(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 10 月 31 日(31.10.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/161904 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 239/54 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *C07D 473/04* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/062121

(22) 国際出願日: 2013 年 4 月 24 日(24.04.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-098562 2012 年 4 月 24 日(24.04.2012) JP
特願 2013-054270 2013 年 3 月 15 日(15.03.2013) JP

(71) 出願人: 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋１丁目１５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 上野　洋和(UENO Hirokazu); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 山元　崇(YAMAMOTO Takashi); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 高下　隆太(TAKASHITA Ryuta); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 横山　諒平(YOKOYAMA Ryohei); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 杉浦　俊彦(SUGIURA Toshihiko); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 影山　俊輔(KAGEYAMA Shunsuke); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 安藤　綾俊(ANDO Ayatoshi); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 江田　浩幸(EDA Hiroyuki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). エヴィリヤンティ　アグン(EVIRYANTI Agung); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 宮澤　朋子(MIYAZAWA Tomoko); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 桐原　彩(KIRIHARA Aya); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 田名部　逸也(TANABE Itsuya); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 中村　太朗(NAKAMURA Tarou); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 野口　美里(NOGUCHI Misato); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 周藤　愛実(SHUTO Manami); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 杉木　正之(SUGIKI Masayuki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP). 土肥　瑞季(DOHI Mizuki); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町１－１　味の素製薬株式会社内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 辻居　幸一, 外(TSUJII Koichi et al.); 〒1008355 東京都千代田区丸の内３丁目３番１号　新東京ビル　中村合同特許法律事務所 Tokyo (JP).

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

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

WO 2013/161904 A1

(54) **Title**: SULFONAMIDE DERIVATIVE AND MEDICINAL USE THEREOF

(54) 発明の名称 : スルホンアミド誘導体及びその医薬用途

(57) **Abstract**: Provided is a sulfonamide derivative of a specific chemical structure that has terminal sulfonamide groups having, as substituents, phenyl groups or heterocyclic groups with heteroatoms as constituent elements, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. These compounds are novel compounds having excellent α4-integrin-inhibiting activity.

(57) 要約:　ヘテロ原子を構成元素とするヘテロ環基又はフェニル基を置換基として有するスルホンアミド基を端部に有する特定の化学構造のスルホンアミド誘導体又はその医薬的に許容しうる塩を提供する。これらの化合物は、優れたα４インテグリン阻害作用を有する新規化合物である。

明　細　書

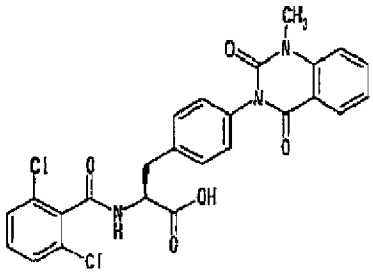
発明の名称 ： スルホンアミド誘導体及びその医薬用途

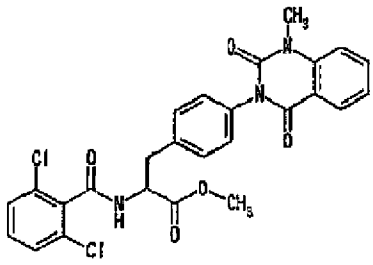
技術分野

[0001] 本発明は、スルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩並びにこれらの化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関する。特に、α４インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬として有用な化合物に関する。

背景技術

[0002] α４インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療薬または予防薬として有用なα４インテグリン阻害作用を有する、経口投与可能な化合物は既に知られている。例えば、特許文献１には、一般式（１）で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が開示されており、その代表的な化合物は以下の化学構造を有するものである。

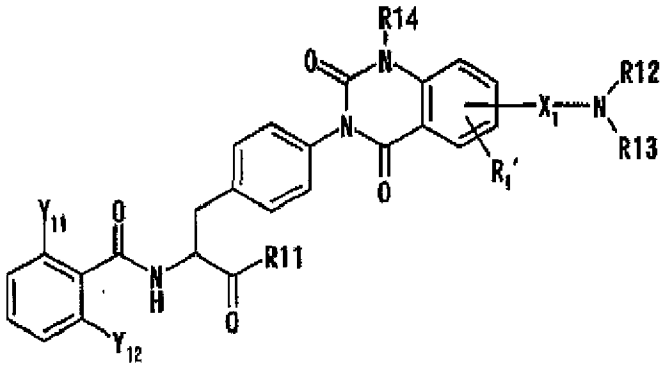




[0003] そして、特許文献１には、ＶＣＡＭ阻害活性（ＶＣＡＭ－１／α４β１結合アッセイ）及び（ＶＣＡＭ－１／α４β７結合アッセイ）の結果が示されている。

さらに、特許文献２にも、Ｒ１２（Ｒ１３）Ｎ－Ｘ１－基を末端に有する

下記一般式（１）で示されるフェニルアラニン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩が開示されている。



(1)

この化合物は、特許文献１の実施例１の化合物に比べて、血清存在下でのＶＣＡＭ－１／α４β１インテグリン阻害活性が高いことが示されている。又、特許文献３にも、α４インテグリン阻害作用を有する化合物が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：ＷＯ０２／１６３２９Ａ１号公報

特許文献2：ＷＯ０５／０６１４６６Ａ１号公報

特許文献3：ＷＯ０３／０７０７０９Ａ１号公報

発明の概要

[0005] 本発明は、これまでに知れていない化学構造式を有し、優れたα４インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

特に、本発明は、α４β１に対しては効果が低く、α４β７に対しては効果が高いという選択性が高いα４インテグリン阻害作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、経口投与可能な優れたα４インテグリン阻害作用を有する化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記新規化合物と医薬的に許容しうる担体を含有する医薬

組成物を提供することを目的とする。

本発明は、又、上記新規化合物を含有する医薬を提供することを目的とする。

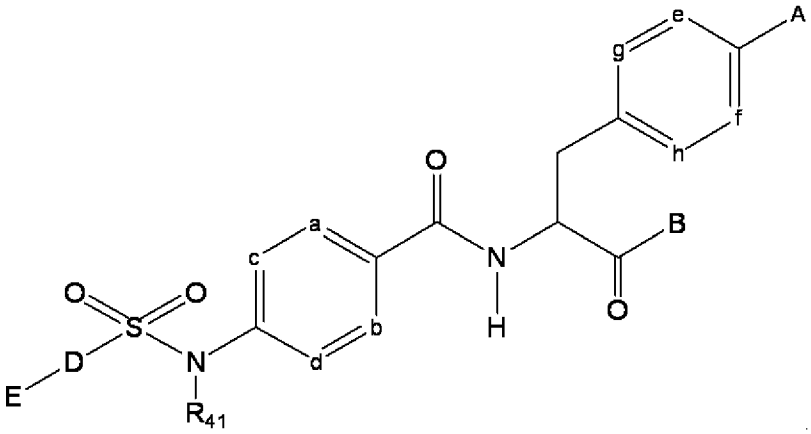
本発明は、又、α４β７インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

本発明は、又、α４インテグリン阻害剤を提供することを目的とする。

[0006] 本発明は、ヘテロ原子を構成元素とするヘテロ環基又はフェニル基を置換基として有するスルホンアミド基を端部に有する特定の化学構造のスルホンアミド誘導体又はその医薬的に許容しうる塩が優れたα４インテグリン阻害活性を有し、これらの化合物を用いると上記課題を解決できるとの知見に基づいてなされたものである。

すなわち、本発明は、以下の［１］～［１７］の態様を含む。

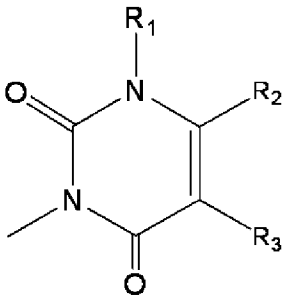
［１］下記一般式（１）で示されるスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



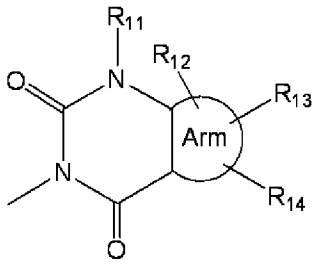
（１）

（式中、

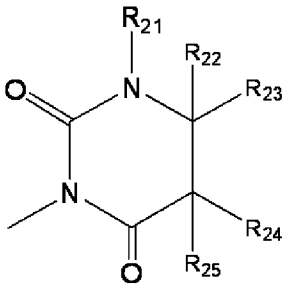
Ａは、下記一般式（２－１）、（２－２）又は（２－３）で表される基を表し、



（２－１）



（２－２）



（２－３）

[0007]（式中、

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

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

Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基

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

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、）

Ｂは、アリール基、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基又は複素環基で置換されていても良い低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアミノ基のいずれかを表し、

[0008] Ｒ４１は、水素原子、低級アルキル基を表し、

ａ、ｂ、ｃ、ｄは、それぞれ独立して、Ｃ－Ｒ３１、Ｃ－Ｒ３２、Ｃ－Ｒ３３又はＣ－Ｒ３４を表すが、ａ、ｂ、ｃ、ｄのうち１または２つは窒素原子を表してもよい、

Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかを表すが、Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４のいずれかひとつはハロゲン原子又は低級アルキル基である、

ｅ、ｆ、ｇ、ｈは、それぞれ独立して、Ｃ－Ｒ３５、Ｃ－Ｒ３６、Ｃ－Ｒ３７又はＣ－Ｒ３８を表すが、ｅ、ｆ、ｇ、ｈのうち１または２つは窒素原

子を表してもよい、

Ｒ３５、Ｒ３６、Ｒ３７、Ｒ３８は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかである、

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

[0009] Ｅは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、４～６員の環状アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよい５員又は６員の複素環基、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリール基、複素環基、複素環低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基およびスルファモイル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアミノカルボニル基、水素原子、ハロゲ

ン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ジヒドロキシボリル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基、若しくは低級アルキルアミノアルキレン基を表すが、低級アルキルカルボニル基と低級アルキルオキシカルボニル基は、Ｄのフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい。）

[0010] ［２］Ｅが、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよい５員又は６員の複素環基、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリール基、複素環基、低級アルキルスルホニル基およびスルファモイル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアミノカルボニル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アル

コキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ジヒドロキシボリル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基、若しくは低級アルキルアミノアルキレン基を表す［１］のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[0011] ［３］Ｄが、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基である［１］のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

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

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

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

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

[0012] ［８］Ｅが、低級アルキル基、複素環基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基又は低級アルキルアミノアルキレン基で

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

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

［１０］Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ２１が、低級アルキル基である［１］～［９］のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

［１１］Ａｒｍが、フェニル基、ピリジル基、及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる［１］～［１０］のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

［１２］Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４のうち、１つがハロゲン原子で残りが水素原子であるか、又は２つがハロゲン原子で残りが水素原子である［１］～［１１］のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[0013] ［１３］Ａが、一般式（２－１）又は（２－２）で表される基であり、Ａｒｍが、ピリジル基又はイミダゾリル基であり、Ｒ１及びＲ１１が、低級アルキル基であり、

Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４のうち、２つがハロゲン原子で残りが水素原子であり、

ｇが、炭素又は窒素原子であり、

ｅが、炭素又は窒素原子であり、

Ｄが、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を有してもよいフェニル基、フリル基、若しくはハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を有してもよいピリジル基であり、

Ｅが、低級アルキル基または４～６員の環状アミノ基を有してもよいピリジル基、ピリミジル基、トリアゾリル基又はピローリル基であるか、若しくは低級アルキル又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基である［１］のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容し

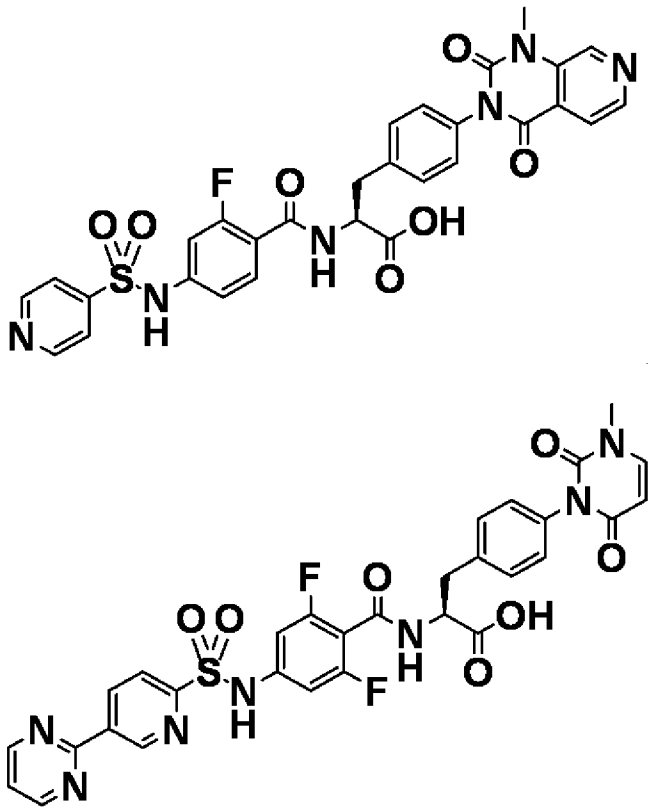
うる塩。

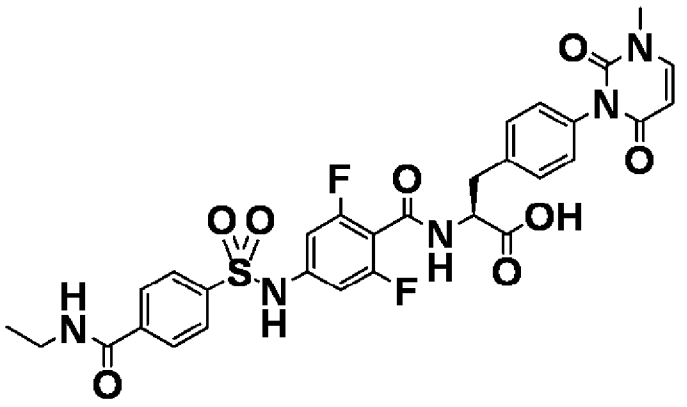
［１４］　［１］～［１３］のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

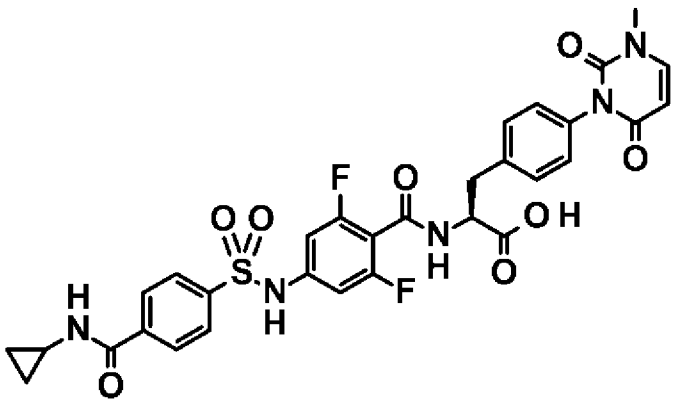
［１５］　［１］～［１３］のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするα４β７インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

［１６］　［１］～［１３］のいずれかのスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするα４β７インテグリン阻害剤。

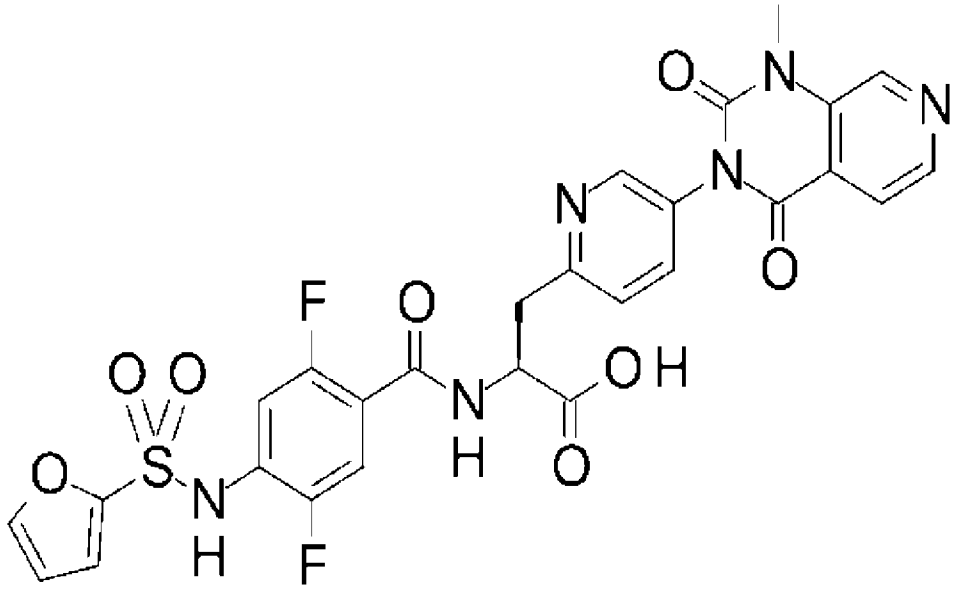
[0014] ［１７］　下記式で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

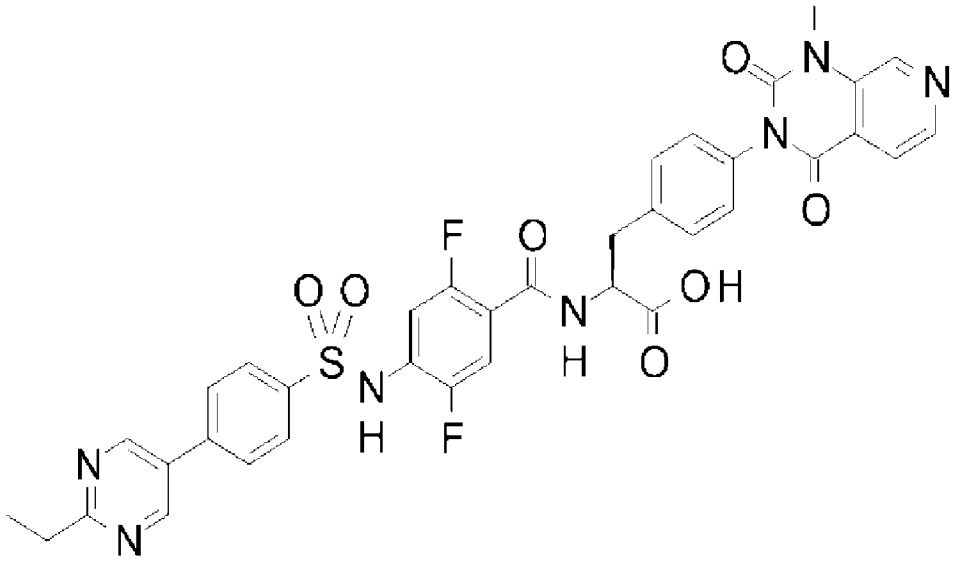


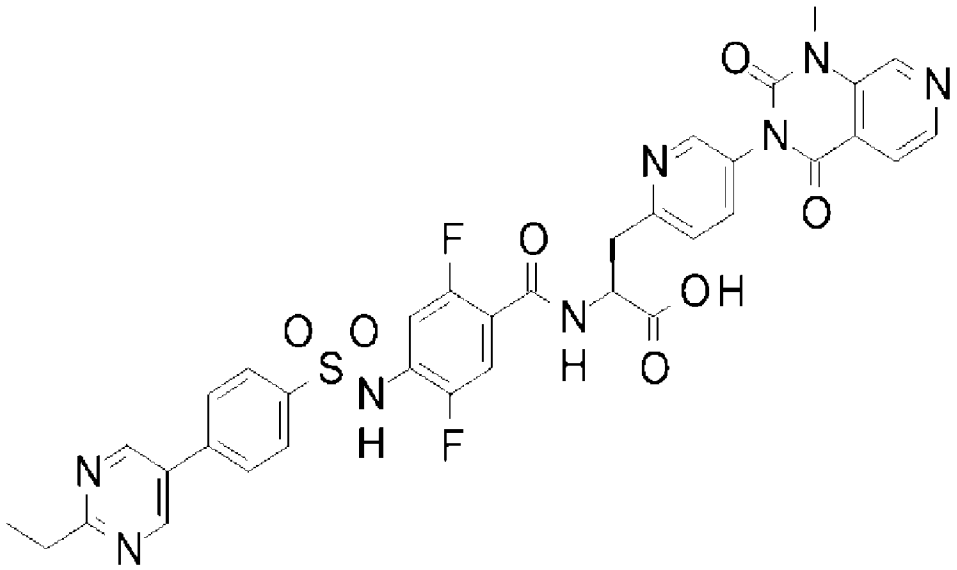


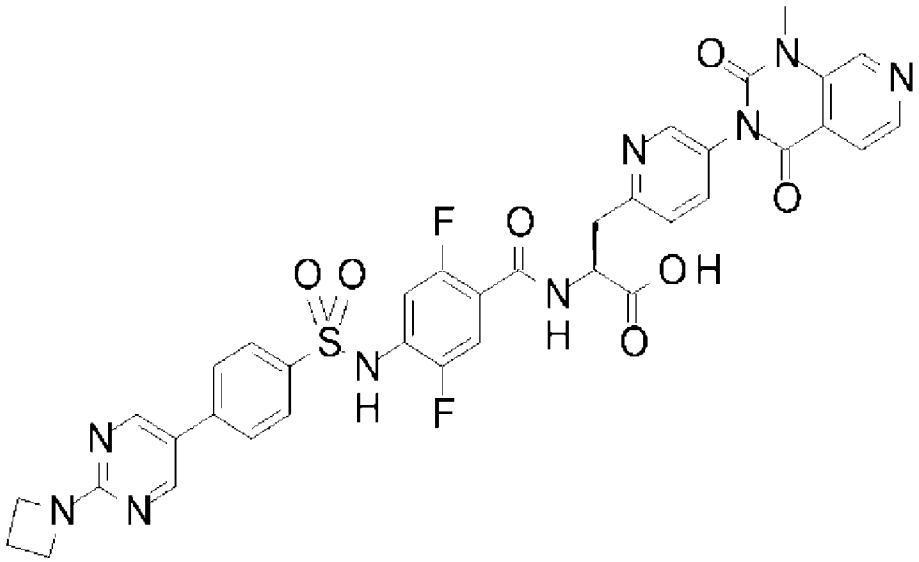


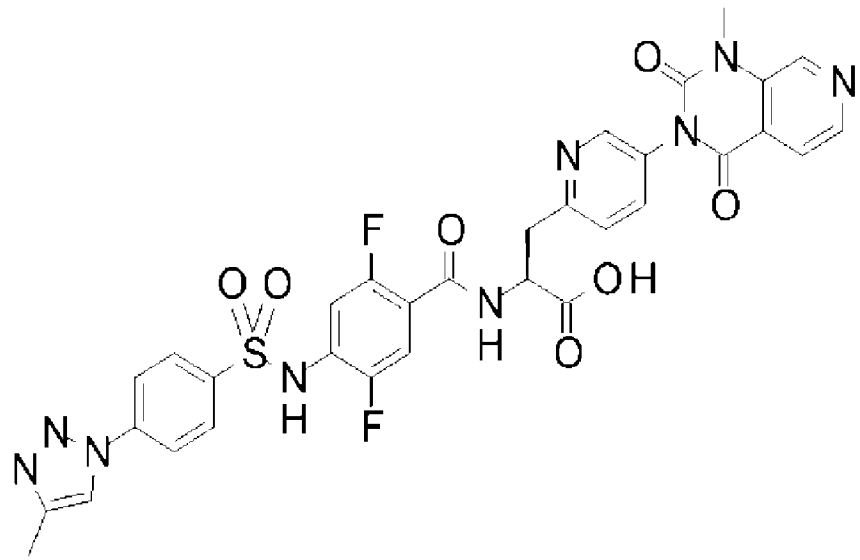
[0015]











発明を実施するための形態

[0016] 本明細書における低級アルキル基等の「低級」という語は、炭素数が１～６の基を意味し、好ましくは炭素数１～４である。アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシ基、アルキルチオ基、アルカノイル基、アルキルアミノ基等の成分としてのアルキル基、アルケニル基、アルキニル基は直鎖若しくは分岐鎖状であることができる。又、環状であってもよい。アルキル基の例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリーブチル基、ターシャリーブチル基、ペンチル基、ヘキ

シル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基などが挙げられ、炭素数１～６が好ましく、より好ましくは、炭素数１～４である。アルケニル基としてはビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられ、炭素数２～６が好ましく、より好ましくは、炭素数２～４である。アルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基等が挙げられ、炭素数２～６が好ましく、より好ましくは、炭素数２～４である。

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

[0017] 本明細書においてアリール基は、置換または無置換のアリール基を意味し、フェニル基、１－ナフチル基、２－ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基及び置換されたフェニル基であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。複素環基は、炭素および窒素、酸素、イオウなどで構成される、置換または無置換の４～７員の１～３つの環からなるヘテロ環基を意味し、具体的に例えば、ピリジル基、ジヒドロピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チエニル基、チアゾリル基、トリアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ベンゾイミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアジアゾリル基、ピロリジル基、ピペリジル基、ピペラジル基、モ

ルホリル基、オキセタニル環、イソインドリル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾピラゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、などがあげられ、好ましくはピリジル基、ピラジル基、ピリミジル基、フリル基、チエニル基及び置換されたピリジル基、フリル基、チエニル基等であり、ハロゲン原子、アルコキシ基、アルキル基、水酸基、ハロゲノアルキル基、ハロゲノアルコキシ基が特に置換基として好ましい。

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

[0018] さらに、本発明の一般式（１）において、又は、上記(i)又は(ii)と組み合わせて、Ｅが、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい５員又は６員の酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を、１、２、３または４個含んだ芳香族複素環基であるのが好ましい。ここで、芳香族複素環基が、ピリジル基、ピリダジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピローリル基、フラニル基、チオフェニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基及びテトラゾール基からなる群から選ばれるのが好ましい。

又、本発明の一般式（１）において、又は、上記(i)又は(ii)と組み合わせて、Ｅが、低級アルキル、複素環又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基又は低級アルキルアミノアルキレン基であるのが好ましい。又、Ｅが、低級アルキル基または４～６員の環状アミノ基を有してもよいピリジル基、ピリミジル基、トリアゾリル基又はピローリル基であるか、若しくは低級アルキル又は複素環低級アルキル基で置換されていて

もよいアミノカルボニル基であるのも好ましい。ここで、４～６員の環状アミノ基としてはアゼチヂニル基などが、複素環低級アルキル基としてはテトラピラン低級アルキル基などがあげられる。

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

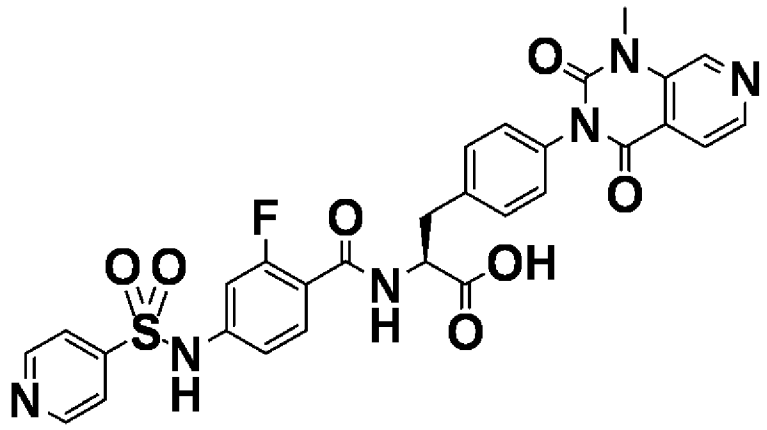
さらに、本発明の一般式（１）において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ２１が、低級アルキル基であるのが好ましい。

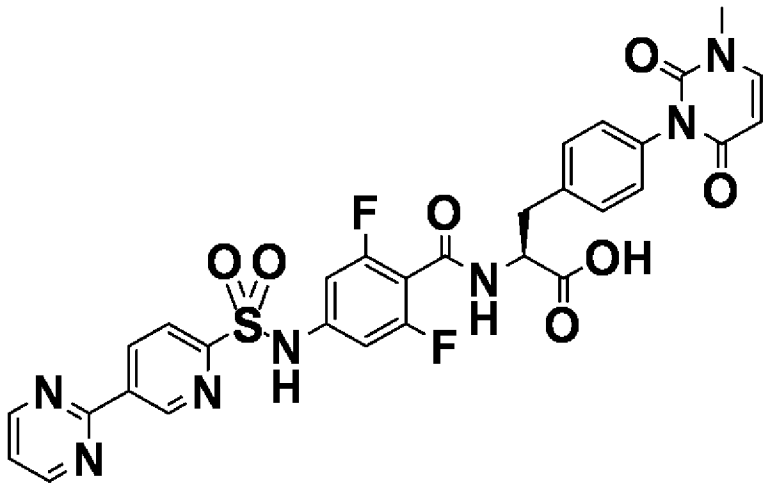
さらに、本発明の一般式（１）において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、Ａｒｍが、フェニル基、ピリジル基、イミダゾリル基からなる群から選ばれるのが好ましい。

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

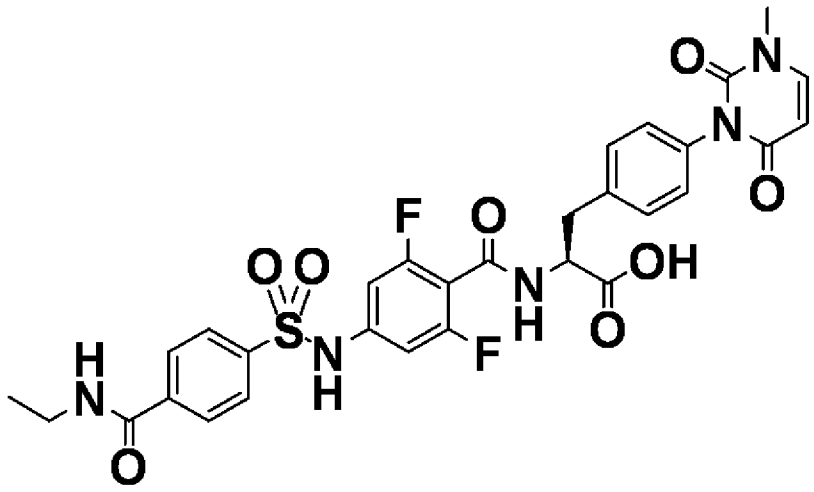
又、本発明の一般式（１）において、又は、上記のいずれかの好ましい態様において、ｇが、炭素又は窒素原子であり、ｅが、炭素又は窒素原子であるのが好ましい。

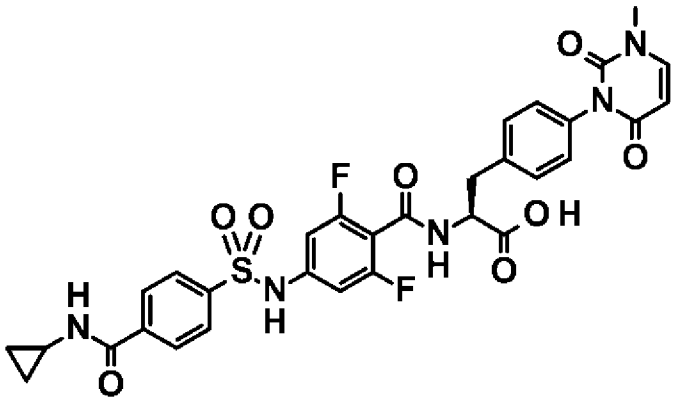
[0019] 本発明では、特に下記式で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩が好ましい。またこれらの化合物のプロドラッグまたはその医薬的に許容しうる塩も好ましい。

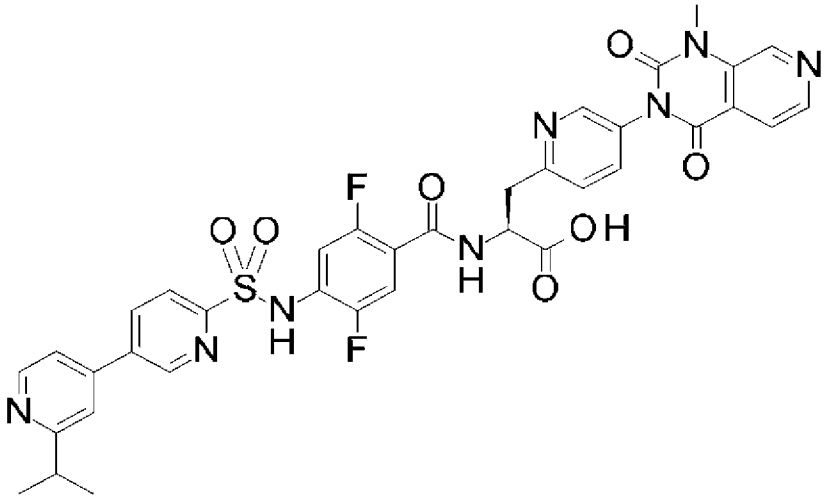


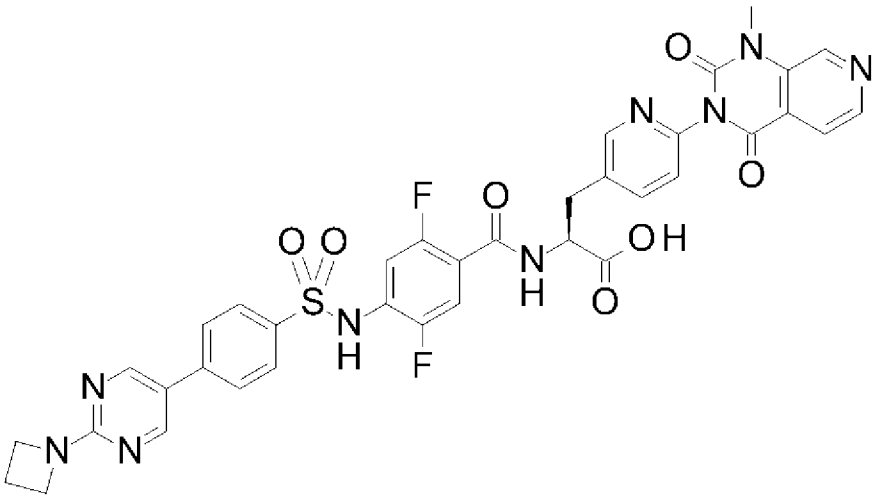


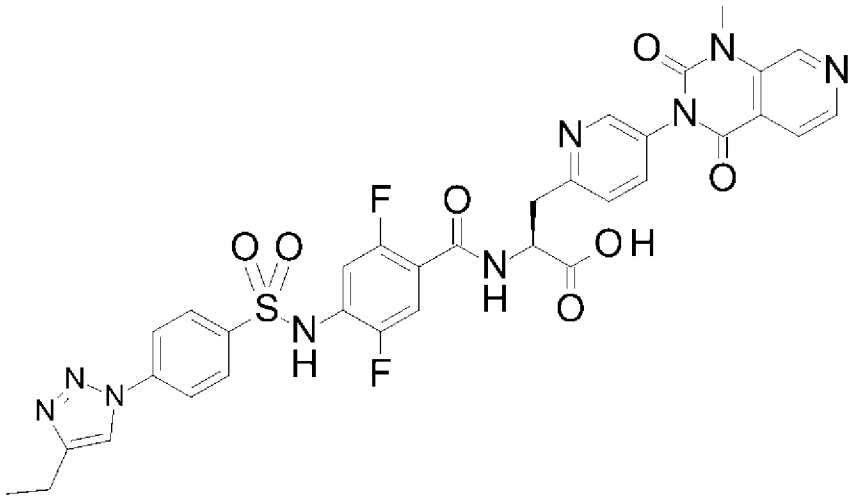
[0020]

