

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5228911号
(P5228911)

(45) 発行日 平成25年7月3日 (2013.7.3)

(24) 登録日 平成25年3月29日 (2013.3.29)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/505 (2006.01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/335 (2006.01)

A 6 1 K 31/335

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00

請求項の数 2 (全 88 頁)

(21) 出願番号 特願2008-522446 (P2008-522446)
 (86) (22) 出願日 平成19年6月18日 (2007.6.18)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2007/062220
 (87) 国際公開番号 W02007/148648
 (87) 国際公開日 平成19年12月27日 (2007.12.27)
 審査請求日 平成22年6月9日 (2010.6.9)
 (31) 優先権主張番号 特願2006-168387 (P2006-168387)
 (32) 優先日 平成18年6月19日 (2006.6.19)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 000003159
 東レ株式会社
 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
 (74) 代理人 110001656
 特許業務法人谷川国際特許事務所
 (74) 代理人 100088546
 弁理士 谷川 英次郎
 (72) 発明者 戒能 美枝
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東
 レ株式会社 基礎研究所内
 (72) 発明者 林 賢一
 神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東
 レ株式会社 基礎研究所内

最終頁に続く

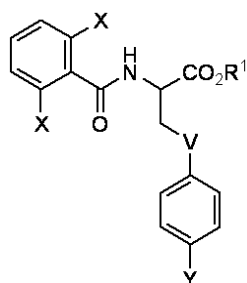
(54) 【発明の名称】 多発性硬化症の治療又は予防剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

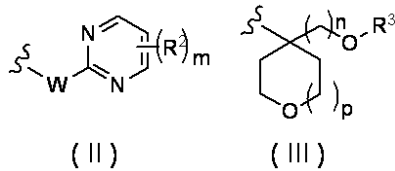
【化 1】



(I)

[式中、R¹ は水素を表し、
 X はクロロを表し、
 V は トランス型の -CH=CH- を表し、
 Y は一般式 (II) 又は (III) を表す

【化 2】



(ここで、
 R^3 はメチルを表し、
 m は 0 を表し、
 n は 0 を表し、
 p は 1 を表し、
 W は $-N(R^4)-$ を表す

(ここで、 R^4 は炭素数 1 から 3 のアルキルを表す。))。]

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

【請求項 2】

一般式 (I) において、 Y が一般式 (II) で表される場合、 W が $-N(R^4)-$ であり、 R^4 がメチル又はイソプロピルである請求項 1 記載の多発性硬化症の治療又は予防剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

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

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

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

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

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

【0007】

10

20

30

40

【化 1】



【0008】

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

10

【0009】

また、特許文献 2 および 3 には請求項の上で、本願化合物を包含する式

【0010】

【化 2】

X-Y-Z-Aryl-A-B

【0011】

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

20

【0012】

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

30

【0013】

【特許文献 1】国際公開第 99/26923 号パンフレット

【特許文献 2】国際公開第 95/32710 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 94/12181 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2006/068213 号パンフレット

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

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

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

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

【課題を解決するための手段】

【0015】

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

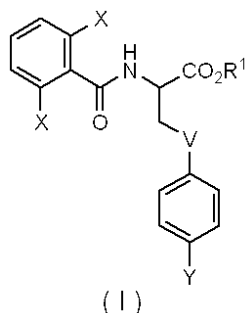
50

【0016】

すなわち、本発明は、一般式 (I)

【0017】

【化3】



10

【0018】

[式中、

R¹ は水素を表し、

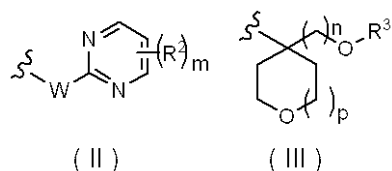
Xはクロロを表し、

Vはトランス型の $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表し、

Yは一般式 (II) 又は (III) を表す

【0019】

【化4】



20

【0020】

(ここで、

R³ はメチルを表し、

mは0を表し、

nは0を表し、

pは1を表し、

Wは $-\text{N}(\text{R}^4)-$ を表す(ここで、R⁴ は炭素数1から3のアルキルを表す。))。]

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

【発明の効果】

【0021】

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

30

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

本発明において、アルキルとは、直鎖あるいは分岐状の炭化水素鎖を意味する。アルキルの例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等があげられる。

【0023】

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

【0024】

アルケニルとは、1個以上の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖あるいは分岐状の炭化

50

水素鎖を意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、ペンテニル等があげられる。

【0025】

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

【0026】

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

【0027】

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

R⁴ としては、メチル、イソプロピルが好ましい。

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

【0029】

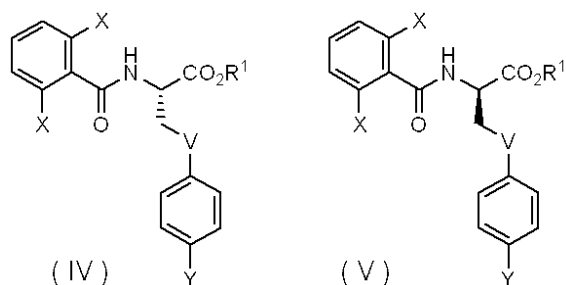
一般式 (I) で示される化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミン等の塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩を挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸塩、酢酸、乳酸、クエン酸、マレイン酸、安息香酸、シュウ酸、グルタル酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、コハク酸等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の有機スルホン酸塩を挙げることができる。

【0030】

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

【0031】

【化5】



【0043】

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

【0044】

下記一般式 (VI) (記号は前記定義に同じ)

【0045】

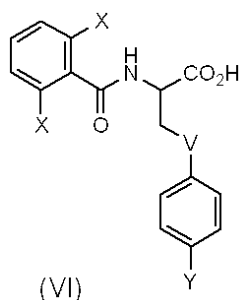
10

20

30

40

【化 6】



【0046】

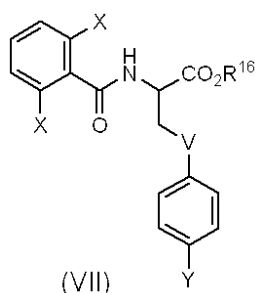
のその薬理的に許容される塩への変換は、塩基（水酸化ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基、リジンなどの塩基性アミノ酸など）や酸（酢酸、硝酸および硫酸などの無機酸、酢酸やマレイン酸などの有機酸、p-トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸、アスパラギン酸などの酸性アミノ酸）を用いる通常の方法により行うことができる。

【0047】

化合物 (VI) は、下記一般式 (VII)

【0048】

【化 7】



【0049】

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

【0050】

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

【0051】

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

【0052】

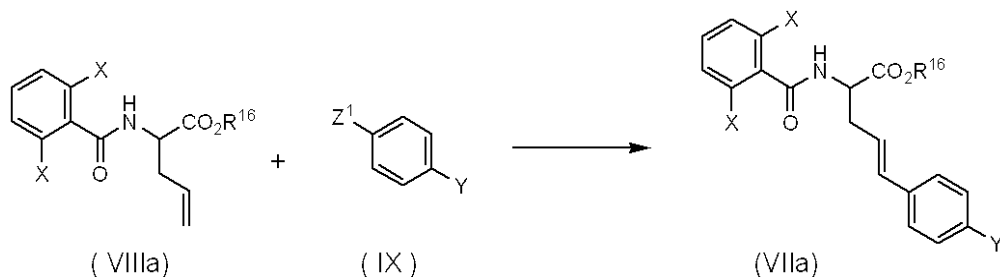
化合物 (VII) は、一般式 (I) の V (V は前記定義に同じ) の構造に応じ、以下の方法 (方法 A または B) により合成できる。

【0053】

方法 A : V が $-\text{CH}=\text{CH}-$ を表すとき、

【0054】

【化 8】



10

【0055】

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

【0056】

化合物 (VIIa) は、式 (VIIIa) の化合物を式 (IX) の化合物とカップリングさせることにより合成できる。

20

【0057】

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

【0058】

式 (IX) の量は、式 (VIIIa) の化合物に対して、1.0 から 10 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。

【0059】

パラジウム触媒としては、例えばパラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、パラジウム(II)クロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド等が挙げられ、中でもパラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウムが好ましく用いられる。用いるパラジウム触媒の量は、式 (VIIIa) の化合物に対し 0.001 から 1 当量、好ましくは 0.01 から 0.2 当量用いられる。

30

【0060】

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

40

【0061】

ホスフィンリガンドとしては、例えばトリフェニルホスフィン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、トリブチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ジフェニル、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン等があげられ、なかでもトリブチルホスフィン、トリス(2-メチルフェニル)ホスフィン、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテンが好ましく用いられる。用いるホスフィンリガンドの量としては、式 (VIIIa) の化合物に対し 0.001 から 1 当量、好ましくは 0.01 から 0.2 当量用いられる。

50

【0062】

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

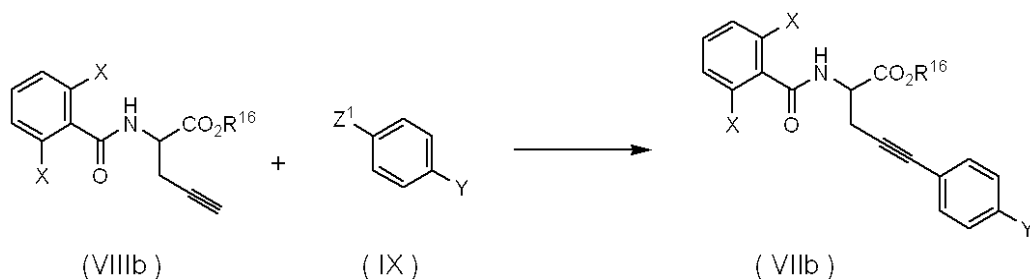
【0063】

10

方法B：Vが $-C \equiv C-$ を表すとき、

【0064】

【化9】



20

【0065】

[式中、記号は前記定義と同じ]

【0066】

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

【0067】

式(IX)の量は、式(VIIIb)の化合物に対して、1.0から10当量、好ましくは1.0から4.0当量用いられる。

30

【0068】

パラジウム触媒としては、例えばパラジウムアセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド、パラジウム(II)クロリド、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロリド等が挙げられ、中でもテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリドが好ましく用いられる。用いるパラジウム触媒の量は、式(VIIIb)の化合物に対し0.001から1当量、好ましくは0.005から0.2当量用いられる。

【0069】

塩基としては、例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウム-tert-ブトキシド、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、n-ブチルアミン等があげられ、なかでもジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミンが好ましく用いられる。用いる塩基の量は、式(VIIIb)の化合物に対し1当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは4当量から過剰量が用いられる。

40

【0070】

銅触媒としては、銅粉末、ヨウ化銅、臭化銅等があげられ、好ましくはヨウ化銅が用いられる。用いる銅触媒の量は、式(VIIIb)の化合物に対し0.001から0.5当量、好ましくは0.01当量から0.4当量が用いられる。

【0071】

50

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

10

【００７２】

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

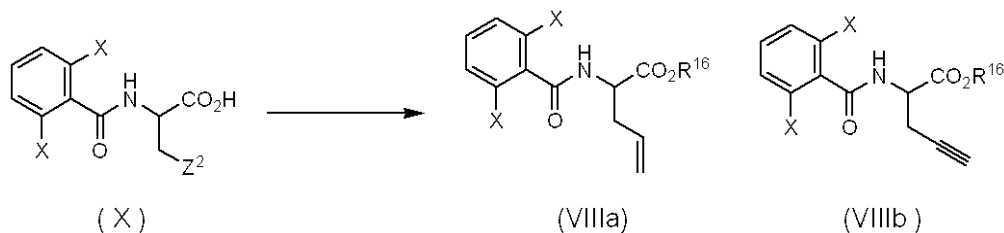
20

【００７３】

化合物（VIIIa）および（VIIIb）は、以下の方法により合成できる。

【００７４】

【化１０】



30

【００７５】

[式中、 Z^2 は－CH＝CH₂ もしくは－C≡CHを表し、他の記号は前記定義と同じである]

【００７６】

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

【００７７】

方法C：

40

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

50

としては、式 (X) の化合物に対して、1.0 から 100 当量、好ましくは 1.0 から 40 当量用いられる。

【0078】

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

【0079】

方法 D:

式 (X) の化合物の反応性誘導体を、塩基の存在下、 $\text{R}^{16}-\text{OH}$ (R^{16} は前記定義と同じ) と縮合させることにより合成できる。化合物 (X) の反応性誘導体の例としては、酸ハライド (酸クロリドなど) 等があげられる。塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン系塩基、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基があげられる。好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミンが用いられる。用いる $\text{R}^{16}-\text{OH}$ の量としては、式 (X) の化合物に対して、1.0 から 100 当量、好ましくは 1.0 から 20 当量用いられる。用いる塩基の量としては、式 (X) の化合物に対して、1.0 から 100 当量、好ましくは 1.0 から 40 当量用いられる。

【0080】

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

【0081】

方法 E:

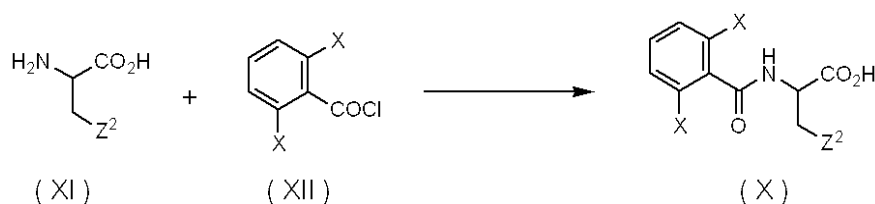
R^{16} がメチルもしくはエチルの場合は、式 (X) の化合物を、メタノールもしくはエタノールと塩化チオニルの混合液に加えることにより合成できる。用いるメタノールもしくはエタノールの当量は、通常式 (X) の化合物に対して、1.0 当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは 10 当量から溶媒として用いる過剰量が用いられる。用いる塩化チオニルの当量は、通常式 1 当量から溶媒として用いる過剰量が用いられる。反応温度は -50°C から 60°C の範囲が考えられ、中でも -20°C から 40°C が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常 1 分から 60 時間程度で満足すべき結果が得られる。

【0082】

化合物 (X) は、以下の方法により合成できる。

【0083】

【化 11】



【0084】

[式中、記号は前記定義と同じ]

【0085】

式 (XI) の化合物と式 (XII) の化合物を、塩基の存在下、適当な溶媒中で縮合させることにより合成できる。式 (XI) および式 (XII) の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる式 (XII) の化合物の量としては、式 (XI) の化合物に対して、1.0 から 20 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。

【0086】

塩基としては、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機アミン系塩基、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基があげられる。好ましくは、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式 (XI) の化合物に対して、1.0 から 100 当量、好ましくは 1.0 から 50 当量用いられる。

10

【0087】

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

【0088】

20

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

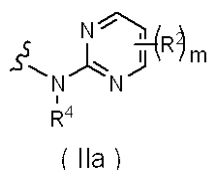
【0089】

方法 F :

Y が下記一般式 (IIa)

【0090】

【化 12】



30

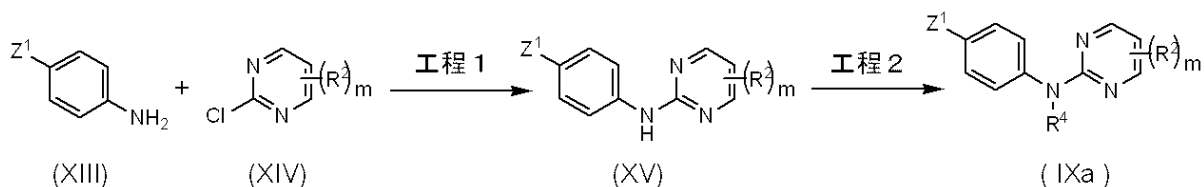
【0091】

[式中、記号は前記定義に同じ]

で表される場合、一般式 (IX) の化合物は、以下の方法により合成できる。

【0092】

【化 13】



40

【0093】

[式中、記号は前記定義に同じ]

【0094】

工程 1 :

式 (XV) の化合物は、式 (XIII) の化合物と式 (XIV) の化合物を、酸の存在下、適当な溶媒中縮合させることにより合成できる。酸としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等が挙げられる。好ましくは、酢酸が用いられる。式 (XIII) の化合物は、一般に入手可能な原料であり、

50

式 (XIV) の化合物は、一般に入手可能な原料であるか、公知の方法により合成することが出来る。用いる式 (XIV) の化合物の量としては、式 (XIII) の化合物に対して、1.0 から 10 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。用いる酸の当量としては、1.0 当量から溶媒として用いる過剰量、好ましくは、1.0 ~ 2.0 当量用いられる。

