Tween で

500倍希釈したペルオキシダーゼ（POD）標識抗ウサギ IgG抗体溶液（CAPPEL社）を $50 \mu\text{l}/\text{well}$ 加え、室温で 1.5時間反応させた。TBS-Tween 200 $\mu\text{l}/\text{well}$ で5回洗浄後、10倍希釈したPOD-緩衝液（ZYMED社）でABTS(2, 2'-azino-bis(3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid)、SIGMA 社)を 1 mg/mlに調製し、これを $50 \mu\text{l}/\text{well}$ 加え、5～10分間反応させた。反応を 0.05% NaN_3 を含む 0.1 Mクエン酸緩衝液 (pH 4.3) $50 \mu\text{l}/\text{well}$ を加えて停止させた後、マイクロプレートリーダー（Corona electric 社、MTP32）を用いて 415 nm の吸光度を測定した（標準：675 nm）。全結合は被験物質の代わりにTBS-Tweenを $50 \mu\text{l}$ 反応させて得られた吸光度とし、非特異的結合（100%阻害）は 2×10^{-3} Mの RGDS を含む TBS-Tween $50 \mu\text{l}$ を反応させて得られた吸光度とした。なお、阻害率は次式により計算した。

阻害率 (%) = $100 - (\text{被験物質存在下での吸光度} - \text{非特異的結合}) / (\text{全結合} - \text{非特異的結合}) \times 100$

IC_{50} 値は、被試験物質の各濃度の対数と $(100 - \text{阻害率}) / \text{阻害率}$ の対数の一次回帰直線から求めた。

実施例3および9の化合物のインテグリン $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用はそれぞれ、1.3 nMおよび2.0 nMであった。

これらの本発明化合物は、相当するパラ置換誘導体と比較して、 $\alpha_{IIIb}\beta_3$ 拮抗作用に対する $\alpha_v\beta_3$ 拮抗作用のバランスが数十倍改善され、同時に水溶性も2倍以上改善された。従って本願化合物は、急性期における静脈内注射あるいは急性期における点滴静脈内注射、さらに点眼などによる薬剤の投与に関して、特に優れた臨床応用性が期待される。

薬理試験例2：GP IIb/IIIa拮抗作用およびヒト血小板凝集阻害作用

本願化合物がGP IIb/IIIa拮抗作用を有するかどうか試験した。GP IIb/IIIa拮抗作用の測定はWO 94/21599号に記載される薬理試験2の方法に従って実施した。その結果、実施例3および6の化合物は、いずれも顕著なGP IIb/IIIa拮抗作用を示した。特に実施例3の化合物の IC_{50} 値は2.0 nMであった。

薬理試験例3：ピトロネクチン-ヒト血管平滑筋細胞接着阻害作用

ヒト血管平滑筋細胞の固相化ヒトピトロネクチンへの接着は、Liawらの方法

(Liaw L, Almeida M, Hart CE, Schwartz SM, Giachelli CM, サーキュレーションリサーチ, 74(2), 214-224(1994)) を参考にして測定した。

まず、 $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度に調製したヒト血漿由来ビトロネクチン (CALBIO CHEM社) のダルベッコリン酸緩衝液 (Dulbecco's PBS (-), 日水製薬) 溶液をマイクロプレート (Maxisorp, Nunc社) に $50 \mu\text{l}$ ずつ加え、 4°C で一晩反応させ固相化した。 $150 \mu\text{l}$ のダルベッコリン酸緩衝液で2回洗浄した後、 $10 \text{mg}/\text{ml}$ のウシ血清アルブミン (SIGMA社) を含むダルベッコリン酸緩衝液を加え 37°C で1時間ブロッキングした後、 $150 \mu\text{l}$ のダルベッコリン酸緩衝液で2回洗浄してアッセイ用プレートを調製した。

つぎに血管平滑筋細胞用培地 (Clonetics社) を用い、 5% 二酸化炭素下、 37°C において培養したヒト血管平滑筋細胞をトリプシン-EDTA (GIBCO BRL社) を含むダルベッコリン酸緩衝液により剥がしダルベッコリン酸緩衝液で洗浄後、 0.1% ウシ血清アルブミンを含むダルベッコ改変イーグル培地 (日水製薬) に $5 \times 10^5/\text{ml}$ の濃度に懸濁させた。

ヒトビトロネクチンをコートしたアッセイ用マイクロプレートに、薬物を添加した 0.1% のウシ血清アルブミンを含むダルベッコ改変イーグル培地を $50 \mu\text{l}$ 加え、 5% 二酸化炭素下、 37°C で10分前培養した後、ヒト血管平滑筋細胞を懸濁した培地を $50 \mu\text{l}$ 加えてよく攪拌し、 5% 二酸化炭素下、 37°C で90分間反応を行った。つぎに非接着細胞を含む反応溶液を取り除いた後、ダルベッコリン酸緩衝液で3回洗浄した。接着している細胞は、 4% パラホルムアルデヒド (和光純薬) を含むダルベッコリン酸緩衝液を $100 \mu\text{l}$ 添加して10分間室温にて固定し、つぎに 0.5% トルイジンブルー (クローマ社) と 4% パラホルムアルデヒドを含むダルベッコリン酸緩衝液を $100 \mu\text{l}$ を加えて室温にて5分間染色し、蒸留水で充分洗浄した。つぎにウェル内を風乾した後、 1% のドデシル硫酸ナトリウム水溶液を加えて細胞を溶解し、得られたマイクロプレートの 595nm における吸光度を測定した。全結合は被検物質を含まないウェルにおける吸光度とし、非特異的結合 (100% 阻害) は、ビトロネクチンを含まずウシ血清アルブミンでブロッキングしたウェルにおける吸光度とした。阻害率は、以下の式により計算し、 IC_{50} 値は、被検物質の各濃度の対数と ($100 - \text{阻害率}$) /