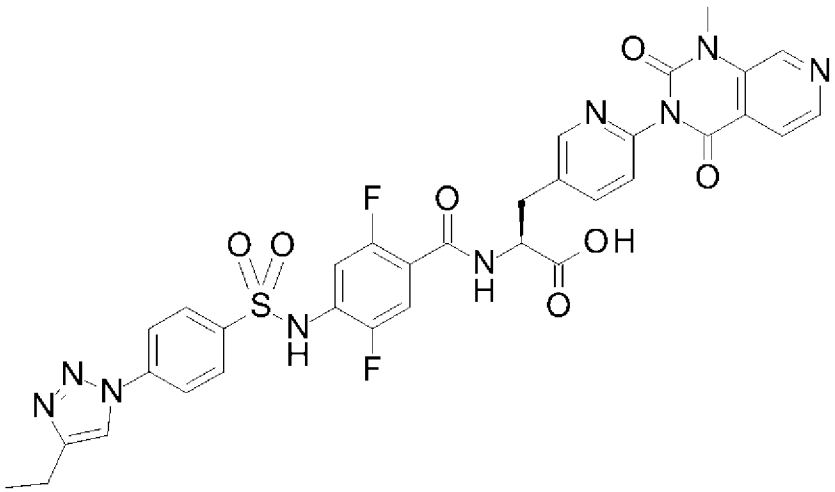


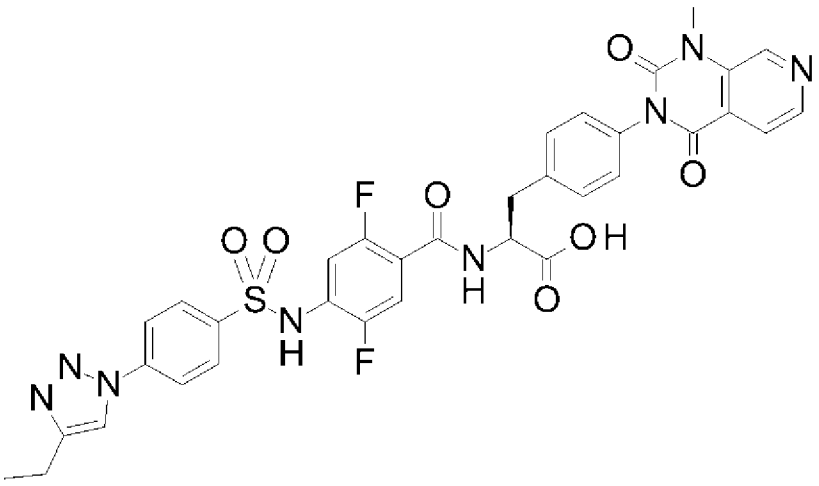












さらに、実施例１４０、２３７、２２９、２３２、２３４、２４６、２４７、２４８、２４９及び２５７の化合物、またはこれらの塩、プロドラッグ

も好ましい。

[0021] 本発明の一般式（１）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであればよく、例えば、式中のカルボキシル基等の酸性基に対しては、アンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、トリエチルアミン、エタノールアミン、モルホリン、ピペリジン、ジシクロヘキシルアミン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。式中に塩基性基が存在する場合の塩基性基に対しては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、クエン酸、安息香酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸等の有機カルボン酸との塩、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等の有機スルホン酸との塩が挙げることができる。塩を形成する方法としては、一般式（１）の化合物と必要な酸または塩基とを適当な量比で溶媒、分散剤中で混合することや、他の塩の形より陽イオン交換または陰イオン交換を行うことによっても得られる。

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

[0022] 本発明化合物は、一般式（１）で示される化合物のプロドラッグの形態を包含する。本発明化合物のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により一般式（１）で示される化合物に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして一般式（１）で示される化合物に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして一般式（１）で示される化合物に変化する化合物をいう。一般式（１）で示される化合物のプロドラッグとしては、実施例の化合物に例示されるがこれらに限られず、例えば一般式（１）で示される化合物がアミノを有する場合、該アミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例、一般式（１）で示される化合物のアミノがエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル）メト

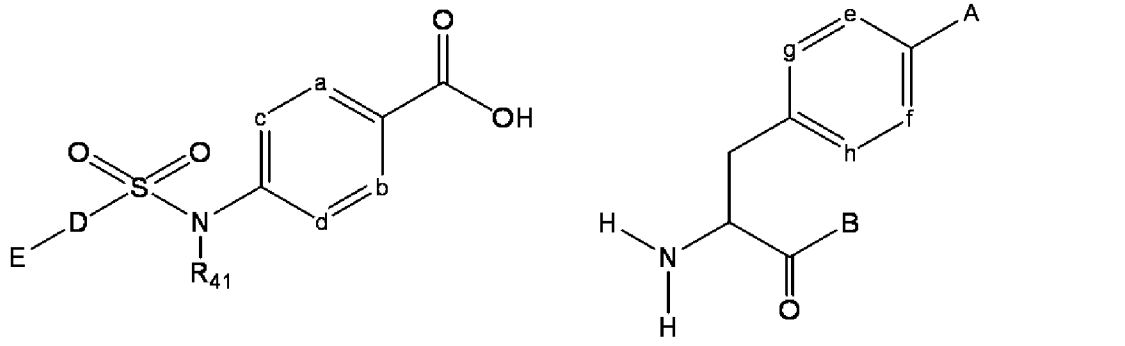
キシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化ピバロイルオキシメチル化、tertーブチル化された化合物等）；一般式（１）で示される化合物がヒドロキシを有する場合、該ヒドロキシがアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例、一般式（１）で示される化合物のヒドロキシがアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；一般式（１）で示される化合物がカルボキシルを有する場合、該カルボキシルがエステル化、アミド化された化合物（例、一般式（１）で示される化合物のカルボキシルがエチルエステル化、フェニルエステル化、イソプルピルエステル化、イソブチルエステル化、シクロペンチルエステル化、シクロヘキシルエステル化、シクロヘプチルエステル化、シクロヘキシルメチルエステル化、ノルマルヘキシルエステル化、secーブチルエステル化、ｔｅｒｔーブチルエステル化、（４ーテトラヒドロピラニル）メチルエステル化、（４ーテトラヒドロピラニル）エステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5ーメチルー2ーオキソー1，3ージオキソレンー4ーイル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）等が用いられる。これらの化合物は自体公知の方法によって一般式（１）で示される化合物から製造することができる。

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

[0023] 本発明は式（１）で表される化合物の全ての同位体を含む。本発明化合物の同位体は、少なくとも１の原子が、原子番号（陽子数）が同じで，質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる原子で置換されたものである。本発明化合物に含まれる同位体の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子などがあり、それぞれ、^{2}

H，^{3}H，^{13}C，^{14}C，^{15}N，^{17}O，^{18}O，^{31}P，^{32}P，^{35}S，^{18}F，^{36}ＣＩ等が含まれる。特に、^{3}Hや^{14}Cのような、放射能を発して中性子を放つ不安定な放射性同位体は、医薬品あるいは化合物の体内組織分布試験等の際、有用である。安定同位体は、崩壊を起こさず、存在量がほとんど変わらず、放射能もないため、安全に使用することができる。本発明の化合物の同位体は、合成で用いている試薬を、対応する同位体を含む試薬に置き換えることにより、常法に従って変換することができる。

[0024] 本発明の一般式（１）で示される化合物は、例えば、一般式（M-I）で示される末端にアミノ基を有する中間体と、一般式（M-II）で示される末端にカルボキシル基を有する中間体とを脱水反応に付して製造することができる。



(M-II) (M-I)

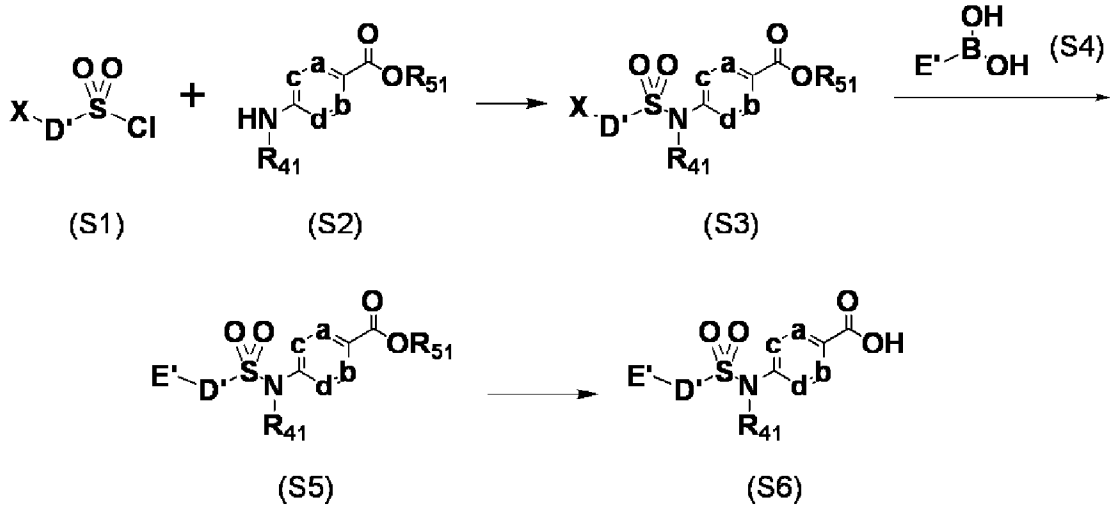
このうち、一般式（M-II）で示される末端にカルボキシル基を有する中間体は、例えば、下記の方法により製造することができる。

[0025] 本発明の化合物である一般式（M-II）で表される末端にカルボキシル基を有する中間体のうち代表的な化合物の製造方法を以下に示す。なお、以下の説明において、特に記載のない場合は、式中の記号は、前記式（I）における定義と同様である。

（１）一般式（M-II）において、Dが低級アルキル基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又はピリジル基であり、Eが低級アルキル基及びハロゲン原子からなる置換基を有してもよい5員又は6員の酸素原子、硫黄原子、または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を1、2、3、または4個含んだ芳香族複素環基である末端にカルボキシル基を有する

中間体（S6）は、例えば、以下に記載する方法（製造方法A、B、C、および、D）を用いることで合成することができる。

[0026] ＜製造方法A＞



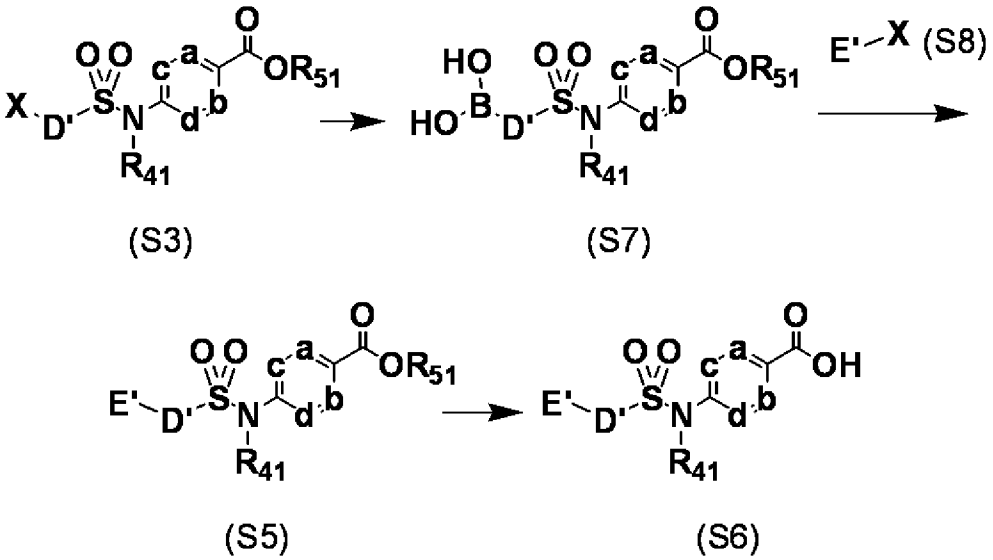
[0027] 式中D’は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E’は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

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

[0028] 鈴木カップリング反応は公知であり、ボロン酸誘導体又はボロン酸エステ

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

[0029] ＜製造方法B＞

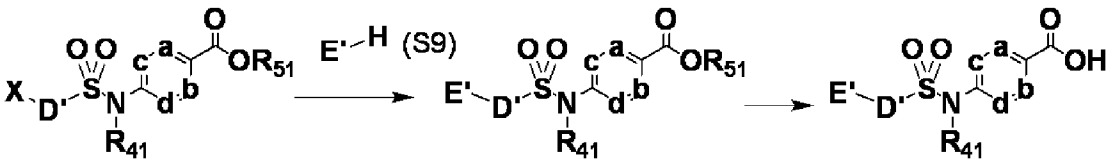


[0030] 式中D'は上述のDで表される置換基、又は、例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E'は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

＜製造方法A＞記載の中間体であるスルホンアミド誘導体（S3）と例えばビス(ピナコラート)ジボラン等のボラン誘導体を、例えばN、N－ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば酢酸カリウム等の塩

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

[0031] ＜製造方法C＞



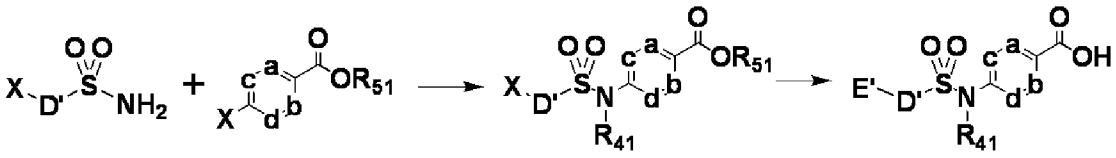
(S3) (S5) (S6)

[0032] 式中D’は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E’は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

＜製造方法A＞記載の中間体であるスルホンアミド誘導体（S3）（式中のXは例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す）と芳香族複素環（S9）を、例えばN-メチルピロリドン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばtrans－N、N’－ジメチルシクロヘキサン－1、2－ジアミン等の有機合成で一般的に用いられる配位子、および、例えばリン酸カリウム等の塩基の存在下で

、例えばヨウ化銅(I)等の金属触媒を用いてカップリング反応することで対応するスルホンアミド誘導体（S5）へと誘導することができる。続いて、得られたスルホンアミド誘導体（S5）に対して＜製造方法A＞記載の方法を用い、加水分解等によって脱保護することで、目的とする末端にカルボキシル基を有する中間体（S6）を製造することができる。

[0033] ＜製造方法D＞



(S10) (S11) (S5) (S6)

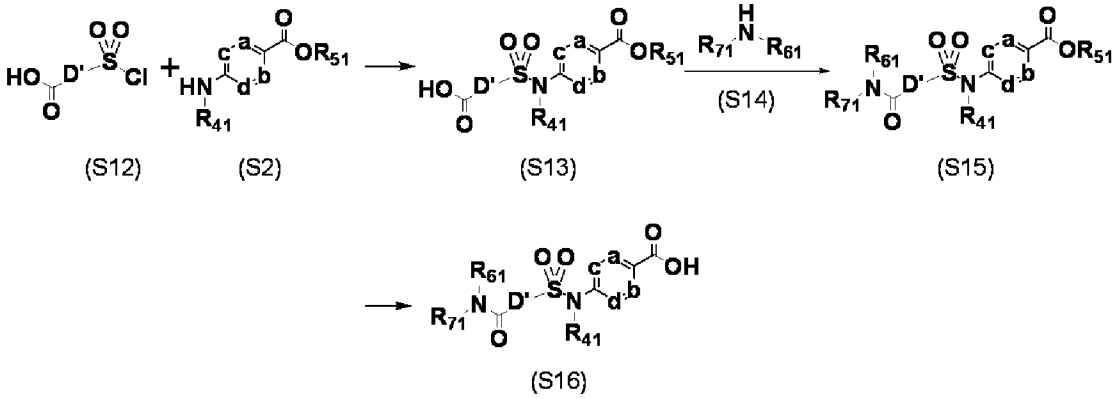
[0034] 式中D’は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表し、式中E’は上述のEで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりEに容易に誘導できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。

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

[0035] 一般式（M-II）において、Dが低級アルキル基およびハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又はピリジル基であり、Eが低級アルキル又は複素環又は複素環で置換された低級アルキルで置換されてもよいアミノカルボニル基である末端にカルボキシル基を有する中間体は、

以下に記載する方法（製造方法E）を用いることで合成することができる。

＜製造方法E＞



[0036] 式中D’は上述のDで表される置換基又は例えば脱保護等の操作によりDに容易に変換できる置換基を表す。また、R51は例えば低級アルキル基等の一般的なエステルの置換基を表す。また、R61、R71は例えば低級アルキル基又は複素環基又は複素環で置換された低級アルキル基等の一般的なアミン上の置換基を表す。

カルボン酸又はカルボン酸に容易に変換し得る置換基を有するスルホニルクロリド誘導体（S12）とアミン誘導体（S2）とを、例えば塩化メチレン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジン等の塩基の存在下で反応させることで、対応するカルボン酸誘導体（S13）を合成することができる。得られたカルボン酸誘導体（S13）とアミン誘導体（S14）をアミド化することで対応するアミド誘導体（S15）を合成することができる。続いて、得られたアミド誘導体（S15）に対して＜製造方法A＞記載の方法を用いて加水分解等の脱保護をすることで、末端にカルボキシル基を有する中間体（S16）を製造することができる。

[0037] アミド化反応は公知であり、例えば（1）縮合剤を用いる方法、（2）酸ハロゲン化物を用いる方法等が挙げられる。

（1）縮合剤を用いる方法は、例えばカルボン酸とアミン又はその塩とを例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、1、4－ジオキサン、N、N－ジメチルホルムアミド又はアセトニトリル等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒

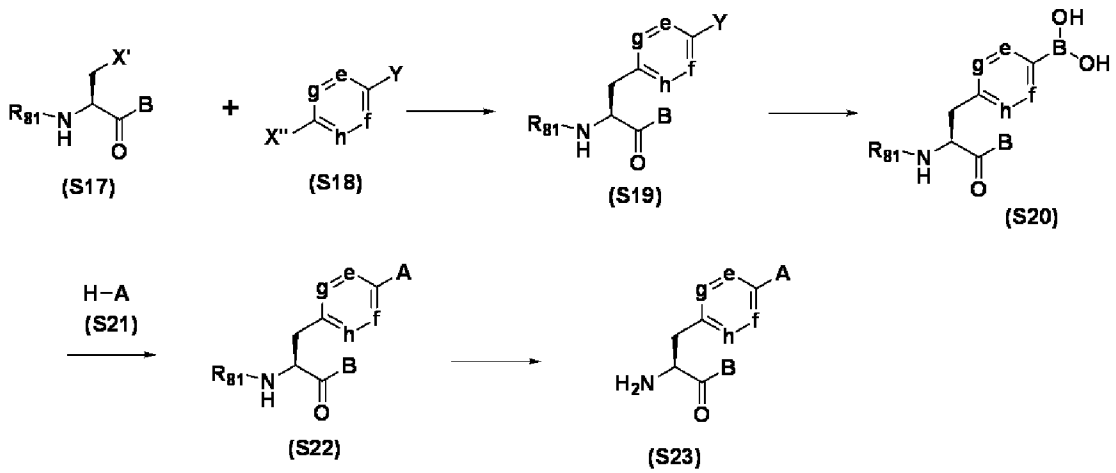
中、例えばピリジン、トリエチルアミン又はNーエチルジイソプロピルアミン等の塩基の存在下又は非存在下で、例えば1ーヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、1ーヒドロキシー7ーアザベンゾトリアゾール（HOAt）又はNーヒドロキシスクシンイミド（HOSu）等の縮合助剤の存在下又は非存在下で、例えば1ーエチルー3ー（3’ージメチルアミノプロピル）カルボジイミド（WSC）、1、3ージシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）又はOー（ベンゾトリアゾールー1ーイル）ーN、N、N’、N’ーテトラメチルウロニウム　ヘキサフルオロリン酸塩（HATU）等の縮合剤を用いて反応させることにより行われる。

[0038] （2）酸ハロゲン化物を用いる方法は、カルボン酸を例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中又は無溶媒で例えばN、Nージメチルホルムアミド等の触媒の存在下又は非存在下で、例えば塩化チオニル、塩化オキサリル又は臭化チオニル等と反応させて得られる酸ハロゲン化物を例えばジクロロメタン又はテトラヒドロフラン等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えばピリジンやトリエチルアミン又はNーエチルジイソプロピルアミンのような塩基の存在下でアミン又はその塩と反応させることにより行われる。

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

[0039] 本発明の化合物である一般式（M-I）で表される末端にアミノ基を有する中間体は、例えば特許文献１に記載の方法、又は以下に示した製造方法（製造方法F）などを用いることで合成することができる。なお、以下の説明において、特に記載のない場合は、式中の記号は、前記式（I）における定義と同様である。

[0040] ＜製造方法F＞



[0041] 式中、Ｒ８１は例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の、例えば脱保護等の操作により除去ができる一般的なアミンの置換基を表し、式中のＸ’、Ｘ’’およびＹは、それぞれ独立して例えば塩素、臭素、ヨウ素のようなハロゲン原子や例えばトリフルオロメタンスルホニルオキシ基のような脱離基を表す。

アミノ酸誘導体（S17）とハロゲン誘導体（S18）とを、例えばN、N－ジメチルホルムアミド等の本反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、例えば亜鉛等の金属の存在下、例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等の金属触媒を用いてカップリング反応することで、対応するアミノ酸誘導体（S19）へと誘導し、続いて得られたアミノ酸誘導体（S19）に対して、例えば１，４－ジオキサン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えば酢酸カリウム等の塩基存在下、例えば[1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)等の金属触媒を用いてビス（2,2,3,3-テトラメチル-2,3-ブタンジオナト）ジボロン等のボロン酸誘導体とカップリング反応を行うことで、対応するボロン酸誘導体（S20）を合成することができる。得られたボロン酸誘導体（S20）は、化合物（S21）と例えばジクロロメタン等の本反応に悪影響を与えない溶媒中、例えばトリエチルアミン等の塩基の存在下、酢酸銅（II）などの金属触媒を用いてカップリング反応することでアミノ酸誘導体（S22）を製造することができる。得られたアミノ酸誘導体（S22）を、例えば塩酸やトリフルオロ酢酸を用いる酸加水分解、または、水素存

在下パラジウムカーボン等の触媒を用いることによる水素添加反応等による脱保護をすることで、目的とする末端にアミノ基を有する中間体（S23）を製造することができる。

[0042] 一般式（１）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、デボー剤、またはシロップ剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

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

一般式（１）で示される化合物またはその塩を有効成分とする阻害剤はα４インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患、リウマチ様関節炎、炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、シェーグレン症候群、喘息、乾せん、アレルギー、糖尿病、心臓血管性疾患、動脈硬化症、再狭窄、腫瘍増殖、腫瘍転移、移植拒絶いずれかの治療剤または予防剤に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で１μｇ～５ｇ、非経口投与の場合で０．０１μｇ～１ｇを用いるのがよい。

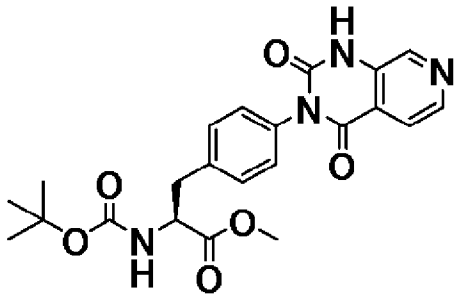
実施例

[0043] 以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

尚、実施例１～５、９７～１０３、１８６～１８８は、一般式（M-I）で示される末端にアミノ基を有する中間体の合成例を、実施例６～３８、１０４～１３６、１８９～２１０、２４０～２４５は、一般式（M-II）で示される末端にカルボキシル基を有する中間体の合成例を示す。実施例３９～９６、１３７～１８５、２１１～２３９、２４６～２５７が本発明の化合物の合成例である。このうち、実施例３９～７８における B-1～5、B-7、B-9、B-10、B-12～15、B-17～20、B-22～24、B-26～32、B-36～40、及び、実施例７９～９６、実施例１３７～１８５における、B-41～B-54、B-56～B-57、B-59～B-88、実施例２１１～２３９における、B-90～B-113、B-115～B-118、実施例２４６～２５７における、B-119～B-130がプロドラッグ体の合成例である。

実施例1: M-1の合成

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

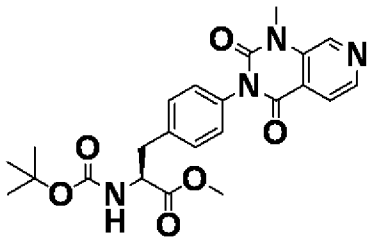


[0044] メチル 3-アミノイソニコチネート（10.0 g, 65.0 mmol）を塩化メチレン（100 ml）に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン （17.0 g, 130 mmol）および、トリホスゲン（6.40 g, 22.0 mmol）を加え0℃で3時間攪拌した。その溶液にメチル 4-アミノ-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニネート（19.0 g, 65.0 mmol）を加え、0℃から室温へと徐々に昇温しながら12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後

、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製した。得られた化合物をN,N-ジメチルホルムアミド（200 ml）に溶解し、炭酸カリウム（1.20 g, 8.70 mmol）の水溶液を加え、室温で3時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、酢酸エチルを加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物（12.0 g, 2工程 43%）を得た。

1H NMR (CD3Cl3, 400 MHz): δ 10.07 (1H, s), 8.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.12-6.10 (m, 1H), 4.73-4.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.22-3.21 (m 2H), 1.44 (s, 9H).

[0045] （工程2）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート

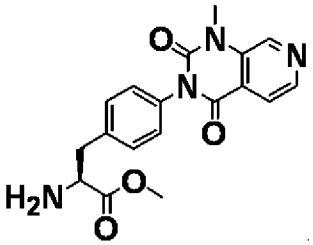


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（8.00 g, 18.5 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）に溶解し、炭酸カリウム（5.10 g, 37.0 mmol）、および、ヨウ化メチル（1.9 ml, 37 mmol）を加え、室温にて3時間攪拌した。懸濁液を濾過し、その濾液を減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物（3.5 g, 43%）を得た。

1H NMR (CD3Cl3, 400 MHz): δ 8.81 (1H, s), 8.60 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.05-5.03 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s,

3H), 3.18-3.16 (m 2H), 1.44 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 355 $(M+H-Boc)^+$

[0046] (工程3) メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1)



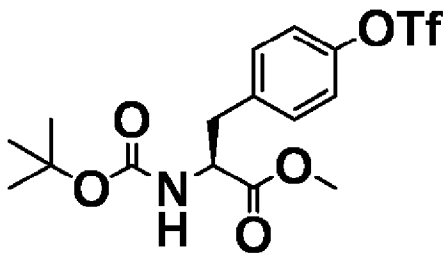
・2HCl

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

1H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 9.28 (s, 1H), 8.76 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.56(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.44 (m 1H), 3.30-3.24 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 355 $(M+H)^+$

[0047] 実施例2: M-2の合成

(工程1) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-L-チロシネート

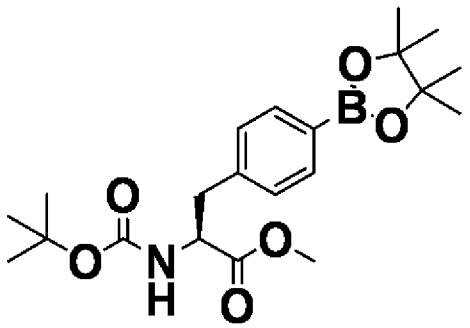


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシネート (60.0 g, 203 mmol) をテトラヒドロフランに溶解し、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンアミド) (79.8 g, 224 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (90.0

g, 714 mmol）を加えて、室温にて12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3:1）で精製し、表題化合物（74 g, 85%）を得た。

1H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 7.25-7.19 (m, 4H), 5.08-5.06(m, 1H), 4.61-4.59 (m, 1H), 3.71 (3H, s), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.06-3.01(m, 1H), 1.41 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 328 $(M+H-Boc)^+$

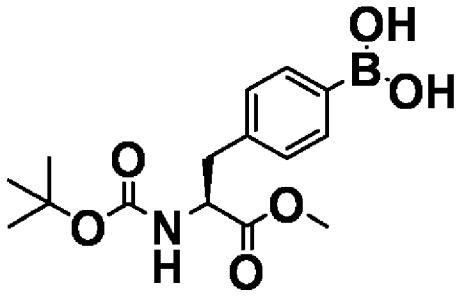
[0048] （工程2）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネート



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

1H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8 Hz, 2H), 4.59-4.57 (m, 1H), 3.70 (3H, s), 3.11-3.06 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (s, 12H).; MS (ESI) m/z 306 $(M+H-Boc)^+$

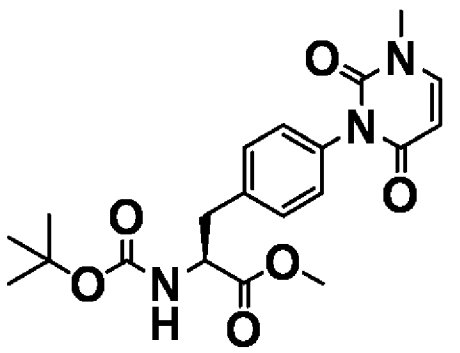
[0049] （工程3）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジヒドロキシボリル)-L-フェニルアラニネート



メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネート（67.0 g, 165 mmol）をアセトン（700 ml）に溶解し、その溶液に過ヨウ素酸ナトリウム（71.0 g, 330 mmol），酢酸アンモニウム（25.0 g, 330 mmol）および水（300 ml）を加えて、室温にて55時間攪拌した。反応溶液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加え、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、析出した固体を石油エーテル/酢酸エチル（1:10）の混合溶媒で洗浄後、乾燥し、表題化合物（29 g, 55%）を得た。

1H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ: 7.71-7.56 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 224 $(M+H-Boc)^+$

[0050] （工程4）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート

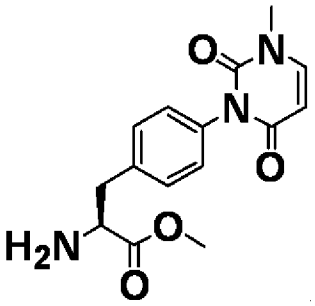


ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（30.0 g, 268 mmol）、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン（550 ml）、および、トリメチルクロロシラン（55 ml）を130℃にて5時間攪拌した。反応溶液を60℃に冷却後、ヨウ化メチル（200 ml）を加えて、60℃にて30時間攪拌した。反応溶液を0℃に冷却し、酢酸（500

ml）をゆっくりと加えた後に、溶媒を減圧除去した。残渣に2-プロパノール（1600 ml）を加えて激しく攪拌した後、得られた固体をろ過し、水（500 ml）で洗浄することで、白色固体（22 g, 67%）を得た。メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジヒドロキシボリル)-L-フェニルアラニネート（49.0 g, 152 mmol）を塩化メチレン（500 ml）に溶解した後、得られた白色固体（22.0 g, 175 mmol）、酢酸銅(II)（18.0 g, 98.9 mmol）、および、トリエチルアミン（40 ml）を加えて、室温にて60時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）で精製し、表題化合物（6.0 g, 10%）を白色結晶として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.03-3.02 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 421 $(M+H+NH3)^+$

[0051] （工程5）メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（ (M-2)



・HCl

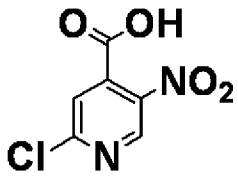
メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（6.00 g, 15.0 mmol）を3N 塩酸/酢酸エチル溶液（100 ml）に溶解し、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧除去後、酢酸エチル（50 ml）を加え、室温で更に0.5時間攪拌した。懸濁液を濾過し、得られた固体を乾燥することで表題化合物（4.0 g, 80

%）を白色固体として得た。

1H NMR (CD3OD, 500 MHz): δ 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8 Hz, 2H) ,5.85 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.49-3.45 (m, 4H), 3.23-3.17 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 304 $(M+H)^+$

[0052] 実施例3: M-3の合成

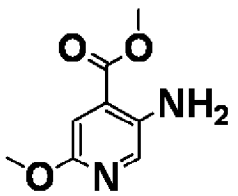
（工程1）2-クロロ-5-ニトロイソニコチン酸



2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジン（20.5 g, 119 mmol）を濃硫酸（200 ml）に溶解し、三酸化クロム（40.0 g, 400 mmol）を加えて0℃で1時間攪拌した後、0℃から室温へと徐々に昇温し12時間攪拌した。反応溶液を氷水（2000 ml）に注ぎ、0℃から室温まで昇温し、析出した固体を濾過および減圧乾燥することで表題化合物（18 g, 75%）を得た。

1H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 10.8 (1H, br, s), 9.13 (1H, s), 7.70(1H, s).

[0053] （工程2）メチル 5-アミノ-2-メトキシイソニコチネート

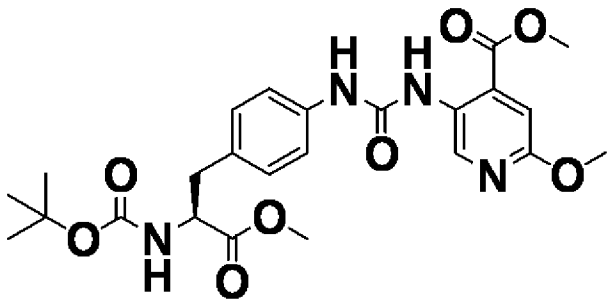


水酸化カリウム（90g）をジエチルエーテル（300 ml）、および、水（30 ml）に溶解し、N-メチル-N-ニトロソウレア（30.9 g, 300 mmol）をゆっくり加え、0℃で20分間攪拌した後に、有機層（エーテル溶液）を分離した。2-クロロ-5-ニトロイソニコチン酸（20.2 g, 100 mmol）を酢酸エチル（100 ml）に溶解し、0℃に冷却後、上記のエーテル溶液を加えて１時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油

エーテル/酢酸エチル=6:1 to 2:1）にて精製した。得られた化合物（10.8 g, 50.0 mmol）をメタノール（100 ml）に溶解し、ナトリウムメトキシド（8.10 g, 150 mmol）を加えて65℃で4時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=8:1 to 4:1）にて精製した。得られた化合物（8.0 g, 37 mmol）をメタノール（100 ml）に溶解し、鉄（10.6 g, 175 mmol）、および、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 ml）を加えて、65℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてpHを7以上に調整し、酢酸エチル（100ml×3）を加え、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=4:1 to 1:1）にて精製し、表題化合物（5.8 g, 3工程 58%）を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.80 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (s, 3H).