【0095】

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

10

【0096】

工程2：

式 (IXa) の化合物は、式 (XV) の化合物に、適当な溶媒中塩基を加え、さらに R^4-Z^1 (記号は前記定義に同じ) を加えて縮合することにより合成することができる。用いる R^4-Z^1 の化合物の量としては、式 (XV) の化合物に対して、1.0 から 10 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。

【0097】

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ブチルリチウム等の有機金属、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式 (XV) の化合物に対して、1.0 から 50 当量、好ましくは 1.0 から 20 当量用いられる。溶媒としては、THF、DME、ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジクロロメタン、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族系溶媒、DMF、DMSO等の非プロトン性双極性溶媒が挙げられ、好ましくはDMFもしくはTHFが用いられる。反応温度は-78℃から160℃の範囲が考えられ、中でも-20℃から40℃が好ましい。反応時間は反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常15分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。

20

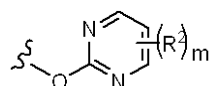
【0098】

方法G：

Yが下記一般式 (IIb)

【0099】

【化14】



(IIb)

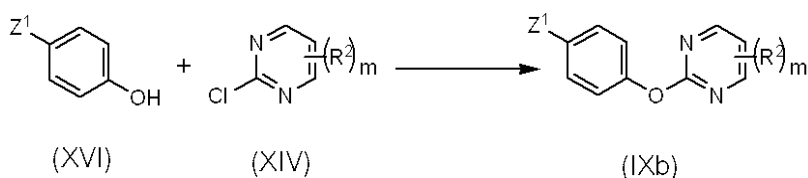
【0100】

[式中、記号は前記定義に同じ]

で表される場合、一般式 (IX) の化合物は、以下の方法により合成できる。

【0101】

【化15】



(XVI)

(XIV)

(IXb)

【0102】

30

40

50

[式中、記号は前記定義に同じ]

【0103】

式 (XVI) の化合物と式 (XIV) の化合物を、塩基の存在下、適当な溶媒中で縮合することにより合成できる。式 (XVI) の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる式 (XIV) の化合物の量としては、式 (XVI) の化合物に対して、1.0 から 10 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。

【0104】

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ブチルリチウム等の有機金属、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。好ましくは、炭酸カリウムもしくは炭酸ナトリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式 (XVI) の化合物に対して、1.0 から 50 当量、好ましくは 1.0 から 20 当量用いられる。

【0105】

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

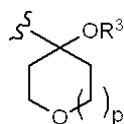
【0106】

方法H:

Yが下記一般式 (IIIa)

【0107】

【化16】



(IIIa)

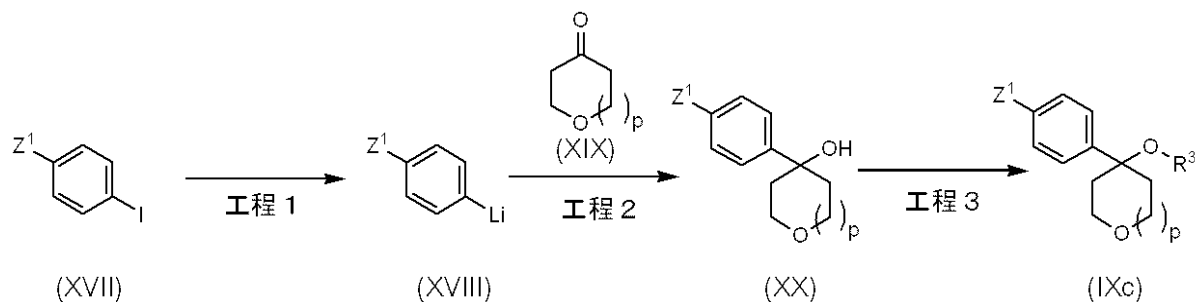
【0108】

[式中、記号は前記定義に同じ]

で表される場合、一般式 (IX) の化合物は、以下の方法により合成できる。

【0109】

【化17】



【0110】

[式中、記号は前記定義に同じ]

【0111】

工程1および2:

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

としては、リチウム、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等が挙げられる。好ましくは、*n*-ブチルリチウムが用いられる。用いるリチオ化剤の量としては、式 (XVII) の化合物に対して、1.0 から 4.0 当量、好ましくは 1.0 から 2.2 当量用いられる。式 (XIX) の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる (XIX) の化合物の量としては、式 (XVII) に対して 1.0 から 10 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。

【0112】

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

10

【0113】

工程 3 :

式 (IXc) の化合物は、式 (XX) の化合物に、適当な溶媒中塩基を加え、引き続き R^3-Z^1 (記号は前記定義に同じ) を加えて縮合することにより合成することができる。 R^3-Z^1 の化合物は、一般に入手可能な原料である。用いる R^3-Z^1 の量としては、式 (X) の化合物に対して、1.0 から 20 当量、好ましくは 1.0 から 4.0 当量用いられる。

20

【0114】

塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム等の金属水素化物、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、ブチルリチウム等の有機金属、DBU、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等の有機アミンが挙げられる。好ましくは、水素化ナトリウムが用いられる。用いる塩基の量としては、式 (XX) の化合物に対して、1.0 から 50 当量、好ましくは 1.0 から 20 当量用いられる。

【0115】

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

30

【0116】

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

【0117】

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

40

【0118】

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

【0119】

本発明の治療又は予防剤が多発性硬化症に優れた効果を示すことは、文献「Int. Immun

50

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

【0120】

本発明の治療又は予防剤は、ミエリン塩基性蛋白質またはその部分ペプチドにより誘発される後肢麻痺等の神経障害を抑制するので、多発性硬化症、具体的には急性多発性硬化症、全般性多発性硬化症、脳幹多発性硬化症、脊髄多発性硬化症、無症候性多発性硬化症等の改善に用いることができる。多発性硬化症の原因物質としては、例えば、プロテオリピド蛋白質 (PLP) ; ミエリン乏突起神経膠芽細胞糖蛋白質 (MOG) ; ミエリン塩基性蛋白質 (MBP) ; ミエリン会合糖蛋白質 (MAG)、ミエリン会合乏突起神経膠芽細胞塩基性蛋白質 (MBOP) ; シトルリン修飾MBP (6つのアルギニンが脱イミン化してシトルリンとなったMBPのC8イソ体)、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (CNPアーゼ)、アルファ-Bクリスタリン等のミエリン蛋白質が挙げられる。また、麻疹ウイルス、単純ヘルペスウイルス、EBウイルス、レトロウイルス、ヒトヘルペスウイルス6等への感染も原因となりうる。

10

【0121】

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

20

【0122】

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

30

【0123】

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

【0124】

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

40

【0125】

臨床で使用する際には、薬剤はフリー体もしくはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。また、当該薬剤は、これらの薬剤用担体を適宜用いて通常の方法によって製造することができる。投与形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口剤、吸入剤、注射剤、座剤、液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤、クリーム剤、貼付剤などによる局所投与などを挙げることができる。また公知の持続型製剤も含むものと理解される。

【0126】

50

本発明の多発性硬化症の治療又は予防剤は上記有効成分を0.001～90重量%、好ましくは0.01～70重量%含有することが望ましい。用量は症状、年齢、体重、性別、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.01mg～25g、好ましくは0.1mg～10g、経口剤の場合、0.1mg～50g、好ましくは1mg～20gを用いることができる。本発明の治療又は予防剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるが、分割投与、連日投与、間歇投与、短期大量投与、反復投与等の方法で用いることができる。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日2ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、長時間かけて点滴静注することも可能である。

【0127】

10

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

【0128】

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

20

【0129】

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

30

【0130】

実施例

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

略語：

THF ：テトラヒドロフラン

DMF ：ジメチルホルムアミド

Boc ：tert-ブトキシカルボニル

DMF ：ジメチルホルムアミド

40

NMP ：N-メチルピロリドン

DME ：ジメトキシエタン

DMSO：ジメチルスルホキシド

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

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

DBU ：1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

【0131】

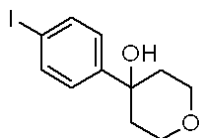
50

参考例 1

テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン-4-オール

【0132】

【化18】



【0133】

アルゴン雰囲気下、1,4-ジヨードベンゼン(7.49g)の無水THF(50ml)溶液に、n-ブチルリチウム(2.59Mヘキサン溶液)(8.76ml)を-78℃で滴下し、混合液を-78℃で30分間攪拌した。テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(2.09ml)を滴下し、-78℃で1.5時間攪拌した。室温でさらに3時間攪拌の後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で1回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をシクロヘキサン/酢酸エチル混合溶媒より再結晶して、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン-4-オール(4.12g)を得た。

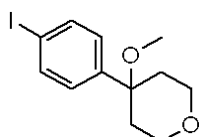
【0134】

参考例 2

テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシ-2H-ピラン

【0135】

【化19】



【0136】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(60wt%)(432mg)の無水DMF(20ml)懸濁液に、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン-4-オール(2.99g)の無水DMF(10ml)溶液を室温で滴下し、室温で75分攪拌した。この反応液に、ヨウ化メチル(0.92ml)を滴下し、室温で8.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製し、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシ-2H-ピラン(2.87g)を得た。NMR(H^1 , $CDCl_3$): δ 1.90-2.02(4H, m), 2.97(3H, s), 3.80-3.88(4H, m), 7.14(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.70(1H, d, $J=8.5$ Hz)

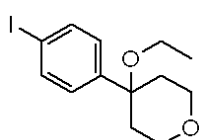
【0137】

参考例 3

4-エトキシ-テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン

【0138】

【化20】



【0139】

参考例 2 と同様に、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン-4-オール(302mg)とヨードエタン(0.119ml)を反応させ、4-エトキシ-テ

10

20

30

40

50

トラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン(269mg)を得た。

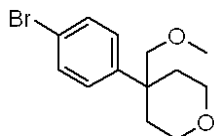
【0140】

参考例4

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

【0141】

【化21】



10

【0142】

(1) アルゴン雰囲気下、2-(4-ブロモフェニル)酢酸メチルエステル(916mg)の無水DMF(20ml)溶液に、水素化ナトリウム(60wt%)(240mg)を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。この反応液に、ビス(2-ブロモエチル)エーテル(0.70ml)を加え、0℃で1時間攪拌した。この反応液に、水素化ナトリウム(60wt%)(240mg)を加え、さらに0℃で1時間攪拌した。この反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、4-(4-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルエステル(472mg)を得た。

20

(2) アルゴン雰囲気下、水素化ジイソブチルアルミニウム1.0Mヘキサン溶液(8.7mL)に、(1)で得られた4-(4-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボン酸メチルエステル(472mg)の無水THF(8.7mL)溶液を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。この反応液にメタノール(2.1ml)を加えた後、1規定塩酸(8.7mL)を加え、ジエチルエーテルで4回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮し、(4-(4-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(405mg)を得た。

(3) アルゴン雰囲気下、(2)で得られた(4-(4-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メタノール(397mg)の無水DMF(1.5mL)溶液に、水素化ナトリウム(60wt%)(88mg)を0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。この反応液にヨウ化メチル(0.13ml)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=5/1)で精製し、4-(4-ブロモフェニル)-テトラヒドロ-4-(メトキシメチル)-2H-ピラン(399mg)を得た。

30

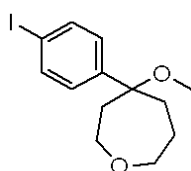
【0143】

参考例5

4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシオキセパン

【0144】

【化22】



【0145】

(1) アルゴン雰囲気下、1,4-ジヨードベンゼン(250mg)の無水THF(3m

50

40

1) 溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.50 Mヘキサン溶液) (0.5 ml) を -78°C で滴下し、 -78°C で30分間攪拌した。この反応液に、オキセパン-4-オン (151 mg) を加え、 -78°C で1時間攪拌した。この反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製し、4-(4-ヨードフェニル) オキセパン-4-オール (89 mg) を得た。

(2) アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム (60 wt %) (16 mg) の無水DMF (1.0 ml) 懸濁液に、(1) で得られた4-(4-ヨードフェニル) オキセパン-4-オール (86 mg) の無水DMF (1.0 mL) 溶液を 0°C で加え、 0°C で30分間攪拌した。この反応液にヨウ化メチル (0.025 ml) を滴下し、室温で10時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 6/1) で精製し、4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシオキセパン (63 mg) を得た。

10

【0146】

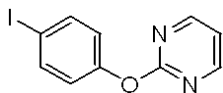
参考例 6

2-(4-ヨードフェノキシ) ピリミジン

【0147】

20

【化23】



【0148】

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

30

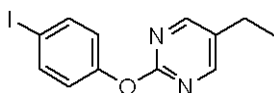
【0149】

参考例 7

2-(4-ヨードフェノキシ)-5-エチルピリミジン

【0150】

【化24】



40

【0151】

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

【0152】

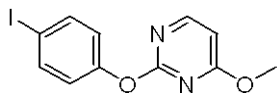
参考例 8

2-(4-ヨードフェノキシ)-4-メトキシピリミジン

【0153】

50

【化 2 5】



【0154】

アルゴン雰囲気下、4-ヨードフェノール（220mg）および2-クロロ-4-メトキシピリミジン（168mg）の無水DMF（10ml）溶液に、水素化ナトリウム（108mg）を加え、125℃で9時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）で精製し、2-（4-ヨードフェノキシ）-4-メトキシピリミジン（312mg）を得た。

10

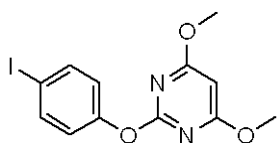
【0155】

参考例 9

2-（4-ヨードフェノキシ）-4, 6-ジメトキシピリミジン

【0156】

【化 2 6】



20

【0157】

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

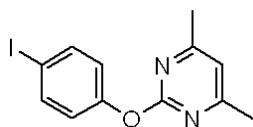
【0158】

参考例 10

2-（4-ヨードフェノキシ）-4, 6-ジメチルピリミジン

【0159】

【化 2 7】



30

【0160】

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

40

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

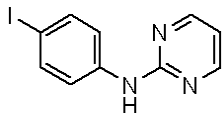
【0161】

参考例 11

N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン

【0162】

【化 2 8】



【0163】

アルゴン雰囲気下、4-ヨードアニリン（30 g）のジオキサン（500 ml）溶液に2-クロロピリミジン（16.5 g）、酢酸（11.7 ml）を加え、加熱還流下13時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで4回抽出した。有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン／酢酸エチル＝4／1）で精製した。これをジクロロメタン／ヘキサン混合溶媒より再結晶し、N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン（22.27 g）を得た。NMR（ H^1 , $CDCl_3$ ）： δ 6.73（1H, t, $J=4.6$ Hz）, 7.18（1H, brs）, 7.40-7.42（2H, m）, 7.59-7.61（2H, m）, 8.41（2H, d, $J=4.6$ Hz）

10

【0164】

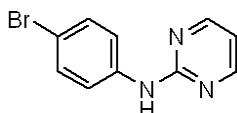
参考例 1 2

N-（4-ブロモフェニル）ピリミジン-2-アミン

【0165】

20

【化 2 9】



【0166】

アルゴン雰囲気下、4-ブロモアニリン（4.03 g）のジオキサン（200 ml）溶液に、2-クロロピリミジン（2.68 g）、酢酸（1.97 ml）を加え、加熱還流下3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて中和し、これを濃縮した。残渣に酢酸エチル（500 ml）を加えて室温で10分間攪拌し、不溶物を濾別した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルより再結晶し、N-（4-ブロモフェニル）ピリミジン-2-アミン（3.02 g）を得た。

30

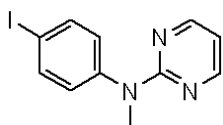
【0167】

参考例 1 3

N-（4-ヨードフェニル）-N-メチルピリミジン-2-アミン

【0168】

【化 3 0】



40

【0169】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（218 mg）の無水DMF（8 ml）懸濁液に、N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン（1.47 g）の無水DMF（10 ml）溶液を滴下して、室温で75分攪拌した。反応液にヨウ化メチル（0.37 ml）を滴下し、室温でさらに1時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサンより再結晶し、N

50

ー（４－ヨードフェニル）－N－メチルピリミジン－２－アミン（１．３８ｇ）を得た。
NMR（ H^1 ， $CDCl_3$ ）： δ ３．４９（３H，s）， ６．５８（１H，t， $J=4.6$ Hz），
 ４．６ Hz）， ７．０７－７．０９（２H，m）， ７．６７－７．６９（２H，m），
 ８．３２（２H，d， $J=4.6$ Hz）