阻害率の対数の一次回帰直線から求めた。

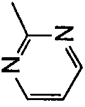
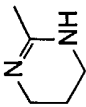
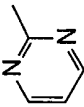
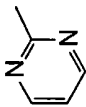
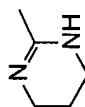
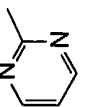
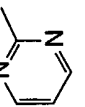
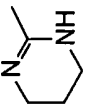
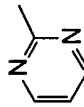
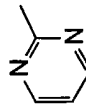
阻害率 = $100 - (\text{被検物質存在下での吸光度} - \text{非特異的結合}) / (\text{全結合} - \text{非特異的結合}) \times 100$

その結果、実施例 27 の化合物が強い細胞接着阻害作用を有し、ピトロネクチン-ヒト血管平滑筋細胞接着阻害作用に関する IC_{50} 値は 96 nM であった。

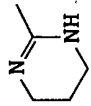
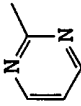
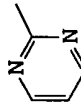
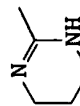
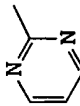
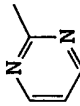
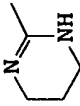
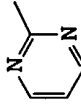
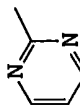
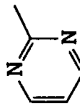
実施例 1 ～ 58 に記載の化合物の構造を示すと下記の通りである。

A	D	X	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
1	結合	N	2	2	m=0	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
2	結合	N	2	2	m=0	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
3	結合	N	2	2	m=0	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
4	---NH---	CH	2	2	m=0	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
5	---NH---	CH	2	2	m=0	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
6	---NH---	CH	2	2	m=0	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
7	---NH---	CH	2	2	m=0	n=1(4-F)	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
8	---NH---	CH	2	2	m=0	n=1(4-F)	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
9	---NH---	CH	2	2	m=0	n=1(4-F)	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
10	---NH---	CH	2	2	m=1(3R-OH)	n=0	---C(=O)---	H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu

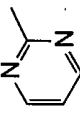
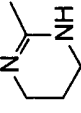
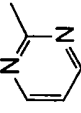
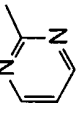
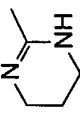
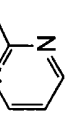
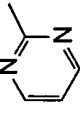
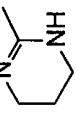
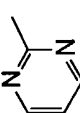
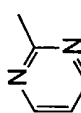
139/1

A	D	X	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
		CH	2	2	m=1(3R-OH)	n=0		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
11											
		CH	2	2	m=1(3R-OH)	n=0		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
12											
		CH	2	2	m=1(3R-MeO)	n=0		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
13											
		CH	2	2	m=1(3R-MeO)	n=0		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
14											
		CH	2	2	m=1(3R-MeO)	n=0		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
15											
		CH	2	2	m=0	n=1(5-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
16											
		CH	2	2	m=0	n=1(5-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
17											
		CH	2	2	m=0	n=1(5-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
18											
		CH	2	2	m=0	n=1(6-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
19											
		CH	2	2	m=0	n=1(6-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
20											

140

A	D	X	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
		CH	2	2	m=0	n=1(6-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
21											
		CH	2	2	m=0	n=1(2-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
22											
		CH	2	2	m=0	n=1(2-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
23											
		CH	2	2	m=0	n=1(2-F)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
24											
		CH	2	2	m=0	n=1(5-CF ₃)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	t-Bu
25											
		CH	2	2	m=0	n=1(5-CF ₃)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
26											
		CH	2	2	m=0	n=1(5-CF ₃)		H	CH ₂	-NHSO ₂ Ph	H
27											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	-NHCO ₂ Bn	t-Bu
28											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	-NH ₂	t-Bu
29											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	-NHAC	t-Bu
30											

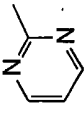
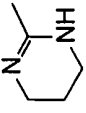
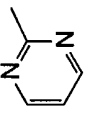
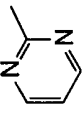
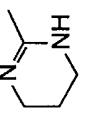
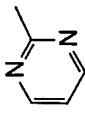
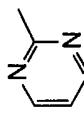
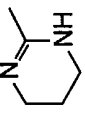
140/1

A	D	X	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHAC	H
31											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHAC	H
32											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHCOCH ₂ Mo	t-Bu
33											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHCOCH ₂ Mo	H
34											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHCOCH ₂ Mo	H
35											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(2,4,6-Me)	t-Bu
36											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(2,4,6-Me)	H
37											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(2,4,6-Me)	H
38											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(4-MeO)	t-Bu
39											
		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(4-MeO)	H
40											