[0054] （工程3）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[({[6-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-L-フェニルアラネート

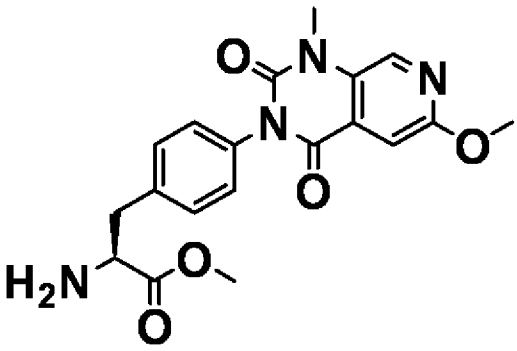


メチル 5-アミノ-2-メトキシイソニコチネート（5.0 g, 27 mmol）を塩化メチレン（100 ml）に溶解し、トリホスゲン（2.6 g, 9.0 mmol）の塩化メチレン溶液、および、ジイソプロピルエチルアミン（10.0 g, 82.0 mmol）を加えて、0℃で3時間攪拌した後、メチル 4-アミノ-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニエート（7.9 g, 27 mmol）を加えて室温で12時間攪拌した。溶媒を減圧除去した後、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 503 $(M+H)^+$

[0055] （工程4）メチル 4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-3)



・2HCl

メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[({[6-メトキシ-4-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]アミノ}カルボニル)アミノ]-L-フェニルアラネートをN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）に溶解し、炭酸カリウム水溶液（0.75 g, 5.3 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。その反応溶液にメチル 4-メチルベンゼンスルホネート（5.5 g, 30 mmol）、および、炭酸カリウム（7.5 g, 54 mmol）を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液を水（200 ml）にて希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製した。

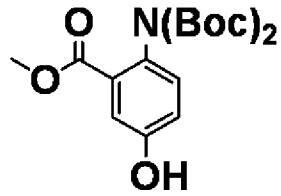
得られた化合物（6.0 g, 12 mmol）を3N 塩酸/酢酸エチル溶液（30 ml）に溶解し、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾過し、減圧乾燥することで表題化合物（4.6 g, 3工程 45%）を得た。

1H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 8.50 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H) 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.69-4.35 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.49-3.44 (m 1H), 3.26-3.22 (m, 1H).; M

S (ESI) m/z 385 $(M+H)^+$

[0056] 実施例4: M-4の合成

(工程1) メチル 2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-ヒドロキシベンゾエート

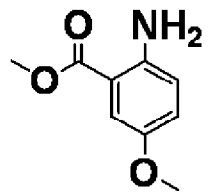


2-アミノ-5-ヒドロキシ安息香酸 (10.0 g, 65.3 mmol) をメタノール (200 ml) に溶解し、その溶液に濃硫酸 (10 ml) をゆっくりと滴下し、65℃で48時間攪拌した。室温まで冷却し、反応溶液を炭酸水素ナトリウムにて中和し、減圧濃縮した。得られた残渣に水 (150 ml) を加えた後に、炭酸水素ナトリウムを加えてpHを7以上に調整した。析出した固体を濾過し、水で洗浄後、減圧乾燥した。

得られた固体の一部 (6.0 g, 36 mmol) を塩化メチレン (300 ml) に溶解し、ジ-tert-ブチル-ジカルボネート (18.8 g, 86.0 mmol) 、および、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン (1.1 g, 8.7 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1 to 4:1) にて精製し、表題化合物 (8.1 g, 2工程 54%) を得た。

MS (ESI) m/z 368 $(M+H)^+$

[0057] (工程2) メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾエート

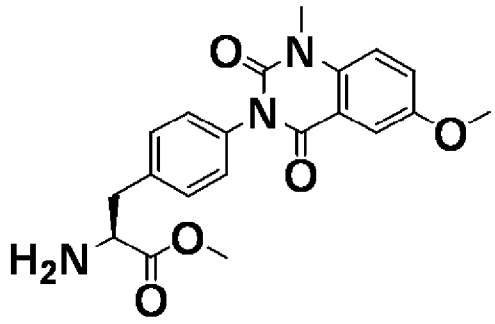


メチル 2-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-5-ヒドロキシベンゾエート (3.67 g, 10.0 mmol) をテトラヒドロフラン (50 ml) に溶解し、60%水素化ナトリウム (667 mg, 27.8 mmol) 、および、ヨウ化メチル (2.9 ml,

46 mmol）を加えて室温で1時間攪拌した後、65℃に昇温し、3時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、塩化アンモニウム水溶液で希釈した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=6:1 to 2:1）にて精製した。得られた化合物（9.0 g, 23 mmol）を0℃に冷却後、3N 塩酸/酢酸エチル溶液（100 ml）を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を除去し、表題化合物（3.8 g, 2工程70%）を得た。

MS (ESI) m/z 182 $(M+H)^+$

[0058] （工程3）メチル 4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-4)



・HCl

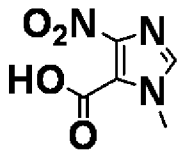
カルボニルジイミダゾール（5.1 g, 32 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）に溶解し、メチル 2-アミノ-5-メトキシベンゾエート（5.4 g, 30 mmol）、および、メチル 4-アミノ-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニエート（8.8 g, 30 mmol）を加えて、50℃で2時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）で精製した。得られた化合物を、N,N-ジメチルホルムアミ

ド（50 ml）に溶解し、炭酸カリウム（1.0 g, 7.2 mmol）の水溶液を加えて、室温で3時間攪拌した。その反応溶液にメチル 4-メチルベンゼンスルホネート （7.7 g, 42 mmol）、および、炭酸カリウム（7.5 g, 54 mmol）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を水（50 ml）で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製した。さらに、得られた化合物（9.6 g, 20 mmol）を酢酸エチルに溶解し、3N 塩酸/酢酸エチル溶液（50 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。析出した固体を濾過した後に、減圧乾燥し表題化合物（7.0 g, 4工程 46%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.65 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H) , 4.47-4.43 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.24-3.21 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 384 $(M+H)^+$

[0059] 実施例5: M-5の合成

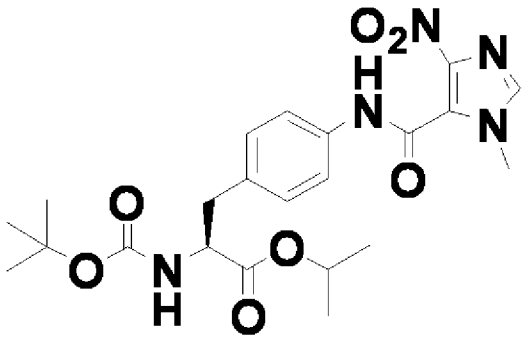
（工程1）1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸



5-クロロ-1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール（3.21 g, 20.0 mmol）をエタノール（50 ml）に懸濁させた後、シアン化カリウム（3.91 g, 60.0 mmol）、ヨウ化カリウム（10.0 g, 60.0 mmol）を加え、70℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応溶液にジエチルエーテルを加え、水、飽和食塩水で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、得られた残渣に水（20 ml）、濃硫酸（20 ml）、亜硝酸ナトリウム（1.38 g, 20.0 mmol）を加えて80℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加え、析出した固体を濾過することで、表題化合物(1.36 g, 45 %)を得た。

MS (ESI) m/z 172 $(M+H)^+$

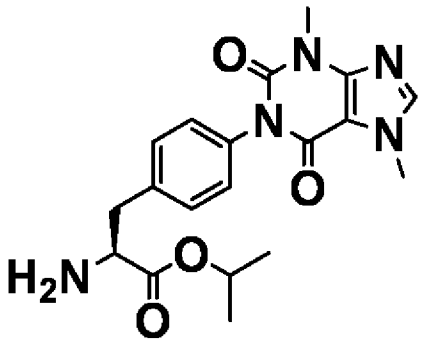
[0060] （工程2）イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-{[(1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-L-フェニルアラニネート



1-メチル-4-ニトロ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸（1.71 g, 10.0 mmol）を、塩化チオニル（20 ml）に懸濁させ、60℃で6時間攪拌した。減圧濃縮後、得られた残渣にジクロロメタン（20 ml），3-(4-アミノ-フェニル)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノプロパン酸イソプロピルエステル（3.22 g, 10.0 mmol）、トリエチルアミン（2.8 ml, 20 mmol）を加えて、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、反応溶液に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物（2.46 g, 52 %）を得た。

MS (ESI) m/z 476 $(M+H)^+$

[0061] （工程3）イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート（M-5）



・TFA

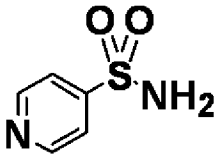
イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-{[(1-メチル-4-ニトロ-1H-

イミダゾール-5-イル)カルボニル]アミノ}-L-フェニルアラニネート（2.38 g, 5.00 mmol）をエタノール（100 mL）に溶解させ、水素化反応装置H-Cubeでニトロ基の還元反応を行なった（10 % Pd/C触媒、40℃、水素 2.0 atm、流速 1.0 ml/min）。溶液を減圧濃縮後、アセトニトリル（20 mL）、カルボニルジイミダゾール（1.62 g, 10.0 mmol）を加え、60℃で6時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、反応溶液に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、得られた残渣に、ジメチルホルムアミド（20 mL）、 ヨウ化メチル（1.42 g, 10.0 mmol）、炭酸カリウム（2.07 g, 15.0 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、反応溶液に酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧濃縮後、得られた残渣にTFA（5.0 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。TFAを減圧除去した後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩(1.20 g, 48 %)を得た。

MS (ESI) m/z 386 $(M+H)^+$

[0062] 実施例6: M-6の合成

（工程1）ピリジン-4-スルホンアミド

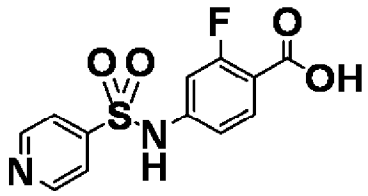


4-ピリジンチオール（16.7 g, 15.0 mmol）を濃塩酸（110 ml）、および、水（30 ml）に溶解し、0℃に冷却後、二酸化マンガン（300 g）に濃塩酸（200 ml）を室温で加えることで発生させた塩素ガスを反応液に1時間バブリングした。反応液を氷水（75 g）に注ぎ入れた後に、アンモニア（600 mg）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を0℃で12時間保存し、得られた固体を濾過し、減圧乾燥することで表題化合物（10.6 g, 45%）を黄色固体として得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz,) δ 8.85-8.38 (m, 2H), 7.78-7.77(m, 4H).; MS

(ESI) m/z 159 $(M+H)^+$

[0063] (工程2) 2-フルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]安息香酸 (M-6)

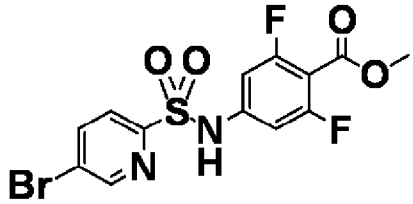


ピリジン-4-スルホンアミド (14.0 g, 90.0 mmol)、および、メチル 4-ブロモ-2-フルオロベンゾエート (14.0 g, 60.0 mmol) を1,4-ジオキサン (300 ml) に懸濁し、その溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (2.84 g, 3.00 mmol)、XantPHOS (3.42 g, 3.00 mmol)、および、炭酸セシウム (38.0 g, 120 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、100℃で16時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5:1 to 1:1) にて精製した。上記過程を繰り返し得られた化合物 (9.30 g, 30.0 mmol) をメタノール (30 ml) に溶解し、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。2N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物 (8.1 g, 2工程 36%) を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 8.82-8.80 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 3H), 7.05-7.00 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 297 $(M+H)^+$

[0064] 実施例7: M-7の合成

(工程1) メチル 4-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート

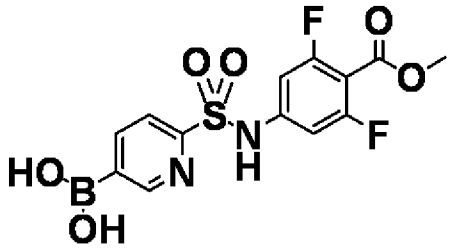


フェニルメタンチオール (80.0 g, 645 mmol) を脱水テトラヒドロフラン

（600 ml）に溶解し、60%水素化ナトリウム（45.0 g, 1.13 mol）を加え、室温で30分間攪拌した。その反応溶液に5-ブロモ-2-クロロピリジン（123 g, 640 mmol）を加えて、室温で3時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合わせ、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にて乾燥した後、溶媒を除去した。上記過程を繰り返し、得られた化合物（250 g, 0.90 mol）を酢酸（2250 ml）、および、水（750 ml）の混合溶媒に懸濁し、N-クロロスクシンイミド（340 g, 2.60 mol）を加えて室温で2時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、塩化メチレンで抽出した。抽出液を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 30:1）にて精製した。得られた化合物（47.0 g, 185 mmol）、および、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（26.0 g, 139 mmol）を塩化メチレン（1000 ml）に懸濁させ、ピリジン（30 ml）を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=4:1）にて精製し、表題化合物（50 g, 3工程 15%）を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41-8.38 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).;
MS (ESI) m/z 407 $(M+H)^+$

[0065] （工程2）[6-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸

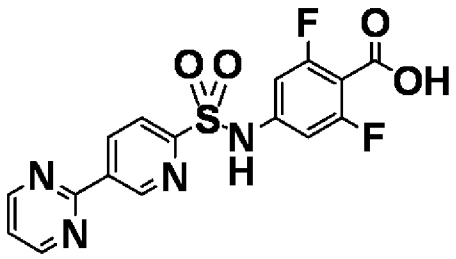


メチル 4-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（25 g, 61.7 mmol）、および、ビス（ピナコラート）ジボラ

ン（18.7 g, 73.6 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（500 ml）に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（1.30 g, 1.80 mmol）、および、酢酸カリウム（18.0 g, 184 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、90℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、表題化合物（11.0 g, 50%）を得た。

^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 8.91(s, 1H), 8.33 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 373 $(M+H)^+$

[0066] （工程3）2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-7）



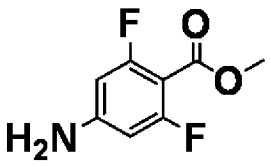
[6-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸（11.0 g, 26.9 mmol）、および、2-ブロモピリミジン（9.40 g, 59.2 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（200 ml）、および、水（20 ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（650 mg, 0.89 mmol）、および、炭酸ナトリウム（9.40 g, 88.8 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、90℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:2 to 1:10）にて精製した。

得られた化合物（6.60 g, 16.2 mmol）をメタノール（300 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（300 ml）を加え、室温で30分攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（5.8 g, 2工程 50%）を得た。

^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 9.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 393 $(M+H)^+$

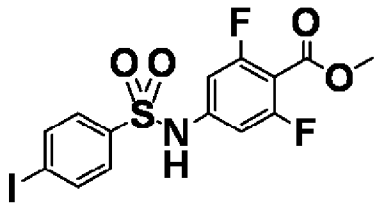
[0067] 実施例8: M-8の合成

（工程1）メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート



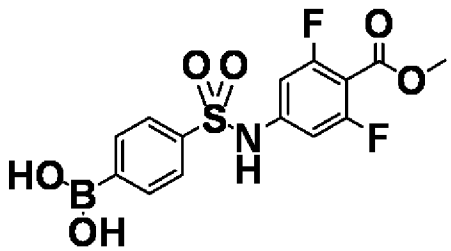
4-ブロモ-2,6-ジフルオロ安息香酸（5.30 g, 23.7 mmol）をメタノール（35 ml）に溶解し、0℃に冷却後、塩化チオニル（10 ml）を滴下した。反応溶液を昇温し、95℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧除去した後、得られた残渣をトルエン（135 ml）に溶解し、その溶液にベンゾフェノンイミン（5.1 ml, 31 mmol）、酢酸パラジウム(II)（135 mg, 0.60 mmol）、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル（500 mg, 0.80 mmol）、および、炭酸セシウム（13.0 g, 40.0 mmol）を加えて、窒素ガスで置換した後に、110℃にて14時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（80 ml）、および、水（30 ml）の混合溶媒に溶解し、濃塩酸（30 ml）を加えて室温で2時間攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液で反応溶液を中和した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=6:1 to 2:1）にて精製し、表題化合物（3.6 g, 3工程 81%）を得た。

[0068] （工程2）メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（3.60 g, 19.2 mmol）を塩化メチレン（1.5 L）に懸濁させ、4-ヨードベンゼンスルホニルクロライド（7.50 g, 25.0 mmol）、および、ピリジン（6.0 ml）を加えて、80℃で12時間撹拌した。反応溶液を減圧濃縮後、4N 塩酸水を加えて10分間撹拌した後に得られた懸濁液を濾過した。得られた固体を石油エーテル/酢酸エチル（8:1）の混合溶媒中で1時間撹拌後、濾過および減圧乾燥することで表題化合物（7.4 g, 85%）を白色固体として得た。

[0069] （工程3）[4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)フェニル]ボロン酸



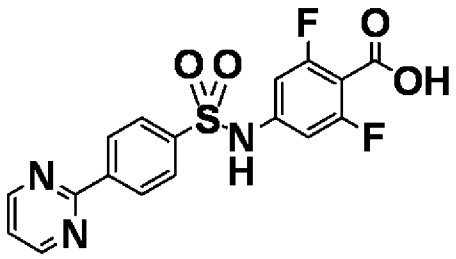
メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（6.00 g, 13.2 mmol）、および、ビス（ピナコラート）ジボラン（4.00 g, 16.1 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）に溶解した。その溶液に、[1,1’-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（289 mg, 0.390 mmol）、および、酢酸カリウム（3.84 g, 39.1 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、90℃で12時間撹拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル＝4:

1 to 2:1）にて精製した。

得られた化合物をアセトン（30 ml）に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（2.84 g, 13.2 mmol）、酢酸アンモニウム（1.00 g, 13.2 mmol）、および、水（10 ml）を加えて、室温で55時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後に、水で希釈し、酢酸エチル（500 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣を石油エーテル/酢酸エチルの混合溶媒（1/10）で洗浄し、減圧乾燥することで、表題化合物（2.5 g, 2工程 36%）を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 8.37 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 372 $(M+H)^+$

[0070] （工程4）2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-8）



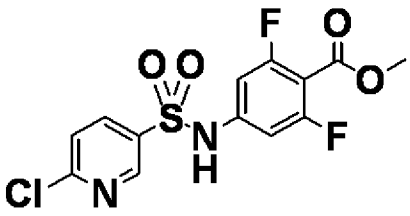
[4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)フェニル]ボロン酸（3.0 g, 8.1 mmol）、および、2-ブロモピリミジン（4.5 g, 28 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）、および、水（10ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（592 mg, 0.81mmol）、および、炭酸ナトリウム（2.5 g, 24 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、90℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:4）にて精製した。得られた化合物（400

mg, 0.98 mmol）をメタノール（20 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（20 ml）を加え、室温で30分攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（313 mg, 2工程 10%）を得た。

^{1}H NMR (CD3OD, 300 MHz): δ 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 392 $(M+H)^+$

[0071] 実施例9: M-9の合成

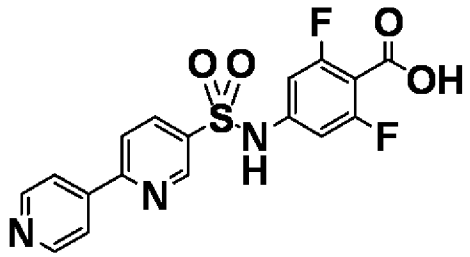
（工程1）メチル 4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート



6-クロロピリゾン-3-スルホニルクロライド（10.0 g, 47.0 mmol）を塩化メチレン（300 ml）に溶解し、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（7.5 g, 40 mmol）、および、ピリジン（9.0 ml, 102 mmol）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を水、および、2N 塩酸水で洗浄後、塩化メチレンで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣を石油エーテル/酢酸エチル（1:2）の混合溶媒で再結晶し、析出した固体を濾過後、減圧乾燥し、表題化合物（12.0 g, 83%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD3OD, 300 MHz): δ 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.4 Hz, 8.7 Hz 1H), 7.86-7.82 (t, 1H), 7.04 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H)

[0072] （工程2）4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-9）

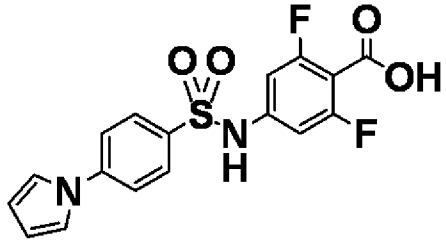


メチル 4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート (688 mg, 2.00 mmol)、および、4-ピリジルボロン酸 (492 mg, 4.00 mmol) をジ1,4-オキサン (20 ml)、および、水 (2.0 ml) の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (162 mg, 0.20 mmol)、および、炭酸ナトリウム (212 mg, 2.00 mmol) を加えて、マイクロウェーブ照射下、130℃で30分間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液をメタノールで希釈し、セライト濾過をした。その濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1) にて精製した。上記過程を繰り返し、得られた化合物 (810 mg, 2.00 mmol) をメタノール (15 ml) に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加え、室温で30分攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物 (620 mg, 2工程 47%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.77-8.75 (m, 2H), 8.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10-8.08 (m, 2H), 6.93 (d, J = 10 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 392 $(M+H)^+$

[0073] 実施例10: M-10の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-10)

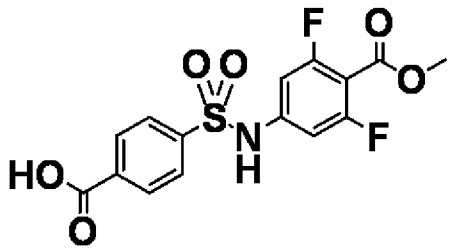


メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（7.40 g, 16.3 mmol）をN-メチルピロリドン（30 ml）に溶解し、ヨウ化銅(I)（1.9 g, 9.8 mmol）、リン酸カリウム（8.6 g, 41 mmol）、ピロール（2.2 g, 33 mmol）、および、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（1.2 g, 8.2 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、塩化メチレン（50 ml×2）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製後、減圧乾燥し、白色固体を得た。得られた化合物（1.3 g, 3.3 mmol）をメタノール（40 ml）、および、テトラヒドロフラン（40 ml）の混合溶媒に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（60 ml）を加え、室温で4時間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（1.1 g, 2工程 18%）を白色固体として得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 6.85 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.34 (s, 2H).; MS (ESI) m/z 379 $(M+H)^+$

[0074] 実施例11: M-11の合成

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

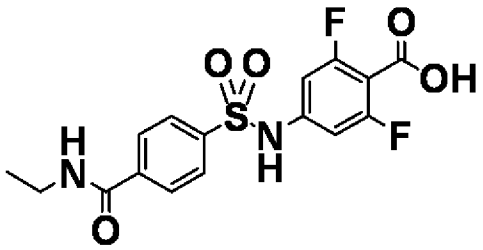


4-(クロロスルホニル)安息香酸（25.0 g, 113 mmol）、および、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（19.0 g, 101 mmol）を塩化メチレン（500 ml）に溶解し、ピリジン（25.0 ml, 285 mmol）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を水で希釈した後、6N 塩酸

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

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.50 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4Hz, 2H), 6.67 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H),; MS (ESI) m/z 372 $(M+H)^+$

[0075] （工程2）4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-11）

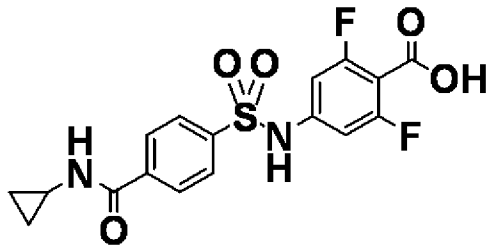


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸（1.5 g, 4.0 mmol）を塩化チオニル（40 ml）に溶解し、75℃で4時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン（30 ml）に溶解し、エチルアミン塩酸塩（648 mg, 8.00 mmol）、および、トリエチルアミン（808 mg, 8.00 mmol）を加えて、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製した。得られた化合物（800 mg, 2.00 mmol）をメタノール（30 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、室温で30分間攪拌した。6N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（691 mg, 2工程 50%）を白色固体として得た。

1H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 7.98-7.92 (m, 4H), 6.80 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 385 $(M+H)^+$

[0076] 実施例12: M-12の合成

4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-12)

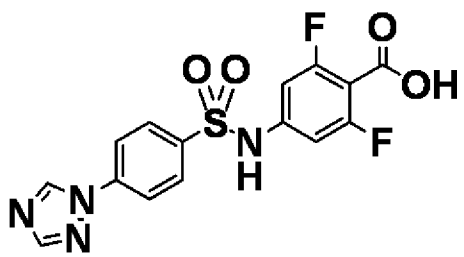


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 (1.5 g, 4.0 mmol) を塩化チオニル (40 ml) に溶解し、75℃で4時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン (30 ml) に溶解し、シクロプロピルアミン (680 mg, 12.0 mmol)、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1) にて精製した。得られた化合物の一部 (740 mg, 1.8 mmol) をメタノール (15 ml)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

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 7.79-7.72 (m, 4H), 6.62 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.67-2.65 (m, 1H), 0.63-0.59 (m, 2H), 0.45-0.43 (m, 2H),; MS (ESI) m/z 397 $(M+H)^+$

[0077] 実施例13: M-13の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-13)

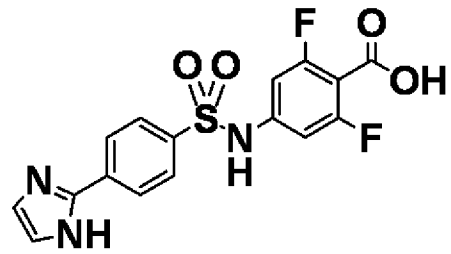


メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（1.50 g, 3.30 mmol）をN-メチルピロリドン（15 ml）に溶解し、ヨウ化銅(I)（400 mg, 2.10 mmol）、リン酸カリウム（2.0 g, 9.4 mmol）、1,2,4-トリアゾール（500 mg, 7.2 mmol）、および、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（500 mg, 3.50 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、塩化メチレン（50 ml×2）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製後、減圧乾燥し、白色固体を得た。得られた化合物（230 mg, 0.580 mmol）をメタノール（10ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（10 ml）を加え、室温で30分間攪拌した。3N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（165 mg, 2工程 14%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 4H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 2H) .; MS (ESI) m/z 381 $(M+H)^+$

[0078] 実施例14: M-14の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-14）



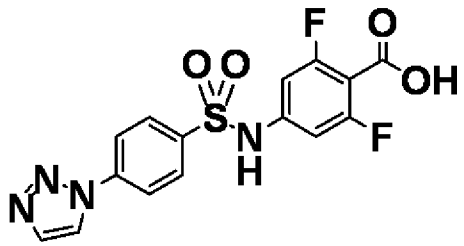
メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（3.0 g, 6.6 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（50 ml）に溶解し、ヨウ化銅(I)（2.50 g, 13.2 mmol）、酢酸パラジウム（148 mg, 0.66 mmol）、および、イミダゾール（450 mg, 26.4 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、148℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を飽和塩化アンモニ

ウム水溶液で希釈し、酢酸エチル（50 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製後、減圧乾燥し、黄色固体を得た。得られた化合物(450 mg, 1.15 mmol)をメタノール(20 ml)に溶解し、6 N 水酸化ナトリウム水溶液(20 ml)を加え、室温で30分間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物(220 mg, 2工程 9%)を白色固体として得た。

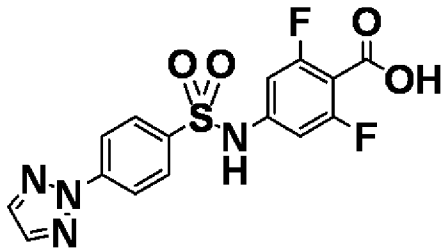
^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 8.01-7.95 (m, 4H), 7.53 (s, 2H), 6.73 (d, J = 9.6 Hz, 2H) .; MS (ESI) m/z 380 $(M+H)^+$

[0079] 実施例15～18: M-15～M-18の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-15)



[0080] 2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-16)



メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（4.5 g, 9.9 mmol）をN-メチルピロリドン（90 ml）に溶解し、1,2,3-トリアゾール（1.50 g, 21.7 mmol）、ヨウ化銅(I)（1.20 g, 6.30 mmol）、リン酸カリウム（6.0 g, 28 mmol）、および、trans-N,N'-ジメチルシ

クロヘキサン-1,2-ジアミン（1.50 g, 10.5 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチル（150 ml×5）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製し、メチル 2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-17） （650 mg, 17%）、および、メチル 2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-18） （800 mg, 20%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) for M-17: 8.63 (s, 1H), 8.12-8.07 (m, 4H), 7.91 (s, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 $(M+H)^+$

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) for M-18: 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 6.83(d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 $(M+H)^+$

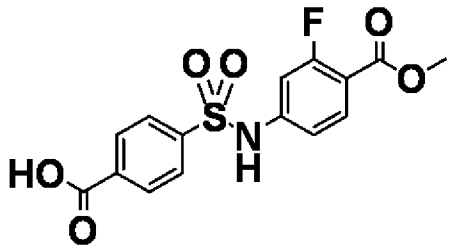
[0081] 得られたメチル 2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-17） （650 mg, 1.60 mmol）をメタノール（30 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（30 ml）を加え、室温で12時間攪拌した。6N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（M-15, 470 mg, 75%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) for M-15: δ 8.66 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13-8.12 (m, 4H), 7.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 381 $(M+H)^+$ 得られた2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-18）に対して同様の方法により、表題化合物(M-16, 740 mg, 96%)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) for M-16: δ 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (s, 2H), 6.86 (d, J = 9.6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 381 $(M+H)^+$

[0082] 実施例19: M-19の合成

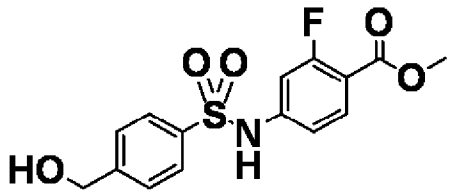
（工程1）4-({[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸



4-(クロロスルホニル)安息香酸（17.0 g, 76.9 mmol）、および、メチル 4-アミノ-2-フルオロベンゾエート（10.0 g, 59.2 mmol）を塩化メチレン（250 ml）に溶解し、ピリジン（15.0 ml, 171 mmol）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣を水で希釈した後、6N 塩酸水を加えてpH=1.0に調整し、析出した固体を濾過し、水で洗浄した。得られた固体を水に再び懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後に、酢酸エチル（50 ml×2）で抽出した。得られた水層に対して6N 塩酸水を加えてpH=6.0に調整し、酢酸エチル（80 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去し、表題化合物（5.0 g, 24%）を得た。

H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.11 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.06-6.97 (m, 2H), 3.78 (s, 3H).

[0083] （工程2）メチル 2-フルオロ-4-({[4-(ハイドロキシメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート

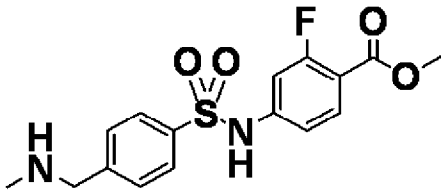


4-({[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸を0℃にて1N ボラン/テトラヒドロフラン溶液（25 ml）に溶解し、室温で15分間攪拌した。反応溶液に水（20 ml）をゆっくり滴下し、析出した固

体を濾過した後に、水で洗浄し、減圧乾燥させることで表題化合物（4.3 g, 90%）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.11 (s, 1H), 7.84-7.76 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 5.40 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 340 $(M+H)^+$

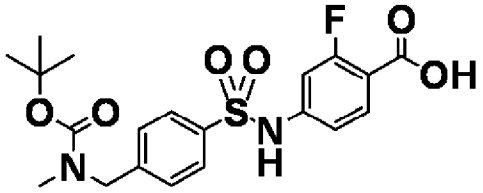
[0084] （工程3）メチル 2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾエート



メチル 2-フルオロ-4-({[4-(ハイドロキシメチル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（2.80 g, 8.30 mmol）、および、二酸化マンガン（2.90 g, 33.0 mmol）をクロロホルム（35 ml）に懸濁させ、60℃で4時間攪拌した。室温にまで冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフラン（50 ml）に溶解し、2N メチルアミン/テトラヒドロフラン溶液（7.0 ml）を加えて、室温で5分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（2.0 g, 32 mmol）を加えて、室温で20時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（60 ml）に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 ml×2）で洗浄し、有機層を減圧濃縮することで表題化合物（1.7 g, 2工程 60%）を得た。

MS (ESI) m/z 353 $(M+H)^+$

[0085] （工程4）4-{[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロ安息香酸（M-19）



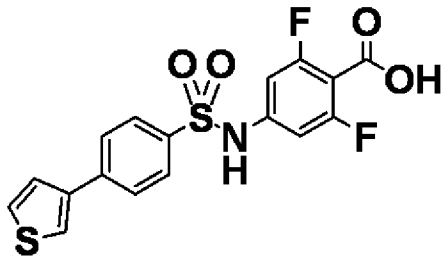
メチル 2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)

アミノ]ベンゾエート（1.7 g, 4.8 mmol）、および、N,N'-ジメチル-4-アミノピリジン（0.20 g, 1.6 mmol）をテトラヒドロフラン（45 ml）に溶解し、室温で15分間攪拌した。反応液を5℃に冷却後、トリエチルアミン（1.0 ml）、および、ジ-tert-ブチルジカルボネート（1.1 g, 5.3 mmol）を加えて、さらに20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣を水（30 ml）で希釈し、酢酸エチル（30 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/メタノール=10:1）にて精製した。得られた化合物を6N 水酸化リチウム水溶液（21 ml）に溶解し、室温で30分間攪拌した。クエン酸を加えてpH=3.0に調整し、析出した固体を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥することで表題化合物（610 mg, 2工程 38%）を白色固体として得た。

1H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86-6.83 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.80-2.68 (m, 3H) 1.38-1.17 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 339 $(M+H-Boc)^+$

[0086] 実施例20: M-20の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-20)



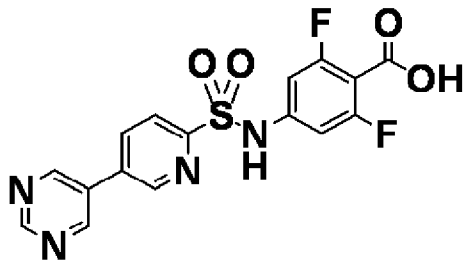
メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（3.00 g, 6.60 mmol）、および、3-チエニルボロン酸 (1.70 g, 13.0 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド（130 ml）、および、水（20 ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.76 g, 0.66 mmol)、および、炭酸ナト

リウム（2.1 g, 20 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、110℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=5:1 to 1:4）にて精製した。得られた化合物（1.20 g, 2.90 mmol）を6N 水酸化リチウム水溶液（20 ml）に溶解し、室温で30分攪拌した。6N 塩酸水を加えてpH=3.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（1.0 g, 2工程 86%）を得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.93-7.82 (m, 5H), 7.53 (t, J = 1.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 394 $(M-H)^+$

[0087] 実施例21: M-21の合成

2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-21）



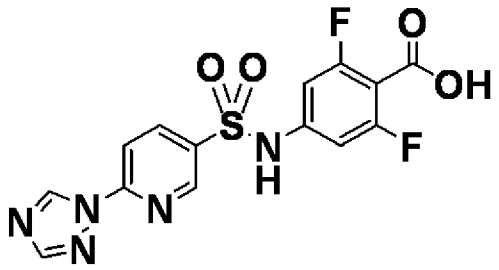
メチル 4-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（3.30 g, 8.10 mmol）、および、ピリミジン-5-イル-ボロン酸（2.00 g, 16.3 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（50 ml）、および、水（20 ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（0.60 g, 0.81 mmol）、および、炭酸ナトリウム（2.6 g, 24 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、120℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水（200 ml）で希釈し、酢酸エチル（70 ml×10）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）に

て精製した。得られた化合物（1.20 g, 3.00 mmol）をメタノール（40 ml）、および、テトラヒドロフラン（40 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（60 ml）を加えて、室温で4時間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（1.05 g, 2工程 33%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.26 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 393 $(M+H)^+$

[0088] 実施例22: M-22の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-22）



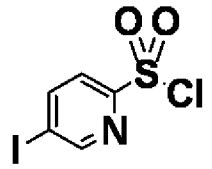
メチル 4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（1.90 g, 5.00 mmol）をN-メチルピロリドン（30 ml）に溶解し、1,2,4-トリアゾール（0.76 g, 11 mmol）、ヨウ化銅(I)（0.76 g, 4.0 mmol）、リン酸カリウム（3.0 g, 14 mmol）、および、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（0.15 g, 1.0 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水（50 ml）で希釈し、酢酸エチル（50 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製した。得られた化合物の一部（800 mg, 2.00 mmol）をメタノール（15 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体

を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（668 mg, 2工程 36%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 13.69 (s, 1H), 11.49 (s, 1H), 9.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.50-8.47 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 382 $(M+H)^+$

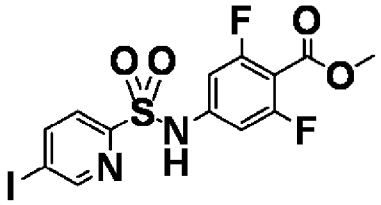
[0089] 実施例23: M-23の合成

（工程1）5-ヨードピリジン-2-スルホニルクロライド



フェニルメタンチオール（9.3 g, 75 mmol）をジメチルホルムアルデヒド（120 ml）に溶解し、0℃に冷却後、60%水素化ナトリウム（3.8 g, 95 mmol）を加え、室温で30分間攪拌した。その反応溶液に2-クロロ-5-ヨードピリジン（15 g, 63 mmol）を加えて、室温で1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチル（200 ml×2）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた化合物の一部（11.3 g, 35.0 mmol）を酢酸（75 ml）、および、水（25 ml）の混合溶媒に懸濁し、N-クロロスクシンイミド（18.4 g, 138 mmol）を加えて室温で1時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、塩化メチレン（100 ml×2）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、および、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 30:1）にて精製し、表題化合物（2.6 g, 2工程 23%）を白色固体として得た。

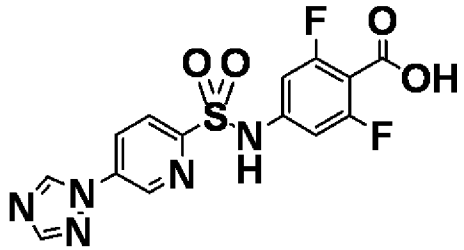
[0090] （工程2）メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ヨードピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート



5-ヨードピリジン-2-スルホニルクロライド（5.1 g, 17 mmol）、および、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（2.5 g, 13 mmol）を塩化メチレン（25 ml）に溶解し、ピリジン（5.0 ml）を加えて室温で12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣に6N 塩酸水（100 ml）を加え、析出した固体を濾過し、減圧乾燥することで表題化合物（3.0 g, 69%）を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.58 (br, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.54-8.51 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 455 $(M+H)^+$

[0091] （工程3）2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-23）



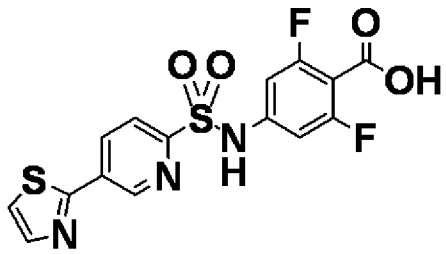
メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ヨードピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（3.0 g, 6.6 mmol）をN-メチルピロリドン（20 ml）に溶解し、1,2,4-トリアゾール（0.68 g, 9.9 mmol）、ヨウ化銅(I)（0.63 g, 3.3 mmol）、リン酸カリウム（2.8 g, 13 mmol）、および、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン（0.94 g, 6.6 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水（40 ml）で希釈し、酢酸エチル（50 ml×4）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた黒色の残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル

=2:1）にて精製した。得られた化合物の一部（800 mg, 2.00 mmol）をメタノール（50 ml）に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加えて、室温で12間攪拌した。6N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（0.49 g, 2工程 19%）を白色固体として得た。

1H NMR (d6-DMSO, 400 MHz): δ 13.70 (br, 1H), 11.58 (br, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.31 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57-8.54 (m, 1H), 8.38-8.33 (m, 2H), 6.95 (d, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 382 $(M+H)^+$

[0092] 実施例24: M-24の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-24)



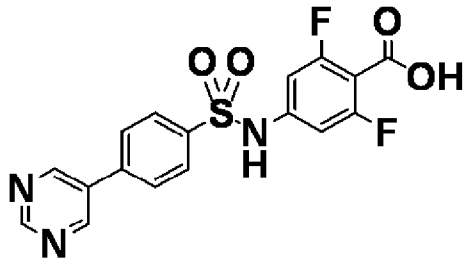
[6-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸（5.00 g, 13.4 mmol）、および、2-ブロモ-1,3-チアゾール（7.6 g, 47 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（100 ml）、および、水（40 ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（980 mg, 1.34 mmol）、および、炭酸ナトリウム（4.30 g, 40.6 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、120℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水（200 ml）で希釈し、酢酸エチル（80 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:2）にて精製した。得られた化合物（1.20 g, 2.92 mmol）をメタノール（50 ml）、およびテトラヒドロフラン（50 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（70 ml）を加えて、室温で5時間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に

調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（1.08 g, 2工程 20%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 13.6 (br, 1H), 11.60 (br, 1H), 9.29 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 398 $(M+H)^+$

[0093] 実施例25: M-25の合成

2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-25）

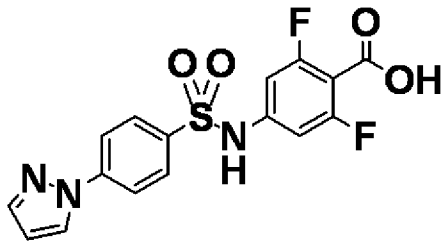


メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（3.0 g, 6.6 mmol）、および、ピリミジン-5-イル-ボロン酸（0.89 g, 7.3 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（50 ml）、および、水（10 ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（0.76 g, 0.66 mmol）、および、炭酸ナトリウム（2.00 g, 18.8 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、100℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:2 to 1:4）にて精製した。得られた化合物（640 mg, 1.58 mmol）をメタノール（15 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加え、室温で30分攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥することで表題化合物（550 mg, 2工程 21%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.18 (s, 1H), 9.11 (s, 2H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.6 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 392 $(M+H)^+$

[0094] 実施例26: M-26の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-26)



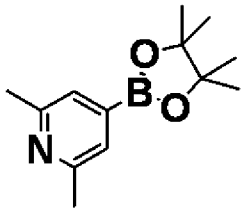
メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート (3.0 g, 6.4 mmol) をN-メチルピロリドン (30 ml) に溶解し、1H-ピラゾール (900 mg, 13.2 mmol) 、ヨウ化銅(I) (0.84 g, 4.4 mmol) 、リン酸カリウム (3.50 g, 16.5 mmol) 、および、trans-N,N'-ジメチルシクロヘキサン-1,2-ジアミン (0.28 g, 2.0 mmol) を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水 (50 ml) で希釈し、酢酸エチル (50 ml×3) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1) にて精製した。得られた化合物 (1.1 g, 2.8 mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液 (5.0 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物 (960 mg, 2工程 40%) を白色固体として得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 4H), 7.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.46-6.45 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 380 $(M+H)^+$

[0095] 実施例27: M-27の合成

(工程1) 2,6-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-

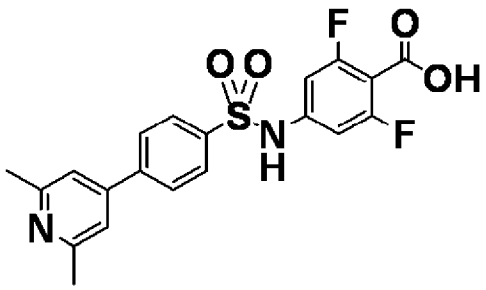
2-イル)ピリジン



2,6-ジメチルピリジン（10 g, 93 mmol）、4,4'-ビス(1,1'-tert-ブチル)-2'-ビピリジン（1.56 g, 5.80 mmol）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン（25.4 g, 100 mmol）、および、(1,5-シクロオクタジエン)(メトキシ)イリジウム(I)ダイマー（1.96 g, 3.00 mmol）をテトラヒドロフラン（500 ml）に溶解し、窒素ガス存在下、65℃で16時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=100:1）にて精製し、表題化合物（15.0 g, 66%）を得た。

1H NMR ($CDCl_3$ 300 MHz): δ 7.38 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 1.37 (s, 12H).; MS (ESI) m/z 234 $(M+H)^+$

[0096] （工程2）4-({[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-27)



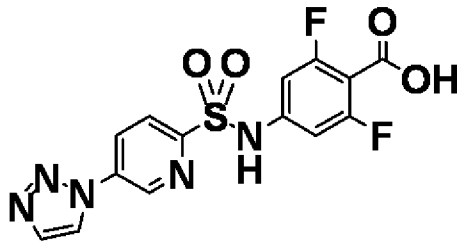
メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（29.1 g, 64.3 mmol）、および、2,6-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン（18.0 g, 76.9 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（750 ml）、および、水（75 ml）の混合溶媒に溶解した。その溶液に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（1.7 g, 2.3 mmol）、および、炭酸ナトリウム（24.4

g, 155 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、90℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:2 to 1:10）にて精製した。得られた化合物（13.0 g, 30.0 mmol）をメタノール（90 ml）に溶解し、6N 水酸化ナトリウム水溶液（30 ml）を加えて、室温で30分間攪拌した。4N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（10.5 g, 2工程 39%）を白色固体として得た。

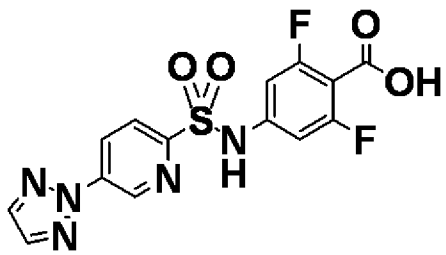
^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 8.02 (s, 4H), 7.57 (s, 2H), 6.88 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.53 (s, 6H).; MS (ESI) m/z 419 $(M+H)^+$

[0097] 実施例28～31: M-28～M-31の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-28）



[0098] 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-29）



メチル 4-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（8.0 g, 20 mmol）をN-メチルピロリドン（120 ml）に溶解し、1,2,3-トリアゾール（2.0 g, 30 mmol）、ヨウ化銅(I)（1.9 g, 10 mmol

）、リン酸カリウム（8.4 g, 40 mmol）、および、N,N-ジメチルシクロヘキシルアミン（2.8 g, 20 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、145℃で12時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水（300 ml）で希釈し、酢酸エチル（150 ml×5）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製し、メチル 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-30：M-28のメチルエステル体）（1.5 g, 19%）、および、メチル 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-31：M-29のメチルエステル体）（2.0 g, 25%）を得た。

[0099] 得られたメチル 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-30）（800 mg, 2.00 mmol）をメタノール（50 ml）に溶解し、4N 水酸化ナトリウム水溶液（50 ml）を加え、室温で12時間攪拌した。6N 塩酸水を加えてpH=4.0に調整し、析出した固体を濾過した後、減圧乾燥して表題化合物（M-28, 920 mg, 63%）を得た。

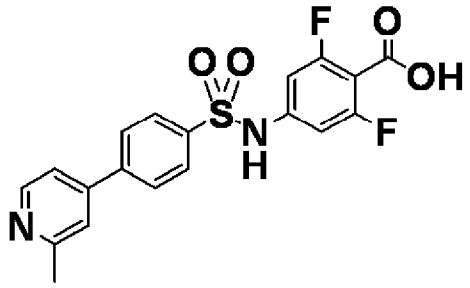
^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz) for M-28: δ 9.30 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 11.6, 3.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 13.2 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 382 $(M+H)^+$

得られたメチル 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（M-31）に対して同様の方法により、表題化合物（M-29, 910 mg, 46%）を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) for M-29: δ 13.58 (br, 1H), 11.72 (br, 1H), 9.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.30-8.27 (m, 3H), 6.95 (d, J = 10.0 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 382 $(M+H)^+$

[0100] 実施例32: M-32の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-32)



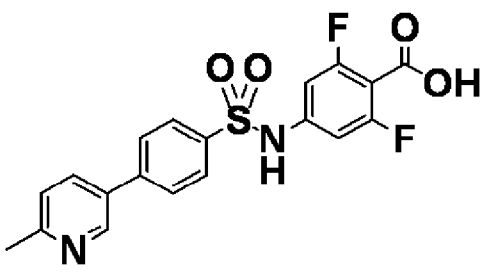
・TFA

メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート (200 mg, 0.440 mmol) を1,4-ジオキサン (9.0 ml) に溶解し、2-メチルピリジン-4-ボロン酸 (132 mg, 0.970 mmol) 、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (32.0 mg, 44.0 μmol) 、1M 炭酸ナトリウム水溶液 (3.0 ml) を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、80℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール (3.0 ml) に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン (4.0 ml) 、水 (1.0 ml) 、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を加え60℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (85.0 mg, 0.210 mmol, 48%) を得た。

MS (ESI) m/z 405 $(M+H)^+$

[0101] 実施例33: M-33の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-33)



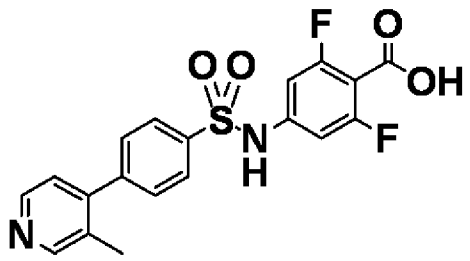
・TFA

メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（150 mg, 0.371 mmol）を1,4-ジオキサン（9.0 ml）に溶解し、2-ピコリン-5-ボロン酸（120 mg, 0.777 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（30.0 mg, 40.0 μmol）、1M炭酸ナトリウム水溶液（3.0 ml）を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、80℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール（3.0 ml）に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン（4.0 ml）、水（1.0 ml）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を加え60℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（112 mg, 0.277 mmol, 75%）を得た。

MS (ESI) m/z 405 $(M+H)^+$

[0102] 実施例34: M-34の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-34）



・TFA

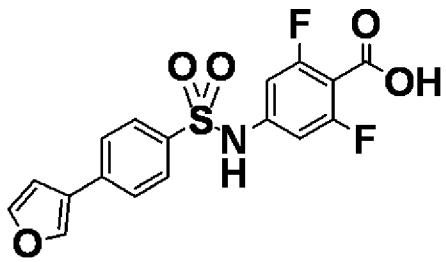
メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（40.0 mg, 0.100 mmol）を1,4-ジオキサン（4.0 ml）に溶解し、3-ピコリン-4-ボロン酸（30.0 mg, 0.219 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（7.30 mg, 10.0 μmol）、1M炭酸ナトリウム水溶液（1.0 ml）を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、80℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、この反応から溶

媒を留去し、得られた残渣をメタノール（3.0 ml）に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン（2.0 ml）、水（0.5 ml）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（1.0 ml）を加え、50℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（22.0 mg, 54.5 μmol, 55%）を得た。

MS (ESI) m/z 405 $(M+H)^+$

[0103] 実施例35: M-35の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-35）

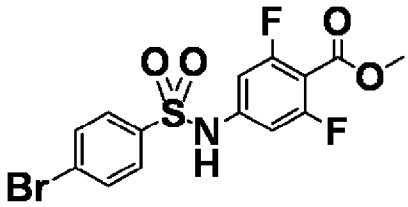


メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（150 mg, 0.372 mmol）を1,4-ジオキサン（15 ml）に溶解し、2-(フラン-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（158 mg, 0.814 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（27.0 mg, 40.0 μmol）、1M 炭酸ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、85℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール（3.0 ml）に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン（4.0 ml）、水（1.0 ml）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を加え60℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物（100 mg, 0.264 mmol, 71%）を得た。

MS (ESI) m/z 380 $(M+H)^+$

[0104] 実施例36: M-36の合成

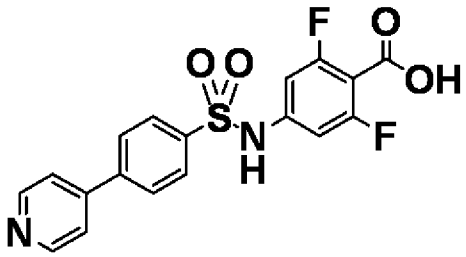
（工程1）メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（5.00 g, 26.7 mmol）をジクロロメタン（100 ml）に溶解し、p-ブロモベンゼンスルホニルクロリド（7.50 g, 29.4 mmol）、ピリジン（6.5 ml, 80 mmol）を加え、室温にて12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール=95：5）にて精製し、表題化合物（8.50 g, 21.0 mmol, 79%）を得た。

MS (ESI) m/z 406 $(M+H)^+$

[0105] （工程2）2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-36）



・TFA

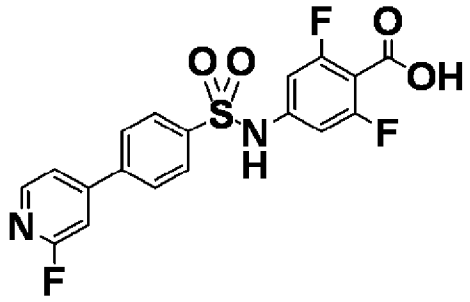
メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（300 mg, 0.743 mmol）を1,4-ジオキサン（15 ml）に溶解し、ピリジン-4-ボロン酸（200 mg, 1.63 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（30.0 mg, 40.0 μmol）、1M 炭酸ナトリウム水溶液（5.0 ml）を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、85℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール（3.0 ml）に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた

残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン（4.0 ml）、水（1.0 ml）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を加え、60℃にて3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（182 mg, 0.467 mmol, 63%）を得た。

MS (ESI) m/z 391 $(M+H)^+$

[0106] 実施例37: M-37の合成

2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-37）



・TFA

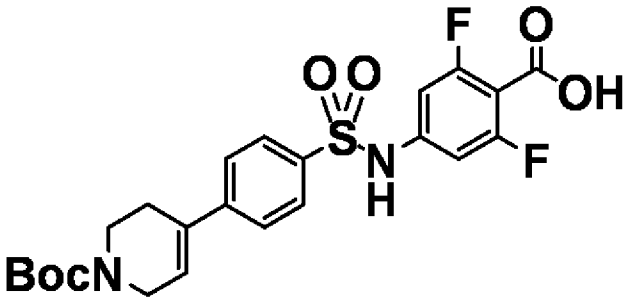
メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（150 mg, 0.371 mmol）を1,4-ジオキサン（9.0 ml）に溶解し、2-フルオロピリジン-4-ボロン酸（110 mg, 0.777 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（30.0 mg, 40.0 μmol）、1M 炭酸ナトリウム水溶液（3.0 ml）を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、80℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール（3.0 ml）に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン（4.0 ml）、水（1.0 ml）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を加え50℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（114 mg, 0.279 mmol, 75%）を得た。

MS (ESI) m/z 409 $(M+H)^+$

[0107] 実施例38: M-38の合成

4-[({4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イ

ル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-38）

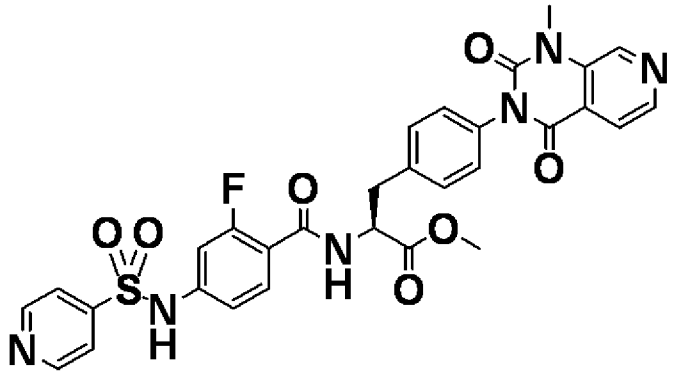


メチル 4-{[(4-ブロモフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（150 mg, 0.371 mmol）を1,4-ジオキサン（9.0 ml）に溶解し、2-フルオロピリジン-4-ボロン酸（110 mg, 0.777 mmol）、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（30.0 mg, 40.0 μmol）、1M 炭酸ナトリウム水溶液（3.0 ml）を加えた。この溶液を減圧脱気し、アルゴンガスで置換した後、80℃にて3時間攪拌した。攪拌した後、溶媒を留去し、得られた残渣をメタノール（3.0 ml）に懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた残渣から溶媒を留去した。この残渣に、テトラヒドロフラン（4.0 ml）、水（1.0 ml）、2N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を加え50℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物（102 mg, 0.206 mmol, 56%）を得た。

MS (ESI) m/z 495 $(M+H)^+$

[0108] 実施例39: A-1、および、B-1の合成

（工程1）メチル N-{2-フルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-1）

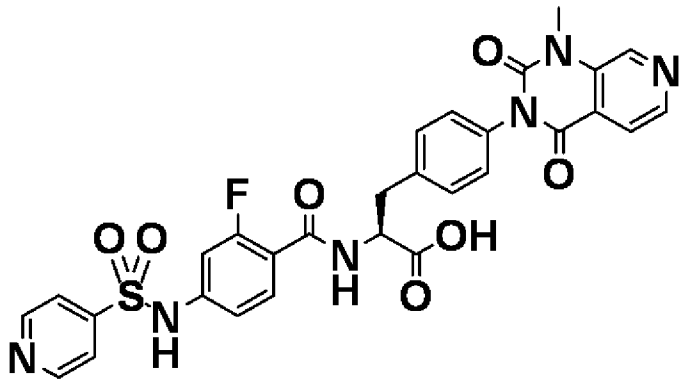


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol) 、2-フルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]安息香酸 (M-6) (69.0 mg, 0.234 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (131 mg, 0.351 mmol) 、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含む H_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (120 mg, 61%) を得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.63 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 4.8, 0.4 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01-6.95 (m, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 633 $(M+H)^+$

[0109] (工程2) N-{2-フルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-1)



・2TFA

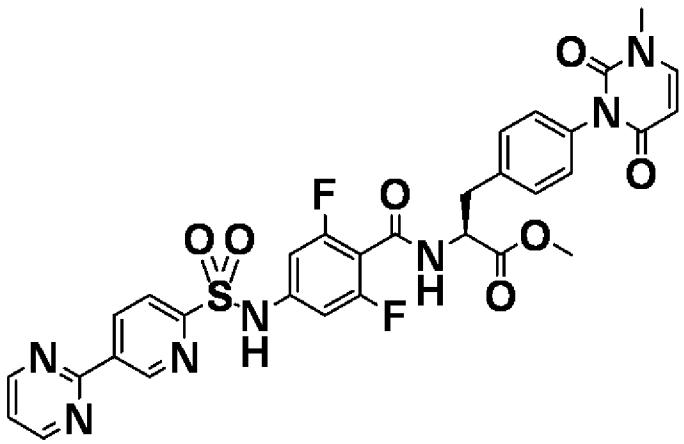
メチル N-{2-フルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-1) のTFA塩 (60.0 mg, 70.0 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) 、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌

した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（45 mg, 76%）を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.1 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94-6.88 (m, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 619 $(M+H)^+$

[0110] 実施例40: A-2、および、B-2の合成

（工程1）メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-2）

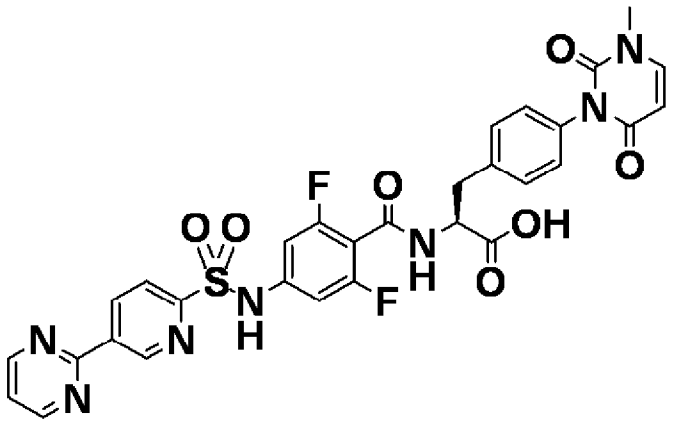


・2TFA

メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート(M-2)（80 mg, 0.24 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-7）（103 mg, 0.240 mmol）を塩化メチレン（2.0 ml）に懸濁し、HATU（137 mg, 0.360 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.167 ml, 0.96 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（80 mg, 37%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.4 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.95 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.14-2.97 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 678 $(M+H)^+$

[0111] (工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-2)



・2TFA

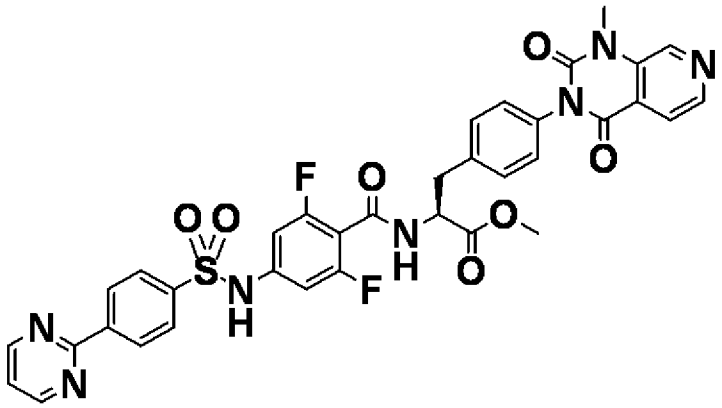
メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-2) のTFA塩 (60.0 mg, 66.0 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (42.3 mg, 72%) を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.46 (s, 1H), 9.64 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 9.01 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.

9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 664 $(M+H)^+$

[0112] 実施例41: A-3、および、B-3の合成

（工程1）メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-3）



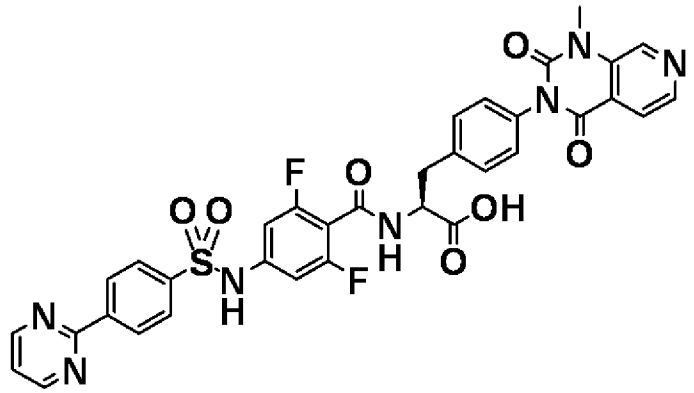
・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（100 mg, 0.234 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-8）（90.0 mg, 0.230 mmol）を塩化メチレン（2.0 ml）に懸濁し、HATU（133 mg, 0.351 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.160 ml, 0.920 mmol）を加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（100 mg, 45%）を白色固体として得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.59-8.02 (m, 3H), 8.03 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

4.65-4.59 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 728 $(M+H)^+$

[0113] (工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン(A-3)



・2TFA

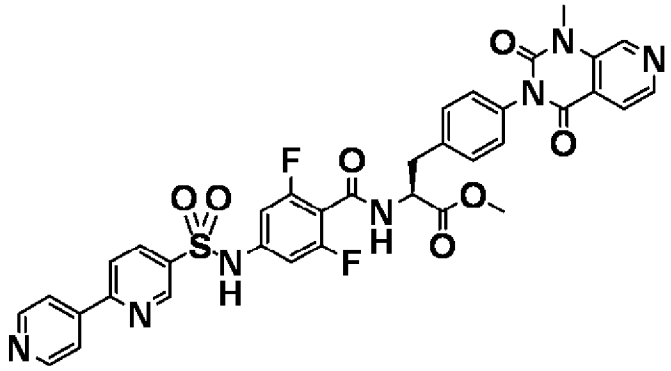
メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-3) のTFA塩 (80 mg, 84 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) 、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (52.7 mg, 67%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.18 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 8.61-8.53 (m, 3H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.70-4.28 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 14.0, 4.7 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 714 $(M+H)^+$

[0114] 実施例42: A-4、および、B-4の合成

(工程1) メチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4

-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-4)

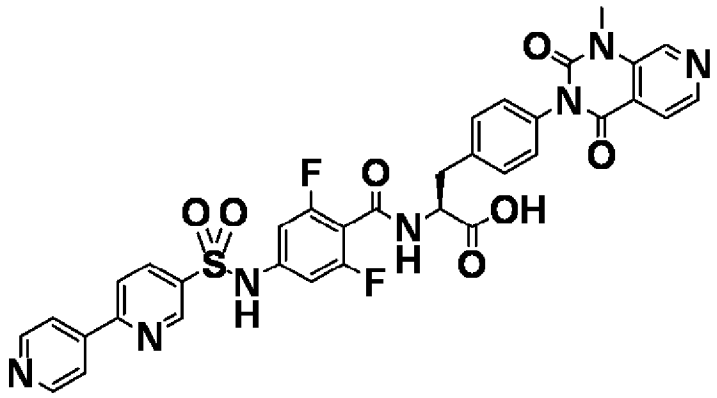


・3TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol) 、4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-9) (90.0 mg, 0.230 mmol) を塩化メチレン (1.0 ml) に懸濁し、HATU (133 mg, 0.351 mmol) 、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1% TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (105 mg, 43%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.5 (s, 1H), 9.27-9.24 (m, 2H), 9.03 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.52-8.46 (m, 2H), 8.30 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 7.94 (dd, J = 4.8, 0.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.72-4.67 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.23-3.01 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 728 $(M+H)^+$

[0115] (工程2) N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン(A-4)



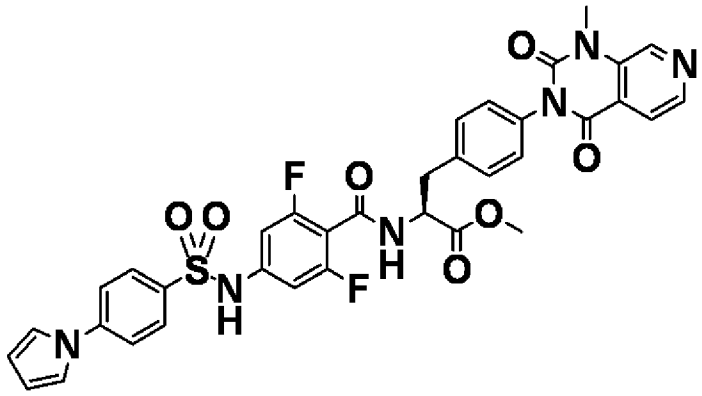
・3TFA

メチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-4）のTFA塩（85 mg, 79 μmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（51.5 mg, 62%）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.34 (s, 1H), 9.16-9.06 (m, 1H), 9.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81-8.70 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42-8.29 (m, 2H), 8.25-8.09 (m, 2H), 7.81 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.58-4.43 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 714 $(M+H)^+$

[0116] 実施例43: A-5、および、B-5の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-5）

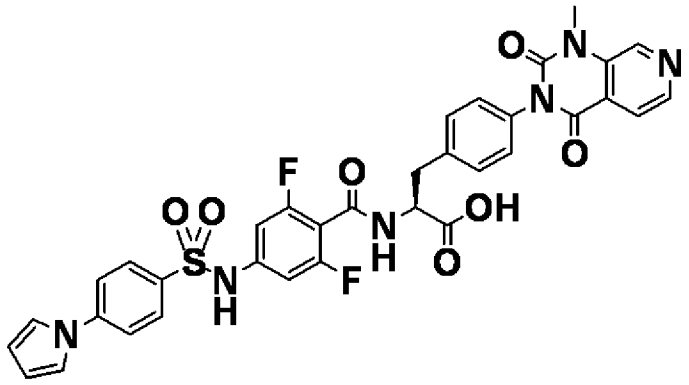


・TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol) 、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-10) (87.0 mg, 0.230 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (133 mg, 0.351 mmol) 、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (100 mg, 46%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.83 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 715 $(M+H)^+$

[0117] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン(A-5)



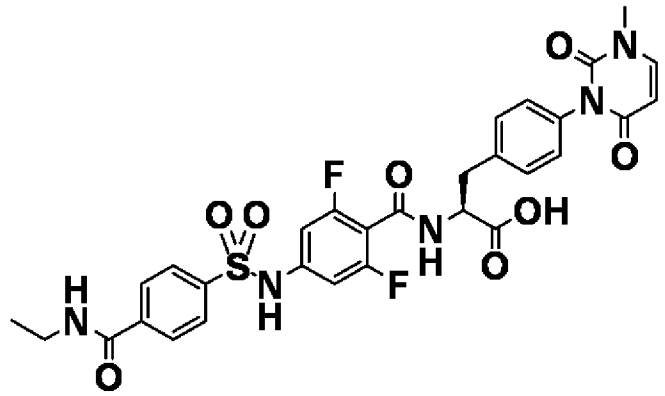
・TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-5) のTFA塩 (80 mg, 85 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) 、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (41.0 mg, 52%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.07 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.59-7.44 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.40-6.23 (m, 2H), 4.66-4.46 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 701 $(M+H)^+$

[0118] 実施例44: A-6の合成

(工程2) N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-6)

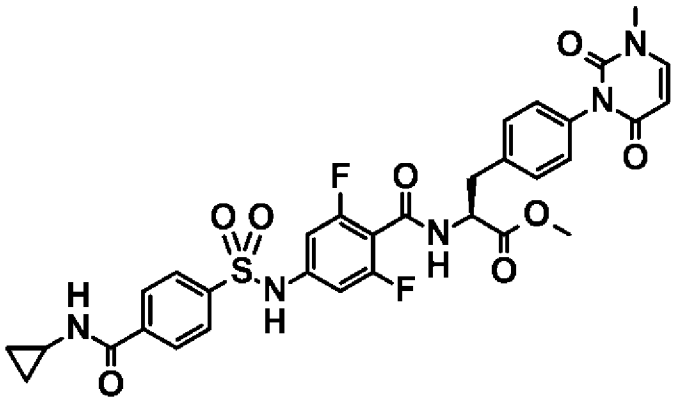


メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (100 mg, 0.290 mmol)、4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-11) (111 mg, 0.290 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (165 mg, 0.440 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.202 ml, 1.16 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、得られた白色固体に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (3.0 ml)、水 (2.0 ml)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物 (80.0 mg, 42%)を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 12.85 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 5H), 3.14 (dd, J = 14.3, 4.6 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.3, 9.7 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 656 $(M+H)^+$

[0119] 実施例45: A-7、および、B-7の合成

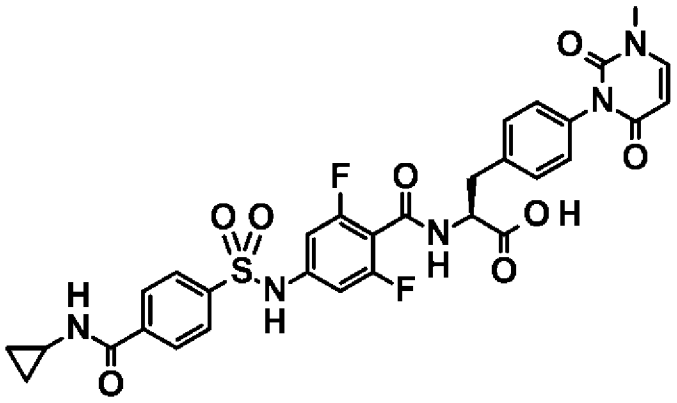
(工程1) メチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-7)



メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (77.0 mg, 0.230 mmol)、4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-12) (75.0 mg, 0.190 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (108 mg, 0.290 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.132 ml, 0.760 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (80.0 mg, 62%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.96-7.91 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 1H), 0.71-0.69 (m, 2H), 0.57-0.53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 682 $(M+H)^+$

[0120] (工程2) N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-7)

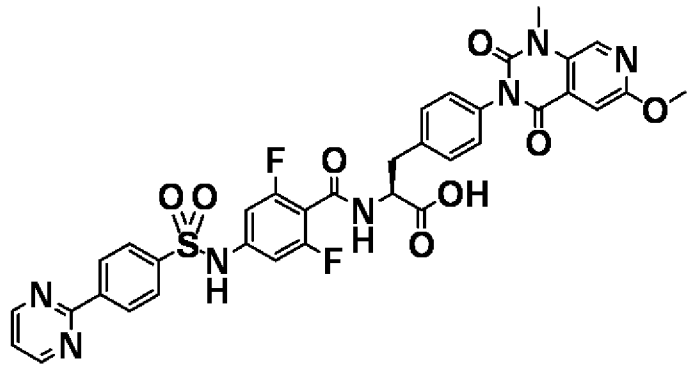


メチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-7) のTFA塩 (60 mg, 88 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) 、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物 (32.4 mg, 55%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.14 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.03-7.86 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 0.74-0.63 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 668 $(M+H)^+$

[0121] 実施例46: A-8の合成

(工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-8)



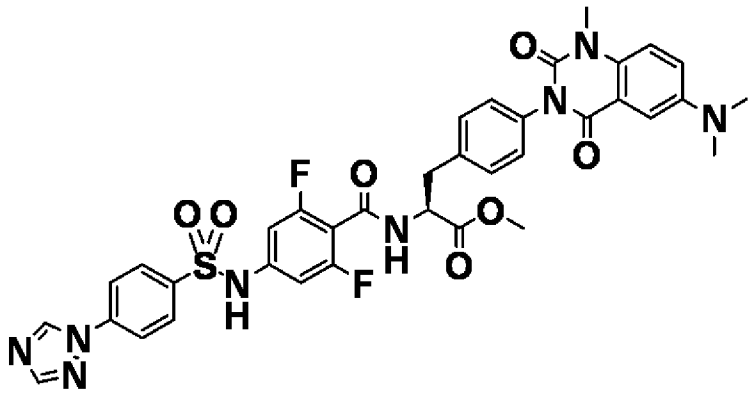
・2TFA

メチル 4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-3) (100 mg, 0.220 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-8) (65.0 mg, 0.170 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (125 mg, 0.330 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.153 ml, 0.880 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、得られた化合物に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (18.0 mg, 2工程 11%)を白色固体として得た。1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.18 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.64-4.45 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 744 $(M+H)^+$

[0122] 実施例47: A-9、および、B-9の合成

(工程1) メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-[6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル]-L-フェニルアラニ

ネート (B-9)

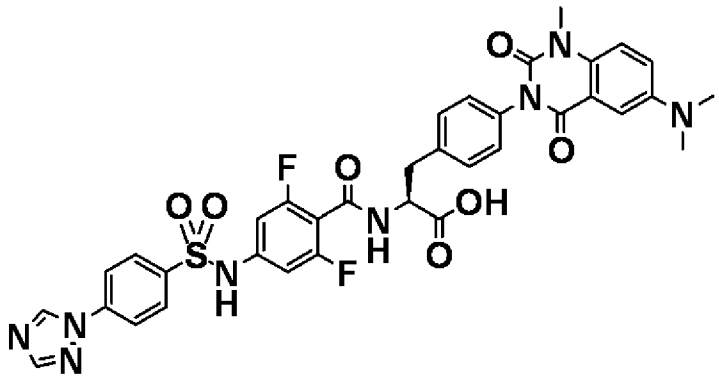


・2TFA

メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (80.0 mg, 0.170 mmol) 、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-13) (65.0 mg, 0.170 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (97.0 mg, 0.260 mmol) 、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.118 ml, 0.680 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (100 mg, 67%) を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 2H), 7.41-7.27 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 2H), 2.95 (s, 6H).; MS (ESI) m/z 759 $(M+H)^+$

[0123] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-[6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル]-L-フェニルアラニン (A-9)



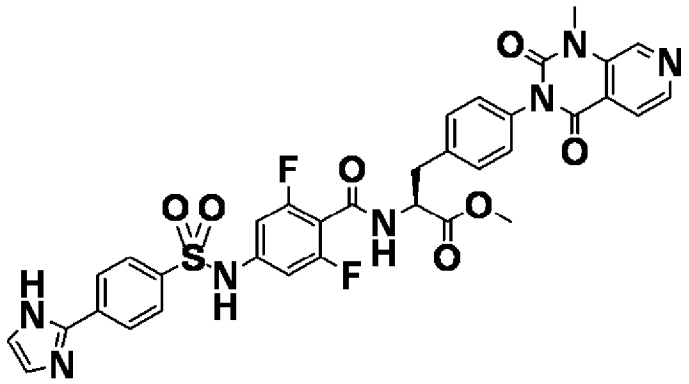
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-[6-(ジメチルアミノ)-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル]-L-フェニルアラニネート（B-9）のTFA塩（80 mg, 92 μmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（58.2 mg, 74%）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.18 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 2H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.45-7.30 (m, 5H), 7.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.69-4.44 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 3.05-2.93 (m, 7H).; MS (ESI) m/z 745 $(M+H)^+$