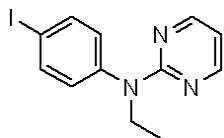
【０１７０】

参考例 １４

N－（４－ヨードフェニル）－N－エチルピリミジン－２－アミン

【０１７１】

【化３１】



【０１７２】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（４０mg）の無水DMF（１ml）懸濁液に、
N－（４－ヨードフェニル）ピリミジン－２－アミン（２５５mg）の無水DMF（１ml）
溶液を滴下して、室温で７５分間攪拌した。反応液にヨウ化エチル（０．１０ml）
を滴下し、室温で終夜攪拌した。この反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出し
た。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウム
を濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液
：シクロヘキサン／クロロホルム＝１／１０）で精製し、N－（４－ヨードフェニル）－
N－エチルピリミジン－２－アミン（２６４mg）を得た。NMR（ H^1 ， $CDCl_3$ ）
： δ １．２３（３H，t， $J=6.8$ Hz）， ４．０１（２H，q， $J=6.8$ Hz），
 ６．５７（１H，t， $J=4.9$ Hz）， ７．０３－７．０６（２H，m），
 ７．７０－７．７４（２H，m）， ８．３２（２H，d， $J=4.9$ Hz）

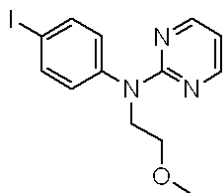
【０１７３】

参考例 １５

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

【０１７４】

【化３２】



【０１７５】

アルゴン雰囲気下、N－（４－ヨードフェニル）ピリミジン－２－アミン（３００mg）
の無水DMF（１ml）溶液に、２－ブロモエチルメチルエーテル（０．１４ml）お
よび水素化ナトリウム（４８mg）を加え、室温で終夜攪拌した。この反応液に飽和食塩
水を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナ
トリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル
溶出液：ヘキサン／クロロホルム＝１／１０）で精製し、N－（４－ヨードフェニル）
－N－（２－メトキシエチル）ピリミジン－２－アミン（２３３mg）を得た。NMR（
 H^1 ， $CDCl_3$ ）： δ ３．３２（３H，s）， ３．６３（２H，t， $J=5.9$ Hz），
 ４．１４（２H，t， $J=5.9$ Hz）， ６．５９（１H，t， $J=4.9$ Hz），
 ７．０９－７．１３（２H，m）， ７．７０－７．７３（２H，m）， ８．
 ３２（２H，d， $J=4.9$ Hz）

【０１７６】

参考例 １６

10

20

30

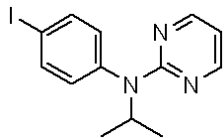
40

50

N-(4-ヨードフェニル)-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン

【0177】

【化33】



【0178】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（1.08 g）の無水DMF（200 ml）懸濁液に、N-(4-ヨードフェニル)ピリミジン-2-アミン（8.00 g）の無水DMF（50 ml）溶液を滴下し、室温で80分間攪拌した。反応液に2-ヨードプロパン（4.03 ml）を加え、室温で2時間攪拌した。この反応液に水素化ナトリウム（1.08 g）を加え、続けて2-ヨードプロパン（4.03 ml）を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で4回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン→シクロヘキサン/酢酸エチル=50/1）で精製した。得られた固体をヘキサンより再結晶し、N-(4-ヨードフェニル)-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン（7.06 g）を得た。NMR（ H^1 , $CDCl_3$ ）： δ 1.14（3H, s）, 1.16（3H, s）, 5.12-5.19（1H, m）, 6.52（1H, t, $J=4.6$ Hz）, 6.88-6.92（2H, m）, 7.74-7.77（2H, m）, 8.29（2H, d, $J=4.6$ Hz）

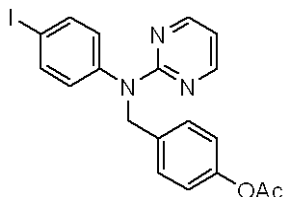
【0179】

参考例17

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

【0180】

【化34】



【0181】

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

【0182】

参考例18

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

10

20

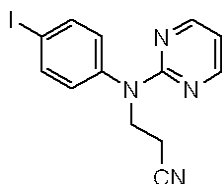
30

40

50

【0183】

【化35】



【0184】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（16mg）の無水DMF（1.0ml）懸濁液に、N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン（100mg）の無水DMF（1.0ml）溶液を加え、室温で30分間攪拌した。この反応液に、3-ブロモプロピオニトリル（0.04ml）の無水DMF（0.5ml）溶液を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：ヘキサン／クロロホルム＝1／10）で精製し、3-（N-（4-ヨードフェニル）-N-（ピリミジン-2-イル）アミノ）プロパンニトリル（94mg）を得た。NMR（ H^1 , $CDCl_3$ ）： δ 2.82（2H, t, $J=6.8$ Hz）, 4.24（2H, t, $J=6.8$ Hz）, 6.68（1H, t, $J=4.9$ Hz）, 7.06-7.10（2H, m）, 7.74-7.78（2H, m）, 8.35（2H, d, $J=4.9$ Hz）

10

20

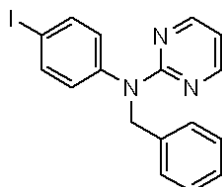
【0185】

参考例19

N-ベンジル-N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン

【0186】

【化36】



30

【0187】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（16mg）の無水DMF（3ml）懸濁液に、N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン（75mg）を加え、室温で30分間攪拌した。この反応液を0℃に冷却し、ベンジルブロミド（0.039ml）を加えて室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／15）で精製し、N-ベンジル-N-（4-ヨードフェニル）ピリミジン-2-アミン（67mg）を得た。

40

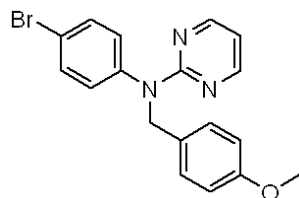
【0188】

参考例20

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

【0189】

【化 3 7】



【0 1 9 0】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（16 mg）の無水DMF（3 ml）懸濁液に、N-（4-ブロモフェニル）ピリミジン-2-アミン（75 mg）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、4-メトキシベンジルクロリド（0.045 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10）で精製し、N-（4-ブロモフェニル）-N-（4-メトキシベンジル）ピリミジン-2-アミン（107 mg）を得た。

10

【0 1 9 1】

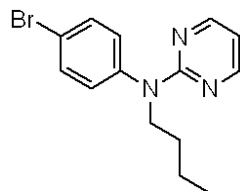
参考例 2 1

N-（4-ブロモフェニル）-N-ブチルピリミジン-2-アミン

【0 1 9 2】

20

【化 3 8】



【0 1 9 3】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（33 mg）の無水DMF（3 ml）懸濁液に、N-（4-ブロモフェニル）ピリミジン-2-アミン（160 mg）を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、n-ブチルヨード（0.080 ml）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：酢酸エチル／ヘキサン＝1／10）で精製し、N-（4-ブロモフェニル）-N-ブチルピリミジン-2-アミン（194 mg）を得た。

30

【0 1 9 4】

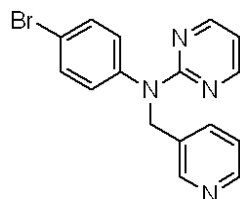
参考例 2 2

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

40

【0 1 9 5】

【化 3 9】



【0 1 9 6】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（48 mg）の無水DMF（8 ml）懸濁液に、

50

N-(4-ブロモフェニル)ピリミジン-2-アミン(200mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、3-クロロメチルピリジン塩酸塩(600mg)およびトリエチルアミン(1.00ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=3/1)で精製し、N-(4-ブロモフェニル)-N-((ピリジン-3-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン(232mg)を得た。NMR(H^1 , $CDCl_3$): δ 5.23(2H, s), 6.65(1H, t, $J=4.6$ Hz), 7.08-7.12(2H, m), 7.20(1H, dd, $J=7.8, 4.9$ Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.59-7.61(1H, m), 8.35(2H, d, $J=4.6$ Hz), 8.49(1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz), 8.54(1H, d, $J=2.2$ Hz)

10

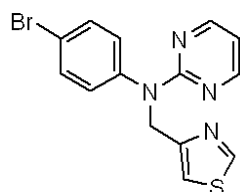
【0197】

参考例23

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

【0198】

【化40】



20

【0199】

アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム(48mg)の無水DMF(8ml)懸濁液に、N-(4-ブロモフェニル)ピリミジン-2-アミン(200mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、チアゾイルメチルクロリド塩酸塩(816mg)およびトリエチルアミン(1.00ml)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：酢酸エチル/ヘキサン=1/3)で精製し、N-(4-ブロモフェニル)-N-((チアゾール-4-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン(190mg)を得た。

30

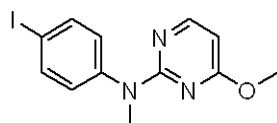
【0200】

参考例24

N-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン

【0201】

【化41】



40

【0202】

(1) アルゴン雰囲気下、4-ヨードアニリン(220mg)および2-クロロ-4-メトキシピリミジン(145mg)の無水DMF(10ml)溶液に、水素化ナトリウム(100mg)を加え、125℃で21時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマ

50

トグラフィー（シリカゲル 溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）で精製し、N-（4-ヨードフェニル）-4-メトキシピリミジン-2-アミン（46 mg）を得た。

（2）アルゴン雰囲気下、水素化ナトリウム（11 mg）の無水DMF（5 ml）懸濁液に、N-（4-ヨードフェニル）-4-メトキシピリミジン-2-アミン（46 mg）を加え、室温で5分攪拌した。反応液にヨウ化メチル（0.0096 ml）を滴下し、室温で23時間攪拌した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）で精製し、N-（4-ヨードフェニル）-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン（46 mg）を得た。

10

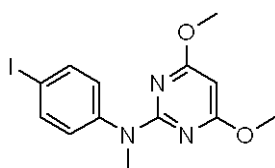
【0203】

参考例 25

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

【0204】

【化42】



20

【0205】

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

（2）参考例24-（2）と同様に、水素化ナトリウム（16 mg）、N-（4-ヨードフェニル）-4,6-ジメトキシピリミジン-2-アミン（140 mg）およびヨウ化メチル（0.024 ml）を反応させ、N-（4-ヨードフェニル）-4,6-ジメトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン（118 mg）を得た。

【0206】

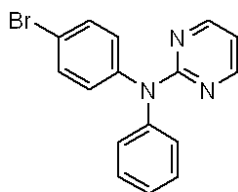
30

参考例 26

N-（4-ブロモフェニル）-N-フェニルピリミジン-2-アミン

【0207】

【化43】



40

【0208】

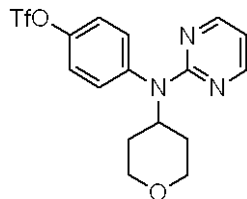
アルゴン雰囲気下、耐圧型試験管内で、N-（4-ブロモフェニル）ピリミジン-2-アミン（250 mg）、ヨウ化銅（1.9 mg）、トランス-1,2-シクロヘキサジアミン（0.015 ml）およびナトリウム-tert-ブトキシド（144 mg）のジオキサン（1 ml）懸濁液を、110℃で22時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー（シリカゲル 展開溶媒：クロロホルム／酢酸エチル＝5／1）により精製し、N-（4-ブロモフェニル）-N-フェニルピリミジン-2-アミン（56 mg）を得た。

【0209】

参考例 27

50

【化 4 4】



10

20

30

40

50

3.7 (2H, m), 8.29 (2H, d, J = 4.8 Hz)

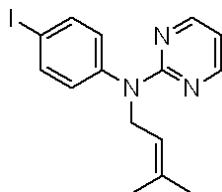
【0212】

参考例 28

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

【0213】

【化45】



10

【0214】

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

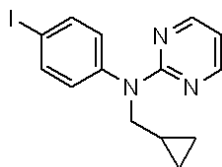
【0215】

参考例 29

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

【0216】

【化46】



20

【0217】

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

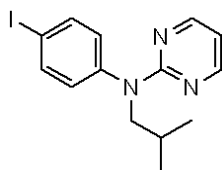
【0218】

参考例 30

N-(4-ヨードフェニル)-N-イソブチルピリミジン-2-アミン

【0219】

【化47】



30

40

【0220】

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

【0221】

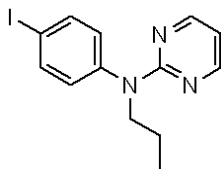
参考例 31

N-(4-ヨードフェニル)-N-プロピルピリミジン-2-アミン

50

【0222】

【化48】



【0223】

参考例13と同様に、N-(4-ヨードフェニル)ピリミジン-2-アミン(300mg)とプロピルブロミド(0.11ml)を、水素化ナトリウムの存在下反応させ、N-(4-ヨードフェニル)-N-プロピルピリミジン-2-アミン(348mg)を得た。

10

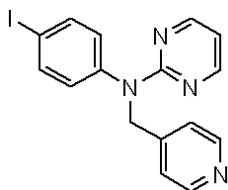
【0224】

参考例32

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

【0225】

【化49】



20

【0226】

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

【0227】

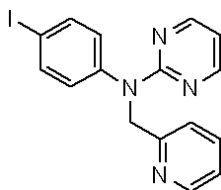
参考例33

N-(4-ヨードフェニル)-N-(2-pyridylmethyl)ピリミジン-2-アミン

30

【0228】

【化50】



40

【0229】

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

【0230】

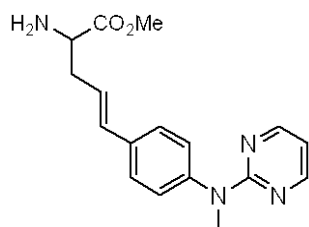
参考例34

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

【0231】

50

【化 5 1】



【0 2 3 2】

(1) アリルグリシン (1.82 g) を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.15 g) を加え、室温で 11 時間攪拌した。この反応液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (4.15 g) を追加し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、エーテルで洗浄した後、3 規定塩酸で酸性とした。この溶液を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、N-Boc-アリルグリシン (3.09 g) を得た。

(2) N-Boc-アリルグリシン (3.09 g) のジクロロメタン/メタノール (2/1) 混合溶液 (30 ml) に、トリメチルシリルジアゾメタン (2 規定ヘキサン溶液) (12 ml) を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/酢酸エチル = 20/1 → 10/1) で精製し、N-Boc-アリルグリシンメチルエステル (3.11 g) を得た。NMR (H^1 , $CDCl_3$): δ 2.43–2.55 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.34–4.39 (1H, brm), 5.02 (1H, brs), 5.09–5.13 (2H, m), 5.62–5.72 (1H, m)

(3) アルゴン雰囲気下、N-Boc-アリルグリシンメチルエステル (1.03 g)、N-(4-ヨードフェニル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (1.40 g)、炭酸カリウム (933 mg) の DMF (15 ml) 懸濁液に、パラジウムアセテート (54 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (70 mg) を加え、80°C で終夜攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルを加えた。この溶液を水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/酢酸エチル = 20/1 → 4/1) で精製した。得られた固体をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (976 mg) を得た。

(4) 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-[4-(メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (976 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 ml) を加え、室温で 4.5 時間攪拌した。この反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和し、クロロホルムで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥し、2-アミノ-5-[4-(メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (599 mg) を得た。NMR (H^1 , $CDCl_3$): δ 2.58–2.64 (2H, brm), 3.48–3.58 (1H, brm), 3.52 (3H, s), 3.75 (3H, s), 6.07–6.14 (1H, m), 6.49 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 6.57 (1H, t, $J=4.6$ Hz), 7.26 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 8.34 (2H, d, $J=4.6$ Hz)

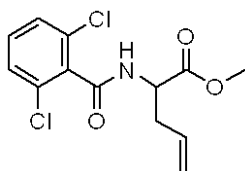
【0 2 3 3】

参考例 3 5

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル

【0234】

【化52】



【0235】

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

10

(2) アルゴン雰囲気下、2-(2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 (23.48 g) のメタノール (250 ml) 溶液を0℃に冷却した。この溶液に、塩化チオニル (10.70 ml) を、反応温度を10℃以下に保ちつつ滴下した後、室温で5.5時間攪拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和した。この反応液を濃縮してメタノールを除いた後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、2-(2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 メチルエステル (21.70 g) を得た。NMR (H^1 , $CDCl_3$): δ 2.55-2.61 (1H, m), 2.68-2.75 (1H, m), 3.72 (3H, s), 4.88 (1H, td, $J=7.8, 5.4$ Hz), 5.06-5.13 (2H, m), 5.64-5.74 (1H, m), 6.33 (1H, brd, $J=7.1$ Hz), 7.17-7.26 (3H, m)