141

A	D	X	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
41		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(4-MeO)	H
42		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(4-OH)	H
43		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph*(4-OH)	H
44		CH	1	3	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	t-Bu
45		CH	1	3	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
46		CH	1	3	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
47		CH	1	3	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	t-Bu
48		CH	1	3	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
49		CH	1	3	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
50		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	t-Bu

141/1

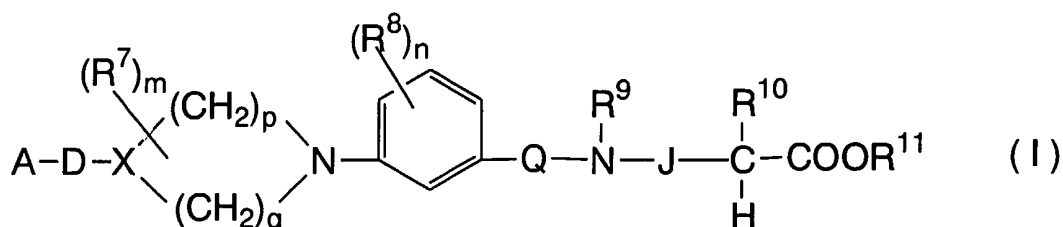
A	D	X	P	q	R ⁷	R ⁸	Q	R ⁹	J	R ¹⁰	R ¹¹
51		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
52		CH	2	2	m=0	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
53		CH	0	3	m=1(3S-OH)	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	t-Bu
54		CH	0	3	m=1(3S-OH)	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
55		CH	0	3	m=1(3S-OH)	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
56		CH	0	3	m=1(3S-MeO)	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	t-Bu
57		CH	0	3	m=1(3S-MeO)	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H
58		CH	0	3	m=1(3S-MeO)	n=0		H	CH ₂	NHSO ₂ Ph	H

141/2

Me : メチル、Bu : ブチル、Ac : アセチル、MeO : メトキシ、Ph : フェ
ニル、Ph* : 置換フェニル、Bn : ベンジル、Mo : モルホリン-4-イル

請求の範囲

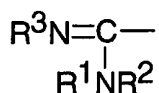
1. 式 (I) の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

Aは、二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基（この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は、C₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、またはアミノ基（このアミノ基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表すか、または

下記基：



(上記基中、R¹、R²、およびR³は、同一または異なってもよく、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、またはアラルキル基を表し、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、およびアラルキル基は、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)

を表し、

Dは、結合、>NR⁴（R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）を表す）、>CR⁵R⁶（R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子またはC₁₋₆アルキル基（このC

C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい)を表す)、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-NR^4-CR^5R^6-$ (R^4 、 R^5 、および R^6 は前記で定義された内容と同義である)を表し、

XはCHまたはNを表し、

R^7 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、チオール基、または酸素原子を表し、 R^7 が表す C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^7 が表すアミノ基は1または2個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、 R^7 が表すチオール基は C_{1-4} アルキル基またはフェニル基により置換されていてもよく、

R^8 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、またはチオール基を表し、 R^8 が表す C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^8 が表すアミノ基は1または2個の C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、 R^8 が表すチオール基は C_{1-4} アルキル基またはフェニル基により置換されていてもよく、

Qは、 $>C=O$ 、 $>CHR^{13}$ 、または $>CHOR^{13}$ (R^{13} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す)を表し、

R^9 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、またはアラルキル基を表し、この C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、およびアラルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、

Jは結合または炭素数1~3個のアルキレン鎖を表し、このアルキレン鎖上の1つ以上の水素原子は、同一または異なってもよく、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アラルキル基、水酸基、またはアミノ基により置換されていてもよく、これら C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6}

$_6$ アルキニル基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、または水酸基により更に置換されていてもよく、水酸基およびアミノ基は、カルボキシル基、スルホニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ (u は0～4の整数を表し、 R^{14} は、飽和または不飽和の5～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（このフェニル基は前記炭素環式基または複素環式基と縮合していてもよい）、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $-C(=O)-R^{14}$ (R^{14} は前記と同様の内容を表す)、または $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ (v は0～4の整数を表し、 R^{14} は前記と同様の内容を表す)により置換されていてもよく、

R^{10} は、水素原子、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、アラルキル基、またはアミノ基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、およびアラルキル基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、水酸基およびアミノ基は、カルボキシル基、スルホニル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ (u は0～4の整数を表し、 R^{14} は飽和または不飽和の5～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この炭素環式基および複素環式基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル基（このフェニル基は前記炭素環式基または複素環式基と縮合していてもよい）、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $-C(=O)-R^{14}$ (R^{14} は前記と同様の内容を表す)、または $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ (v は0～4の整数を表し、 R^{14} は前記と同様の内容を表す)により置換されていてもよく、

R^{11} は、水素原子、アラルキル基、または C_{1-6} アルキル基（この C_{1-6} アルキル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）を表し、

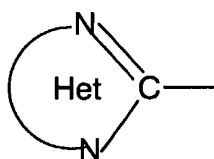
mは、0～5の整数を表し、
 nは、0～4の整数を表し、
 pは、0～3の整数を表し、
 qは、0～3の整数を表す。)