[0124] 実施例48: A-10、および、B-10の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-10）

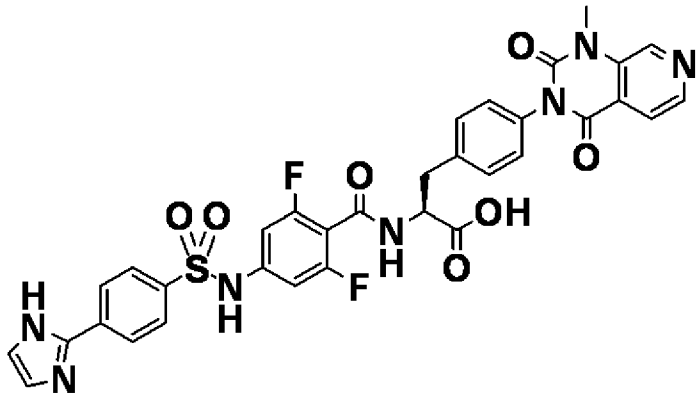


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-14) (87.0 mg, 0.234 mmol)を塩化メチレン(2.0 ml)に懸濁し、HATU (133 mg, 0.351 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (120 mg, 55%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.17-2.99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716 $(M+H)^+$

[0125] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-10)



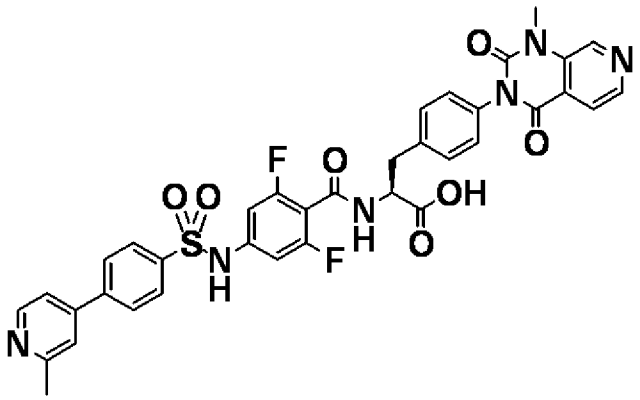
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-イミダゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (A-10) のTFA塩 (100 mg, 0.110 mmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) 、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (54.9 mg, 54%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.24 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.62-4.51 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 15.2, 4.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.2, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 702 $(M+H)^+$

[0126] 実施例49: A-11の合成

(工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-11)



・2TFA

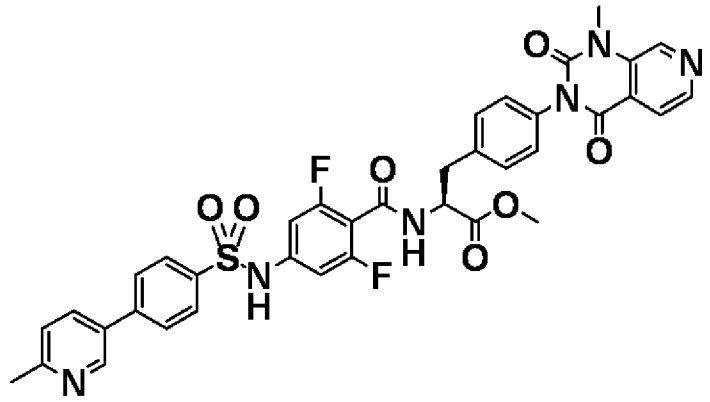
メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-32) (93.0 mg, 0.234 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (133 mg, 0.351 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol)を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、得られた化合物に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml)を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (40.0 mg, 18%)を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.22 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.06-7.98 (m, 3H), 7.95-7.81 (m, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 727 $(M+H)^+$

[0127] 実施例50: A-12の合成、および、B-12の合成

(工程1) メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-1

2)

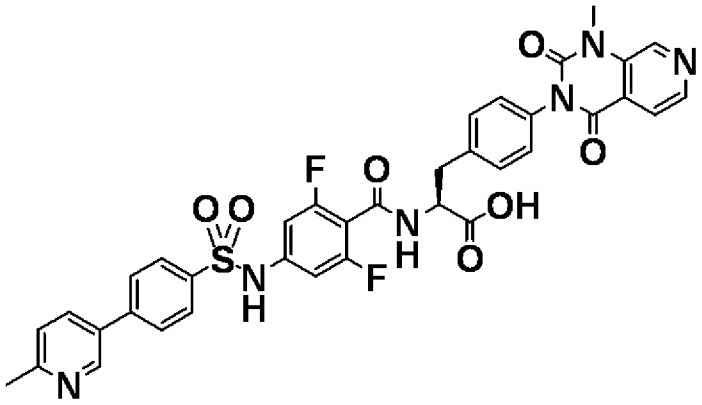


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (75.0 mg, 0.180 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-33) (73.0 mg, 0.180 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (91.0 mg, 0.240 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.111 ml, 0.640 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (70.0 mg, 40%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.90-8.88 (m, 2H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 4H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.59-4.53 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.54 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 741 $(M+H)^+$

[0128] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-12)



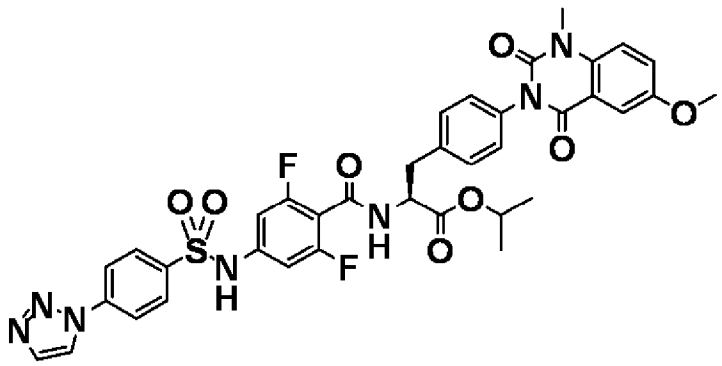
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(6-メチルピリジン-3-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-12) のTFA塩 (50.0 mg, 52.0 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (30.8 mg, 62%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.12 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 4H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.56-4.43 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.2, 9.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 727 $(M+H)^+$

[0129] 実施例51: A-13、および、B-13の合成

(工程1) イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-13)

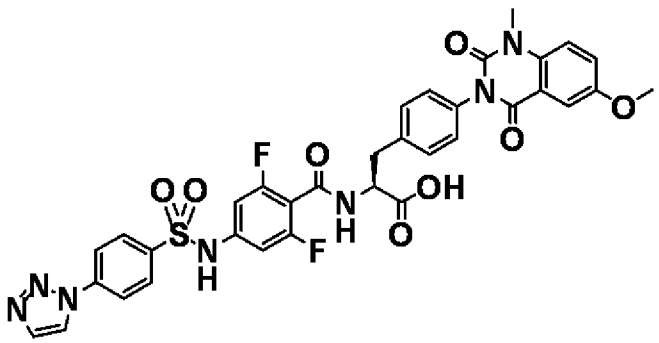


・TFA

イソプロピル 4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-4) (82.0 mg, 0.200 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-15) (76.0 mg, 0.200 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (111 mg, 0.290 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.136 ml, 0.780 mmol) を加え、室温で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (80.0 mg, 52%) を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 8.09 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.12-2.99 (m, 2H), 1.17(d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 774 $(M+H)^+$

[0130] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-13)



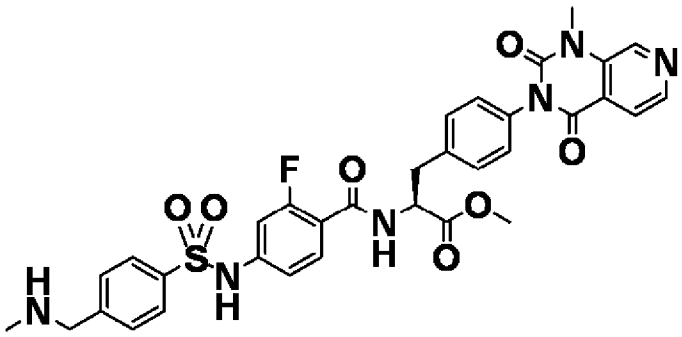
・TFA

イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-13) のTFA塩 (20.0 mg, 26.0 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (11.9 mg, 63 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.21 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 732 $(M+H)^+$

[0131] 実施例52: A-14、および、B-14の合成

(工程1) メチル N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-14)

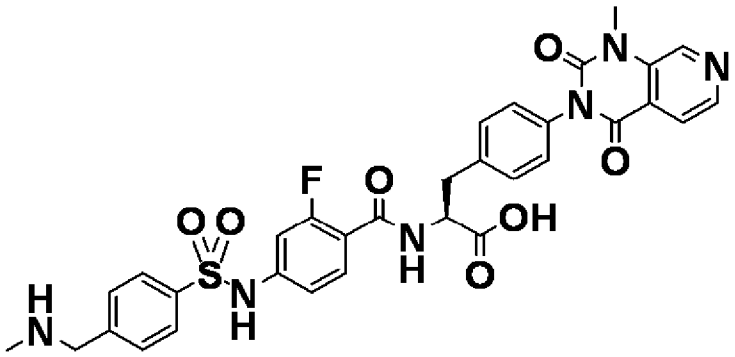


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol)、4-{[(4-{[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]メチル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロ安息香酸 (M-19) (101 mg, 0.230 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (131 mg, 0.350 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol)を加え、室温で19時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、トリフルオロ酢酸 (2.0 ml)を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (120 mg, 58%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.0 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (br, 1H), 8.60 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01-6.94 (m, 2H), 4.67-4.63 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.22-3.06 (m, 2H), 2.57 (t, J = 5.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 675 $(M+H)^+$

[0132] (工程2) N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミヂン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-14)



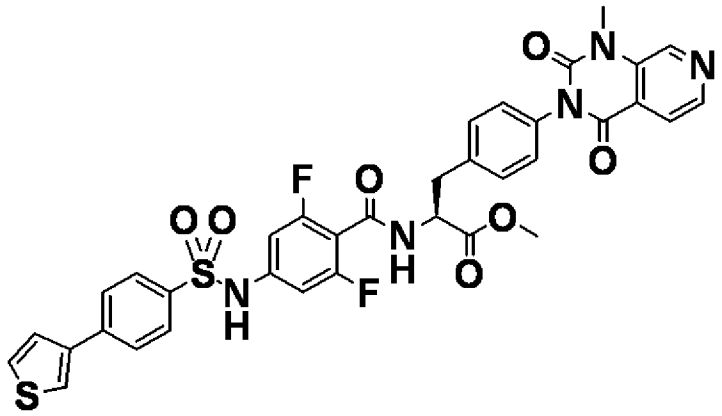
・2TFA

メチル N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-14）のTFA塩（100 mg, 0.110 mmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（89.5 mg, 92%）をh白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.04-6.92 (m, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 661 $(M+H)^+$

[0133] 実施例53: A-15、および、B-15の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-15）

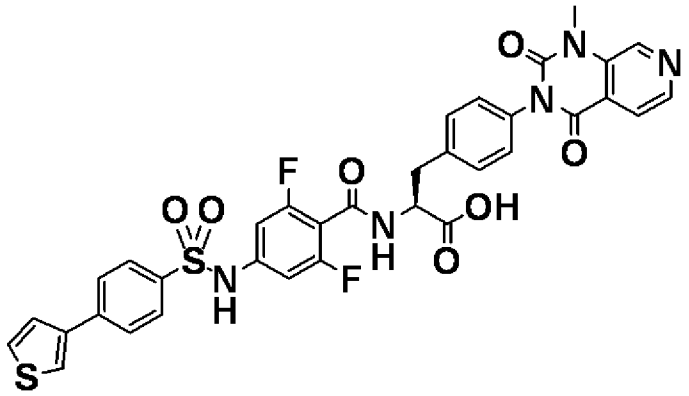


・TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-20) (91.0 mg, 0.234 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (133 mg, 0.350 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (150 mg, 77%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 9.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95-7.93 (m, 3H), 7.76 (dd, J = 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.17-3.04 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 732 $(M+H)^+$

[0134] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-15)



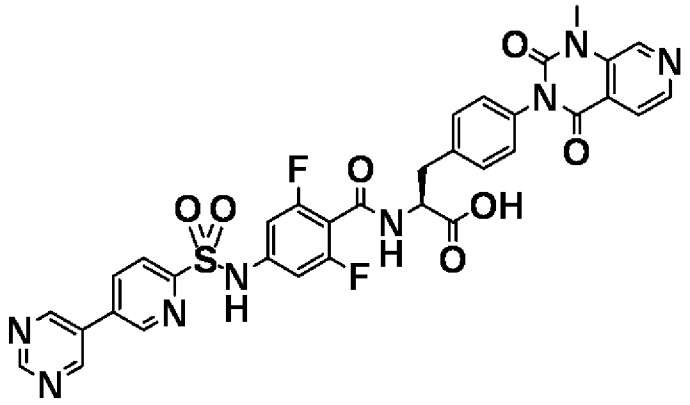
・TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-15) のTFA塩 (130 mg, 0.150 mmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (95.6 mg, 73%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.02 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85-7.76 (m, 3H), 7.62 (dd, J = 5.0, 2.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 718 $(M+H)^+$

[0135] 実施例54: A-16の合成

(工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-16)



・3TFA

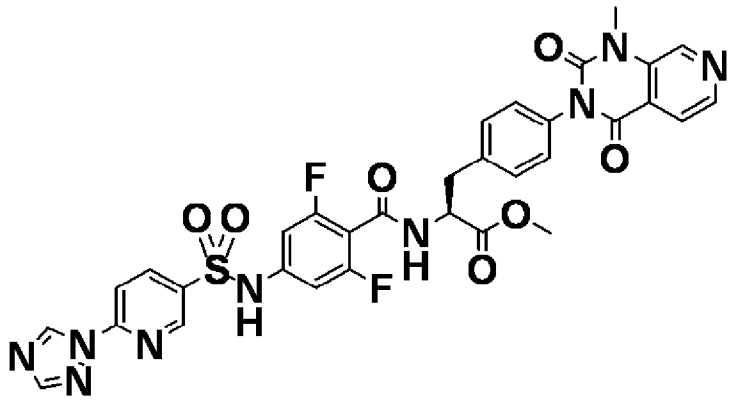
メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート （M-1） （100 mg, 0.234 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸 （M-21） （99.0 mg, 0.234 mmol）を塩化メチレン（2.0 ml）に懸濁し、HATU（133 mg, 0.350 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.160 ml, 0.920 mmol）を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製した。得られた化合物に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（150 mg, 62%）を黄色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.41 (s, 1H), 9.28 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 9.20 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61-8.50 (m, 2H), 8.26 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.0, 0.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.62-4.49 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 715 $(M+H)^+$

[0136] 実施例55: A-17、および、B-17の合成

（工程1） メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオ

キソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-17)



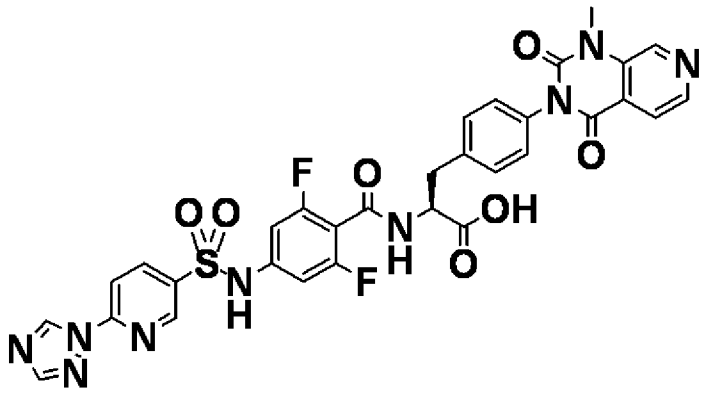
・3TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-22) (88.0 mg, 0.230 mmol)を塩化メチレン (1.0 ml)に懸濁し、HATU (133 mg, 0.350 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (150 mg, 69%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.4 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.8, 0.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.2, 0.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.21 (dd, J = 14.0, 9.2 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.4, 10.0 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 718 $(M+H)^+$

[0137] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-1

7)



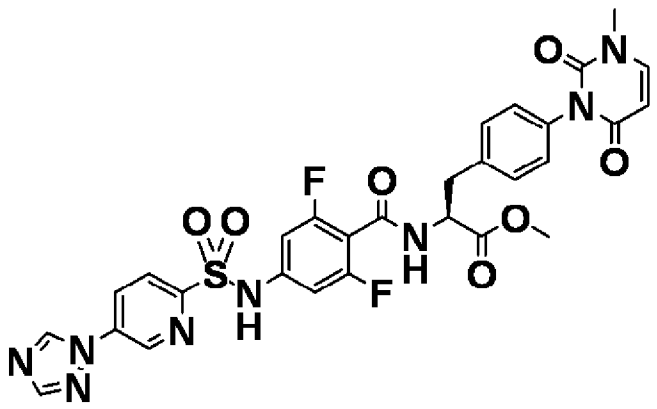
・3TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-17）のTFA塩（130 mg, 0.140 mmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（106 mg, 81%）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.28 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.95-8.84 (m, 2H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 5.0, 0.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.59-4.45 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 704 $(M+H)^+$

[0138] 実施例56: A-18、および、B-18の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-18）

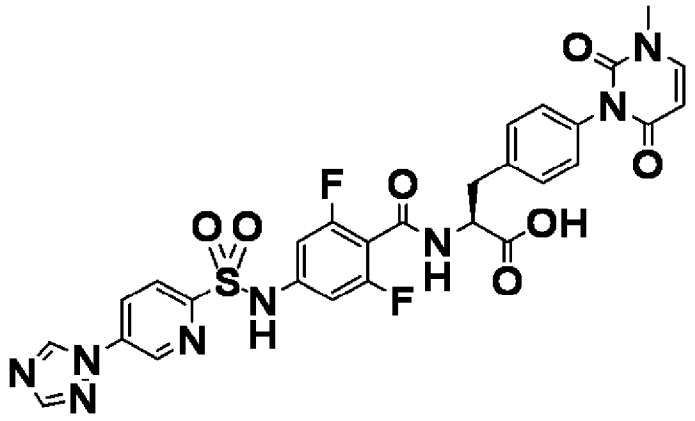


・2TFA

メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (80.0 mg, 0.240 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-23) (91.0 mg, 0.240 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (137 mg, 0.360 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.167 ml, 0.960 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (38.0 mg, 26%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.22 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.08-2.91 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 667 $(M+H)^+$

[0139] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-18)

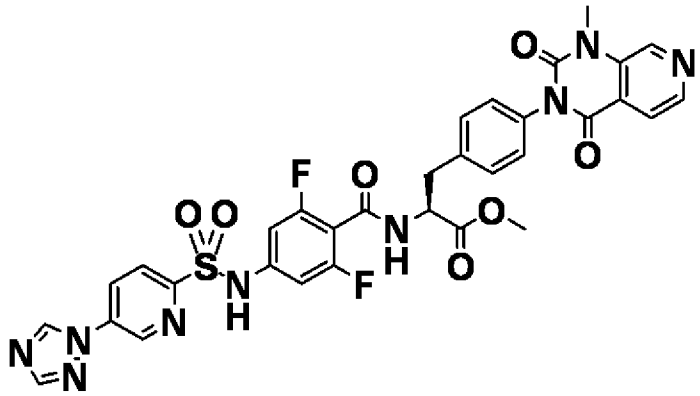


・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-18) のTFA塩 (38 mg, 49 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) 、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (22.9 mg, 61%) を得た。1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.46 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.35 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.63-8.58 (m, 1H), 8.45-8.35 (m, 3H), 7.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 653 $(M+H)^+$

[0140] 実施例57: A-19、および、B-19の合成

(工程1) メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-19)

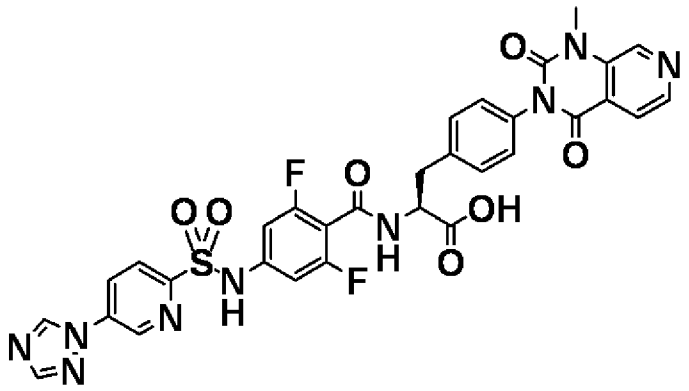


・3TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.234 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-23) (89.0 mg, 0.230 mmol)を塩化メチレン (2.0 ml)に懸濁し、HATU (133 mg, 0.350 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系)にて精製し、表題化合物のTFA塩 (45.0 mg, 21%)を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.4 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 0.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 4.8, 0.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 718 $(M+H)^+$

[0141] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-19)



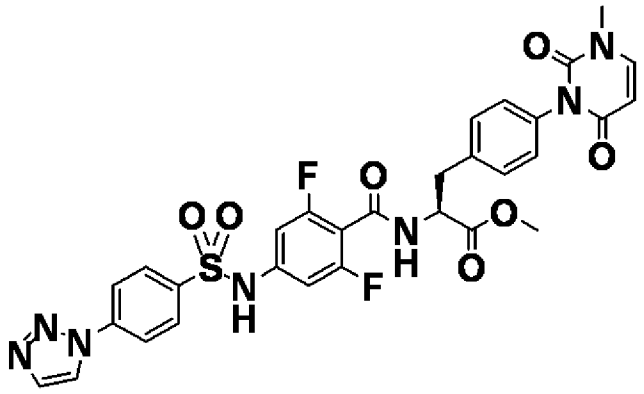
・3TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-19）のTFA塩（25.0 mg, 26.0 μmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（13.1 mg, 54%）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.40 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61-8.50 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.63-4.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 704 $(M+H)^+$

[0142] 実施例58: A-20、および、B-20の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-20）

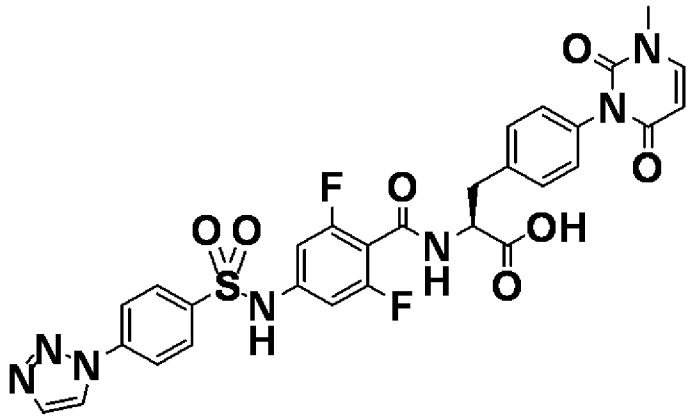


・TFA

メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (80.0 mg, 0.240 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-15) (91.0 mg, 0.240 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (137 mg, 0.360 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.167 ml, 0.960 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (70.0 mg, 44%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.14-2.97 (m, 2H)4.67-4.61 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 666 $(M+H)^+$

[0143] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-20)



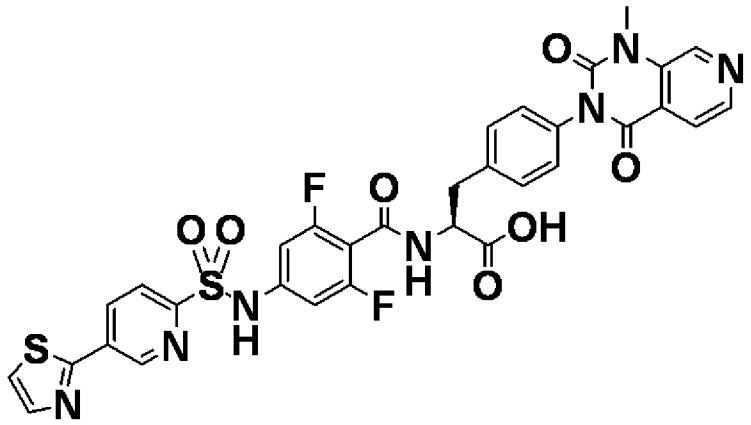
・TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-20）のTFA塩（50 mg, 75 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（34.7 mg, 71%）を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.14 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.07 (dd, J = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 652 $(M+H)^+$

[0144] 実施例59: A-21の合成

（工程2）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-21）



・2TFA

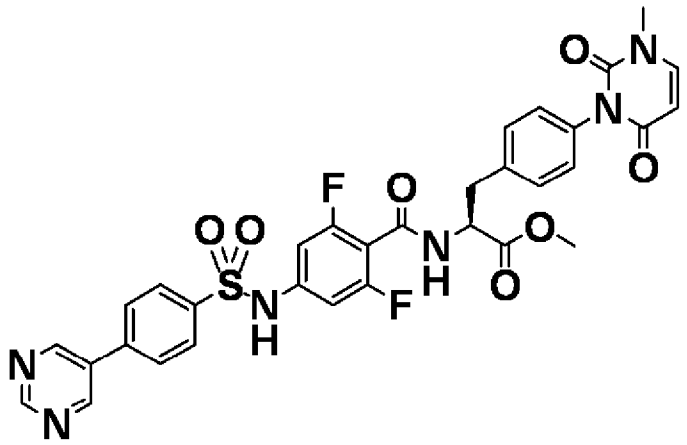
メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (98.0 mg, 0.230 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-24) (91.0 mg, 0.230 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (133 mg, 0.350 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.160 ml, 0.920 mmol) を加え、室温で4日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、得られた化合物に、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (18.6 mg, 2工程8%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 12.85 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 9.29 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 14.2, 4.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 720 $(M+H)^+$

[0145] 実施例60: A-22、および、B-22の合成

(工程1) メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)

スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-22)

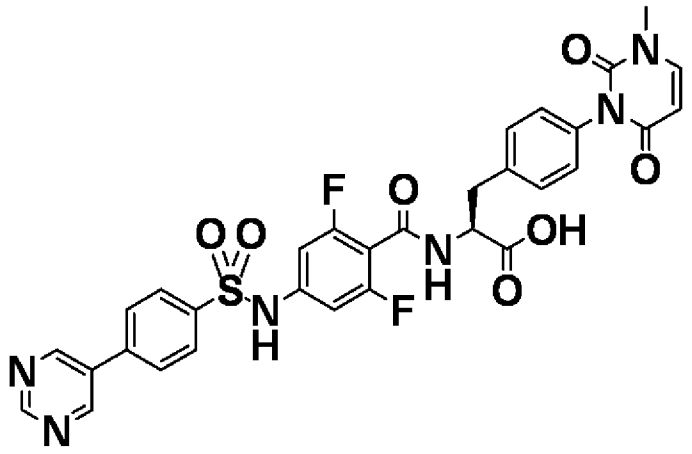


・TFA

メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (80.0 mg, 0.240 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-25) (94.0 mg, 0.240 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (137 mg, 0.360 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.167 ml, 0.960 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1% TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (80.0 mg, 42%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.2 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.20-9.15 (m, 3H), 8.06 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 8.01 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.17-2.97 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 677 $(M+H)^+$

[0146] (工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-22)



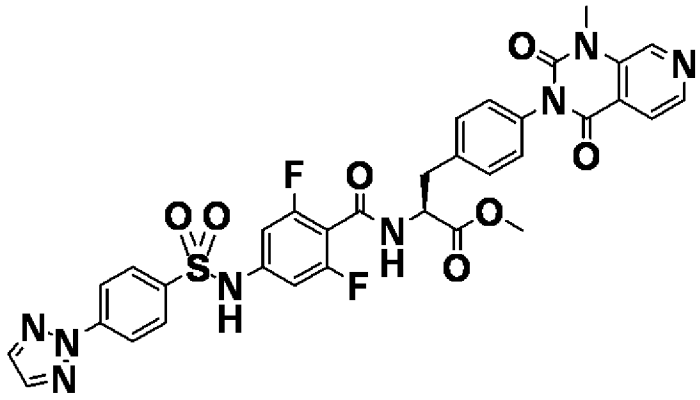
・TFA

メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-22）のTFA塩（60 mg, 76 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（34.8 mg, 59%）を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.22 (s, 1H), 9.22 (d, J = 18.0 Hz, 3H), 9.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.2, 4.3 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 663 $(M+H)^+$

[0147] 実施例61: A-23、および、B-23の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-23）

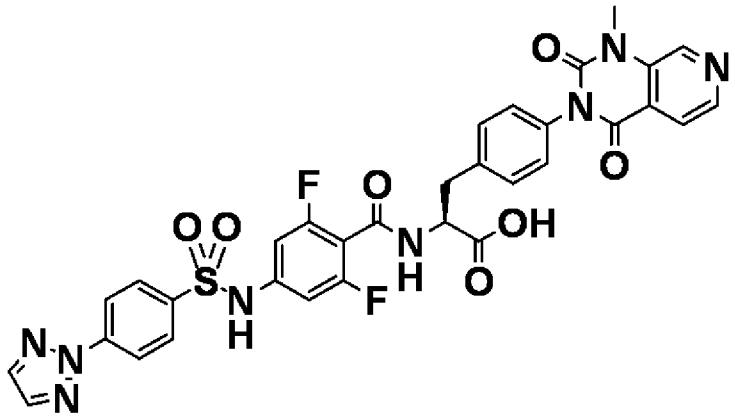


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（100 mg, 0.234 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-16）（87.0 mg, 0.230 mmol）を塩化メチレン（2.0 ml）に懸濁し、HATU（133 mg, 0.350 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.160 ml, 0.920 mmol）を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（120 mg, 63%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.3 (s, 1H), 9.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.32-8.28(m, 4H), 8.12 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.26-3.05 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 717 $(M+H)^+$

[0148] （工程2）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-23）



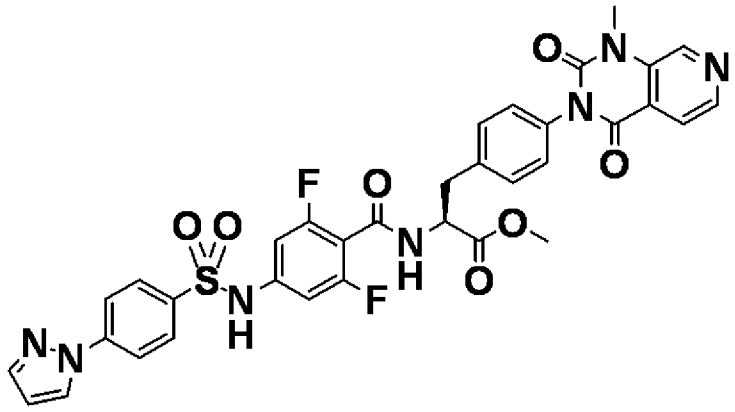
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-23) のTFA塩 (100 mg, 0.120 mmol) に、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (79.4 mg, 81%) を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.11 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.82 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.57-4.44 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 703 $(M+H)^+$

[0149] 実施例62: A-24、および、B-24の合成

(工程1) メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-24)

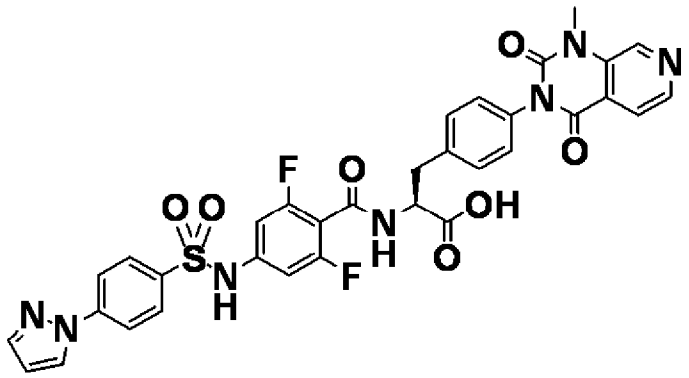


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（100 mg, 0.234 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-26）（87.0 mg, 0.230 mmol）を塩化メチレン（2.0 ml）に懸濁し、HATU（133 mg, 0.350 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.160 ml, 0.920 mmol）を加え、室温で17時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（120 mg, 55%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61 (t, J = 2.0 Hz 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.4, 5.2 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 716 $(M+H)^+$

[0150] （工程2）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-24）



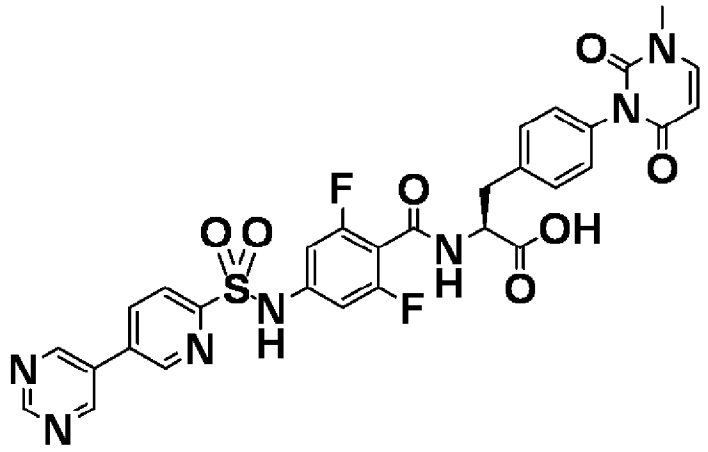
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-24）のTFA塩（100 mg, 0.110 mmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（2.0 ml）を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（77.6 mg, 76%）を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.03 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.54 (dd, J = 2.5, 1.8 Hz, 1H), 4.57-4.43 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.10 (dd, J = 14.2, 4.4 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 702 $(M+H)^+$

[0151] 実施例63: A-25の合成

（工程2）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-25）



・2TFA

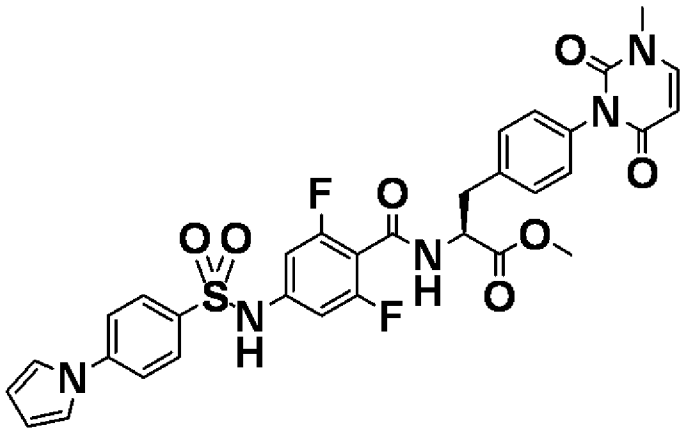
メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (100 mg, 0.290 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-21) (124 mg, 0.290 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (165 mg, 0.440 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.202 ml, 1.16 mmol) を加え、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製した。得られた化合物に、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (120 mg, 46%) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 12.86 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 9.28 (s, 3H), 9.20 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 8.26 (dd, J = 8.2, 0.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60-4.46 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.0, 9.7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 664 $(M+H)^+$

[0152] 実施例64: A-26、および、B-26の合成

(工程1) メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル

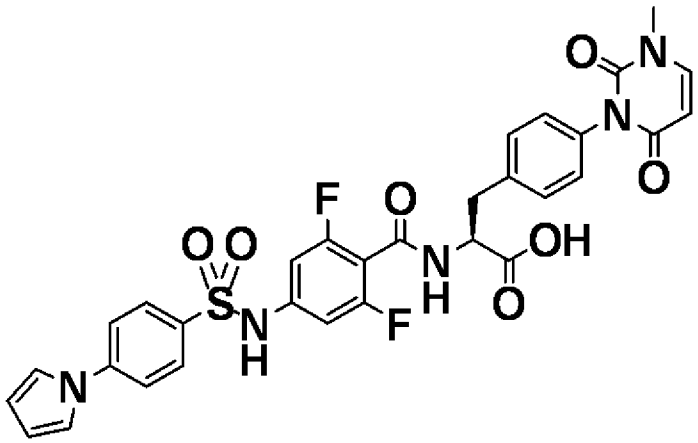
]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-26)



メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (73.0 mg, 0.220 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-10) (69.0 mg, 0.180 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (103 mg, 0.270 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.125 ml, 0.720 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物 (70.0 mg, 59%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 7.2, 2.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.14-2.96 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 664 $(M+H)^+$