20

【0236】

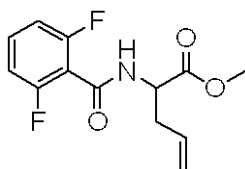
30

参考例 36

2-(2, 6-ジフルオロベンズアミド) ペント-4-エン酸 メチルエステル

【0237】

【化53】



【0238】

40

(1) 参考例 35-(1) と同様にして、アリルグリシン (285 mg) を2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド (0.374 ml) と反応させ、2-(2, 6-ジフルオロベンズアミド) ペント-4-エン酸 (471 mg) を得た。

(2) 参考例 35-(2) と同様にして、2-(2, 6-ジフルオロベンズアミド) ペント-4-エン酸 (471 mg) のメタノール (20 ml) 溶液に、塩化チオニル (0.242 ml) を反応させ、2-(2, 6-ジフルオロベンズアミド) ペント-4-エン酸 メチルエステル (430 mg) を得た。

【0239】

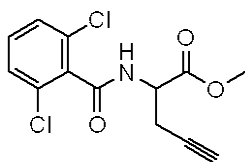
参考例 37

2-(2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 メチルエステル

50

【0240】

【化54】



【0241】

(1) プロパルギルグリシン (5.00 g) を、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) およびジオキサン (100 ml) 混合溶媒に溶かし、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (9.45 ml) を 0℃ で滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、エーテルで洗浄した。水層に 3 規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して 2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-イン酸を得た。

10

(2) アルゴン雰囲気下、塩化チオニル (5.25 ml) の無水メタノール (200 ml) 溶液を 0℃ に冷却した。この溶液に、(1) で得られた 2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-イン酸のメタノール (50 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣に酢酸エチル/エーテル (1/1) 混合溶媒 (300 ml) を加え、不溶物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒より再結晶を 2 回行って、2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-イン酸 メチルエステル (9.61 g) を得た。

20

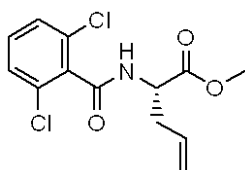
【0242】

参考例 38

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

【0243】

【化55】



30

【0244】

(1) L-アリルグリシン (5.22 g) を、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (27.4 ml) および THF (55 ml) の混合溶媒に溶かし、2, 6-ジクロロベンゾイルクロリド (7.79 ml) を滴下し、室温で 1 時間撹拌した。この反応液を濃縮してメタノールを除いた後、水 (100 ml) を加え、エーテルで洗浄した。水層に 3 規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、(S)-2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 (11.65 g) を得た。NMR (H^1 , $CDCl_3$): δ 2.66-2.73 (1H, m), 2.80-2.86 (1H, m), 4.99 (1H, td, $J=7.6, 5.6$ Hz), 5.18-5.25 (2H, m), 5.76-5.86 (1H, m), 6.39 (1H, brd, $J=7.6$ Hz), 7.25-7.34 (3H, m)

40

(2) アルゴン雰囲気下、(S)-2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 (11.46 g) のメタノール (120 ml) 溶液を 0℃ に冷却した。この溶液に、塩化チオニル (5.22 ml) を、反応温度を 10℃ 以下に保ちつつ滴下した後、室温で 3 時間撹拌した。反応液に水を加え、炭酸水素ナトリウムを少量ずつ加えて中和した。

50

この反応液を濃縮してメタノールを除いた後、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をヘキサン／酢酸エチル混合溶媒より再結晶し、(S)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸メチルエステル(11.68g)を得た。NMR(H^1 , $CDCl_3$): δ 2.62-2.69(1H, m), 2.76-2.83(1H, m), 3.79(3H, s), 4.96(1H, td, $J=7.8, 5.4$ Hz), 5.14-5.21(2H, m), 5.72-5.82(1H, m), 6.42(1H, brd, $J=6.8$ Hz), 7.25-7.34(3H, m)

【実施例1】

10

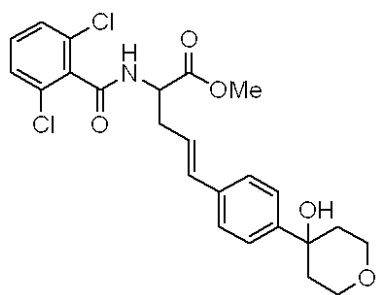
【0245】

参考例39

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

【0246】

【化56】



20

【0247】

アルゴン雰囲気下、2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸メチルエステル(60.4mg)、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-2H-ピラン-4-オール(60.8mg)および炭酸カリウム(41.5mg)のDMF(4ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(4.7mg)およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(6.1mg)を加え、80℃で6時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液:シクロヘキサン/クロロホルム=2/1→1/4)で精製した後、さらに薄層クロマトグラフィー(シリカゲル 展開溶媒:シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸メチルエステル(56mg)を得た。

30

【実施例2】

【0248】

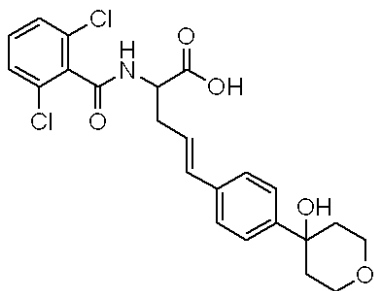
参考例40

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

【0249】

40

【化 5 7】



【0 2 5 0】

10

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (56 mg) の THF (1.76 ml) 溶液に、0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.76 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をエーテルで洗浄した後、水層に 1 規定塩酸を加えて酸性とし、水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して (E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-ヒドロキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 (48 mg) を得た。

【実施例 3】

【0 2 5 1】

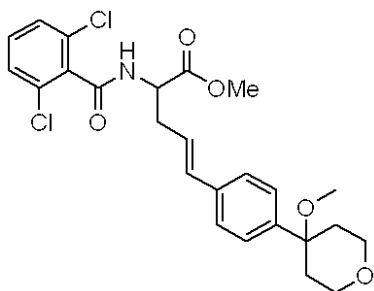
20

参考例 4 1

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

【0 2 5 2】

【化 5 8】



30

【0 2 5 3】

参考例 3 9 と同様に、2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (2.11 g) を、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシ-2H-ピラン (2.22 g) と、炭酸カリウム (1.45 g)、パラジウムアセテート (81.7 mg) およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン (106.2 mg) の存在下反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (2.74 g) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/クロロホルム = 2/1 → シクロヘキサン/酢酸エチル = 10/1 → シクロヘキサン/酢酸エチル = 4/1) を用いた。

40

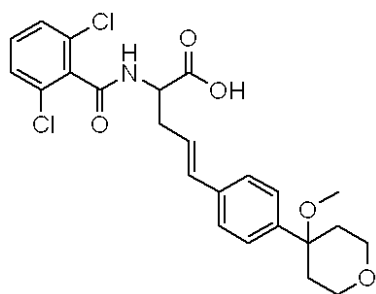
【実施例 4】

【0 2 5 4】

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

【0 2 5 5】

【化 59】



【0256】

10

参考例 40 と同様に、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (2.70 g) の THF (63.1 ml) 溶液に、0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (63.1 ml) を加えて加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 (2.50 g) を得た。

【実施例 5】

【0257】

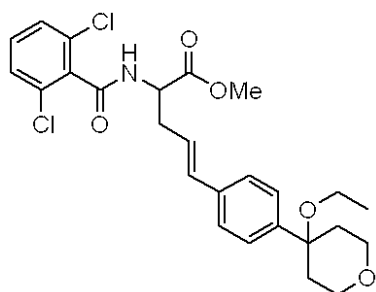
参考例 42

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

20

【0258】

【化 60】



30

【0259】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (60.4 mg) を、参考例 39 と同様にしてテトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-4-エトキシ-2H-ピラン (66.4 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-エトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (68.9 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/クロロホルム=2/1 → シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1) を用いた。

【実施例 6】

40

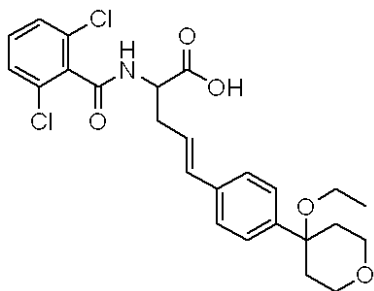
【0260】

参考例 43

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

【0261】

【化 6 1】



【0 2 6 2】

10

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-エトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (68.9 mg) を、参考例 40 と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-エトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 (59.8 mg) を得た。

【実施例 7】

【0 2 6 3】

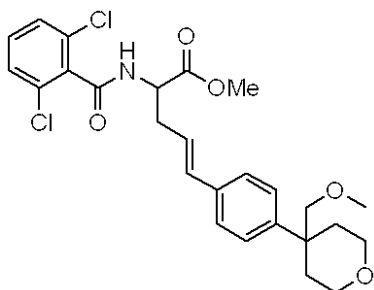
参考例 4 4

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

20

【0 2 6 4】

【化 6 2】



30

【0 2 6 5】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (78 mg) を、参考例 39 と同様にしてテトラヒドロ-4-(4-ブロモフェニル)-4-(メトキシメチル)-2H-ピラン (88 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(テトラヒドロ-4-(メトキシメチル)-2H-ピラン-4-イル)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (97 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いた。

【実施例 8】

40

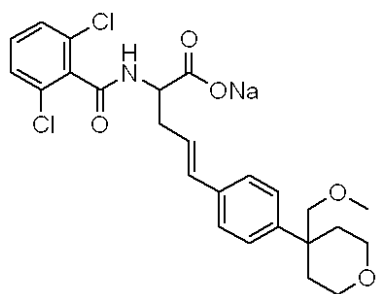
【0 2 6 6】

参考例 4 5

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

【0 2 6 7】

【化 6 3】



【0 2 6 8】

10

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(テトラヒドロ-4-(メトキシメチル)-2H-ピラン-4-イル)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (86 mg) の THF (1.7 ml) 溶液に 0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.7 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液をエーテルで洗浄した後、水層を濃縮し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(テトラヒドロ-4-(メトキシメチル)-2H-ピラン-4-イル)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (66 mg) を得た。

【実施例 9】

【0 2 6 9】

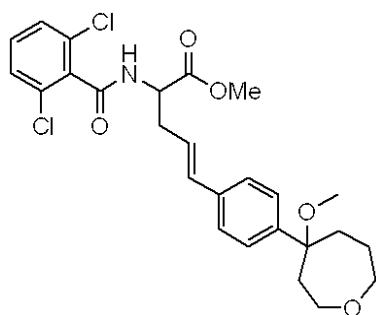
参考例 4 6

20

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

【0 2 7 0】

【化 6 4】



30

【0 2 7 1】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (46 mg) を、参考例 3 9 と同様にして 4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシオキセパン (60 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシオキセパン-4-イル)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (66 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いた。

40

【実施例 10】

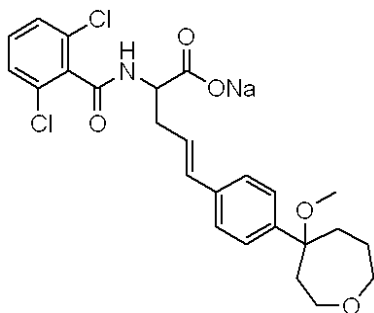
【0 2 7 2】

参考例 4 7

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

【0 2 7 3】

【化 6 5】



10

【0 2 7 4】

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

【実施例 1 1】

【0 2 7 5】

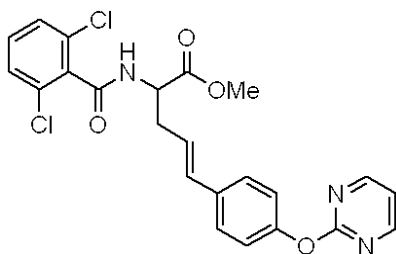
参考例 4 8

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

20

【0 2 7 6】

【化 6 6】



30

【0 2 7 7】

2-(2, 6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (54.4 mg) を、参考例 3 9と同様にして2-(4-ヨードフェノキシ)ピリミジン (59.2 mg) と反応させ、(E)-2-(2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (53.0 mg) を得た。ただし、精製には、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=10/1) を用いた。

【実施例 1 2】

【0 2 7 8】

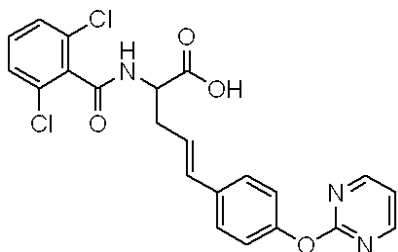
参考例 4 9

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

40

【0 2 7 9】

【化 6 7】



【0 2 8 0】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (97.2 mg) を、参考例 40と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 (77.5 mg) を得た。

10

【実施例 1 3】

【0 2 8 1】

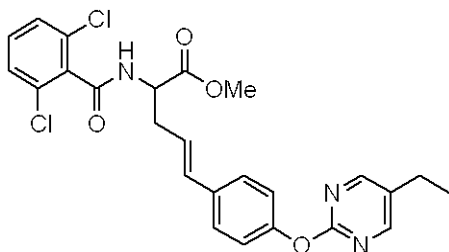
参考例 5 0

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

【0 2 8 2】

20

【化 6 8】



【0 2 8 3】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (50.0 mg) を、参考例 3 9と同様にして2-(4-ヨードフェノキシ)-5-エチルピリミジン (54.1 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(5-エチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (62.2 mg) を得た。ただし精製には、カラムクロマトグラフィー (クロロホルム) および、薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2) を用いた。

30

【実施例 1 4】

【0 2 8 4】

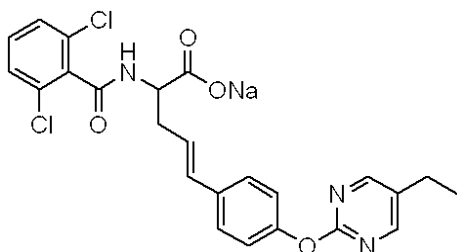
参考例 5 1

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

40

【0 2 8 5】

【化 6 9】



50

【0286】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(5-エチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (62.2 mg) を、参考例45と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(5-エチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (45.1 mg) を得た。

【実施例15】

【0287】

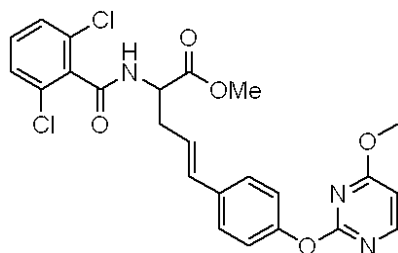
参考例52

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

10

【0288】

【化70】



20

【0289】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (60 mg) を、参考例39と同様にして2-(4-ヨードフェノキシ)-4-メトキシピリミジン (78 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (32 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 → シクロヘキサン/クロロホルム = 1/1 → 1/10 → 0/1) を用いた。

【実施例16】

【0290】

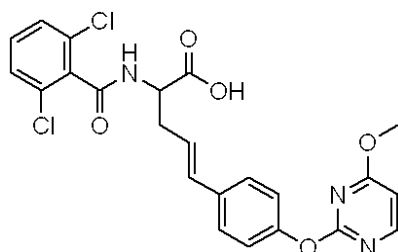
30

参考例53

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

【0291】

【化71】



40

【0292】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (30 mg) を、参考例40と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 (28 mg) を得た。

【実施例17】

【0293】

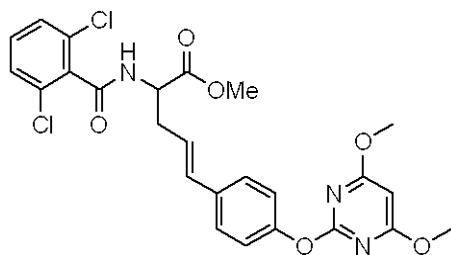
50

参考例 5 4

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

【0294】

【化72】



10

【0295】

2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (30 mg) を、参考例 3 9と同様にして 2 - (4 - ヨードフェノキシ) - 4, 6 - ジメトキシピリミジン (40 mg) と反応させ、(E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (30 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン／酢酸エチル = 2 / 1) を用いた。

【実施例 1 8】

20

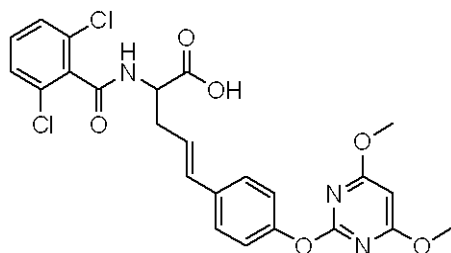
【0296】

参考例 5 5

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

【0297】

【化73】



30

【0298】

(E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (29 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (4, 6 - ジメトキシピリミジン - 2 - イルオキシ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 (11 mg) を得た。