2. XがNを表す、請求項1に記載の化合物。

3. XがCHを表す、請求項1に記載の化合物。

4. pが0～2を表し、qが2または3を表す、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

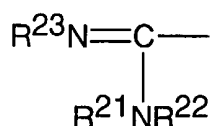
5. Aが、下記基を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。



(上記基中、

H e t は二つの窒素原子を含む飽和または不飽和の5～7員複素環式基（この複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよく、この複素環式基および二環式基は、C₁₋₆アルキル基（このC₁₋₆アルキル基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、またはアミノ基（このアミノ基はC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい）により置換されていてもよい）を表す)

6. Aが、下記基を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。



(上記基中、

R^{21} 、 R^{22} 、および R^{23} は、同一または異なっていてもよく、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、およびアラルキル基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アラルキル基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、

あるいは

R^{21} および R^{23} は一緒になって

基- $(\text{CH}_2)_4$ -、

基- $(\text{CH}_2)_3$ -、

基- $\text{CHR}^{24}\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (R^{24} は C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、またはアミノ基を表し、このアミノ基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、またはアラルキル基により置換されていてもよい)、

基- $\text{CH}_2\text{CHR}^{24}\text{CH}_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

基- CH_2CH_2 -、

基- $\text{CHR}^{24}\text{CH}_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

基- $\text{CR}^{25}=\text{CR}^{26}$ - (R^{25} および R^{26} は、同一または異なっていてもよく、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表すか、あるいは R^{25} および R^{26} は一緒になって- $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、- $\text{CR}^{24}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、- $\text{CH}=\text{CR}^{24}-\text{CH}=\text{CH}-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、- $\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または- $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$ を形成してもよい)

を形成していてもよく、あるいは

R^{21} および R^{23} は一緒になって、

= $\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、

- $\text{CHR}^{24}\text{CH}_2\text{CH}_2$ - (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

$-\text{CH}_2\text{CHR}^{24}\text{CH}_2-$ (R^{24} は前記と同様の意味を示す)、

$=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 、または

$=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$

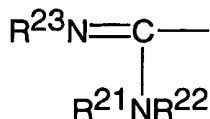
を形成し、かつ R^{22} は R^{21} とそれが結合する窒素原子との間の単結合を表しているともよい)

7. Dが、結合、 $>\text{NH}$ 、または $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. Qが、 $>\text{C}=\text{O}$ または $>\text{CH}_2$ を表す、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

9. mおよびnが、それぞれ0～2の整数を表す、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

10. Aが下記基



(上記基中、 R_{21} 、 R_{22} 、および R_{23} は、請求項6で定義された内容と同様である)を表し、

Dが結合、 $>\text{NH}$ 、または $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ を表し、

XがCHまたはNを表し、

Qが $>\text{C}=\text{O}$ または $>\text{CH}_2$ を表し、

R^9 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアラルキル基を表し、 C_{1-6} アルキル基およびアラルキル基はハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、または水酸基により置換されていてもよく、

Jが、メチレン鎖を表し、

R^{10} が、水素原子、水酸基、またはアミノ基を表し、水酸基は C_{1-6} アルキル基

で置換されていてもよく、アミノ基は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基（ベンゾイル基およびベンジルオキシカルボニル基のフェニル部分は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）、 $-C(=O)-O-(CH_2)_u-R^{14}$ （ u は0～4の整数を表し、 R^{14} はフェニル基（フェニル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）または1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基を表す）、 $-S(=O)_2-(CH_2)_v-R^{14}$ （ v は0～4の整数を表し、 R^{14} は、フェニル基（フェニル基は C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、アミノ基、またはハロゲン原子により置換されていてもよい）または1または2個の異種原子を含む5または6員の複素環式基を表す）により置換されていてもよく、

R^{11} が水素原子または C_{1-6} アルキル基を表し、

m および n が、それぞれ、0～2の整数を表し、

p が0～2を表し、

q が2または3を表す

請求項1に記載の化合物。

11. 下記化合物から選択される、請求項1に記載の化合物。

1. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

2. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

3. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

4. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

5. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

6. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { 4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

7. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - フルオロ - 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

8. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - フルオロ - 3 - { 4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

9. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [4 - フルオロ - 3 - { 4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

10. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - ヒドロキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

11. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - ヒドロキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

12. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - { (3R) - ヒドロキシ - (4R) - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸

13. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [{ (3R) - メトキシ - (4R) - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) } ピペリジン - 1 - イル } ベンゾイルアミノ] プロピオン酸 t - ブチルエステル

14. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[{(3R) -メトキシ-
(4R) - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイル
アミノ]プロピオン酸

15. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3- {(3R) -メトキシ-
(4R) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ)
ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

16. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3- {4-
(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロ
ピオン酸 t-ブチルエステル

17. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3- {4-
(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロ
ピオン酸

18. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[5-フルオロ-3- {4-
(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-
1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

19. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[6-フルオロ-3- {4-
(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロ
ピオン酸 t-ブチルエステル

20. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[6-フルオロ-3- {4-
(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロ
ピオン酸

21. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[6-フルオロ-3- {4-
(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-
1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

22. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[2-フルオロ-3- {4-
(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロ
ピオン酸 t-ブチルエステル

23. (2S) -ベンゼンスルホニルアミノ-3-[2-フルオロ-3- {4-
(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロ

ロピオン酸

24. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [2 - フルオロ - 3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

25. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t - ブチルエステル

26. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

27. (2S) - ベンゼンスルホニルアミノ - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

28. (2S) - (ベンジルオキシカルボニル) アミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t - ブチルエステル

29. (2S) - アミノ - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t - ブチルエステル

30. (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t - ブチルエステル

31. (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

32. (2S) - アセタミド - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

33. (2S) - {2 - (モルホリン - 4 - イル - アセチル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン - 2 - イルアミノ) ピペリジン - 1 - イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t - ブチルエステル

34. (2S) - {2 - (モルホリン-4-イル-アセチル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

35. (2S) - {2 - (モルホリン-4-イル-アセチル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

36. 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - { (2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンイル) アミノ} プロピオン酸 t-ブチルエステル

37. 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - { (2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンイル) アミノ} プロピオン酸

38. 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ] - (2S) - { (2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホンイル) アミノ} プロピオン酸

39. (2S) - { (4-メトキシベンゼンスルホンイル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

40. (2S) - { (4-メトキシベンゼンスルホンイル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

41. (2S) - { (4-メトキシベンゼンスルホンイル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

42. (2S) - { (4-ヒドロキシベンゼンスルホンイル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

43. (2S) - { (4-ヒドロキシベンゼンスルホンイル) アミノ} - 3 - [3 - {4 - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペ

リジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

44. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S)-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

45. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S)-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

46. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S)-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

47. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R)-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

48. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R)-(ピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

49. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3R)-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

50. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

51. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

52. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{4-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメチル) ピペリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

53. (2S)-ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3-{(3S)-ヒドロ

キシ- (2 S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル
} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

54. (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3- {(3 S) - ヒドロ
キシ- (2 S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル
} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

55. (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3- {(3 S) - ヒドロ
キシ- (2 S) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノ
メチル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸

56. (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3- {(3 S) - メトキ
シ- (2 S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル}
ベンゾイルアミノ]プロピオン酸 t-ブチルエステル

57. (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3- {(3 S) - メトキ
シ- (2 S) - (ピリミジン-2-イルアミノメチル) ピロリジン-1-イル}
ベンゾイルアミノ]プロピオン酸および

58. (2 S) - ベンゼンスルホニルアミノ-3-[3- {(3 S) - メトキ
シ- (2 S) - (1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イルアミノメ
チル) ピロリジン-1-イル} ベンゾイルアミノ]プロピオン酸。

12. 請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容
される塩もしくは溶媒和物を有効成分として含んでなる、医薬組成物。

13. インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患の治療に用いられる、請求
項12に記載の医薬組成物。

14. 細胞接着阻害が治療上有効である疾患の治療に用いられる、請求項1
2に記載の医薬組成物。

15. GP IIb/IIIa拮抗作用および/または血小板凝集阻害作用
が治療上有効である疾患の治療に用いられる、請求項12に記載の医薬組成物。

16. 心血管系疾患、血管新生に関連する疾患、脳血管疾患、癌およびその転移、免疫疾患、および骨疾患からなる群から選択される疾患の治療に用いられる、請求項12に記載の医薬組成物。

17. 心血管系疾患が、急性心筋梗塞、血管内膜肥厚、PTCA／ステント術後の再狭窄、不安定狭心症、環動脈症、PTCA／ステント術後の狭心症、および動脈硬化症（特にアテローム性動脈硬化症）から選択され、血管新生に関連する疾患が、糖尿病性網膜症、糖尿病性血管合併症、および血管移植から選択され、脳血管疾患が脳梗塞であり、癌およびその転移が固形癌およびその転移であり、免疫疾患が関節炎（特にリウマチ関節炎）であり、骨疾患が、骨粗鬆症、高カルシウム血症、歯根膜炎、上皮小体機能亢進症、関節周囲の爛れ、およびパジェット病から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

18. 血小板血栓症もしくは血栓塞栓症の治療、末梢循環血流の改善、体外循環時の血液凝固の抑制、または血栓性血小板減少性紫斑病もしくは溶血性尿毒症症候群の治療に用いられる、請求項12に記載の医薬組成物。

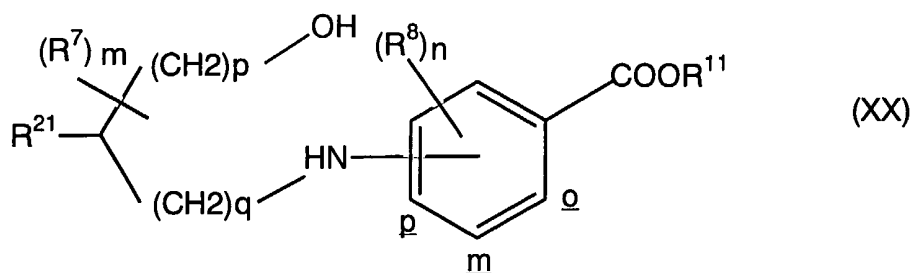
19. 血小板凝集阻害剤として用いられる、請求項12に記載の医薬組成物。

20. インテグリン $\alpha_v\beta_3$ により媒介される疾患、細胞接着阻害が治療上有効である疾患、およびGP IIb／IIIa拮抗作用および／または血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患からなる群から選択される疾患の治療用薬剤の製造のための、請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