[0153] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-26)

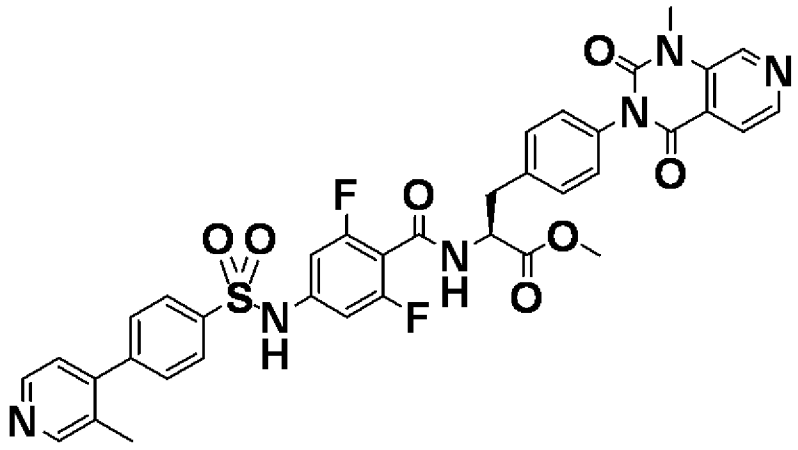


メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-26) のTFA塩 (50 mg, 75 μmol) に、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物 (15.0 mg, 31%) を白色固体として得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 12.78 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.32-6.18 (m, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.06 (dd, J = 14.1, 4.5 Hz, 1H), 2.89 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 650 $(M+H)^+$

[0154] 実施例65: A-27、および、B-27の合成

(工程1) メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-27)

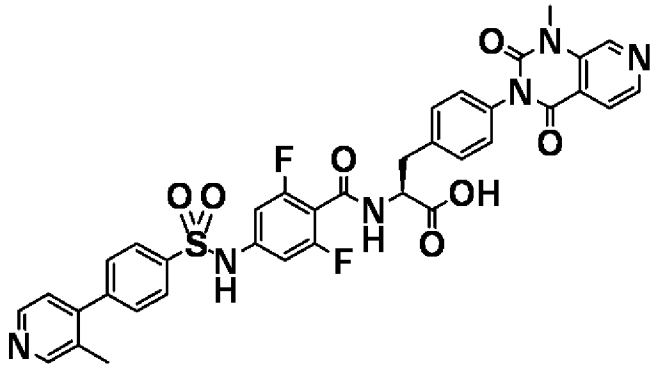


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (43.0 mg, 0.100 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-34) (40.0 mg, 77.2 μmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (53.0 mg, 0.140 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (52 μl, 0.30 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (32.0 mg, 42%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz,) δ 11.2 (s, 1H), 9.22 (d, J = 7.6 Hz 1H), 8.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.2 Hz 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.27 (s, 3H). ; MS (ESI) m/z 741 $(M+H)^+$

[0155] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-27)



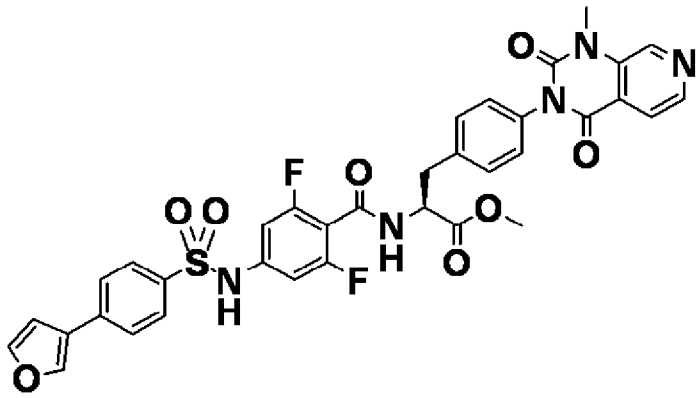
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-27）のTFA塩（15.0 mg, 15.5 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（4.0 ml）、水（1.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1% TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（10.0 mg, 65%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.2 (s, 1H), 9.08 (d, J = 8.0 Hz 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56-8.52 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz 2H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60-4.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.21-2.97 (m, 2H), 2.24 (s, 3H). ; MS (ESI) m/z 727 $(M+H)^+$

[0156] 実施例66: A-28、および、B-28の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-28）

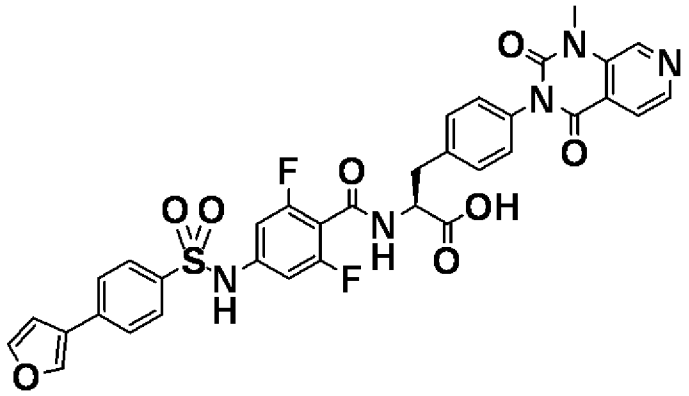


・TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（122 mg, 0.286 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-35）（100 mg, 0.264 mmol）を塩化メチレン（4.0 ml）に懸濁し、HATU（138 mg, 0.364 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.140 ml, 0.780 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（64.0 mg, 34%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.1 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.85-7.79 (m, 5H), 7.33 (d, J = 8.4 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 1.6, 1H), 6.81 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.65-4.60 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.19-2.99 (m, 2H). ; MS (ESI) m/z 716 $(M+H)^+$

[0157] （工程2）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-28）



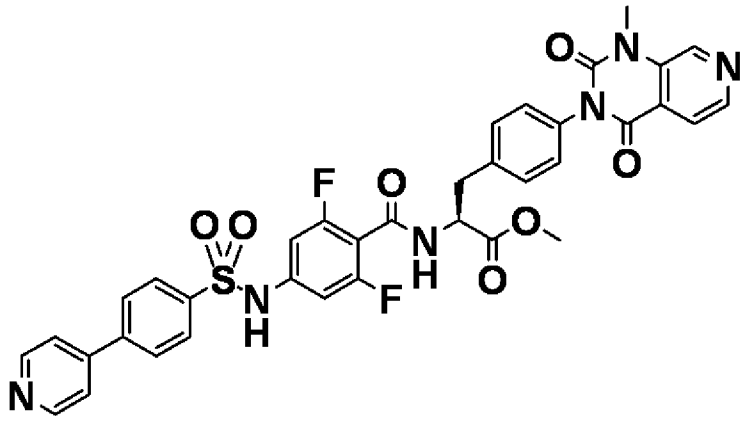
・TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-28）のTFA塩（20.0 mg, 24.0 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（4.0 ml）、水（1.0 ml）を加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（12.0 mg, 61%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.0 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz 1H), 7.79-7.85 (m, 5H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.53-4.59 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.95-3.23-2.88 (m, 2H),; MS (ESI) m/z 702 $(M+H)^+$

[0158] 実施例67: A-29、および、B-29の合成

（工程1）メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-29）

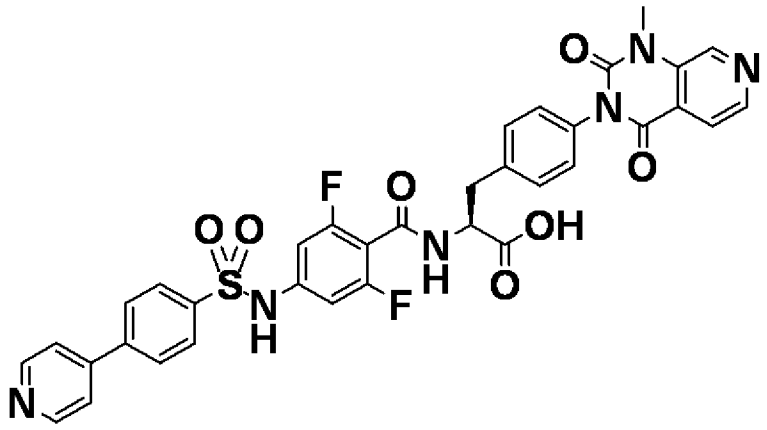


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (235 mg, 0.550 mmol) 、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-36) (195 mg, 0.500 mmol) をジメチルホルムアミド (4.0 ml) に懸濁し、HATU (266 mg, 0.700 mmol) 、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.350 ml, 2.00 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (73.0 mg, 15%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.2 (s, 1H), 9.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz 1H), 8.55 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.027.97 (m, 4H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 2H), 7.21 (d, J = 8.4, 2H), 6.84 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.66-4.60 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.17-2.99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 727 $(M+H)^+$

[0159] (工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-29)



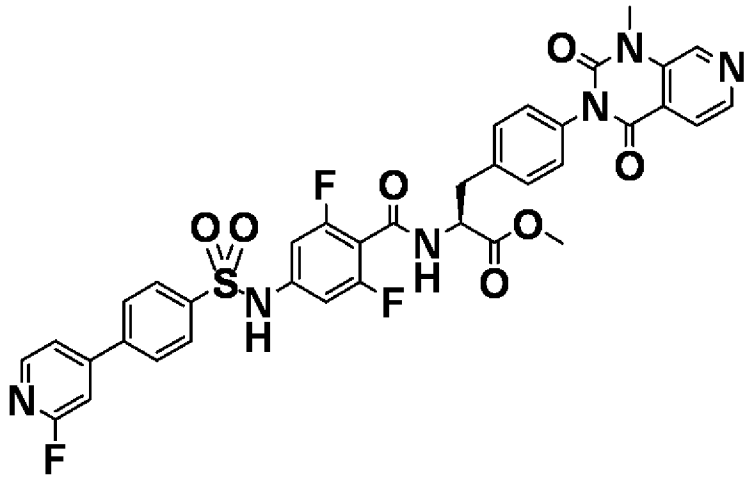
・2TFA

メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-29）のTFA塩（50.0 mg, 52.4 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（4.0 ml）、水（1.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（27.0 mg, 55%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.2 (s, 1H), 9.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.73 (d, J = 6.4 Hz 2H), 8.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.12-2.88 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 713 $(M+H)^+$

[0160] 実施例68: A-30、および、B-30の合成

（工程1）メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-30）

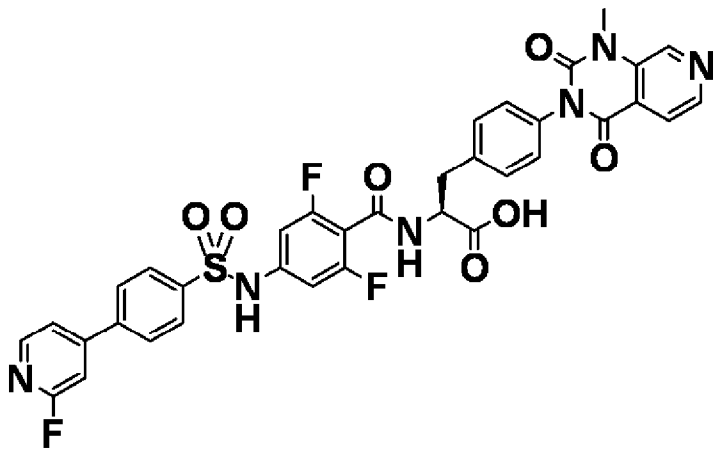


・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（100 mg, 0.234 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-37）（94.0 mg, 0.230 mmol）を塩化メチレン（2.0 ml）に懸濁し、HATU（133 mg, 0.350 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.160 ml, 0.920 mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（30.0 mg, 13%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 745 $(M+H)^+$

[0161] （工程2）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-30）



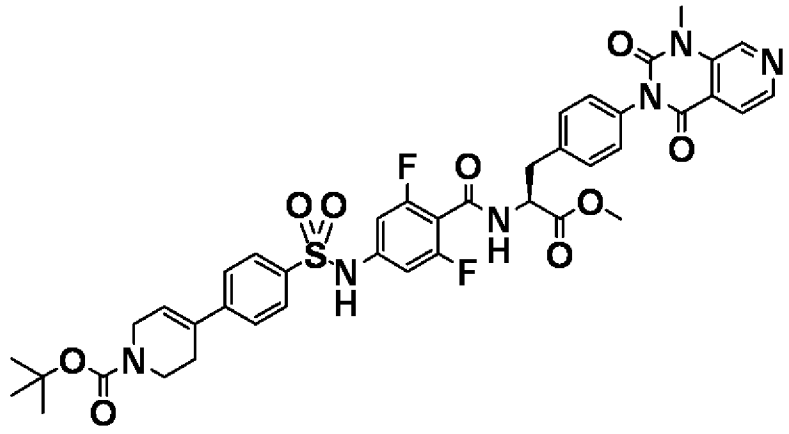
・2TFA

メチル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フルオロピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-30）のTFA塩（20.0 mg, 20.6 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（4.0 ml）、水（1.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（11.0 mg, 56%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.2 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26-2.95 (m, 2H); MS (ESI) m/z 731 $(M+H)^+$

[0162] 実施例69: A-31、および、B-31の合成

（工程1）メチル N-{4-[({4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-31）



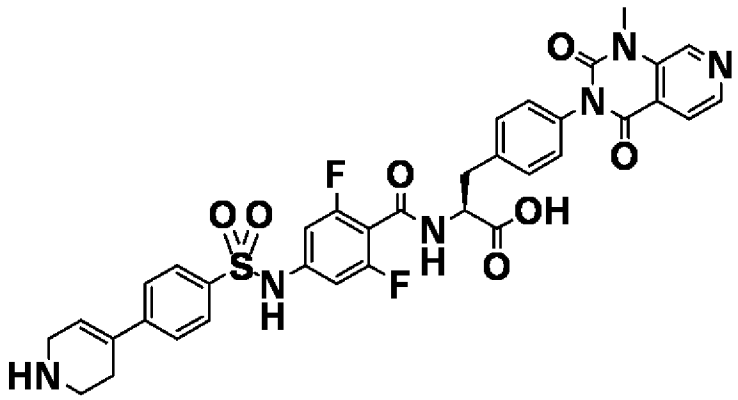
・TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン

-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（141 mg, 0.330 mmol）、4-[({4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-38）（130 mg, 0.300 mmol）を塩化メチレン（5.0 ml）に懸濁し、HATU（160 mg, 0.420 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（0.210 ml, 1.50 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（22.0 mg, 8%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.1 (s, 1H), 9.18 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.34 (br, 1H), 4.66-4.58 (m, 1H), 4.01 (br, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)
HH; MS (ESI) m/z 731 $(M+H-Boc)^+$

[0163] （工程2）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-31）



・2TFA

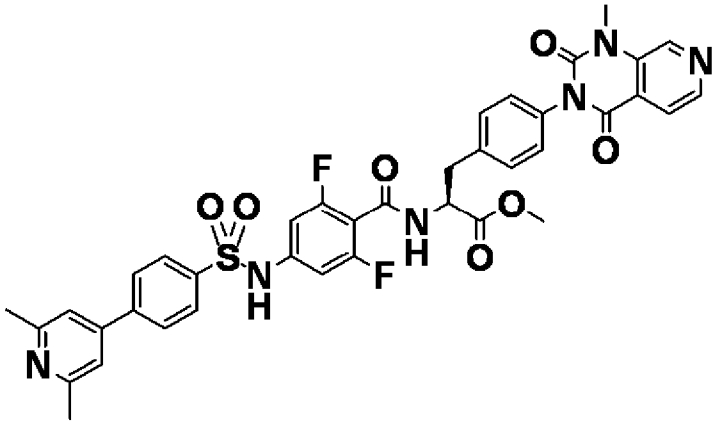
メチル N-{4-[({4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}

-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-31）のTFA塩（10.0 mg, 10.6 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（4.0 ml）、水（1.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（6.0 mg, 59%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.1 (s, 1H), 9.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.77 (br, 1H), 8.56 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.37 (br, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.78 (br, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.23-2.96 (m, 2H); MS (ESI) m/z 717 $(M+H)^+$

[0164] 実施例70: A-32、および、B-32の合成

（工程1）メチル N-[4-({[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-32）



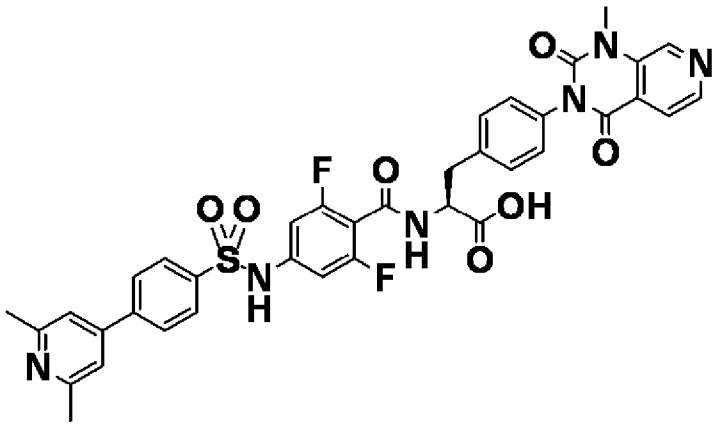
・2TFA

メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-1）（64.0 mg, 75.0 μmol）、4-({[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-27）（63.0 mg, 0.118 mmol）を塩化メチレン（4.0 ml

）に懸濁し、HATU（80.0 mg, 0.165 mmol）、および、ジイソプロピルエチルアミン（80 μL, 0.18 mmol）を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（40.0 mg, 34%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 755 $(M+H)^+$

[0165] （工程2）N-[4-({[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-32）



・2TFA

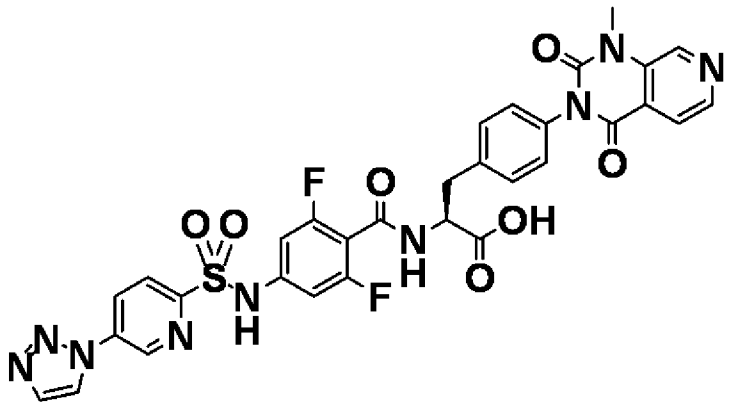
メチル N-[4-({[4-(2,6-ジメチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-32）のTFA塩（20.0 mg, 20.6 μmol）に、4N 塩酸/ジオキサン溶液（4.0 ml）、水（1.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（11.0 mg, 56%）を白色固体として得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.2 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (br, 2H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60-4.54 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.19-2.98 (m, 2H), 2.65 (s, 6H).;

MS (ESI) m/z 741 $(M+H)^+$

[0166] 実施例71: A-33の合成

N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-33)



・3TFA

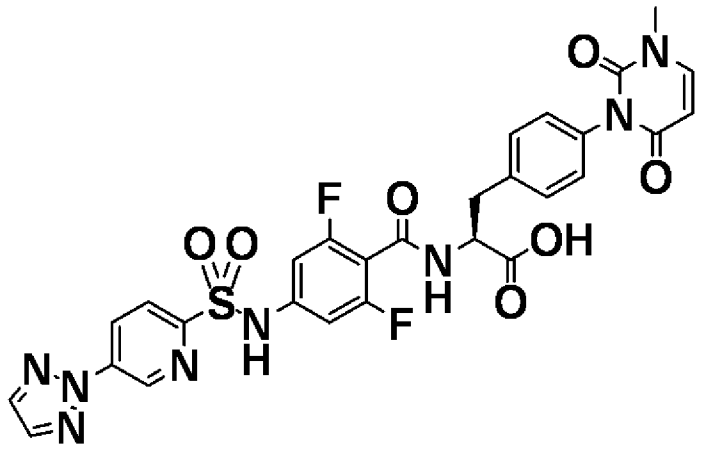
メチル 4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-1) (100 mg, 0.230 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-28) (106 mg, 0.253 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (122 mg, 0.322 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.120 ml, 0.690 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (4.0 ml)、水 (1.0 ml) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (63.0 mg, 29%) を白色固体として得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.4 (s, 1H), 9.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 2H)

, 4.61-4.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22-2.99 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 704 $(M+H)^+$

[0167] 実施例72: A-34の合成

N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-34)



・2TFA

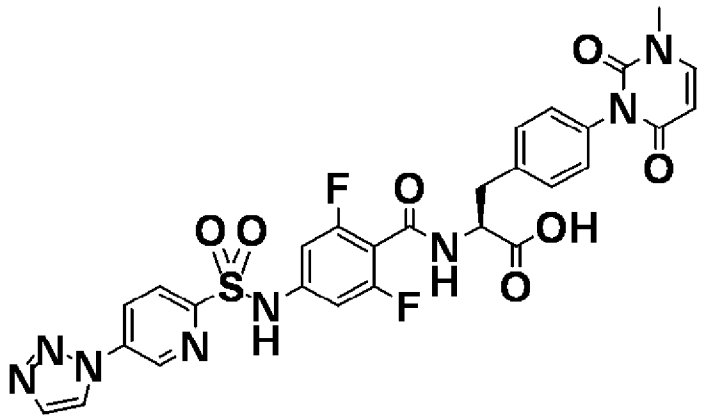
メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (100 mg, 0.290 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[5-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-29) (133 mg, 0.319 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (154 mg, 0.406 mmol)、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.150 ml, 0.870 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (4.0 ml)、水 (1.0 ml) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (78.0 mg, 35%) を白色固体として得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.4 (s, 1H), 9.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.32-8.30 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.

58-4.52 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-2.94 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 653 ($M+H)^+$

[0168] 実施例73: A-35の合成

N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-35)



・2TFA

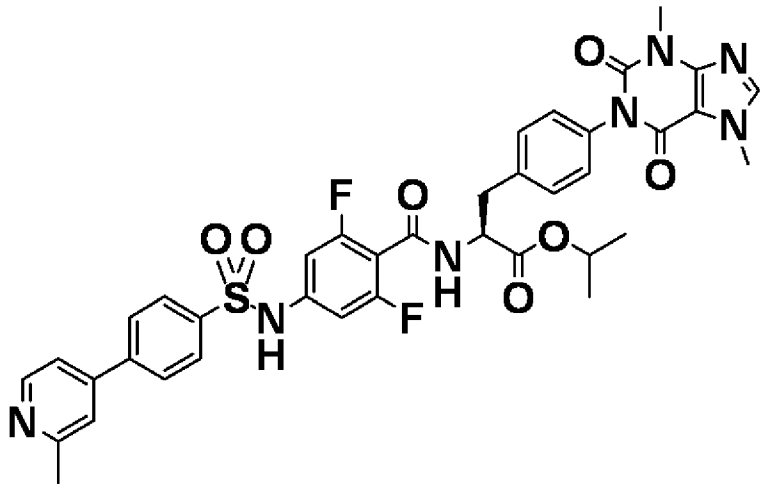
メチル 4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-2) (100 mg, 0.290 mmol) 、2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-28) (133 mg, 0.319 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (154 mg, 0.406 mmol) 、および、ジイソプロピルエチルアミン (0.150 ml, 0.870 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4N 塩酸/ジオキサン溶液 (4.0 ml) 、水 (1.0 ml) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (62.0 mg, 28%) を白色固体として得た。

^1H NMR (d-DMSO, 400 MHz) δ 11.4 (s, 1H), 9.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.05-9.02 (m, 2H), 8.66 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-2.95 (m, 2H).; MS (

ESI) m/z 653 $(M+H)^+$

[0169] 実施例74: A-36、および、B-36の合成

（工程1）イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-36)



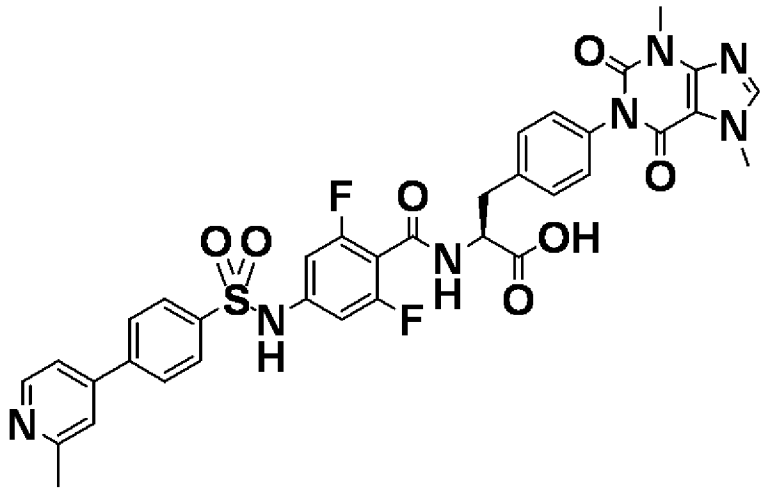
・TFA

イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (M-5) (99.9 mg, 0.200 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-32) (80.9 mg, 0.200 mmol) を 塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (114 mg, 0.300 mmol)、HOAt (40.8 mg, 0.300 mmol)、および、トリエチルアミン (70 μL, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (19.8 mg, 11 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.24 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.12-8.01 (m, 5H), 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.57-4.47 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.17 (

d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 773 $(M+H)^+$

[0170] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニン (A-36)



・TFA

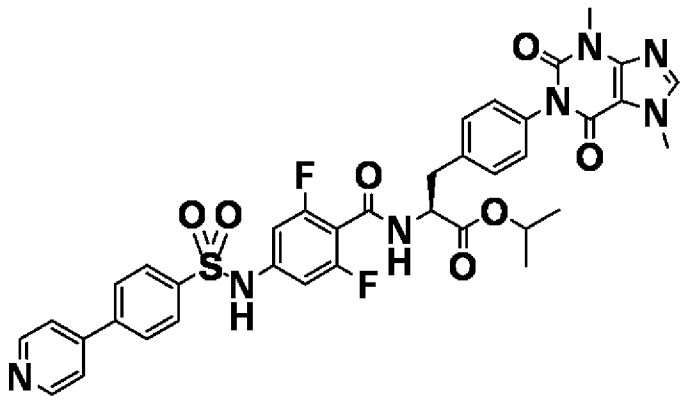
イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-36) のTFA塩 (19.8 mg, 22.3 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (4.0 ml) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (4.7 mg, 25 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.20 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.08-7.97 (m, 5H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 13.3, 3.2 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 731 $(M+H)^+$

[0171] 実施例75: A-37、および、B-37の合成

(工程1) イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニ

ル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-37)

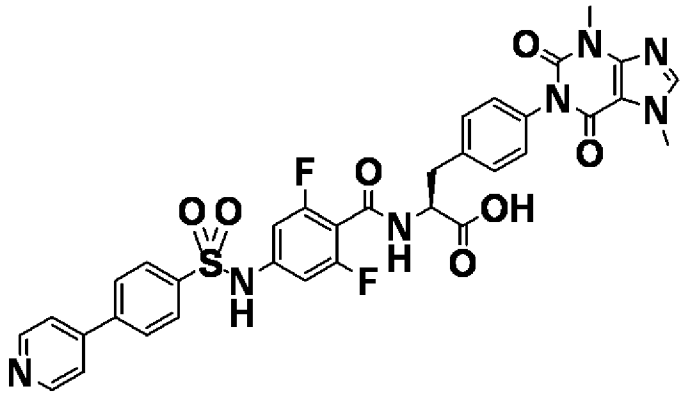


・TFA

イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (M-5) (49.9 mg, 0.100 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-36) (39.0 mg, 0.100 mmol) を塩化メチレン (2.0 ml) に懸濁し、HATU (57.0 mg, 0.150 mmol)、HOAt (20.4 mg, 0.150 mmol)、および、トリエチルアミン (28μL, 0.20 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (7.4 mg, 8 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.23 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.10-8.04 (m, 3H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.91-4.84 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.14-2.97 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 758 $(M+H)^+$

[0172] (工程2) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニン (A-37)



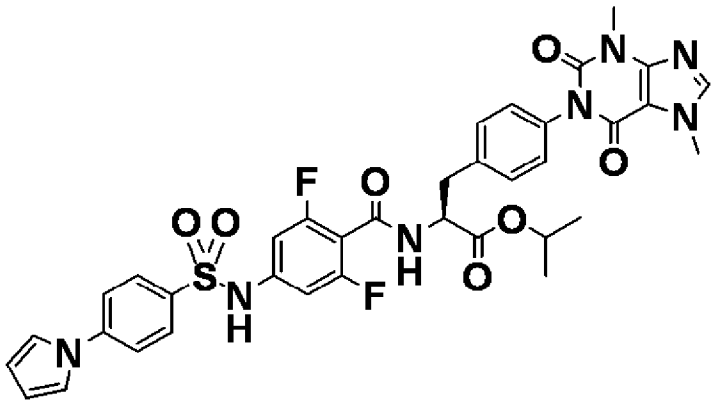
・TFA

イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリジン-4-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-37) のTFA塩 (7.4 mg, 8.5 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (1.0 ml)、水 (2.0 ml) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (2.8 mg, 53 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.20 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 8.08-8.05 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.62-4.48 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 13.8, 3.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 15.5, 8.8 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 716 $(M+H)^+$

[0173] 実施例76: A-38、および、B-38の合成

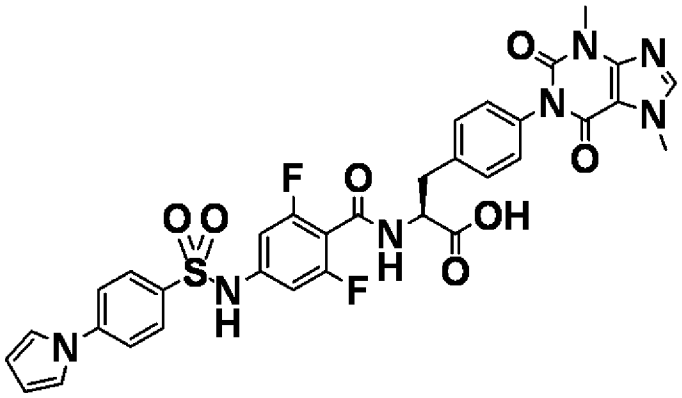
(工程1) イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-38)



イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (M-5) (99.9 mg, 0.200 mmol)、2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-10) (75.7 mg, 0.200 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し、HATU (114 mg, 0.300 mmol)、HOAt (40.8 mg, 0.300 mmol)、および、トリエチルアミン (70 μL, 0.50 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物 (27.8 mg, 16 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.08 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.33-6.29 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.10-2.97 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 704 $(M+H)^+$

[0174] (工程2) N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニン (A-38)

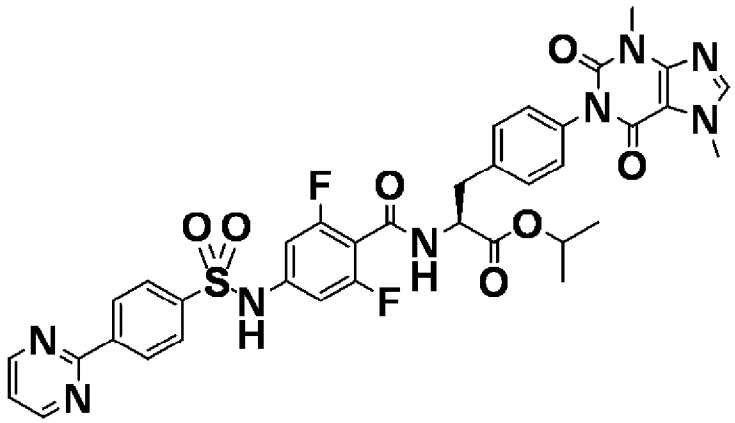


イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-38) (27.8 mg, 32.3 μmol) に4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml)、水 (4.0 ml) を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物(7.6 mg, 29 %)を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.06 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.34-6.27 (m, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 14.2, 9.7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 746 $(M+H)^+$

[0175] 実施例77: A-39、および、B-39の合成

(工程1) イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (B-39)

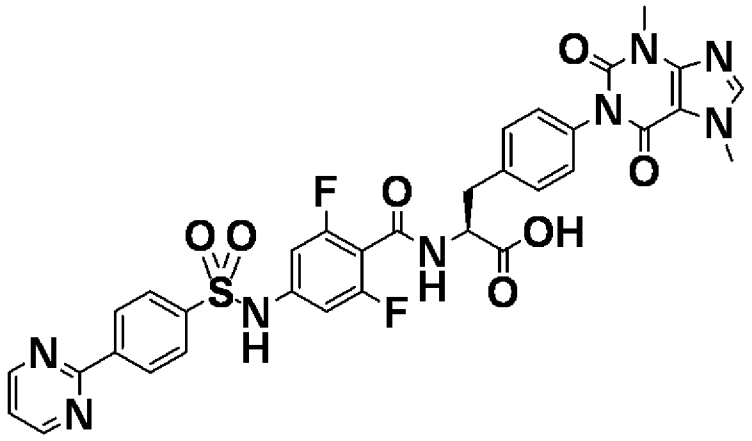


・TFA

イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート（M-5）（99.9 mg, 0.200 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-8）（78.3 mg, 0.200 mmol）を塩化メチレン（4.0 ml）に懸濁し、HATU（114 mg, 0.300 mmol）、HOAt（40.8mg, 0.300 mmol）、および、トリエチルアミン（70 μL, 0.50 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（28.4 mg, 16 %）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.19 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.64-8.53 (m, 2H), 8.10-7.97 (m, 3H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.95-4.78 (m, 1H), 4.59-4.44 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.12-2.96 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 759 $(M+H)^+$

[0176] （工程2）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニン（A-39）



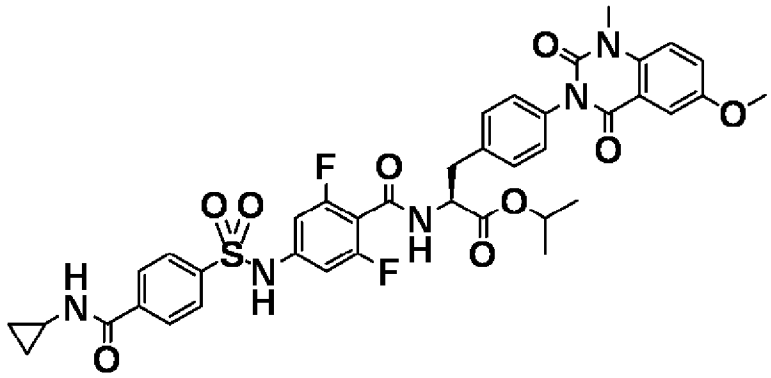
・TFA

イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート（B-39）のTFA塩（28.4 mg, 32.5 μmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（4.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物のTFA塩（9.7 mg, 36 %）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.17 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.58 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 13.9, 9.7 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 717 $(M+H)^+$

[0177] 実施例78: A-40、および、B-40の合成

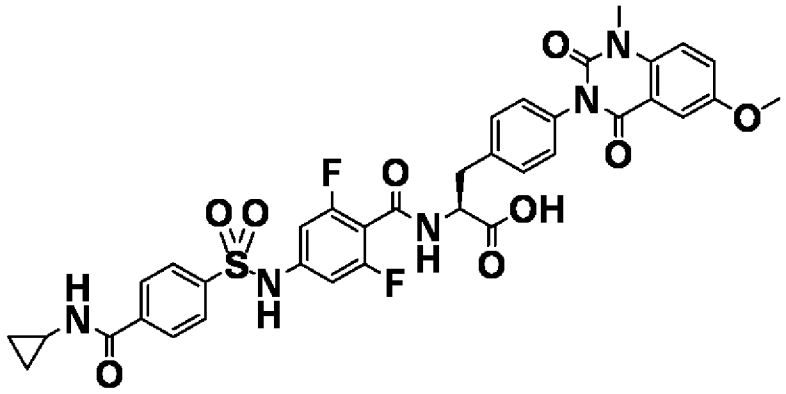
（工程1）イソプロピル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-40）



イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート (M-4) (105 mg, 0.200 mmol)、4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-12) (79.3 mg, 0.200 mmol) を塩化メチレン (4.0 ml) に懸濁し, HATU (114 mg, 0.300 mmol)、HOAt (40.8 mg, 0.300 mmol)、および、トリエチルアミン (56μL, 0.40 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物 (24.2 mg, 15 %) を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.18 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.99-7.89 (m, 4H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.97-4.81 (m, 1H), 4.59-4.47 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.73-0.65 (m, 2H), 0.60-0.50 (m, 2H); MS (ESI) m/z 790 $(M+H)^+$