【実施例 1 9】

40

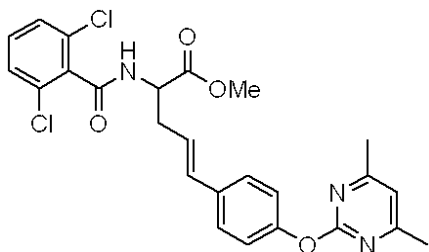
【0299】

参考例 5 6

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

【0300】

【化 7 4】



【0301】

2-((2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (47 mg) を、参考例 39と同様にして2-(4-ヨードフェノキシ)-4,6-ジメチルピリミジン (56 mg)と反応させ、(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (44 mg)を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)を用いた。

10

【実施例 20】

【0302】

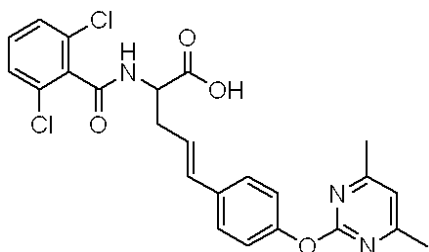
参考例 57

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

20

【0303】

【化 7 5】



【0304】

(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (44 mg) を、参考例 40と同様にして加水分解し、(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4,6-ジメチルピリミジン-2-イルオキシ)フェニル]ペント-4-エン酸 (36 mg)を得た。

30

【実施例 21】

【0305】

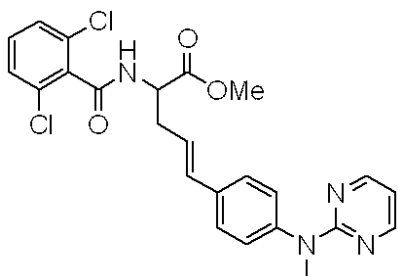
参考例 58

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

40

【0306】

【化 7 6】



50

【0307】

アルゴン雰囲気下、2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (2.20 g)、N-(4-ヨードフェニル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (2.27 g) および炭酸カリウム (1.51 g) の DMF (20 ml) 懸濁液に、パラジウムアセテート (170.8 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (222.2 mg) を加え、80℃で3時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/クロロホルム = 1/1 → クロロホルム) により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/酢酸エチル = 4/1 → 2/1) により精製し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (2.38 g) を得た。

10

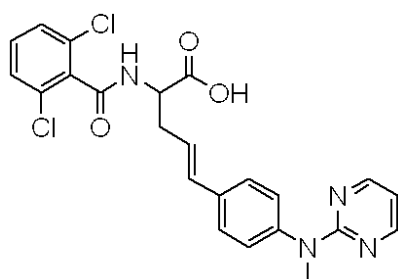
【実施例22】

【0308】

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

【0309】

【化77】



20

【0310】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (2.38 g) の THF (20 ml) 溶液に、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (14.7 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (120 ml) を加え、エーテルで洗浄した。水層に1 規定塩酸を加えて酸性とし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して (E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (2.06 g) を得た。

30

【実施例23】

【0311】

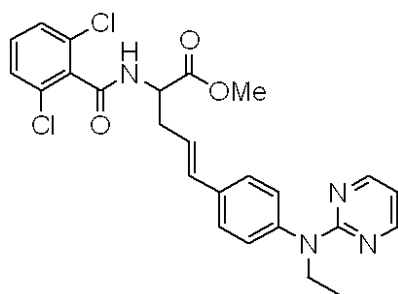
参考例59

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

40

【0312】

【化 7 8】



【0 3 1 3】

10

2-((2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (214 mg) を、参考例 3 9と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-N-エチルピリミジン-2-アミン (254 mg) と反応させ、(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(エチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (258 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=4/1→ヘキサン/酢酸エチル=2/1→ヘキサン/酢酸エチル=1/2) を用いた。

【実施例 2 4】

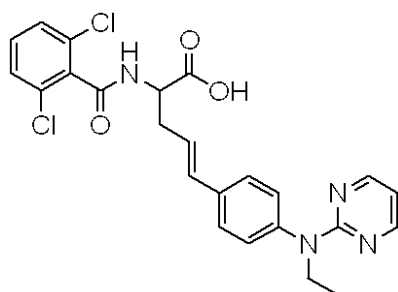
【0 3 1 4】

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

20

【0 3 1 5】

【化 7 9】



30

【0 3 1 6】

(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(エチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (258 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(エチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (206 mg) を得た。

【実施例 2 5】

【0 3 1 7】

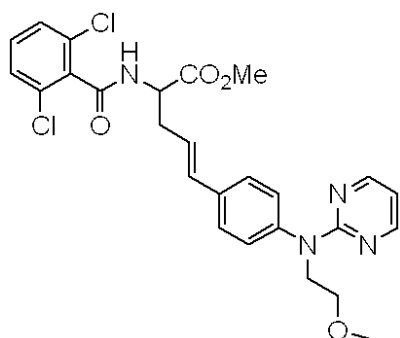
参考例 6 0

40

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

【0 3 1 8】

【化 8 0】



10

【0 3 1 9】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (89 mg) を、参考例 3 9と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-N-(2-メトキシエチル)ピリミジン-2-アミン (116 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((2-メトキシエチル)-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (120 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/クロロホルム = 2/1 → シクロヘキサン/クロロホルム = 1/1 → シクロヘキサン/クロロホルム = 1/2) を用いた。

【実施例 2 6】

20

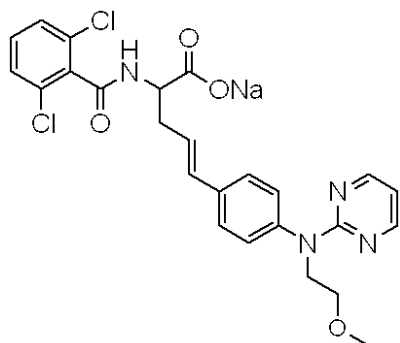
【0 3 2 0】

参考例 6 1

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

【0 3 2 1】

【化 8 1】



30

【0 3 2 2】

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

40

【実施例 2 7】

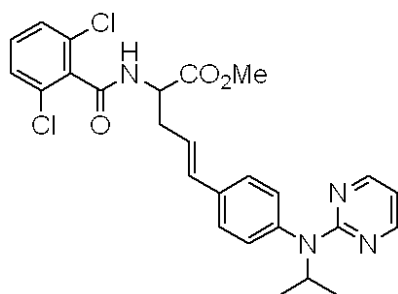
【0 3 2 3】

参考例 6 2

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

【0 3 2 4】

【化 8 2】



【0325】

アルゴン雰囲気下、2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (4.09 g)、N-(4-ヨードフェニル)-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン (4.59 g) および炭酸カリウム (2.80 g) の DMF (50 ml) 懸濁液に、パラジウムアセテート (316.7 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (411.8 mg) を加え、80℃で6時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/クロロホルム=2/1→1/2) により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル=10/1→4/1) により精製し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(イソプロピル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (4.65 g) を得た。

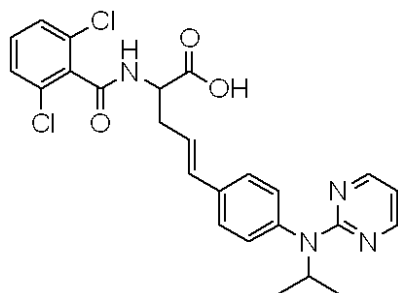
【実施例 28】

【0326】

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

【0327】

【化 8 3】



【0328】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(イソプロピル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (5.63 g) の THF (165 ml) 溶液に、0.1規定水酸化ナトリウム水溶液 (165 ml) を加え、室温で1時間撹拌した。反応液に水 (200 ml) を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を加えて酸性とし、水層を酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して (E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(イソプロピル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (4.68 g) を得た。

【実施例 29】

【0329】

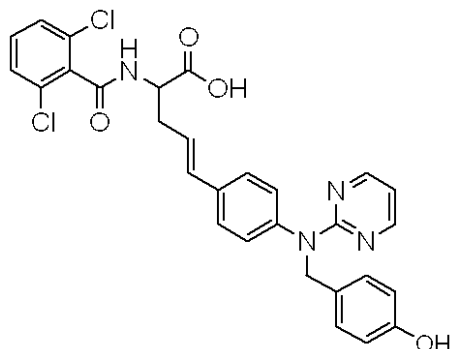
参考例 63

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-ヒドロキシベン

ジル) -ピリミジン-2-イルアミノ) フェニル] ペント-4-エン酸

【0330】

【化84】



10

【0331】

(1) 2-(2,6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 メチルエステル (45.6 mg) を、参考例 39と同様にして (4-ヨードフェニル) - (4-アセトキシベンジル) ピリミジン-2-イルアミン (67.4 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド) -5-[4-((4-アセトキシベンジル) -ピリミジン-2-イルアミノ) フェニル] ペント-4-エン酸 メチルエステル (61.7 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: 酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 3 → 3 / 1) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 5) を用いた。

20

(2) (E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド) -5-[4-((4-アセトキシベンジル) -ピリミジン-2-イルアミノ) フェニル] ペント-4-エン酸 メチルエステル (61.7 mg) の THF (3.0 ml) 溶液に 0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、エーテルで洗浄した。水層に 1 規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して (E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド) -5-[4-((4-ヒドロキシベンジル) -ピリミジン-2-イルアミノ) フェニル] ペント-4-エン酸 (43 mg) を得た。

30

【実施例 30】

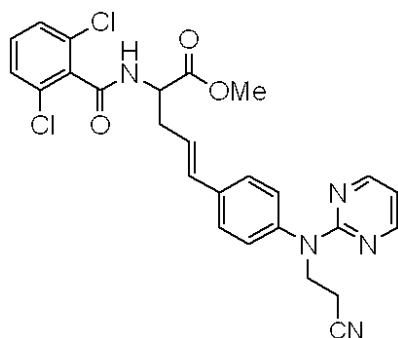
【0332】

参考例 64

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

【0333】

【化85】



40

【0334】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-エン酸 メチルエステル (73 mg) を、参考例 39と同様にして 3-(N-(4-ヨードフェニル) -N-(ピリミジン

50

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

【実施例３１】

【０３３５】

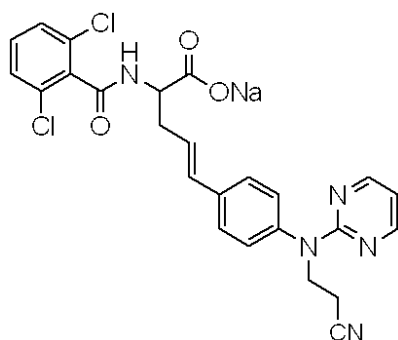
参考例６５

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

10

【０３３６】

【化８６】



20

【０３３７】

（Ｅ）－５－〔４－（（２－シアノ－エチル）－ピリミジン－２－イル－アミノ）－フェニル〕－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－ペント－４－エン酸 メチルエステル（９０ｍｇ）を、参考例４５と同様にして加水分解し、（Ｅ）－５－〔４－（（２－シアノ－エチル）－ピリミジン－２－イル－アミノ）－フェニル〕－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－ペント－４－エン酸 ナトリウム塩（６８ｍｇ）を得た。

【実施例３２】

【０３３８】

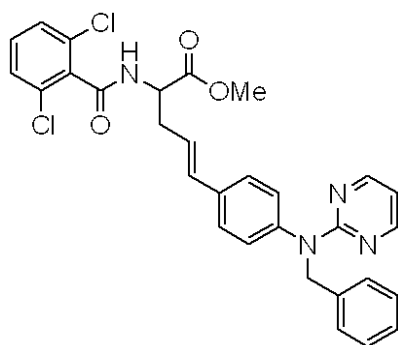
参考例６６

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

30

【０３３９】

【化８７】



40

【０３４０】

２－（２，６－ジクロロベンズアミド）ペント－４－エン酸 メチルエステル（５９．３ｍｇ）を、参考例３９と同様にしてＮ－ベンジル－Ｎ－（４－ヨードフェニル）ピリミジン－２－アミン（６７．０ｍｇ）と反応させ、（Ｅ）－５－〔４－（ベンジル－ピリミジン－２－イル－アミノ）－フェニル〕－２－（２，６－ジクロロベンズアミド）－ペント－４－エン酸 メチルエステル（５８．７ｍｇ）を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 溶出液：クロロホルム／シクロヘキサン＝２／１→クロ

50

ロホルム) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いた。

【実施例 33】

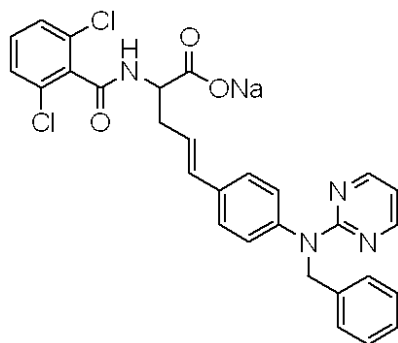
【0341】

参考例 67

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

【0342】

【化 88】



10

【0343】

(E)-5-[4-(ベンジル-ピリミジン-2-イル-アミノ)-フェニル]-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-ペント-4-エン酸 メチルエステル (58.7 mg) を、参考例 45と同様にして加水分解し、(E)-5-[4-(ベンジル-ピリミジン-2-イル-アミノ)-フェニル]-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (33.5 mg) を得た。

20

【実施例 34】

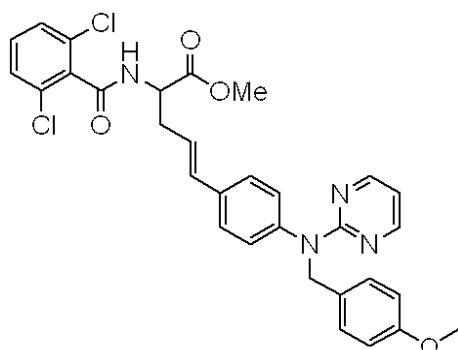
【0344】

参考例 68

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

【0345】

【化 89】



30

40

【0346】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-ペント-4-エン酸 メチルエステル (83.3 mg) を、参考例 39と同様にして N-(4-メトキシベンジル)-N-(4-ブロモフェニル)ピリミジン-2-アミン (102.4 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシベンジル)-ピリミジン-2-イル-アミノ)-フェニル]-ペント-4-エン酸 メチルエステル (102.4 mg) を得た。ただし精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 → 1/3) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/5) を用いた。

50

【実施例 35】

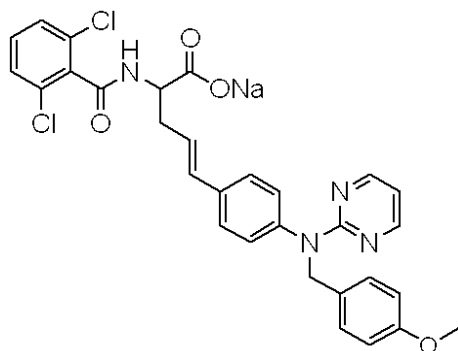
【0347】

参考例 69

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

【0348】

【化90】



10

【0349】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4-メトキシベンジル)-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (102.4 mg) を、参考例 45と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4-メトキシベンジル)-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (76.4 mg) を得た。

20

【実施例 36】

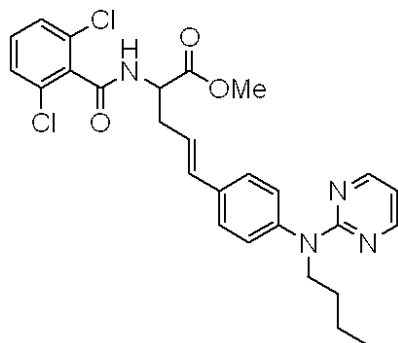
【0350】

参考例 70

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

【0351】

【化91】



30

【0352】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (90.4 mg) を、参考例 39と同様にして N-(4-ブromoフェニル)-N-ブチルピリミジン-2-アミン (92.0 mg) と反応させ、(E)-5-(4-ブチルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-ペント-4-エン酸 メチルエステル (78.8 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: クロロホルム/シクロヘキサン=2/1 → クロロホルム) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=2/1) を用いた。