21. 有効量の請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を、薬学上許容される担体とともにヒトを含

哺乳類に投与することを含んでなる、インテグリン $\alpha_v \beta_3$ により媒介される疾患、細胞接着阻害が治療上有効である疾患、および GP IIb/IIIa 拮抗作用および/または血小板凝集阻害作用が治療上有効である疾患からなる群から選択される疾患の治療法。

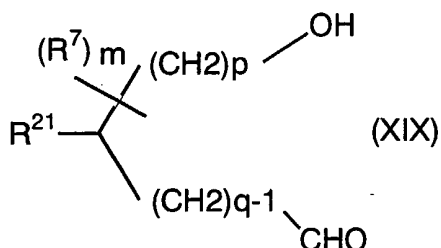
22. 式 (XX) の化合物：



(上記式中、 R^{21} は水酸基、アジド基、または保護されていてもよいアミノ基を表し、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は請求項1で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはなく、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

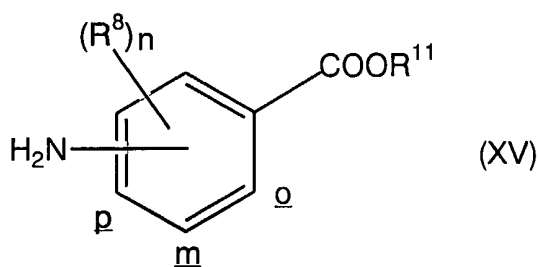
の製造法であって、

式 (XIX) の化合物：



(上記式中、 R^{21} は式 (XX) で定義された内容と同義であり、 R^7 、 m 、 p 、および q は請求項1で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはない。)

と、式 (XV) の化合物：



(上記式中、 R^8 、 R^{11} 、および n は請求項 1 で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

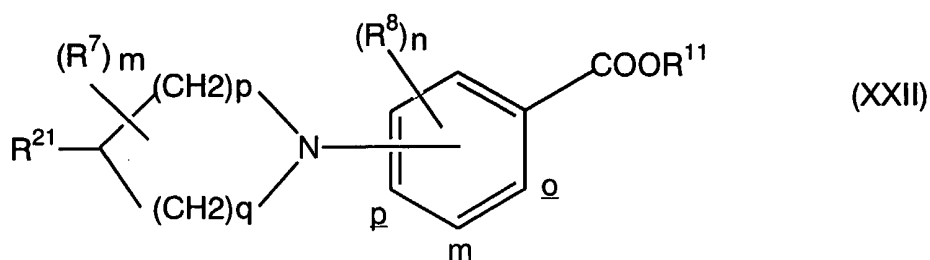
とを反応させることを含んでなる方法。

23. 式 (XIX) および式 (XX) において、 p および q が 2 であり、 R^7 および R^{21} が水酸基であり、 m が 1 である、請求項 22 に記載の製造法。

24. 式 (XIX) の化合物が、五単糖、六単糖、および七単糖、並びにそれらの誘導体からなる群から選択される、請求項 22 に記載の製造法。

25. 式 (XIX) の化合物が 2-デオキシ-D-リボースである、請求項 22 に記載の製造法。

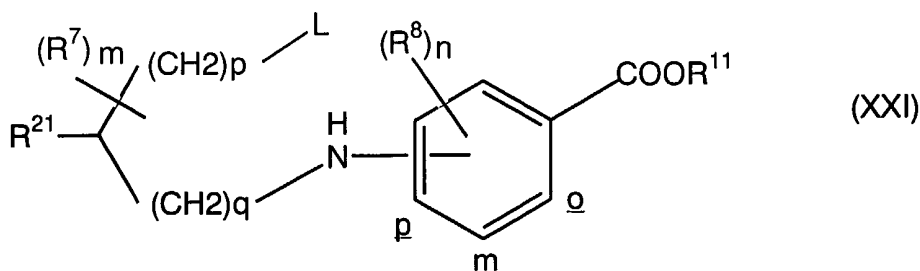
26. 式 (XXI) の化合物：



(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は請求項 1 で定義された内容と同義であり、但し、 q は 0 を表すことはなく、 R^{21} は請求項 22 で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