[0178] (工程2) N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-40)

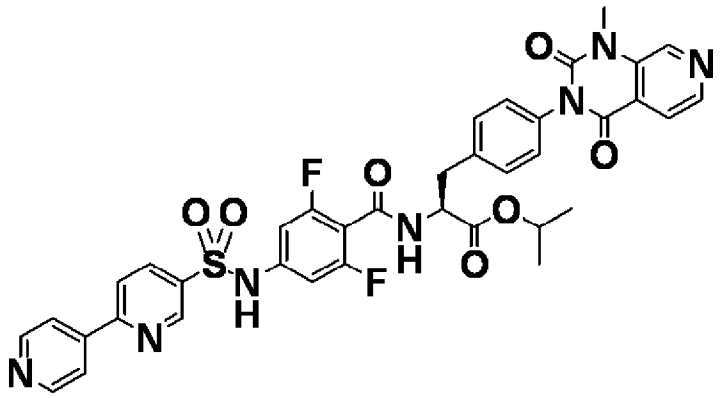


イソプロピル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-40）（24.2 mg, 30.6 μmol）に4N 塩酸/ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（4.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、表題化合物（10.3 mg, 45 %）を得た。

1H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.15 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.98-7.89 (m, 4H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.61-4.54 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 14.4, 9.5 Hz, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 0.75-0.63 (m, 2H), 0.59-0.51 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 748 $(M+H)^+$

[0179] 実施例79: C-1の合成

イソプロピル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-1）



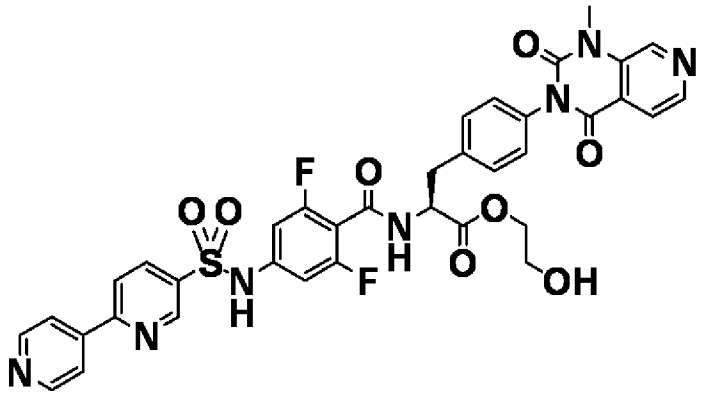
・3TFA

N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-4) (30.0 mg, 28.4 μmol) を4N 塩酸/ジオキサン溶液 (2.0 ml) に溶解し、イソプロピルアルコール (1.0 ml) を加えて、70℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、表題化合物のTFA塩 (22.3 mg, 72 %) を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.19-9.17 (m, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.44-8.43 (m, 2H), 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.92-4.86 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.13-3.00 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 756 $(M+H)^+$

[0180] 実施例80: C-2の合成

2-ヒドロキシエチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-2)



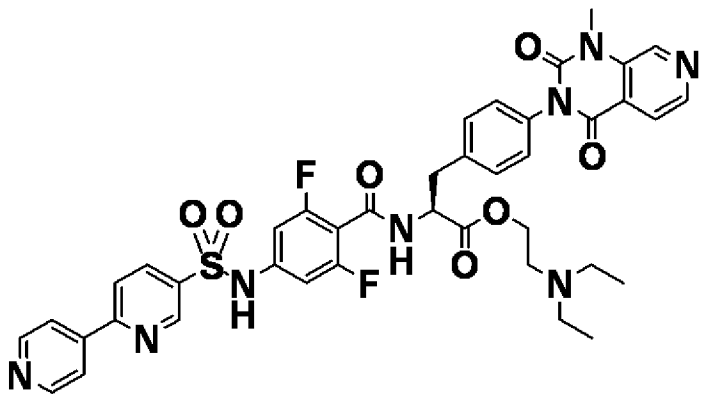
・3TFA

N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-4) に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.13-9.11 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.79 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 8.21 (br, 2H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.14-2.93 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 758 $(M+H)^+$

[0181] 実施例81: C-3の合成

2-(ジエチルアミノ)エチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-3)



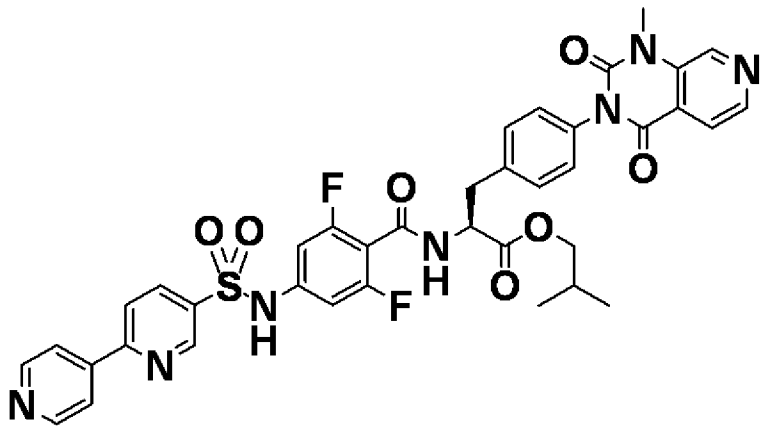
・4TFA

N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-4) に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 8.57 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45-8.38 (m, 2H), 8.13 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.32 (br, 2H), 3.17-3.08 (m, 6H), 1.20-1.15 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 813 $(M+H)^+$

[0182] 実施例82: C-4の合成

イソブチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-4)



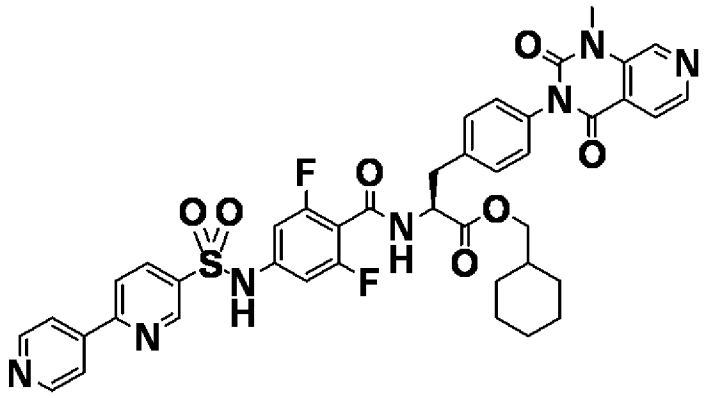
・3TFA

N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-4) に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.20-9.17 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.45-8.39 (m, 2H), 8.19 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 5.2, 0.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.67-4.62 (m, 1H), 3.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.18-3.00 (m, 2H), 1.88-1.81 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 770 $(M+H)^+$

[0183] 実施例83: C-5の合成

シクロヘキシルメチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-5)



・3TFA

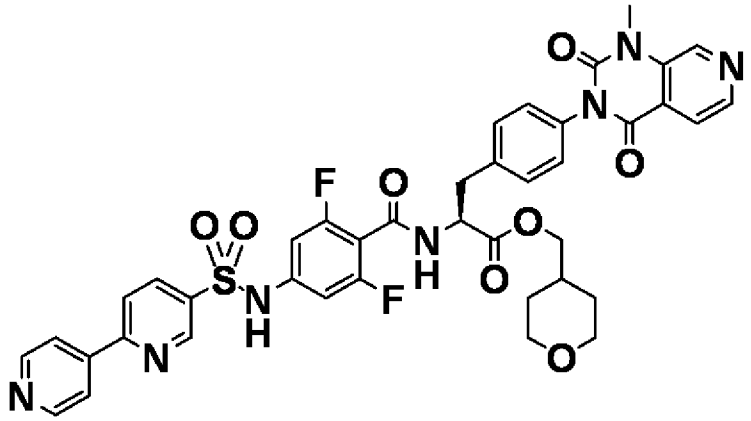
N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-4) に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.12-9.10 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.49 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.39-8.33 (m, 2H), 8.16 (br, 2H), 7.81 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 3.80 (dd, J = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.12-2.92 (m,

2H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.16-1.01 (m, 3H), 0.89-0.76 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 810 $(M+H)^+$

[0184] 実施例84: C-6の合成

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-6)



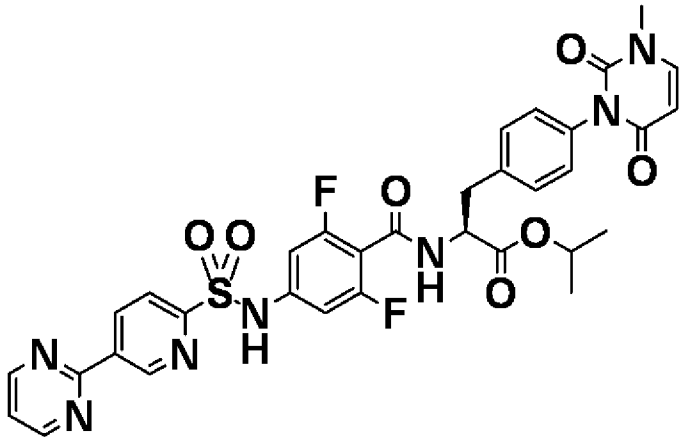
・3TFA

N-{4-[(2,4'-ビピリジン-5-イル-スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-4) に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.19-9.18 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.25 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 5.2, 0.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.91 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.83-3.80 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.16-3.01 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 812 $(M+H)^+$

[0185] 実施例85: C-7の合成

イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-7)



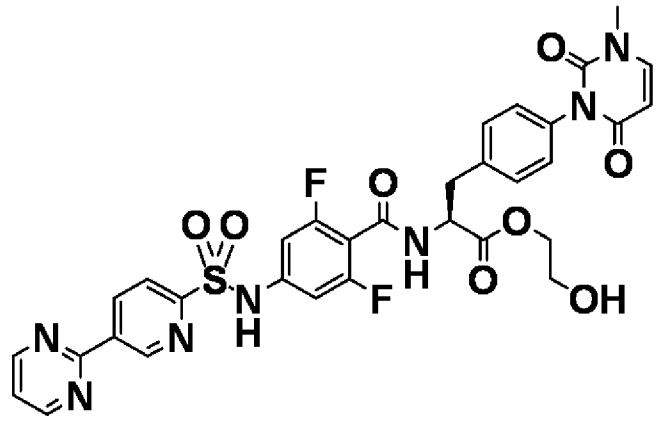
・2TFA

N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-2) に対して上記と同様の方法により表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz): δ 11.4 (s, 1H), 9.59 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 706 $(M+H)^+$

[0186] 実施例86: C-8の合成

2-ヒドロキシエチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-8)



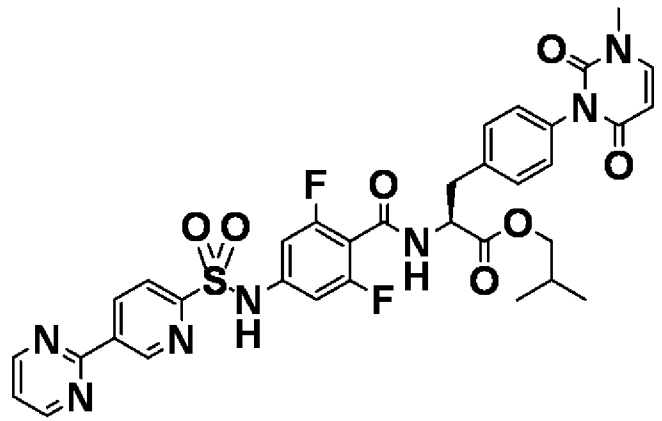
・2TFA

N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-2）に対して上記と同様の方法により表題化合物を得た。

MS (ESI) m/z 708 $(M+H)^+$

[0187] 実施例87: C-9の合成

イソブチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-9）



・2TFA

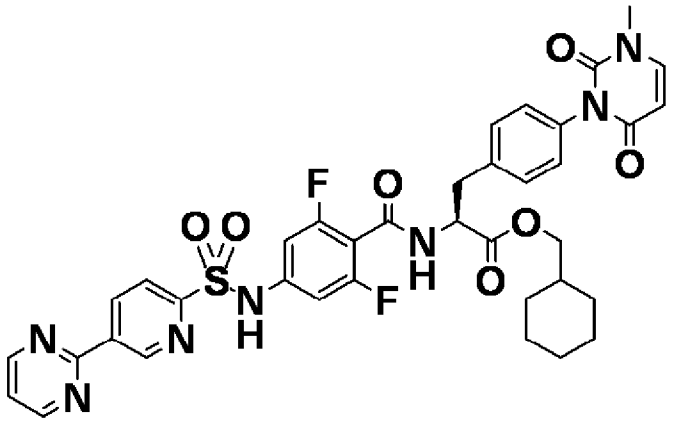
N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-2）に対して上記と同様の方法により

表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.96 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 8.4, 6.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 720 $(M+H)^+$

[0188] 実施例88: C-10の合成

シクロヘキシルメチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-10)



・2TFA

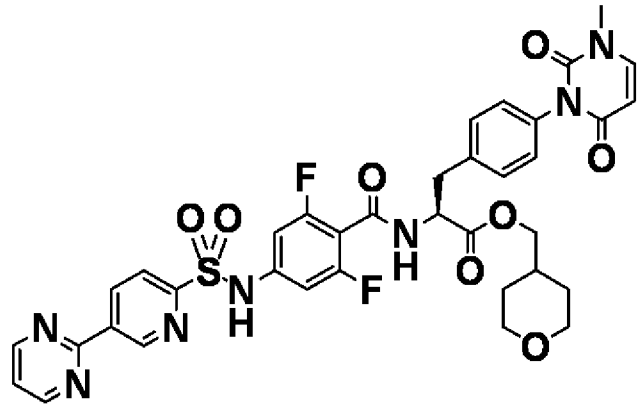
N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-2) に対して上記と同様の方法により表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.94 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.88 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.

53 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08-2.90 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 760 $(M+H)^+$

[0189] 実施例89: C-11の合成

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-11)



・2TFA

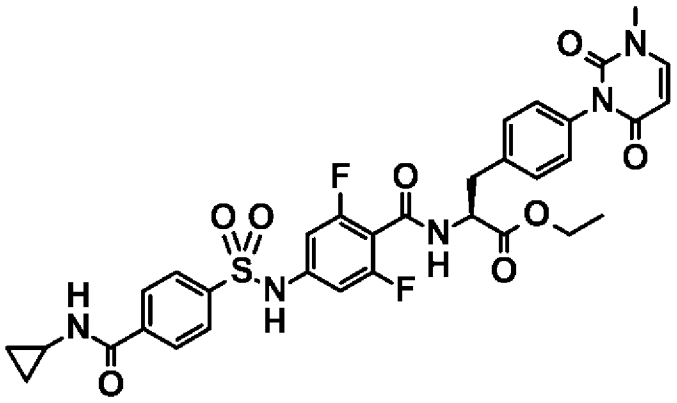
N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-2) に対して上記と同様の方法により表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.4 (s, 1H), 9.59-9.59 (m, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 5.2, 0.8 Hz, 2H), 8.96 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.74 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.31 (s, 3

H), 3.27-3.21 (m, 2H), 3.14-2.98 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 1H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.23-1.13 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 762 $(M+H)^+$

[0190] 実施例90: C-12の合成

エチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-12)

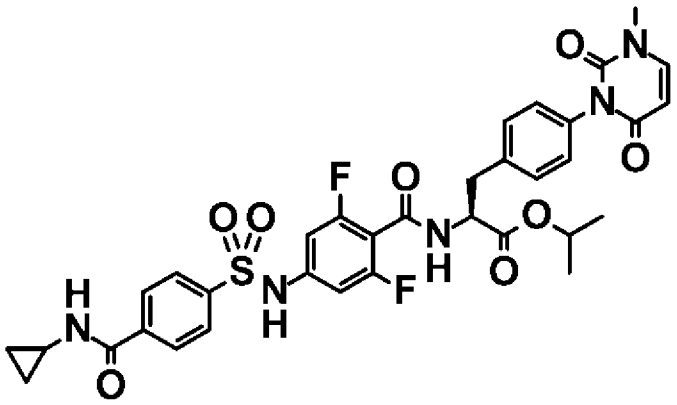


N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-7) に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.17 (br, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.95 (br, 4H), 7.76 (dd, J = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.82-6.78 (m, 2H), 5.75 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (br, 1H), 4.10-4.04 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.18-2.98 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 3H), 0.70 (br, 2H), 0.56 (br, 2H).; MS (ESI) m/z 696 $(M+H)^+$

[0191] 実施例91: C-13の合成

イソプロピル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (C-13)

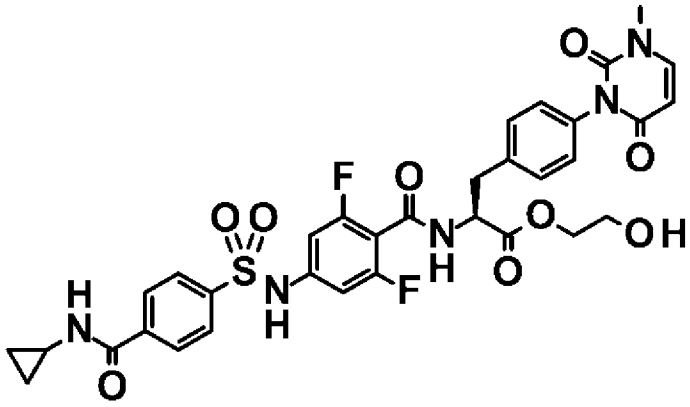


N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-7）に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91-4.85 (m, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.58-0.54 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 710 $(M+H)^+$

[0192] 実施例92: C-14の合成

2-ヒドロキシエチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-14）

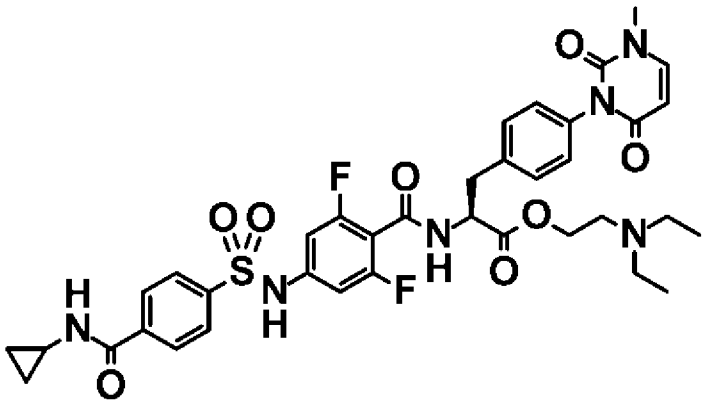


N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-7）に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 9.2, 2.0 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.06 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.17-2.98 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 1H), 0.71-0.67 (m, 2H), 0.57-0.53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 712 $(M+H)^+$

[0193] 実施例93: C-15の合成

2-(ジエチルアミノ)エチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-15）



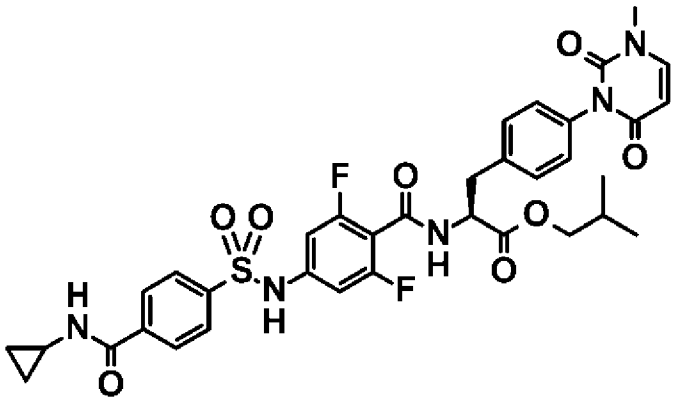
・TFA

N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-7）に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 14.4, 8.8 Hz, 4H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 5.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.35-3.27 (m, 5H), 3.14-3.07 (m, 6H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 6H), 0.71-0.68 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 767 $(M+H)^+$

[0194] 実施例94: C-16の合成

イソブチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-16）

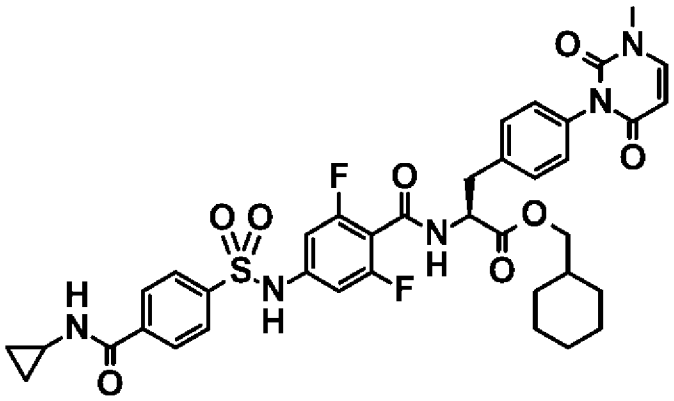


N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-7）に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.84 (dd, J = 6.8, 1.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 0.72-0.67 (m, 2H), 0.57-0.53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 724 $(M+H)^+$

[0195] 実施例95: C-17の合成

シクロヘキシルメチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-17）

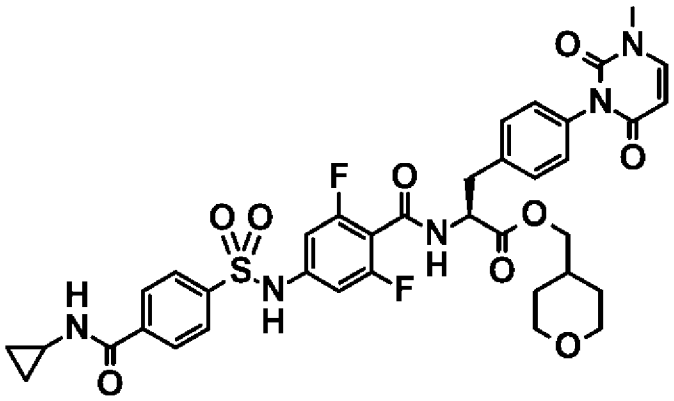


N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-7）に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 12.8, 8.8 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.86 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.15-2.97 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 6H), 1.23-1.09 (m, 3H), 0.96-0.88 (m, 2H), 0.71-0.69 (m, 2H), 0.57-0.53 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 764 $(M+H)^+$

[0196] 実施例96: C-18の合成

テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（C-18）

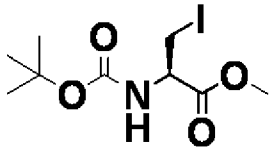


N-{4-[({4-[(シクロプロピルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-7）に対して上記と同様の方法を用いることで表題化合物を得た。

^{1}H NMR (d-DMSO, 400 MHz) : δ 11.2 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.64-4.58 (m, 1H), 3.90 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.14-2.99 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.53-1.50 (m, 2H), 1.24-1.14 (m, 2H), 0.72-0.69 (m, 2H), 0.57-0.54 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 766 $(M+H)^+$

[0197] 実施例97: M-39の合成

（工程1）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラニネート

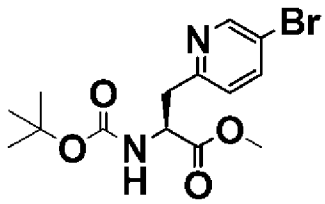


トリフェニルホスフィン（66.0 g, 0.250 mol)、および、イミダゾール（17.1 g, 0.250 mol）を塩化メチレン（900 ml）に溶解し、0℃に冷却後、ヨウ素（64.0 g, 0.250 mol）を加えて、窒素ガス存在下、0℃から室温へ徐々に

昇温し10分間攪拌した。0℃に冷却後、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-セリネート（45.0 g, 0.200 mol）の塩化メチレン溶液（100 ml）を一時間かけてゆっくり滴下し、室温で2時間攪拌した。反応溶液を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（43.8 g, 65%）を得た。

1H NMR (CDCl3, 400 MHz): δ 5.36-5.34 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.53 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

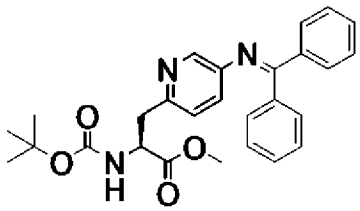
[0198] （工程2）メチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート



亜鉛（24.0 g, 0.360 mol）を200℃で30分間加熱し、室温まで冷却する操作を3回繰り返した後、ジブロモエタン（3.40 g, 18.2 mmol）のN, N'-ジメチルホルムアミド溶液（50 ml）を加えた。得られた反応混合物を90℃まで加熱後、室温まで冷却する操作を2回繰り返した後、クロロトリメチルシラン（0.400 g, 3.64 mmol）を加えて、室温で30分間攪拌した。メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラニネート（20.0 g, 60.7 mmol）のN,N'-ジメチルホルムアミド溶液（70 ml）を滴下し、35℃で2.5時間攪拌した後、反応溶液にさらに2,5-ジブロモピリジン（19.0 g, 80.7 mmol）、および、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（2.30 g, 3.30 mmol）を加えて70℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチル（200 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（11.7 g, 54%）を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.61 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

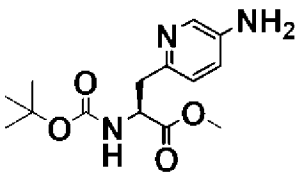
[0199] (工程3) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-{5-[(ジフェニルメチレン)アミノ]ピリジン-2-イル}-L-アラニネート



メチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート (15.0 g, 40.0 mmol) 、および、BINAP (1.58 g, 2.40 mmol) をトルエン (150 ml) に溶解した。その溶液に、酢酸パラジウム(II) (537 mg, 2.40 mmol) 、炭酸セシウム (27.0 g, 84.0 mmol) 、および、ベンゾフェノンイミン (11.0 g, 60.0 mmol) を加えて、110℃で10時間攪拌した。室温まで冷却後、セライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2) にて精製し、表題化合物 (14.6 g, 76%) を得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.67-7.35 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 3H), 7.34-7.33 (m, 3H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 4.34-4.32 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.95-2.90 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 460 $(M+H)^+$

[0200] (工程4) メチル 3-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-(tert-ブトキシカルボニル-L-アラニネート

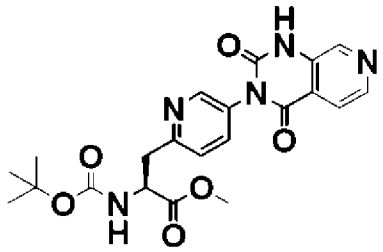


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-{5-[(ジフェニルメチレン)アミノ

]ピリジン-2-イル}-L-アラニネート（14.6 g, 32.0 mmol）および水酸化パラジウム炭素（5.0 g, 7.0 mmol）をメタノール（100 ml）に懸濁し、ギ酸アンモニウム（2.0 g, 32 mmol）を加えて60℃で3時間攪拌した。反応溶液を濾過した後、溶媒を減圧除去した。得られた化合物（14.6 g, 31.0 mmol）および水酸化パラジウム炭素（5.0 g, 7.0 mmol）をメタノール（100 ml）に懸濁し、ギ酸アンモニウム（2.0 g, 32 mmol）を加えて60℃で6時間攪拌した。反応溶液を濾過後、濾液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（7.9 g, 84%）を得た。

MS (ESI) m/z 296 $(M+H)^+$

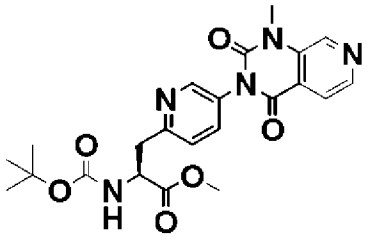
[0201] （工程5）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[5-(2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート



メチル 3-アミノイソニコチネート（4.80 g, 32.0 mmol）および、ジイソプロピルエチルアミン（8.20 g, 64.0 mmol）を塩化メチレン（100 ml）に溶解し、トリホスゲン（3.10 g, 10.6 mmol）の塩化メチレン溶液（20 ml）を加えて、0℃で3時間攪拌した。この溶液にメチル 3-(5-アミノピリジン-2-イル)-N-(tert-ブトキシカルボニル-L-アラニネート（7.90 g, 26.7 mmol）を加えて、室温でさらに12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後に、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（7.6 g）を得た。

MS (ESI) m/z 442 $(M+H)^+$

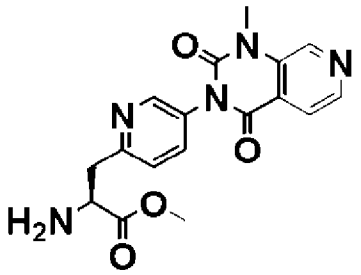
[0202] (工程6) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート



メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[5-(2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート(7.6 g)をN,N'-ジメチルホルムアミド (60 ml) に溶解し、炭酸カリウム (0.60 g, 4.3 mmol) の水溶液 (4.0 ml) を加えて、室温で3時間攪拌した。この反応溶液に、p-トルエンスルホン酸メチルエステル (4.4 g, 24 mmol) および、炭酸カリウム (2.00 g, 14.4 mmol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (100 ml×3) で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:1) にて精製し、表題化合物 (6.0 g, 84%) を得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 456 $(M+H)^+$

[0203] (工程7) メチル 3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-dジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (M-39)

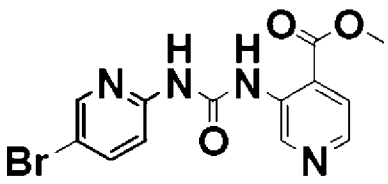


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (6.00 g, 13.2 mmol) に4N塩酸/酢酸エチル (50 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物 (M-39) (4.8 g, 93%)を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.25 (s, 1H), 8.71 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.78-7.58 (m, 1H), 4.65-4.62 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.62-3.61 (m 2H).; MS (ESI) m/z 356 $(M+H)^+$

[0204] 実施例98: M-40の合成

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

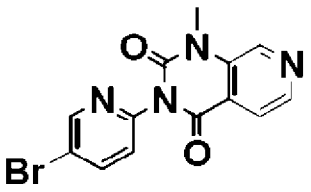


メチル 3-アミノイソニコチネート (4.80 g, 32.0 mmol) および、ジイソプロピルエチルアミン (8.20 g, 64.0 mmol) を塩化メチレン (100 ml) に溶解し、トリホスゲン (3.10 g, 10.4 mmol) の塩化メチレン溶液 (20 ml) を加えて、0℃で3時間攪拌した。この溶液に5-ブロモピリジン-2-アミン (4.60 g, 26.6 mmol) を加えて、室温でさらに12時間攪拌した。反応溶液を減圧濃縮した後に、酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去

し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（6.2 g, 67%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.39 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.0 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

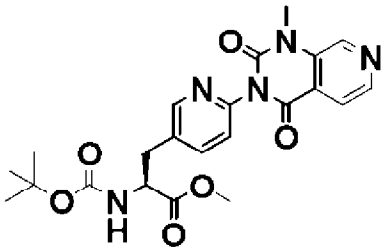
[0205] （工程2）3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-1-メチルピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



メチル 3-({[(5-ブロモピリジン-2-イル)アミノ]カルボニル}アミノ)イソニコチネート(6.20 g, 17.7 mmol)をN,N'-ジメチルホルムアミド（60 ml）に溶解し、炭酸カリウム（600 mg, 4.34 mmol）の水溶液（4.0 ml）を加えて、室温で3時間攪拌した。この反応溶液に、p-トルエンスルホン酸メチルエステル（4.40 g, 23.6 mmol）および、炭酸カリウム（3.00 g, 21.7 mmol）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応溶液を水（100 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物（5.2 g, 88%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

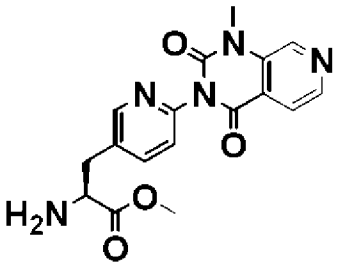
[0206] （工程3）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート



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

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.83 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.69-4.67 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.23-3.20 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0207] （工程4）メチル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート（M-40）

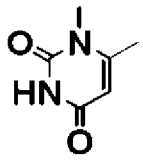


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (300 mg, 0.659 mmol) に4N 塩酸/酢酸エチル (5.0 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物 (M-40) (253 mg, 98%)の塩酸塩を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.46-3.41 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 356 $(M+H)^+$

実施例100: M-42の合成

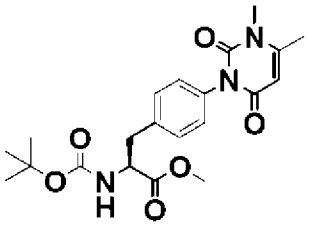
(工程1) 1,6-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



4-メチレンアキセタン-2-オン (8.0 g, 95 mmol) および、N-メチルウレア (5.0 g, 68 mmol) を酢酸 (50 ml) に溶解し、120℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣に酢酸エチル (50 ml) を加えて30分間攪拌した。析出した固体を濾過後、逆相HPLC(0.1%FTAを含むH2O/CH3CN系)にて精製し、表題化合物 (1.3 g, 14%) を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 5.59 (s, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

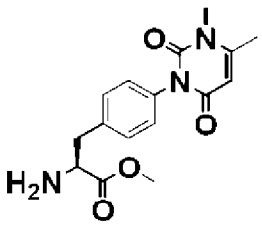
[0208] (工程2) メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート



1,6-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(1.3 g, 9.3 mmol)、および、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジヒドロキシボリル)-L-フェニルアラニネート (2.0 g, 6.2 mmol) を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、酢酸銅 (II) (3.0 g, 15 mmol)、および、トリエチルアミン (6.0 ml) を加えて室温で2.5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1:1) にて精製し、表題化合物 (250 mg, 9.7%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0209] (工程3) メチル 4-(3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (M-42)



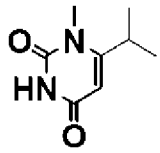
メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (250 mg, 0.599 mmol) に3N 塩酸/酢酸エチル (5.0 ml) を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物 (M-42) (150 mg, 71%)の塩酸塩を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 4.35 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H),

3.40 (s, 3H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.34 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 318 $(M+H)^+$

実施例101: M-43の合成

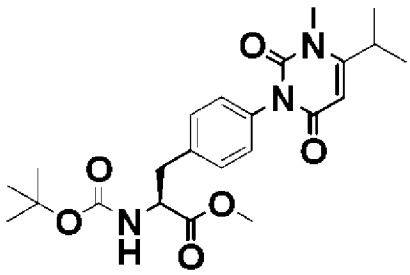
（工程1）6-イソプロピル-1-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



メチル 4-メチル-3-オキソペンタノエート（5.0 g, 35 mmol）および、N-メチルウレア（1.9 g, 26 mmol）を酢酸（50 ml）に溶解し、120℃で12時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン/酢酸エチル=2:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（1.5 g, 34%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.96 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.66-2.60 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

[0210] （工程2）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-イソプロピル-3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート

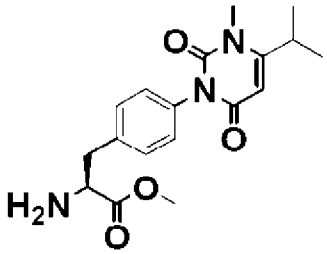


6-イソプロピル-1-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（1.5 g, 8.9 mmol)、および、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジヒドロキシボリル)-L-フェニルアラニネート（1.5 g, 4.6 mmol）を塩化メチレン（50 ml）に溶解し、酢酸銅（II）（3.0 g, 15 mmol）、および、トリエチルアミン（3.0 ml）を加えて室温で2.5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて

精製し、表題化合物（352 mg, 17%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.01 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 1H), 1.42 (s, 9H).1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

（工程3）メチル 4-(4-イソプロピル-3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-43）

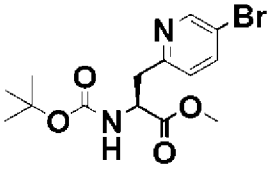


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-イソプロピル-3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（352 mg, 0.790 mmol）に3N 塩酸/酢酸エチル（10.0 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物（M-43）（250 mg, 83%)の塩酸塩を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 2H),1.25 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 346 $(M+H)^+$

[0211] 実施例102: M-44の合成

（工程1）メチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート

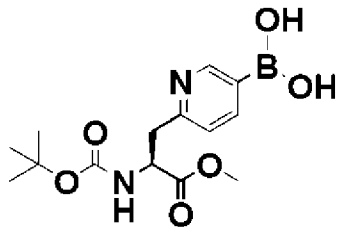


亜鉛（130 g, 2.00 mol）を200℃で30分間加熱し、室温まで冷却する操作

を3回繰り返した後、ジブロモエタン（10.0 ml, 0.11 mol）のN, N'-ジメチルホルムアミド溶液（350 ml）を加えた。得られた反応混合物を90℃まで加熱後、室温まで冷却する操作を2回繰り返した後、クロロトリメチルシラン（3.00 ml, 23.5 mmol）を加えて、室温で30分間攪拌した。メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ヨード-L-アラニネート（110 g, 0.330 mol）のN,N'-ジメチルホルムアミド溶液（250 ml）を滴下し、35℃で2.5時間攪拌した後、反応溶液に、さらに、2,5-ジブロモピリジン（100 g, 0.420 mol）、および、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）クロライド（12.0 g, 17.0 mmol）を加えて70℃で2時間攪拌した。室温に冷却後、反応溶液を水で希釈し、酢酸エチル（200 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を除去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（65 g, 54%）を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.61 (s, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12-2.97 (m, 2H), 1.32 (s, 9H).