40

【実施例 37】

【0353】

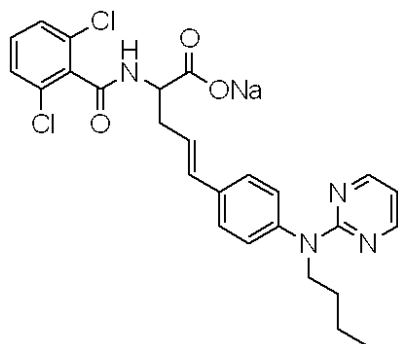
50

参考例 7 1

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

【0354】

【化92】



10

【0355】

(E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 メチルエステル (78.8 mg) を、参考例 4 5 と同様にして加水分解し、(E)－5－(4－ブチル－ピリミジン－2－イル－アミノ)－フェニル]－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－ペント－4－エン酸 ナトリウム塩 (42.0 mg) を得た。

20

【実施例 3 8】

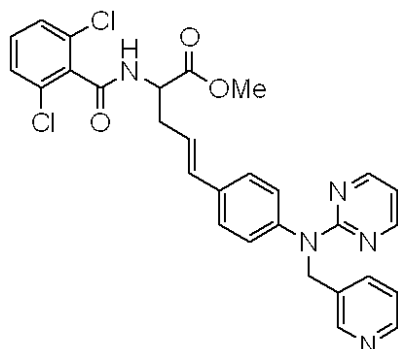
【0356】

参考例 7 2

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

【0357】

【化93】



30

【0358】

2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)ペント－4－エン酸 メチルエステル (1060.0 mg) を、参考例 3 9 と同様にして N－(4－ブromoフェニル)－N－((ピリジン－3－イル)メチル)ピリミジン－2－アミン (120.0 mg) と反応させ、(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチル－ピリミジン－2－イルアミノ)フェニル]ペント－4－エン酸 メチルエステル (147.8 mg) を得た。ただし精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：クロロホルム→クロロホルム／酢酸エチル＝1／1) および、薄層クロマトグラフィー (クロロホルム／酢酸エチル＝1／1) を用いた。

40

【実施例 3 9】

【0359】

参考例 7 3

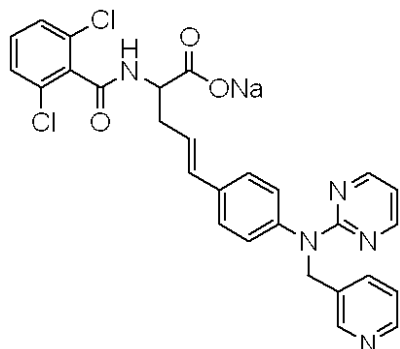
(E)－2－(2, 6－ジクロロベンズアミド)－5－[4－(ピリジン－3－イルメチ

50

ルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩

【0360】

【化94】



10

【0361】

(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-3-イルメチルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (147.8 mg) を、参考例 45と同様にして加水分解し、(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-3-イルメチルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (114.4 mg) を得た。

【実施例 40】

20

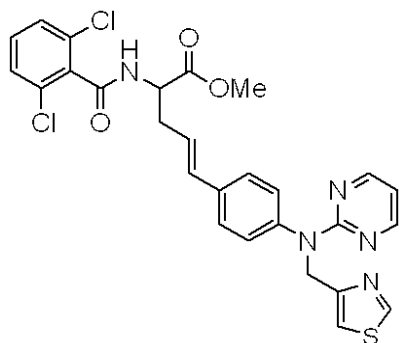
【0362】

参考例 74

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

【0363】

【化95】



30

【0364】

2-((2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (78.0 mg) を、参考例 39と同様にして N-(4-ブロモフェニル)-N-((チアゾール-4-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン (90.0 mg) と反応させ、(E)-2-((2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イル-チアゾール-4-イルメチルーアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (87.7 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: クロロホルム→クロロホルム/酢酸エチル=3/1) および、薄層クロマトグラフィー (シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2) を用いた。

40

【実施例 41】

【0365】

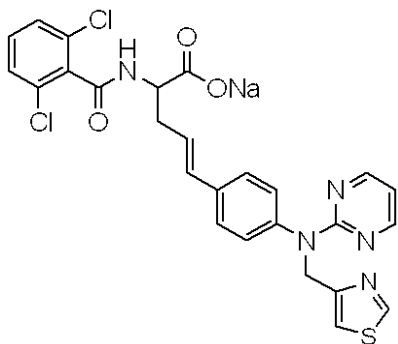
参考例 75

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

【0366】

50

【化 9 6】



10

【0 3 6 7】

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

【実施例 4 2】

【0 3 6 8】

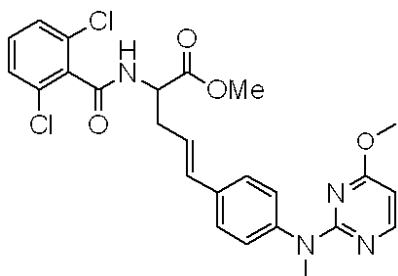
参考例 7 6

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

20

【0 3 6 9】

【化 9 7】



30

【0 3 7 0】

2-((2, 6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (43 mg) を、参考例 3 9と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン (51 mg) と反応させ、(E)-2-((2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-メチル-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (32 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル=2/1) を用いた。

【実施例 4 3】

40

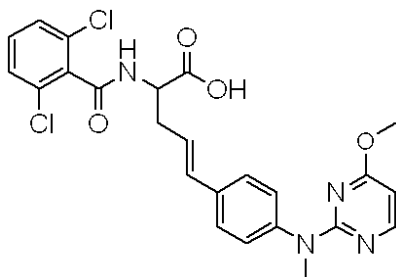
【0 3 7 1】

参考例 7 7

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

【0 3 7 2】

【化 9 8】



【0 3 7 3】

10

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-メチル-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (31 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-メチル-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (29 mg) を得た。

【実施例 4 4】

【0 3 7 4】

参考例 7 8

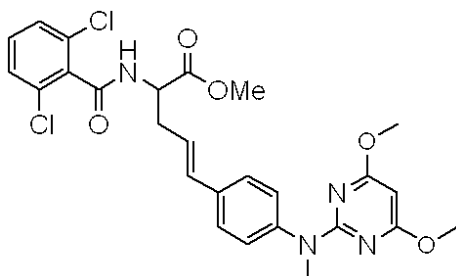
(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-メチル-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエス

20

テル

【0 3 7 5】

【化 9 9】



30

【0 3 7 6】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (80 mg) を、参考例 3 9と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-4,6-ジメトキシ-N-メチルピリミジン-2-アミン (118 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-メチル-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (92 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=2/1) を用いた。

【実施例 4 5】

40

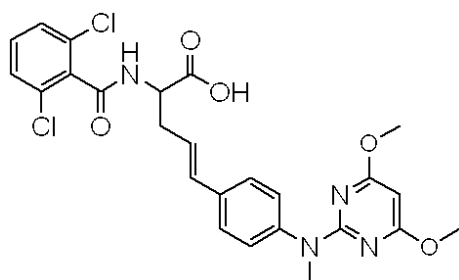
【0 3 7 7】

参考例 7 9

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

【0 3 7 8】

【化 1 0 0】



【0 3 7 9】

10

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-N-メチル-アミノ]フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (91 mg) を、参考例 40と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4,6-ジメトキシ-ピリミジン-2-イル)-N-メチル-アミノ]フェニル]ペント-4-エン酸 (76 mg) を得た。

【実施例 4 6】

【0 3 8 0】

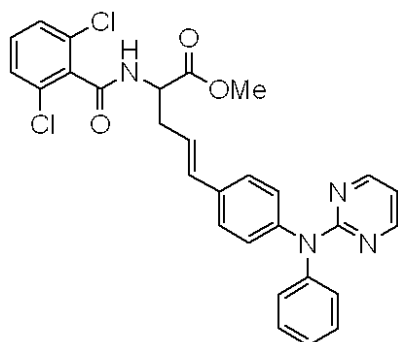
参考例 8 0

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

20

【0 3 8 1】

【化 1 0 1】



30

【0 3 8 2】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (52.4 mg) を、参考例 39と同様にしてN-(4-ブロモフェニル)-N-フェニルピリミジン-2-アミン (56.6 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(フェニル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (40.0 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: クロロホルム/シクロヘキサン=1/1→クロロホルム) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2) を用いた。

40

【実施例 4 7】

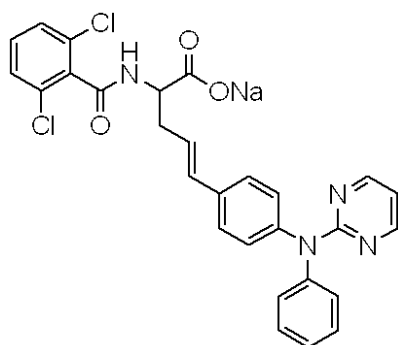
【0 3 8 3】

参考例 8 1

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

【0 3 8 4】

【化 1 0 2】



10

【0 3 8 5】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(フェニルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (40.0 mg) を、参考例 4 5と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(フェニルピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (25.3 mg) を得た。

【実施例 4 8】

【0 3 8 6】

参考例 8 2

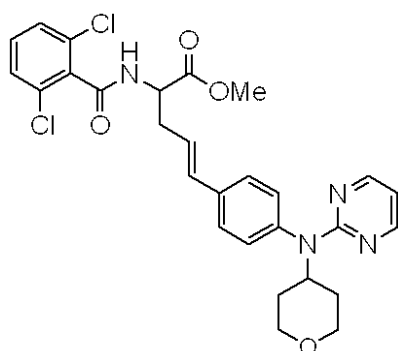
(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチル

20

エステル

【0 3 8 7】

【化 1 0 3】



30

【0 3 8 8】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (164.0 mg) を、参考例 3 9と同様にしてトリフルオロメタンスルホン酸 4-[ピリミジン-2-イル-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]フェニルエステル (220.0 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (178.5 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: クロロホルム/シクロヘキサン=1/2→クロロホルム) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: シクロヘキサン/酢酸エチル=1/1) を用いた。

40

【実施例 4 9】

【0 3 8 9】

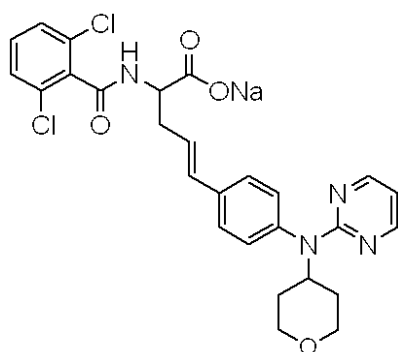
参考例 8 3

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

50

【0390】

【化104】



10

【0391】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (178.5 mg) を、参考例 45と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イル-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 ナトリウム塩 (103 mg) を得た。

【実施例 50】

20

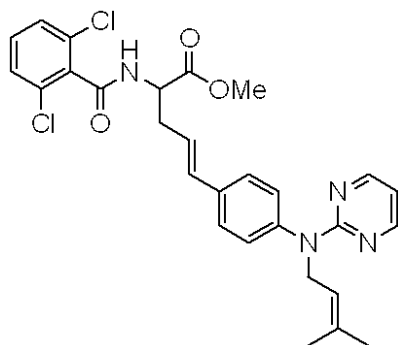
【0392】

参考例 84

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

【0393】

【化105】



30

【0394】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (145 mg) を、参考例 39と同様にして N-(4-ヨードフェニル)-N-(3-メチル-2-ブテニル)ピリミジン-2-アミン (175 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-((3-メチル-2-ブテニル)-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (133 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン/酢酸エチル=1/1) を用いた。

40

【実施例 51】

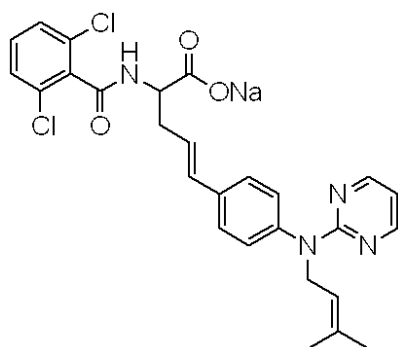
【0395】

参考例 85

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

【0396】

【化 1 0 6】



10

【0 3 9 7】

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

【実施例 5 2】

【0 3 9 8】

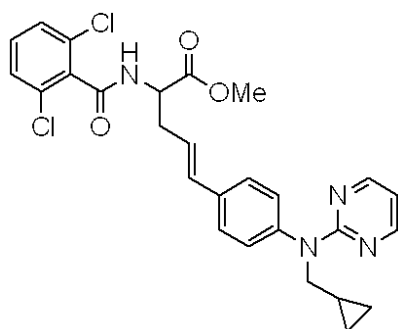
参考例 8 6

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

20

【0 3 9 9】

【化 1 0 7】



30

【0 4 0 0】

2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (139 mg) を、参考例 3 9と同様にして N - (シクロプロピルメチル) - N - (4 - ヨードフェニル) ピリミジン - 2 - アミン (162 mg) と反応させ、(E) - 5 - [4 - (シクロプロピルメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (167 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 1 / 1) を用いた。

40

【実施例 5 3】

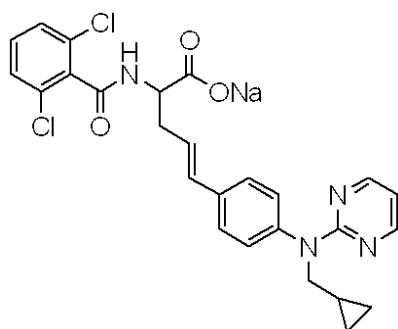
【0 4 0 1】

参考例 8 7

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

【0 4 0 2】

【化 1 0 8】



10

【0 4 0 3】

(E) - 5 - [4 - (シクロプロピルメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] - 2 - (2 , 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (1 5 3 m g) を、参考例 4 5 と同様にして加水分解し、(E) - 5 - [4 - (シクロプロピルメチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] - 2 - (2 , 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 ナトリウム塩 (1 0 1 m g) を得た。

【実施例 5 4】

【0 4 0 4】

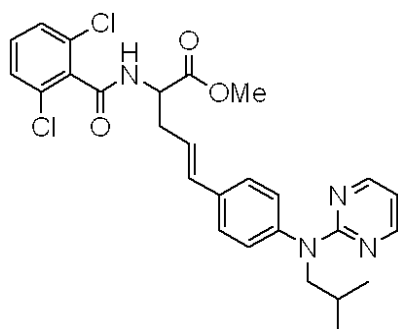
参考例 8 8

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

20

【0 4 0 5】

【化 1 0 9】



30

【0 4 0 6】

2 - (2 , 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (1 4 3 m g) を、参考例 3 9 と同様にして N - (4 - ヨードフェニル) - N - イソブチルピリミジン - 2 - アミン (1 6 7 m g) と反応させ、(E) - 2 - (2 , 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (イソブチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (1 5 9 m g) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：ヘキサン／酢酸エチル = 1 / 1) を用いた。

【実施例 5 5】

40

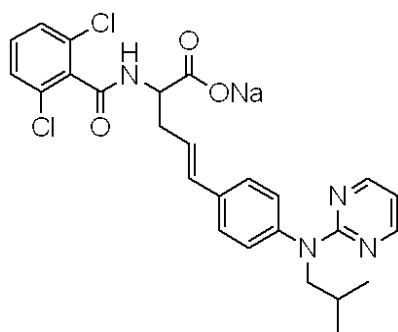
【0 4 0 7】

参考例 8 9

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

【0 4 0 8】

【化 1 1 0】



10

【0 4 0 9】

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

【実施例 5 6】

【0 4 1 0】

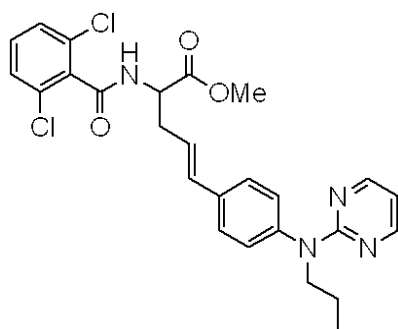
参考例 9 0

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

20

【0 4 1 1】

【化 1 1 1】



30

【0 4 1 2】

2-((2, 6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (171 mg) を、参考例 3 9と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-N-プロピルピリミジン-2-アミン (192 mg) と反応させ、(E)-2-((2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(プロピル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (209 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/クロロホルム=4/1→3/1) を用いた。

40

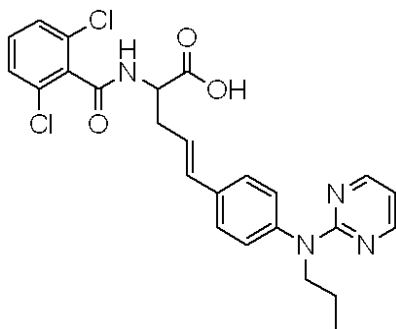
【実施例 5 7】

【0 4 1 3】

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

【0 4 1 4】

【化 1 1 2】



10

【0 4 1 5】

(E)-2-(2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(プロピル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (127 mg) を、参考例 40と同様にして加水分解し、(E)-2-(2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(プロピル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (95 mg) を得た。