の製造法であって、

式 (XXI) の化合物：



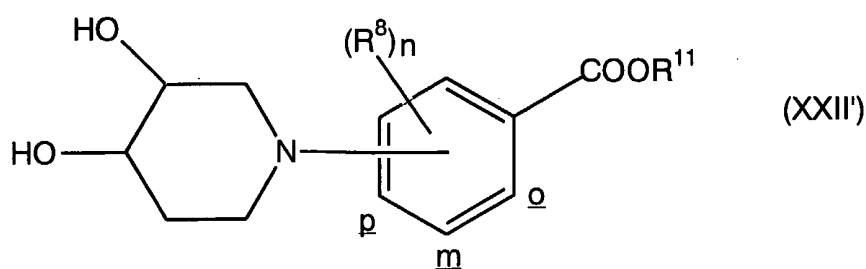
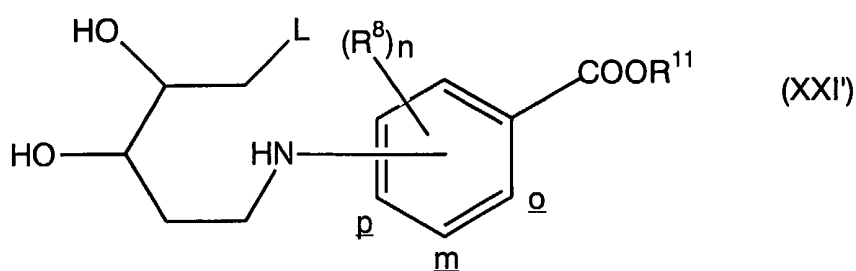
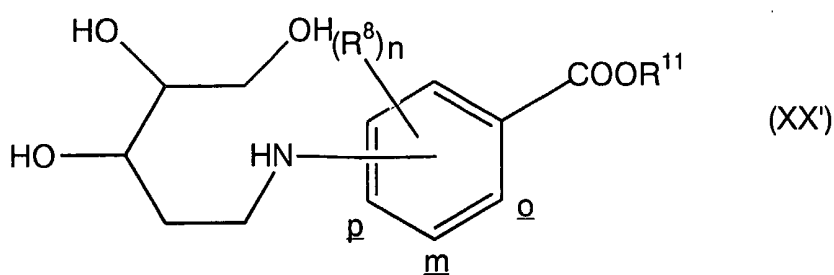
(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は請求項1で定義された内容と同義であり、但し、 q は0を表すことはなく、 R^{21} は請求項22で定義された内容と同義であり、 L は脱離基を表し、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

を分子内閉環反応により環化させる工程を含んでなる方法。

27. 分子内閉環反応の前に、請求項22に記載の式 (XX) の化合物の一级水酸基を脱離基 L に変換することにより式 (XXI) の化合物を製造する工程を更に含んでなる、請求項26に記載の製造法。

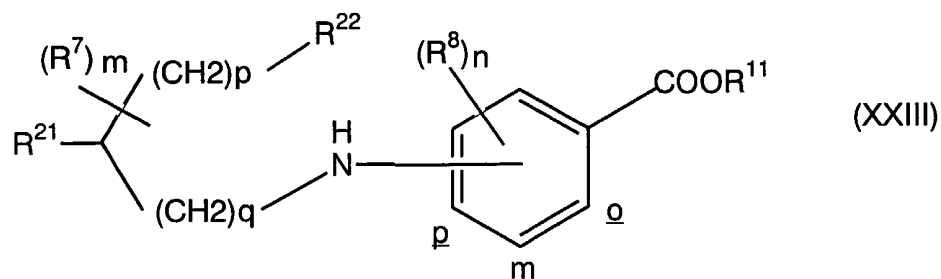
28. 式 (XX)、式 (XXI)、および式 (XXII) において、 p および q が2であり、 R^7 および R^{21} が水酸基であり、 m が1である、請求項26または27に記載の製造法。

29. 式 (XX)、式 (XXI)、および式 (XXII) の化合物が、それぞれ、下記式 (XX')、式 (XXI')、および式 (XXII') で表される、請求項26～28のいずれか一項に記載の製造法。



(上記式中、 R^8 、 R^{11} 、および n は請求項 1 で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

30. 式 (XXIII) の化合物。

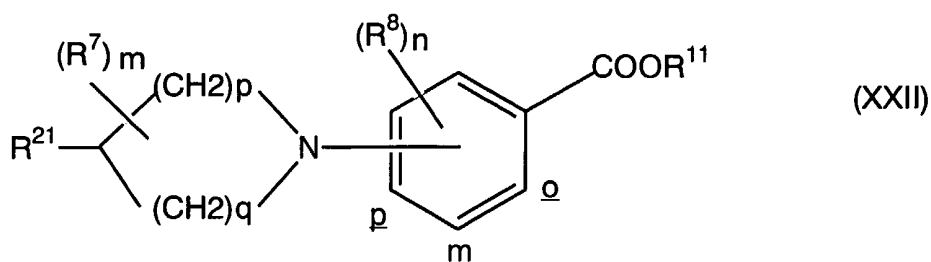


(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は請求項 1 で定義された内容と同義であり、但し、 q は 0 を表すことはなく、 R^{21} は請求項 22 で定義され

た内容と同義であり、 R^{22} は水酸基または脱離基を表し、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

31. p および q が 2 であり、 R^7 および R^{21} が水酸基であり、 m が 1 である、請求項 30 に記載の化合物。

32. 式 (XXII) の化合物。



(上記式中、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、および q は請求項 1 で定義された内容と同義であり、但し、 q は 0 を表すことはなく、 R^{21} は請求項 22 で定義された内容と同義であり、窒素原子はフェニル基のオルト位、メタ位、またはパラ位においてフェニル基と結合している。)