【実施例 58】

【0 4 1 6】

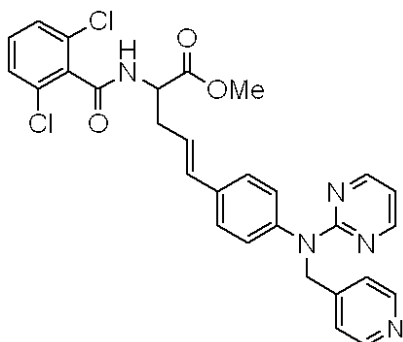
参考例 91

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

20

【0 4 1 7】

【化 1 1 3】



30

【0 4 1 8】

2-(2, 6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (72 mg) を、参考例 39と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-N-((ピリジン-4-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン (93 mg) と反応させ、(E)-2-(2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-4-イルメチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (99 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル=1/2→1/3) を用いた。

40

【実施例 59】

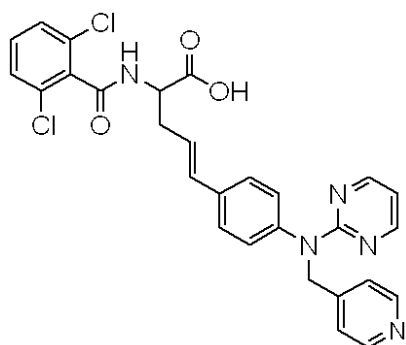
【0 4 1 9】

参考例 92

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

【0 4 2 0】

【化 1 1 4】



10

【0 4 2 1】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-4-イルメチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (99 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-4-イルメチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (48 mg) を得た。

【実施例 6 0】

【0 4 2 2】

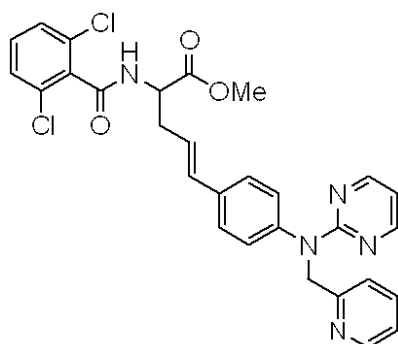
参考例 9 3

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

20

【0 4 2 3】

【化 1 1 5】



30

【0 4 2 4】

2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (124 mg) を、参考例 3 9と同様にしてN-(4-ヨードフェニル)-N-((ピリジン-2-イル)メチル)ピリミジン-2-アミン (159 mg) と反応させ、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-2-イルメチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (208 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/酢酸エチル = 1/1 → 1/2) を用いた。

40

【実施例 6 1】

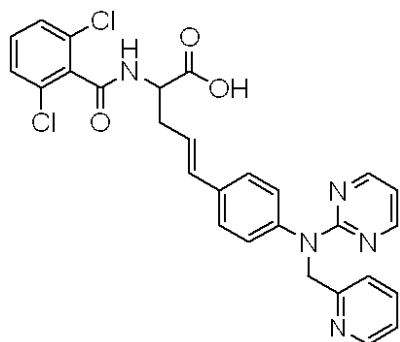
【0 4 2 5】

参考例 9 4

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

【0 4 2 6】

【化 1 1 6】



10

【0 4 2 7】

(E)-2-((2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-2-イルメチルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (208 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-2-((2, 6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリジン-2-イルメチルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (123 mg) を得た。

【実施例 6 2】

【0 4 2 8】

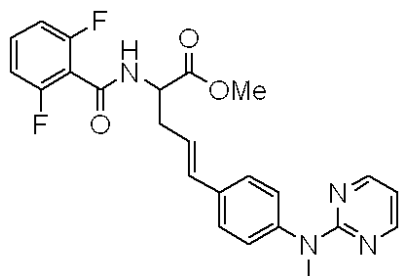
参考例 9 5

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

20

【0 4 2 9】

【化 1 1 7】



30

【0 4 3 0】

アルゴン雰囲気下、2-アミノ-5-[4-(メチルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (31.7 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.028 ml) および 2, 6-ジフルオロベンゾイルクロリド (0.015 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒：シクロヘキサン/酢酸エチル=3/2) で精製し、(E)-2-((2, 6-ジフルオロベンズアミド)-5-[4-(メチルーピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (42 mg) を得た。

40

【実施例 6 3】

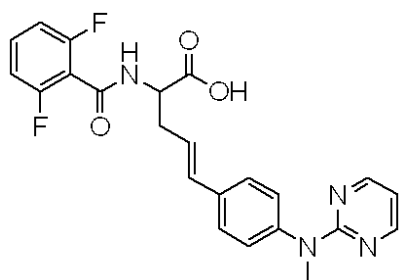
【0 4 3 1】

参考例 9 6

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

【0 4 3 2】

【化 1 1 8】



【0 4 3 3】

10

(E)-2-((2,6-ジフルオロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (42 mg) を、参考例 40と同様にして加水分解し、(E)-2-((2,6-ジフルオロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (29 mg) を得た。

【実施例 6 4】

【0 4 3 4】

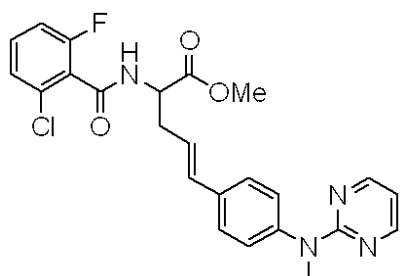
参考例 9 7

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

20

【0 4 3 5】

【化 1 1 9】



30

【0 4 3 6】

アルゴン雰囲気下、2-アミノ-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (51 mg) および、2-クロロ-6-フルオロ安息香酸のジクロロメタン (1.5 ml) 溶液に、EDC 塩酸塩 (39 mg) および HOBt (3 mg) を加え、室温で 28 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 1/2) で精製し、(E)-2-((2-クロロ-6-フルオロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (39 mg) を得た。

40

【実施例 6 5】

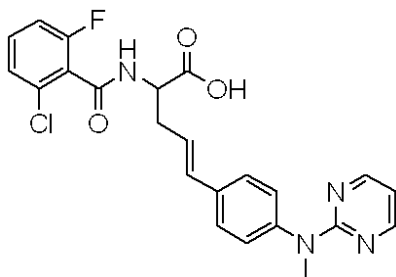
【0 4 3 7】

参考例 9 8

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

【0 4 3 8】

【化 1 2 0】



【0 4 3 9】

10

(E)-2-((2-クロロ-6-フルオロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (39 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-2-((2-クロロ-6-フルオロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (34 mg) を得た。

【実施例 6 6】

【0 4 4 0】

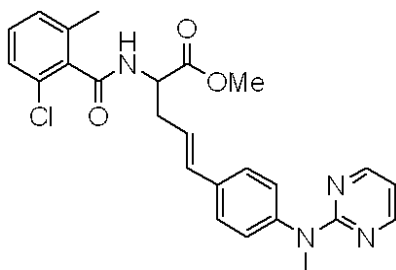
参考例 9 9

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

20

【0 4 4 1】

【化 1 2 1】



30

【0 4 4 2】

アルゴン雰囲気下、2-クロロ-6-メチル安息香酸 (29 mg) のジクロロメタン溶液 (1.0 ml) に二塩化オギザリル (0.022 ml) および DMF (0.002 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (1.0 ml) に溶解した。2-アミノ-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (50 mg) および、トリエチルアミン (0.05 ml) を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製し、(E)-2-((2-クロロ-6-メチルベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (63 mg) を得た。

40

【実施例 6 7】

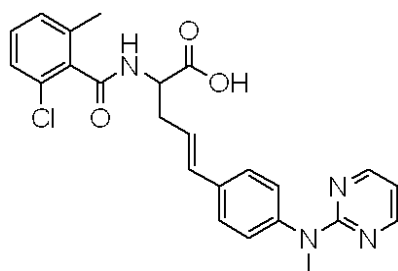
【0 4 4 3】

参考例 1 0 0

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

【0 4 4 4】

【化 1 2 2】



【0 4 4 5】

10

(E)-2-(2-クロロ-6-メチルベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (63 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-2-(2-クロロ-6-メチルベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (57 mg) を得た。

【実施例 6 8】

【0 4 4 6】

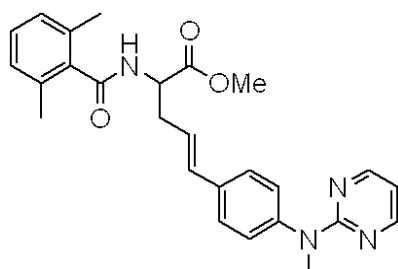
参考例 1 0 1

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

20

【0 4 4 7】

【化 1 2 3】



30

【0 4 4 8】

アルゴン雰囲気下、2, 6-ジメチル安息香酸 (24 mg) のジクロロメタン溶液 (1.0 ml) に二塩化オギザリル (0.025 ml) および DMF (0.002 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (1.0 ml) に溶解した。この溶液に、2-アミノ-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (50 mg) および、トリエチルアミン (0.05 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒：ヘキサン/酢酸エチル = 3/2) で精製し、(E)-2-(2, 6-ジメチルベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (62 mg) を得た。

40

【実施例 6 9】

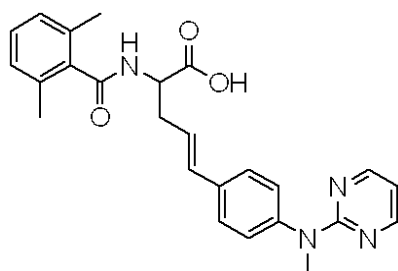
【0 4 4 9】

参考例 1 0 2

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

【0 4 5 0】

【化 1 2 4】



【0 4 5 1】

10

(E)-2-(2,6-ジメチルベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (62 mg) を、参考例 40と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジメチルベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (47 mg) を得た。

【実施例 70】

【0 4 5 2】

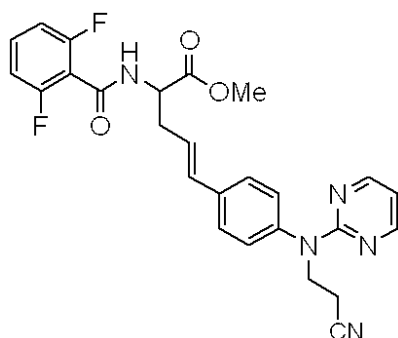
参考例 103

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

20

【0 4 5 3】

【化 1 2 5】



30

【0 4 5 4】

2-(2,6-ジフルオロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (17 mg) を、参考例 39と同様にして3-(N-(4-ヨードフェニル)-N-(ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパンニトリル (24 mg) と反応させ、(E)-5-[4-(2-シアノエチル)-ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]-2-(2,6-ジフルオロベンズアミド)-ペント-4-エン酸 メチルエステル (18 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いた。

40

【実施例 71】

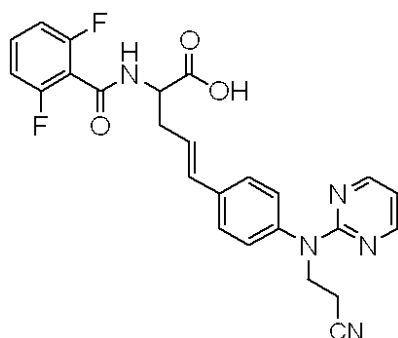
【0 4 5 5】

参考例 104

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

【0 4 5 6】

【化 1 2 6】



10

【0 4 5 7】

(E)-5-[4-((2-cyanoethyl)pyrimidin-2-yl)phenyl]-2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoic acid methyl ester (18 mg) を、参考例 4 0と同様にして加水分解し、(E)-5-[4-((2-cyanoethyl)pyrimidin-2-yl)phenyl]-2-(2,6-difluorobenzamido)pent-4-enoic acid (10 mg) を得た。

【実施例 7 2】

【0 4 5 8】

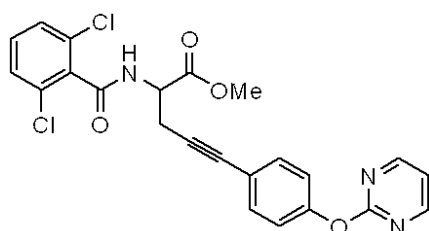
参考例 1 0 5

2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(pyrimidin-2-yl)oxyphenyl]pent-4-enoic acid methyl ester

20

【0 4 5 9】

【化 1 2 7】



30

【0 4 6 0】

アルゴン雰囲気下、2-(2,6-dichlorobenzamido)pent-4-enoic acid methyl ester (74 mg)、2-(4-iodophenoxy)pyrimidine (81 mg) の THF/ジイソプロピルアミン (3/1) 混合溶液 (5 ml) に、ヨウ化銅 (2.8 mg) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5.2 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加えた。不溶物を濾過し、濾液を水および飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン/クロロホルム = 2/1 → シクロヘキサン/クロロホルム = 1/3) により精製し、2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(pyrimidin-2-yl)oxyphenyl]pent-4-enoic acid methyl ester (100 mg) を得た。

40

【実施例 7 3】

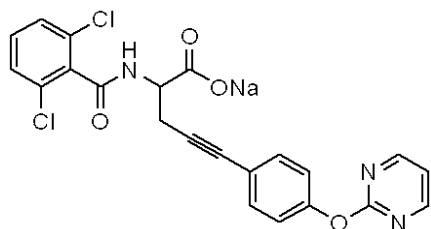
【0 4 6 1】

参考例 1 0 6

2-(2,6-dichlorobenzamido)-5-[4-(pyrimidin-2-yl)oxyphenyl]pent-4-enoic acid sodium salt

【0 4 6 2】

【化 1 2 8】



【0 4 6 3】

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

10

【実施例 7 4】

【0 4 6 4】

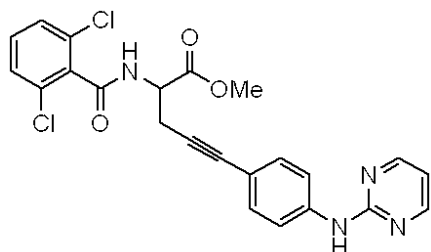
参考例 1 0 7

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

【0 4 6 5】

【化 1 2 9】

20



【0 4 6 6】

2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) ペント-4-イン酸 メチルエステル (50.0 mg) を、参考例 1 0 5と同様にしてN- (4-ヨードフェニル) ピリミジン-2-アミン (49.5 mg) と反応させ、(E)-2- (2, 6-ジクロロベンズアミド) -5- [4- (ピリミジン-2-イルアミノ) フェニル] ペント-4-イン酸 メチルエステル (80.0 mg) を得た。ただし、精製には、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: クロロホルム/シクロヘキサン=3/1 → クロロホルム/酢酸エチル=5/1) および、薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 展開溶媒: クロロホルム/酢酸エチル=3/1) を用いた。

30

【実施例 7 5】

【0 4 6 7】

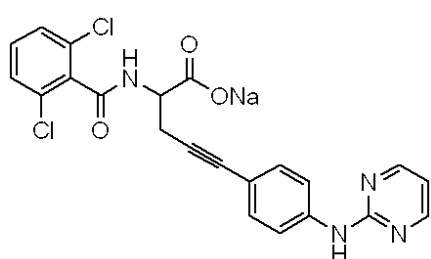
参考例 1 0 8

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

40

【0 4 6 8】

【化 1 3 0】



50

【0469】

(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-イン酸 メチルエステル(80.0mg)を、参考例45と同様にして加水分解し、(E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-イン酸 ナトリウム塩(62.3mg)を得た。

【実施例76】

【0470】

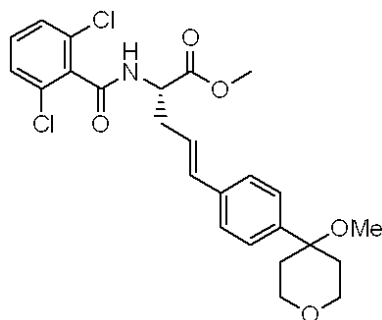
参考例109

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

10

【0471】

【化131】



20

【0472】

アルゴン雰囲気下、(S)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル(7.60g)、テトラヒドロ-4-(4-ヨードフェニル)-4-メトキシ-2H-ピラン(8.00g)および炭酸カリウム(5.21g)のDMF(90ml)懸濁液に、パラジウムアセテート(295mg)およびトリス(2-メチルフェニル)ホスフィン(384mg)を加え、80℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/クロロホルム=2/1→1/4)で精製した。得られた粗精製物を、さらにカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し、(S,E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(4-メトキシテトラヒドロピラン-4-イル)-フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル(9.80g)を得た。

30

【実施例77】

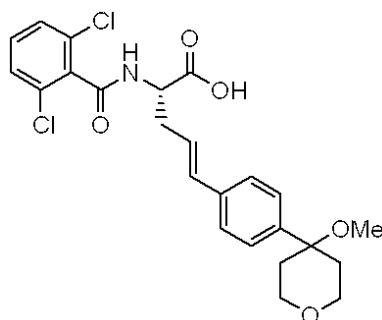
【0473】

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

40

【0474】

【化132】



50

【0475】

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

10

【実施例78】

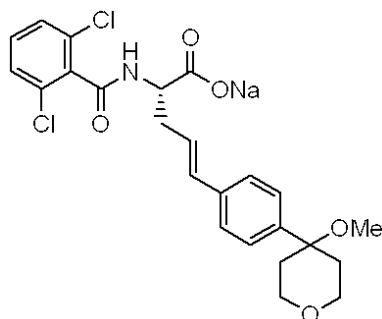
【0476】

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

【0477】

【化133】

20



【0478】

30

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

【実施例79】

【0479】

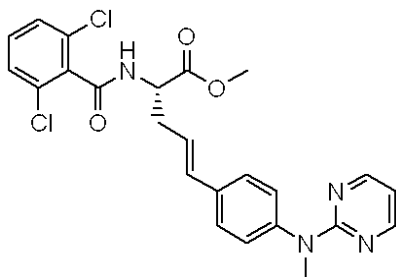
参考例110

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

40

【0480】

【化 1 3 4】



【0 4 8 1】

アルゴン雰囲気下、(S)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)ペント-4-エン酸 メチルエステル (1.20 g)、N-(4-ヨードフェニル)-N-メチルピリミジン-2-アミン (1.24 g) および炭酸カリウム (824 mg) の DMF (20 ml) 懸濁液に、パラジウムアセテート (93.2 mg) およびトリス (2-メチルフェニル) ホスフィン (121.2 mg) を加え、80℃で3時間撹拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液：シクロヘキサン/クロロホルム=1/1→クロロホルム) により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー (シリカゲル

溶出液：シクロヘキサン/酢酸エチル=4/1→2/1) により精製し、(S, E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (1.28 g) を得た。

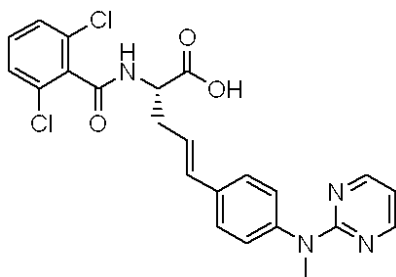
【実施例 8 0】

【0 4 8 2】

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

【0 4 8 3】

【化 1 3 5】



【0 4 8 4】

(S, E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 メチルエステル (1.28 g) の THF (45 ml) 溶液を0℃に冷却した。この溶液に0.1規定水酸化リチウム水溶液 (40 ml) を加え、0℃で40分間撹拌した。反応液に水 (50 ml) を加え、エーテルで洗浄した。水層に1規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して (S, E)-2-(2,6-ジクロロベンズアミド)-5-[4-(メチル-ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル]ペント-4-エン酸 (1.01 g) を得た。

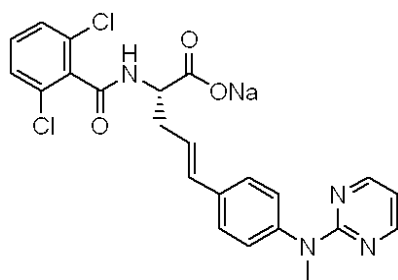
【実施例 8 1】

【0 4 8 5】

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

【0486】

【化136】



10

【0487】

(S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 (10.60 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (22.5 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌した。この反応液を濃縮、乾燥して、(S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (メチル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 ナトリウム塩 (11.08 g) を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 3385, 1584, 1552, 1486, 1431, 1397, 1315, 1195, 1112, 968, 799.

【実施例 82】

20

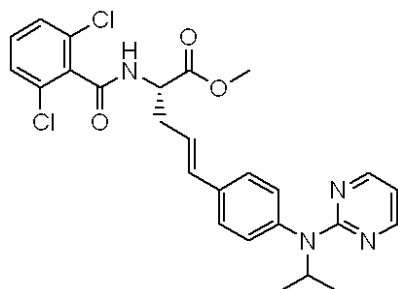
【0488】

参考例 111

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

【0489】

【化137】



30

【0490】

アルゴン雰囲気下、(S) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (514.4 mg)、N - (4 - ヨードフェニル) - N - イソプロピルピリミジン - 2 - アミン (577.4 mg) および炭酸カリウム (352.9 mg) の DMF (6 ml) 懸濁液に、パラジウムアセテート (19.9 mg) およびトリス (2 - メチルフェニル) ホスフィン (25.9 mg) を加え、80 °C で 7 時間攪拌した。室温に冷却後、反応液に酢酸エチルを加え、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン / クロロホルム = 2 / 1 → 1 / 1 → 1 / 3) により精製した。得られた粗精製物を、再度カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 溶出液: シクロヘキサン / 酢酸エチル = 6 / 1 → 4 / 1 → 2 / 1) により精製し、(S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (イソプロピル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (553.6 mg) を得た。

40

【実施例 83】

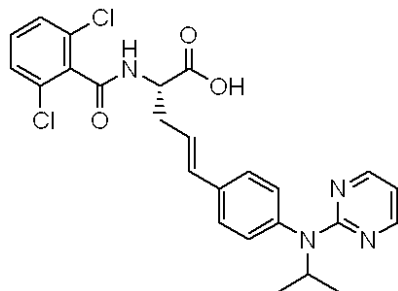
【0491】

50

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

【0492】

【化138】



10

【0493】

(S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (イソプロピル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 メチルエステル (526.2 g) の THF (15 ml) 溶液を 0℃ に冷却した。この溶液に 0.1 規定水酸化リチウム水溶液 (15.4 ml) を加え、0℃ で 40 分間攪拌した。反応液に水 (20 ml) を加え、エーテルで洗浄した。水層に 1 規定塩酸を少量ずつ加えて酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、濾液を濃縮、乾燥して (S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (イソプロピル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 (420.7 mg) を得た。

20

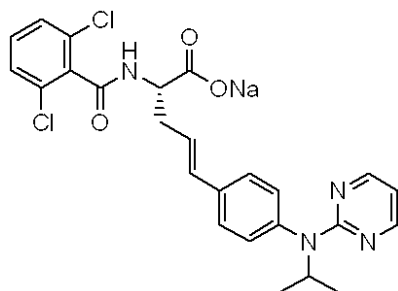
【実施例 84】

【0494】

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

【0495】

【化139】



30

【0496】

(S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (イソプロピル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 (390.4 mg) のメタノール (15 ml) 懸濁液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.782 ml) を加え、室温で 5 分間攪拌した。この反応液を濃縮、乾燥して、(S, E) - 2 - (2, 6 - ジクロロベンズアミド) - 5 - [4 - (イソプロピル - ピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル] ペント - 4 - エン酸 ナトリウム塩 (388.8 mg) を得た。IR (KBr) cm^{-1} : 3386, 2974, 1585, 1549, 1509, 1455, 1292, 1122, 968, 798, 780.

40

【0497】

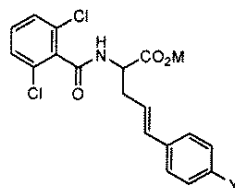
参考例 39 から参考例 111 及び実施例 4、22、24、28、57、77、78、80、81、83、84 の化合物について、スペクトルデータを表 8 ~ 16 に示す。なお、表 8 ~ 16 中、実施例番号 1 ~ 3 は、それぞれ参考例 39 ~ 41 を意味し、実施例番号 5 ~ 21 は、それぞれ参考例 42 ~ 58 を意味し、実施例番号 23 は参考例 59 を意味し、

50

実施例番号 25～27 はそれぞれ参考例 60～62 を意味し、実施例番号 29～56 は、それぞれ参考例 63～90 を意味し、実施例番号 58～76 は、それぞれ参考例 91～109 を意味し、実施例番号 79 及び 82 は、それぞれ参考例 110 及び 111 を意味する。

【0498】

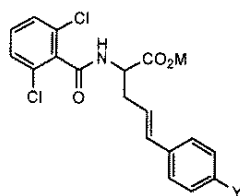
【表 8】



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

【0499】

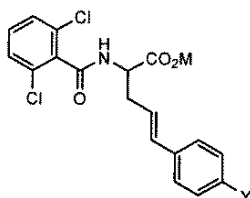
【表 9】



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

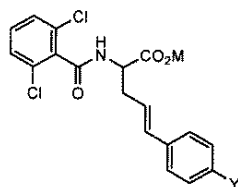
【0500】

【表 10】



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

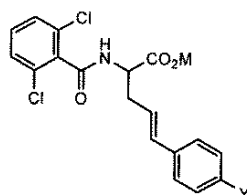
【表 1 1】



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

【0502】

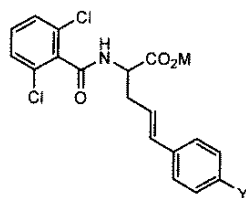
【表 1 2】



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

【0 5 0 3】

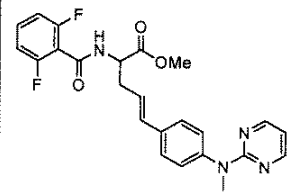
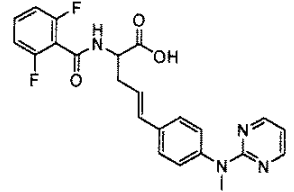
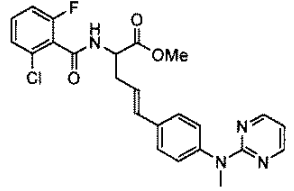
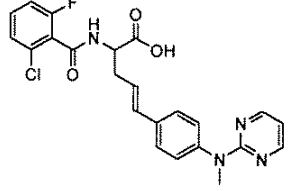
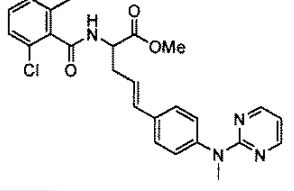
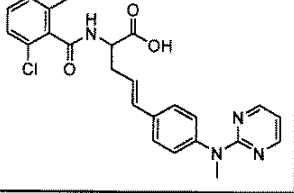
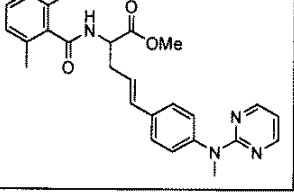
【表 13】



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

【0504】

【表 1 4】

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

【 0 5 0 5 】

【表 15】

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

【0506】

【表 16】

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

【実施例 85】

【0507】

ラット薬物動態学的評価

化合物はPBS水溶液もしくは10%PEGを含有するPBS水溶液として溶解し、投与液の濃度は0.5mg/mLとした。雄性SD系ラット（7～9週齢）に、この化合物を経口および静脈内投与した。投与後8時間まで尾静脈より経時採血し、得られた血液を遠心分離し血漿を採取した。固相抽出法により前処理し、化合物濃度をLC/MS/MS（ESIネガティブモード）により分析した。

【0508】

得られた薬物動態学パラメータを表17に要約する。なお、比較対照化合物として、W

10

20

30

40

50

〇 9 9 / 2 6 9 2 3 パンフレットに記載の 2 - [4 - ((3 , 5 - ジクロロベンゼンスルホニルアミノ) メチル) ベンゾイルアミノ] - 5 - (4 - (メチルピリミジン - 2 - イルアミノ) フェニル) ペント - 4 - エン酸 (XXI) を用いた。

【 0 5 0 9 】

【表 1 7 】

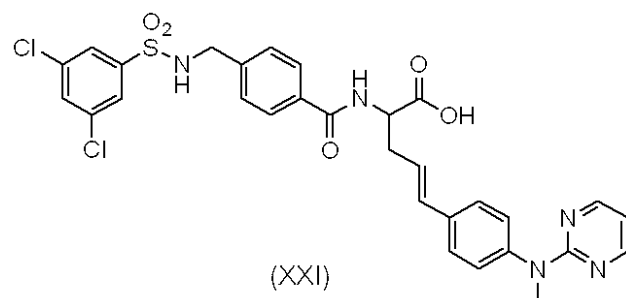
実施例番号	BA (%)	CL _{tot} (ml/hr/kg)
4	55.0	607
6	68.5	1185
2 2	61.7	306
2 4	42.3	756
2 8	80.6	895
7 0	63.4	532
7 7	20.0	962
7 8	26.1	996
8 0	47.6	906
8 1	50.9	966
8 3	40.0	1087
8 4	58.5	1178
比較化合物	1.7	1284

【 0 5 1 0 】

【表 1 7 に記載される B A は、バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）を表し、C L_{tot} は、トータルクリアランスを表す】

【 0 5 1 1 】

【化 1 4 0 】



【 0 5 1 2 】

表 1 7 から明らかな通り、本願になる多発性硬化症の治療又は予防剤は、比較化合物に対して優れた生体内利用率と低いトータルクリアランス値を示した。したがって、経口投与で優れた効果を示し、また、生体内での安定性に優れるため、効果が持続する。

【実施例 8 6 】

【 0 5 1 3 】

白血球機能の抑制効果の測定

ヒト急性 T 細胞リンパ腫由来細胞株である Jurkat 細胞を BCECF-AM と 3 7 ° C 2 0 分間反応させて蛍光標識した。蛍光標識した Jurkat 細胞をリガンド発現細胞もしくはリガンド固相化プレートと 3 7 ° C 、 3 0 分間反応させた。洗浄により非接着細胞を除去したのち、1 % N P 4 0 を加えて接着細胞を融解し、サイトフロー 2300 (Millipore) により蛍光強度を測定した。得られた蛍光強度から、接着細胞数を算出した。被験化合物は、接着反応開始前に Jurkat 細胞と反応させた。表 1 8 に各化合物の IC₅₀ 値（すなわち、接着細胞数を 5 0 % 抑制する濃度）を示した。

【 0 5 1 4 】

【表 18】

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

10

20

30

【0515】

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

40

【実施例87】

【0516】

白血球からの炎症メディエーターの産生抑制効果の測定

ヒト末梢血と3%デキストラン生理食塩水を混和して30分間静置したのち、上層を採取した。この上層をHistopaque1077 (SIGMA) に重層し、1400rpm、30分間遠心分離した。上清を吸引除去し、沈査に緩衝液を加えて好中球懸濁液を調製した(4×10⁵個/mL)。この好中球懸濁液に、Ionomycinを加えて37℃で30分間インキュベーションし、産生されたLeukotriene B4量をEIA法 (Amersham, Biotrak EIA system) により定量した。被験化合物は、Ionomycin添加前に好中球懸濁液に加えた。表19に各化合

50

物の IC_{50} 値（すなわち、Leukotriene B₄の産生量を50%抑制する濃度）を示した。

【0517】

【表19】

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

10

【0518】

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

【実施例88】

【0519】

マウス実験の脳脊髄炎モデルに対する化合物の抑制効果

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

20

【0520】

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

30

【0521】

PLP139-151の接種により、マウスの神経症状スコアは1.0～2.1まで上昇した。これに対し、被験化合物は、経口投与により、神経症状スコア値の上昇を著しく抑制した。各化合物による神経症状の抑制率は、実施例77記載の化合物が40%、実施例78記載の化合物が60%、実施例80記載の化合物が60%、実施例81記載の化合物が68%、実施例83記載の化合物が70%、実施例84記載の化合物が67%であった。

【0522】

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

【産業上の利用可能性】

40

【0523】

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

フロントページの続き

(72)発明者 目黒 裕之

神奈川県鎌倉市手広6丁目10番1号 東レ株式会社 基礎研究所内

審査官 安藤 公祐

(56)参考文献 特表2003-516396 (JP, A)

国際公開第02/016329 (WO, A1)

国際公開第03/053926 (WO, A1)

国際公開第2006/068213 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/335

A61K 31/351

A61K 31/505

A61K 31/506

A61P 25/00

C07D 239/34

C07D 239/42

C07D 239/47

C07D 239/52

C07D 239/60

C07D 309/06

C07D 309/10

C07D 313/04

C07D 401/12

C07D 405/12

C07D 417/12

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

PubMed