33. p および q が 2 であり、 R^7 および R^{21} が水酸基であり、 m が 1 である、請求項 32 に記載の化合物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07031

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D239/42, 239/14, 401/04, 403/04, C07D211/52,
C07C229/54, A61K31/606,
A61P 7/02, 9/00, 19/00, 35/00

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)

Int.Cl.⁷ C07D239/42, 239/14, 401/04, 403/04, C07D211/52,
C07C229/54, A61K31/606,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EA	WO, 99/52872, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 21 October, 1999 (21.10.99) (Family: none)	1-20, 22-31, 33
EX		32
A	WO, 99/38849, A1 (Meiji Seika Kaisha, Ltd.), 05 August, 1999 (05.08.99) & EP, 1057818, A1	1-20 22-33
A	NICOLAU K. C. et. al., "Design, synthesis and biological evaluation of nonpeptide integrin antagonists", Bioorg. Med. Chem. (1998), 6(8), 1185-1208	1-20
X	US, 4032676, A (HENKEL und CIE. G.m.b.H.), 28 June, 1977 (28.06.77), EXAMPLE W & DE, 2364525, A1 & NL, 7415699, A & GB, 1464000, A & JP, 50-95201, A & CH, 610293, A & FR, 2255292, A	22, 24, 30
X	TAYLOR E.C. et. al., "A convenient synthesis of 1-Aryl-4-piperidones", Synthesis (1981), (8), 606-8 compound 7a (p.607)	32

☒ 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 document 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
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report
26 December, 2000 (26.12.00)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07031

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SU, Tsann Long et. al., "Synthesis of 4-[(1,3-diaminopyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)benzoyl]-L-glutamic acid as a potential antifolate", J. Heterocycl. Chem. (1993), 30(5), 1437-43 compound 7a (p.1438, scheme 1)	32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07031

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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. ☒ Claims Nos.: 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The invention of claim 21 falls under the category of "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as provided for in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

In comparison with the compounds of claim 1, the compounds of claim 32 include those wherein the piperidine ring and the carboxyl group are bonded at non-meta positions, and do not correspond to those of claim 1 unless the "A-D" and "N-J-CH-COOR" moieties are added on. Thus, there is a difference between both in main partial structure.

Further, the compounds of claim 30 are intermediates of the compounds of claim 32 and lack piperidine ring.

Such being the case, a group of inventions of claims 1 to 21, and a group of inventions of claims 30 and 31 and claims 32 and 33 relating to compounds and claims 22 to 29 relating to processes for the production thereof do not comply with the requirement of unity of invention.

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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl 7 C07D239/42, 239/14, 401/04, 403/04, C07D211/52,
C07C229/54, A61K31/606,
A61P 7/02, 9/00, 19/00, 35/00

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 7 C07D239/42, 239/14, 401/04, 403/04, C07D211/52,
C07C229/54, A61K31/606,

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

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, REGISTRY (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
EA	WO, 99/52872, A1 (明治製菓株式会社) 21.10月.1999 (21.10.99)	1-20, 22-31, 33
EX	ファミリーなし。	32
A	WO, 99/38849, A1 (明治製菓株式会社) 5.8月.1999 (05.08.99) & EP, 1057818, A1	1-20 22-33

☒ 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

19.12.00

国際調査報告の発送日

26.12.00

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)

横尾 俊一



4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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	NICOLAU K. C. et. al. "Design, synthesis and biological evaluation of nonpeptide integrin antagonists" Bioorg. Med. Chem. (1998), 6(8), 1185-1208	1-20
X	US, 4 0 3 2 6 7 6, A (HENKEL und CIE. G.m.b.H.) 28.6月. 1977 (28.06.77) EXAMPLE W 参照。 & DE, 2364525, A1 & NL, 7415699, A & GB, 1464000, A & JP, 50-95201, A & CH, 610293, A & FR, 2255292, A	22, 24, 30
X	TAYLOR E. C. et. al. "A convenient synthesis of 1-Aryl-4-piperidones" Synthesis (1981), (8), 606-8 化合物 7a (p607) 参照。	32
X	SU, Tsann Long et. al. "Synthesis of 4-[(1,3-diaminopyrrolo[3',4':4,5]pyrido[2,3-d]pyrimidin-8-yl)benzoyl]-L-glutamic acid as a potential antifolate" J. Heterocycl. Chem. (1993), 30(5), 1437-43 化合物7a (p1438 の scheme 1) 参照。	32

第I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 21 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、
PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する
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II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ろの国際調査機関は認めた。

請求の範囲32の化合物は、請求の範囲1の化合物とを比較すると、ピペリジン環とカルボキシル基とがメタ配置以外のものを含み、かつ「A-D」の部分と、「N-J-CH-COOR」の部分が付加しないと請求の範囲1の化合物にならないため、両者の間で主要な部分構造が相違する。
また、請求の範囲30の化合物は請求の範囲32の化合物の前駆体であって、ピペリジン環を形成していない。
よって、請求の範囲1～21の発明と、請求の範囲30、31及び請求の範囲32、33の化合物の発明及びその製法である請求の範囲22～29の発明とは単一性の要件を満たしていない。

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ため、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ため、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なかった。