[0212] （工程2）(6-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メトキシ-3-オキソプロピル}ピリジン-3-イル)ボロン酸



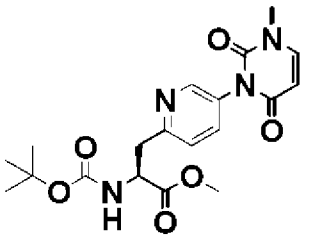
メチル 3-(5-ブロモピリジン-2-イル)-N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニネート（55.0 g, 153 mmol）、および、ビス（ピナコラート）ジボラン（58.5 g, 230 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（1.0 L）に溶解し、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（5.60 g, 7.68 mmol）、および、酢酸カリウム（45.1 g, 461 mol）を加えて窒

素ガス存在下、95℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=4:1 to 1:1）にて精製した。

得られた化合物をアセトン（700 ml）に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（71.0 g, 330 mmol）、酢酸アンモニウム（25.0 g, 330 mmol）、水（300 ml）を加えて、室温で55時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を水で希釈した。酢酸エチル（500 ml×3）で抽出後、抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、残渣を石油エーテル/酢酸エチル=10:1で洗浄し、得られた固体を濾過することで表題化合物（42.0 g, 85%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.90-8.84 (m, 1H), 8.39-8.28 (m, 1H), 7.27-7.15 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.22-3.15 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

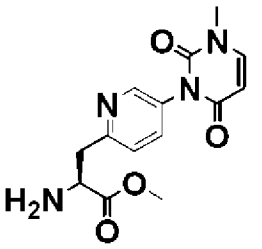
[0213] （工程3）メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート



1-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（15.5 g, 123 mmol）、および、(6-{(2S)-2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3-メトキシ-3-オキソプロピル}ピリジン-3-イル)ボロン酸（40.0 g, 123 mmol）を塩化メチレン（800 ml）に溶解し、酢酸銅（II）（27.0 g, 148 mmol）、4A MS（30 g）および、トリエチルアミン（50 ml）を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物（9.94 g, 20%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 405 $(M+H)^+$

（工程4）メチル 3-[5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート(M-44)

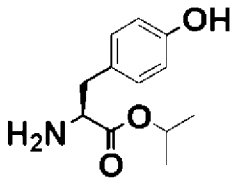


メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-3-[5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（4.20 g, 10.4 mmol）に4 N 塩酸/酢酸エチル（30 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物（M-44）(3.40 g, 95%)の塩酸塩を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53~7.49 (m, 2H), 5.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.46~4.43 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.45~3.38 (m, 2H), 3.24 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 305 $(M+H)^+$

[0214] 実施例103: M-45の合成

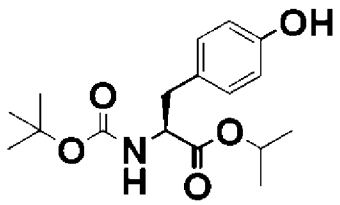
（工程1）イソプロピル L-チロシネート



L-チロシン（100 g, 552 mmol）を2-プロパノール（1.00 L）に溶解した後、濃硫酸（60 ml）を滴下し、80℃で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣に飽和炭酸水素水溶液を加え攪拌し、得られた固体を濾過、減圧乾燥することで表題化合物（129 g, 85%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96-4.90 (m, 1H), 3.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 224 $(M+H)^+$

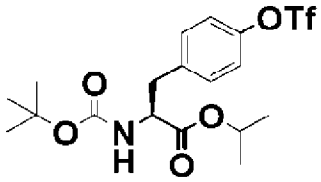
（工程2）イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシネート



イソプロピル L-チロシネート（120 g, 538 mmol）をテトラヒドロフラン（1.3 L）に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボネート（123 g, 565 mmol）、および、トリエチルアミン（80 ml）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、表題化合物（174 g, 91%）を得た。

MS (ESI) m/z 324 $(M+H)^+$

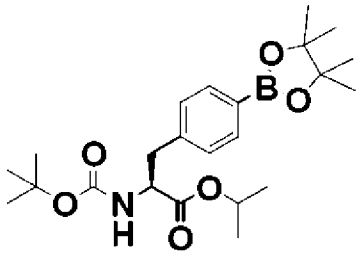
[0215] （工程3）イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-L-チロシネート



イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-チロシネート（170 g, 526 mmol）を塩化メチレン（1.2 L）に溶解し、0℃に冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（148 g, 526 mmol）、および、ピリジン（200 ml）を滴下して加え、室温で12時間攪拌した。反応液を水（800 ml）で希釈した後、0.5 N 水酸化ナトリウム水溶液（800 ml）、水(800 ml)、1 N 塩酸（800 ml）および、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧除去することで表題化合物（214 g, 89%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28-7.19 (m, 4H), 5.08-4.97 (m, 2H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (q, J = 8.4 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 456 $(M+H)^+$

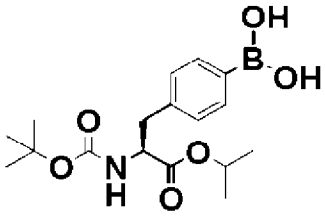
[0216] （工程4）イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネート



イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-L-チロシネート（230 g, 505 mmol）、および、ビス（ピナコラート）ジボラン（192 g, 758 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（1.0 L）に溶解し、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（18.5 g, 25.3 mmol）、および、酢酸カリウム（149 g, 1.52 mol）を加えて窒素ガス存在下、95℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=20:1）にて精製し、表題化合物（180 g, 82%）を黄色オイルとして得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.54-4.49 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 12H), 1.24 (t, J = 6.0 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 434 $(M+H)^+$

[0217] （工程5）<u>イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジヒドロキシボリル)-L-フェニルアラニネート</u>

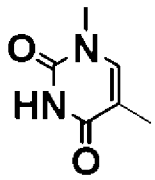


イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-L-フェニルアラニネート（71.4 g, 165 mmol）をアセトン（700 ml）に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム（71.0 g, 330 mmol）、酢酸アンモニウム（25.0 g, 330 mmol）、水（300 ml）を加えて、室温

で72時間攪拌した。反応液を濾過後、溶媒を減圧除去し、得られた残渣を水で希釈した。酢酸エチル（500 ml×3）で抽出後、抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、残渣を石油エーテル/酢酸エチル=10:1で洗浄し、得られた固体を濾過することで表題化合物（45.8 g, 79%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ: 7.98 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.89-4.83 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.97-2.82 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.20-1.05 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 252 $(M+H-boc)^+$

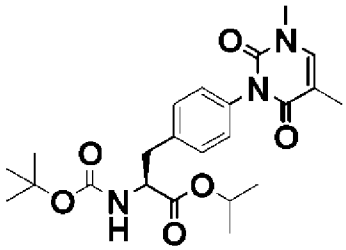
（工程6）1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



5-メチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（33.8 g, 268 mmol）、ビス（トリメチルシリル）アミン（550 ml）、クロロトリメチルシラン（55.0 ml）を130℃で5時間攪拌した後、60℃まで冷却し、ヨウ化メチル（200 ml, 3.2 mol）を加えて、60℃でさらに30時間攪拌した。0℃に冷却し、酢酸（500 ml）を加えて攪拌した。反応液を減圧濃縮し、2-プロパノール（1.6 L）を加えて激しく攪拌した。濾過して得られた個体を水（500 ml）からの再結晶精製することで表題化合物（25.1 g, 67%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.24 (br, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). ; MS (ESI) m/z 141 $(M+H)^+$

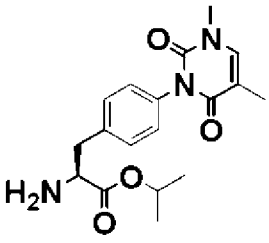
[0218] （工程7）イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3,5-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート



1,5-ジメチルピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン（15.0 g, 107 mmol)、および、メチル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(ジヒドロキシボリル)-L-フェニルアラニネート（37.6 g, 107 mmol）を塩化メチレン（500 ml）に溶解し、酢酸銅（II）（19.5 g, 107 mmol）、および、トリエチルアミン（40 ml）を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:1）にて精製し、表題化合物（3.4 g, 7%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.56 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 363 (M+H+17 (NH3)-boc)$^+$

（工程8）<u>イソプロピル 4-(3,5-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（M-45）</u>

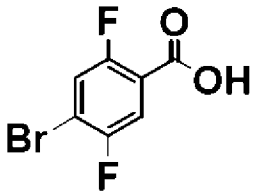


イソプロピル N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3,5-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（6.0 g, 15 mmol）に3N 塩酸/酢酸エチル（100 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。得られた白色個体を濾過し減圧乾燥することで表題化合物（M-45）(2.66 g, 91%)の塩酸塩を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.59 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.21-5.16 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (t, J = 4.8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 346 $(M+H)^+$

[0219] 実施例104: M-46の合成

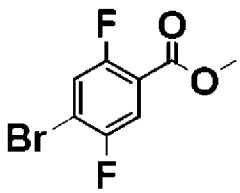
（工程1）4-ブロモ-2,5-ジフルオロ安息香酸



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

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.90-7.87 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 191 $(M+H-44)^+$

（工程2）メチル 4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾエート

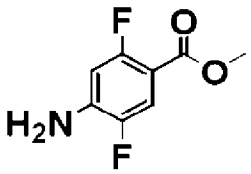


4-ブロモ-2,5-ジフルオロ安息香酸（30.0 g, 127 mmol）を酢酸エチル（500 ml）に溶解し、0℃に冷却後に、ジアゾメタンのエーテル溶液を加えた。反応液を0℃で1時間攪拌し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=6:1 to 2:1）にて精製し、表題化合物（25.0 g, 78%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.93-7.89 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H).

[0220] （工程3）メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート

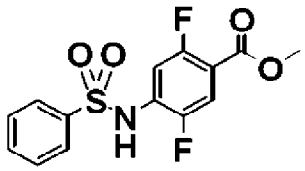


メチル 4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾエート（25.0 g, 99.6 mmol）、および、BINAP（1.86 g, 3.00 mmol）をトルエン（500 ml）に溶解した。その溶液に、酢酸パラジウム(II)（672 mg, 3.00 mmol）、炭酸セシウム（52.0 g, 160 mmol）、および、ベンゾフェノンイミン（25.3 g, 140 mmol）を加えて、110℃で12時間攪拌した。室温まで冷却後、セライト濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を減圧濃縮した。

得られた化合物を、水（30 ml）、および、テトラヒドロフラン（80 ml）に溶解し、濃塩酸（30 ml）を加えて、室温で2時間攪拌した。析出した固体を濾過し、白色固体を得た。濾液も白色固体が析出するまで減圧濃縮し、得られた個体を濾過し、白色固体を合わせて乾燥することで表題化合物（9.8 g, 2工程 53%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.53-7.49 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 3.85 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 188 $(M+H)^+$

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

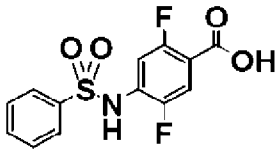


メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート（20.0 g, 107 mmol）を塩

化メチレン（200 ml）に溶解し、ベンゼンスルホニルクロライド（37.8 g, 214 mmol）、および、ピリジン（67.0 ml）を加えて室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、得られた残渣に6 N塩酸を加えてpH=1.0に調整した。得られた固体を濾過し、水、および、塩化メチレンで洗浄し乾燥することで表題化合物（21.0 g, 60%）を得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 11.1 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.67-7.58 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 326 (M-1)

[0221] （工程5）2,5-ジフルオロ-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-46）

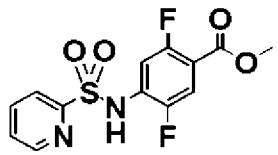


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾエート（21.0 g, 64.2 mmol）を飽和水酸化リチウム水溶液に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液に8 N塩酸を加えてpH<6.0に調整し、得られた白色固体を濾過し、乾燥することで表題化合物（19.2 g, 95%）を得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.92-7.90 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 312 (M-1)

実施例105: M-47の合成

（工程1）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノ]ベンゾエート

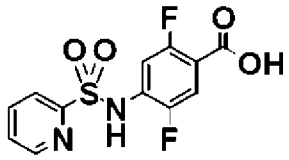


メチル 4-ブロモ-2,5-ジフルオロベンゾエート（500 mg, 1.99 mmol）＜実施例104（工程3）参照＞、ピリジン-2-スルホンアミド（262 mg, 1.66 mmol

）、炭酸カリウム（683 mg, 4.94 mmmol）、ジイソプロピルエチルアミン（72.0 mg, 0.82 mmol）、ヨウ化銅（I）（26.0 mg, 0.140 mmol）をアセトニトリルに溶解し、マイクロウェーブ照射下、140℃で2時間撹拌した。反応液を室温まで冷却後、濾過した。得られた濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1）にて精製し、表題化合物（160 mg, 29%）を得た。

MS (ESI) m/z 327 (M-1)

[0222] （工程2）2,5-ジフルオロ-4-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-47）

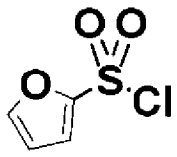


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノ]ベンゾエート（2.30 g, 7.00 mmmol）をメタノール（30 ml）に溶解し、6N 水酸化リチウム水溶液（20 ml）を加えて、室温で30分間撹拌した。反応液に4N 塩酸を加えてpH=4.0-5.0に調整し、析出した黄色固体を濾過し、乾燥することで表題化合物（2.05 g, 93%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.56 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 6.4, 1.6 Hz, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 315 $(M+H)^+$

実施例106: M-48の合成

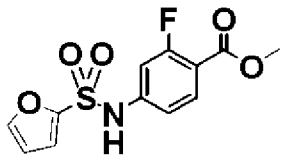
（工程1）フラン-2-スルホニルクロリド



フラン（3.67 g, 53.9 mmol）をジエチルエーテル（50 ml）に溶解し、0℃に冷却後、t-ブチルリチウム/ヘキサン溶液（1.3 mol/l, 50 ml）をゆっくり滴下し、15分間撹拌した。反応液に二酸化硫黄を加えてさらに15分間撹拌し

た。続いて、N-クロロスクシンイミド（8.65 g, 64.8 mmol）を加えて、室温で30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチル（100 ml×2）で抽出後、抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=10:1 to 5:1）にて精製し、表題化合物（3.2 g, 36%）を得た。

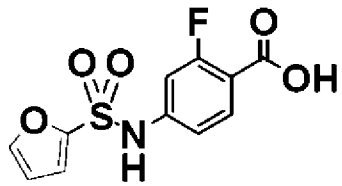
[0223] （工程2）メチル 2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾエート



フラン-2-スルホニルクロリド、および、メチル 4-アミノ-2-フルオロベンゾエートに対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.48 (s, 1H), 8.00 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.08-6.99 (m, 2H), 6.69-6.68 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

（工程3）2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-48）



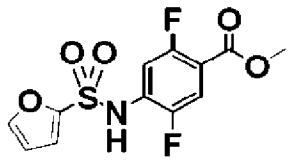
メチル 2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾエートに対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-48）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.15-7.14 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H).

[0224] 実施例107: M-49の合成

（工程1）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾエ

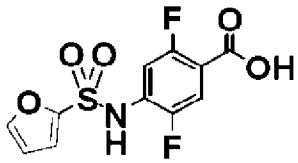
ート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート(1.40 g, 7.48 mmol)＜実施例104（工程3）参照＞、および、フラン-2-スルホニルクロリド（3.00 g, 18.0 mmol）＜実施例106（工程1）参照＞に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（800 mg, 34%）を灰色固体として得た。

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

（工程2）2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-49）

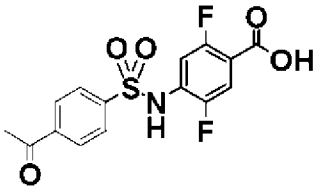


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾエート（800 mg, 2.52 mmol）に対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-49）（600 mg, 79%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.74 (dd, J = 2.4, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 14.4, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 4.8, 2.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 304 $(M+H)^+$

[0225] 実施例108: M-50の合成

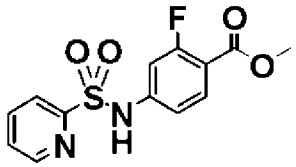
（工程1）4-{[(4-アセチルフェニル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-50）



4-アセチルベンゼンスルホニルクロライド（700 mg, 3.21 mmol）、メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート（600 mg, 3.21 mmol）にジクロロメタン（10 ml）、ピリジン（5.2 ml）を入れ室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、1,4-ジオキサン（5.0 ml）に懸濁させ2N 水酸化リチウム水溶液（3.20 ml, 6.40 mmol）を滴下し室温で一晩撹拌した。2N 塩酸で中和し減圧濃縮後、得られた残渣を逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させ表題化合物（390 mg, 2工程 34%）を得た。

実施例109: M-51の合成

（工程1）メチル 2-フルオロ-4-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノ]ベンゾエート



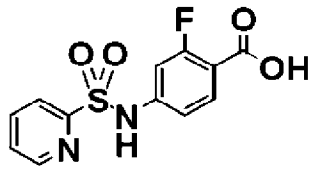
4-ピリジンチオール（16.7 g, 15.0 mmol）を濃塩酸（110 ml）、および、水（30 ml）に溶解し、0℃に冷却後、塩素ガスを1時間注入した。反応液を氷（80.0 g）の上に注いだ後に、炭酸水素ナトリウムを加えてゆっくり中和した。溶液を5-10℃に冷却した状態で、塩化メチレン（150 ml×3）で抽出し、抽出液を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、5-10℃に冷却した状態で、溶媒を減圧除去した。

得られた化合物を塩化メチレンに溶解し、-10℃に冷却後、メチル 4-アミノ-2-フルオロベンゾエート（16.9 g, 100 mmol）、および、ピリジン（10 ml）の塩化メチレン溶液（200 ml）を加えて、室温で2時間攪拌した。反応溶液を0.1N 塩酸（200 ml×2）で洗浄した後、有機層を合わせて、無水硫酸ナ

トリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製し、表題化合物（12.4 g, 40%）を得た。

MS (ESI) m/z 311 $(M+H)^+$

[0226] （工程2）2-フルオロ-4-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-51）

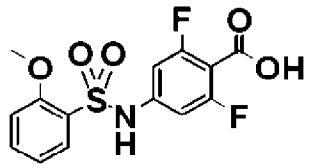


メチル 2-フルオロ-4-[(ピリジン-2-イルスルホニル)アミノ]ベンゾエート（12.0 g, 38.7 mmol）に対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-51）（10.5 g, 92%)を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.66 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 297 $(M+H)^+$

実施例110: M-52の合成

（工程1）2,6-ジフルオロ-4-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-52）



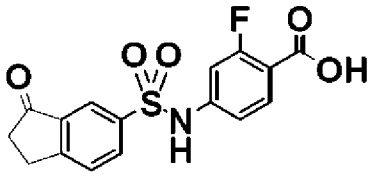
5-ブロモ-2-メトキシ-ベンゼンスルホニルクロライド（500 mg, 1.76 mmol）、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（395 mg, 2.11 mmol）にジクロロメタン（12 ml）、ピリジン（427 μl, 5.28 mmol）を入れ室温で一晩撹拌した。反応溶液を減圧濃縮しジクロロメタンで希釈し2N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧濃縮した。得られた生成物をエタノール（5.0 ml）、DMF（5.0 ml）に溶解し、10% Pd/C（50 mg）

を加え、水素雰囲気下、3気圧で一晩撹拌した。セライトろ過後、減圧濃縮しテトラヒドロフラン（5.0 ml）、水（1.0 ml）を入れ2N 水酸化ナトリウム水溶液（2.0 ml）を滴下し、室温で4時間撹拌した。2N 塩酸で中和し減圧濃縮後、得られた残渣を逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させ、表題化合物を得た。

MS（ESI）m/z 344 $(M+H)^+$

[0227] 実施例111：M-53の合成

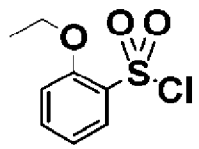
（工程1）2-フルオロ-4-{[(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-53）



3-オキソ-インダン-5-スルホニルクロライド（500 mg, 2.17 mmol）、4-アミノ-2-フルオロベンゼンカルボン酸（336 mg, 2.17 mmol）にジクロロメタン（10 ml）、ピリジン（5.2 ml）を入れ室温で12時間撹拌した。減圧濃縮後、得られた残渣を逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させ、表題化合物（412 mg, 54%）を得た。

実施例112：M-54の合成

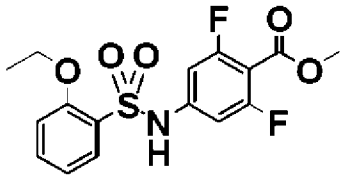
（工程1）2-エトキシベンゼンスルホニル クロリド



テトラメチルエチレンジアミン（15.2 ml, 101 mmol）をジエチルエーテル（200 ml）に溶解し、0℃に冷却後、n-ブチルリチウム（2.5mol/l, 40.0 ml, 100 mmol）を加えて、5分間撹拌した。反応液にエトキシベンゼン（11.0 ml, 87.1 mmol）を加えて、さらに1時間撹拌した。反応液を-78℃まで冷却し、シリンジで30分間二酸化硫黄を加えて、その後、撹拌しながら1時間かけて室

温まで昇温した。反応液に、塩化チオニル（8.80 ml, 110 mmol）を加えて、室温で6時間攪拌した。ジエチルエーテルで反応液を希釈し、水、および、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧除去することで、表題化合物（8.1 g, 42%）を得た。

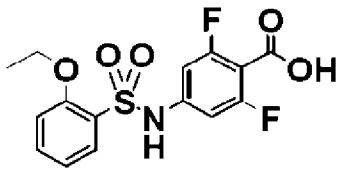
[0228] （工程2）メチル 4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（1.00 g, 5.34 mmol）、および、2-エトキシベンゼンスルホニル クロリド（3.00 g, 13.6 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（1.4 g, 71%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.97 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 3H).

（工程3）4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-54）



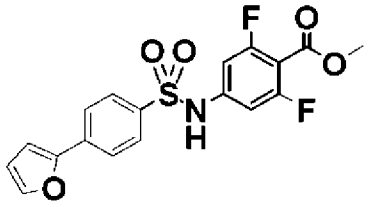
メチル 4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾエート（1.40 g, 3.77 mmol）に対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-54）（1.05 g, 78%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.86 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.66 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).; MS (

ESI) m/z 356 (M-H)

[0229] 実施例113: M-55の合成

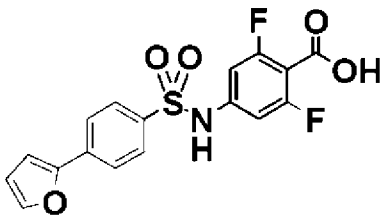
（工程1）メチル 2,6-ジフルオロ-4-[[4-(2-フリル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 2,6-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート＜実施例8（工程2）参照＞（1.50 g, 3.31 mmol）、及び、2-フリルボロン酸（556 mg, 4.97 mmol）に対して、実施例20と同様の方法により、表題化合物（1.00 g, 77%）を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.3(s, 1H), 7.90 (s, 4H), 7.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 6.68-6.65 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).

（工程2）2,6-ジフルオロ-4-[[4-(2-フリル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸（M-55）

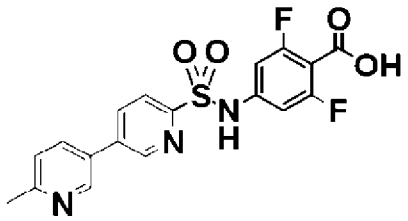


メチル 2,6-ジフルオロ-4-[[4-(2-フリル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート＜(工程1)参照＞（1.00 g, 2.50 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物（839 mg, 88%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.84-7.78 (m, 4H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 6.51-6.49 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 378 (M-1)

[0230] 実施例114: M-56の合成

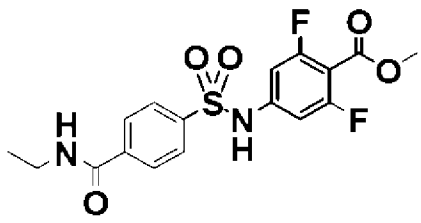
（工程1）2,6-ジフルオロ-4-{[(6'-メチル-3,3'-ビピリジン-6-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-56）



メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ヨードピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（52 mg, 0.11 mmol）＜実施例120（工程3)参照＞、2-メチル-ピリジン-5-ボロン酸（34 mg, 0.22 mmol）、Pd(dppf)Cl_2（8 mg, 0.011 mmol）、1,4-ジオキサン（4.0 ml）、1N 炭酸水素ナトリウム水溶液（1.0 ml）を順次加え、反応溶液を脱気し、80度で一晩撹拌した。減圧濃縮しテトラヒドロフラン（2.0 ml）、水（0.50 ml）を加え2N 水酸化ナトリウム水溶液（0.50 ml）を滴下し、50 度で撹拌した。2N 塩酸で中和し減圧濃縮後、得られた残渣を逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させ表題化合物のTFA塩（52 mg, 2工程 91%）を得た。

[0231] 実施例115: M-57の合成

（工程1）メチル 4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート

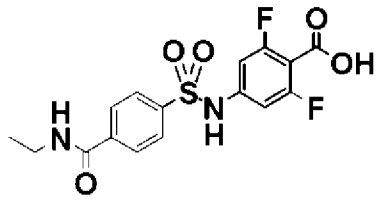


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸（1.5 g, 4.0 mmol）＜実施例11（工程1)参照＞に塩化チオニル（40 ml）を加えて、75℃で4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、塩化メチレン（30 ml）に溶解し、エチルアミン塩酸塩（648 mg, 8.00 mmol）、および、トリエチルアミン（8.00 ml）を加えて、室温で30分間攪拌した。溶媒を

減圧除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製し、表題化合物（0.85 g, 53%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.97-7.92 (m, 4H), 6.82 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 399 $(M+H)^+$

（工程2） 4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-57）



メチル 4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート（1.30 g, 3.30 mmol）に対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-57）（1.12 g, 90%)を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.98-7.92 (m, 4H), 6.80 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 1.23-1.14 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 385 $(M+H)^+$

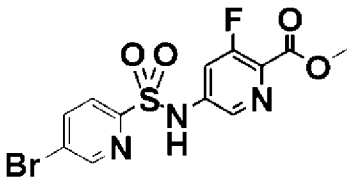
[0232] 実施例116: M-58の合成

（工程1）メチル 5-アミノ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート



5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-安息香酸（50.0 g, 227 mmol）に対して、実施例104（工程1)、(工程2)、(工程3)と同様の方法を用いて、表題化合物（19.0 g, 49% 3工程）を得た。

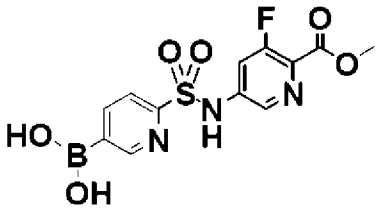
（工程2）メチル 5-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート



メチル 5-アミノ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート（5.30 g, 31.2 mmol）、および、5-ブロモピリジン-2-スルホニル クロリド（12.0 g, 46.8 mmol）＜実施例7(工程1)参照＞を塩化メチレン（350 ml）に溶解し、ピリジン（20 ml）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、4N 塩酸を加えてpH=4.0に調整し、10分間攪拌した。さらに、塩化メチレン（100 ml）を加えて室温で1時間攪拌した。得られた固体を濾過し、乾燥することで表題化合物（6.0 g, 49%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 390 and 392 $(M+H)^+$

[0233] （工程3）[6-({[5-フルオロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]アミノ}スルホニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸

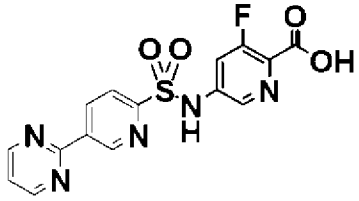


メチル 5-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート（6.00 g, 15.4 mmol）、および、ビス（ピナコラート）ジボラン（4.70 g, 18.5 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（150 ml）に溶解し、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（338 mg, 0.460 mmol）、および、酢酸カリウム（4.50 g, 46.3 mmol）を加えて窒素ガス存在下、85℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水で希釈した後に、塩化メチレンで4回抽出した。有機層を合わせて減圧濃縮した後に、水で希釈し、得られた固体を濾過し、乾燥することで表題化合物（4.8 g, 88%）を得た。

^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).; MS (ESI) m

/z 356 $(M+H)^+$

[0234] （工程4）3-フルオロ-5-{[(5-ピリミジン-2-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ピリジン-2-カルボン酸（M-58）

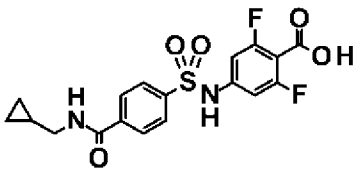


[6-({[5-フルオロ-6-(メトキシカルボニル)ピリジン-3-イル]アミノ}スルホニル)ピリジン-3-イル]ボロン酸（4.80 g, 13.5 mmol）、および、2-ブロモピリミジン（4.30 g, 27.0 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（150 ml）、および、水（60 ml）に溶解し、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（989 mg, 1.35 mmol）、および、炭酸ナトリウム（4.30 g, 40.6 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、95℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水で希釈した後に、6N 塩酸を加えてpH=5.0に調整し、析出した白色固体を濾過し、乾燥することで、表題化合物の塩酸塩（M-58）（720 mg, 13%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 8.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 4.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 376 $(M+H)^+$

[0235] 実施例117: M-59の合成

（工程1）4-{[(4-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロ安息香酸

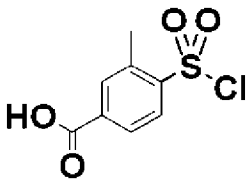


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 ＜実施例11（工程1）参照＞（68 mg, 0.20 mmol）、シクロプロ

ピルメチルアミン（7.1 mg, 0.10 mmol） を ジクロロメタン（3.0 ml）に懸濁し、HATU（57.0 mg, 0.150 mmol）、HOAt（20.0 mg, 0.150 mmol)、および、トリエチルアミン（28 μl, 0.20 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、4N 塩酸/1,4-ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（4.0 ml）を加え、70℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させ、表題化合物（27.6 mg, 2工程 67%)を得た。

[0236] 実施例118: M-60の合成

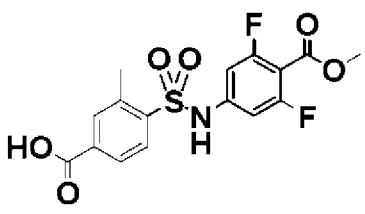
（工程1）4-(クロロスルホニル)-3-メチル安息香酸



4-アミノ-3-メチル安息香酸（15.0 g, 0.933 mol）を濃塩酸（60 ml）、および、氷酢酸（20 ml）に溶解し、-10℃に冷却後、亜硝酸ナトリウム（10.0 g, 0.149 mol）水溶液（20 ml）を滴下した後に、-10℃で45分間攪拌することでジアゾニウム塩を得た。別の反応容器を表酢酸（480 ml）で満たし、二酸化硫黄（ガス）を30分間バブリングした。反応液に塩化銅（II）(8.0 g)を加え、さらに30分間、二酸化硫黄（ガス）をバブリングした。この反応溶液を-30℃に冷却し、上記のジアゾニウム塩の溶液をゆっくり滴下し、室温で1時間攪拌した。反応後、水で希釈し析出した固体を濾過した後、乾燥することで表題化合物（5.1 g, 22%）を得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.23-8.13 (m, 3H), 2.89 (s, 3H).

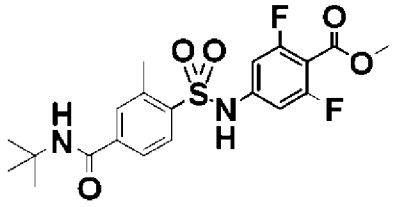
（工程2）4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)-3-メチル安息香酸



4-(クロロスルホニル)-3-メチル安息香酸（4.17 g, 17.8 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（610 mg, 14%）を得た。

MS (ESI) m/z 386 $(M+H)^+$

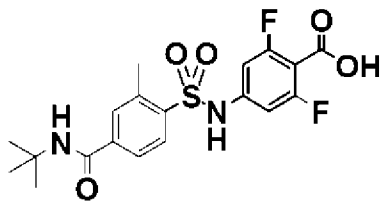
[0237] （工程3) メチル 4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート



4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)-3-メチル安息香酸（610 mg, 1.58 mmol）を塩化チオニル（80 ml）に溶解し、100℃で3.5時間攪拌した。反応溶媒を減圧除去し、得られた残渣を塩化メチレン(無水)（40 ml）に懸濁させ、t-ブチルアミン（10 ml）を加えて、室温で12時間攪拌した。得られて白色固体を濾過し、さらに、その固体を6 N 塩酸（50 ml）中で30分間攪拌し、濾過、乾燥することで表題化合物（615 mg, 73%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.57 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75-7.74 (m, 2H), 6.79 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 441 $(M+H)^+$

（工程4) 4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-60）



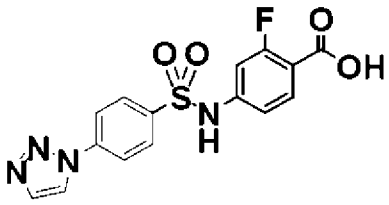
メチル 4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート（615 mg, 1.17 mmol）に対し

て、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-60）（483 mg, 96%）を得た。

1H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 6.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 425 (M-1)

[0238] 実施例119: M-61の合成

（工程1）2-フルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-61）

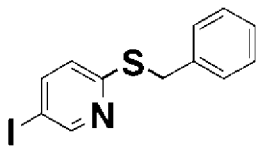


メチル 2-フルオロ-4-{[(4-ヨードフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（10.3 g, 23.1 mmol）に対して、実施例15～実施例18 と同様の方法を用いて、表題化合物（M-61）（1.2 g, 13%)を得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.10 (m, 4H), 7.93 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06-7.00 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 363.0 $(M+H)^+$

実施例120: M-62の合成

（工程1）2-(ベンジルチオ)-5-ヨードピリジン

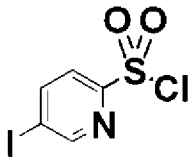


2-クロロ-5-ヨードピリジン（9.30 g, 75.0 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（120 ml）に溶解し、0℃に冷却後、60% 水素化ナトリウム（3.8 g, 95 mmol）を加えて、0℃で30分間攪拌した。この反応液に、フェニルメタンチオール（15 g, 63 mmol）のN,N'-ジメチルホルムアミド溶液（30 ml）を加えて、室温で1時間攪拌した。反応後に水で希釈した後に、酢酸エチル（20

0 ml×2）で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物（18.4 g, 90%）を得た。

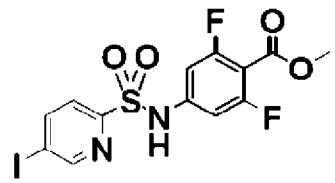
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 3H), 6.98-6.95 (m, 1H), 4.39 (s, 2H).; MS (ESI) m/z 328 $(M+H)^+$

[0239] （工程2）5-ヨードピリジン-2-スルホニル クロリド



2-(ベンジルチオ)-5-ヨードピリジン（11.3 g, 35.0 mmol）を水（25 ml）、および、酢酸（75 ml）の混合溶媒に懸濁させ、N-クロロスクシンイミド（18.4 g, 138 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を水で希釈し、塩化メチレン（100 ml×2）で抽出し、有機層を合わせた後に、3N 水酸化ナトリウム水溶液（80 ml）、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=30:1）にて精製し、表題化合物（2.6 g, 25%）を白色固体として得た。

（工程3）メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ヨードピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート

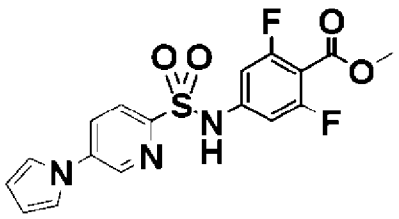


5-ヨードピリジン-2-スルホニル クロリド（5.1 g, 17 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（3.0 g, 69%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.58 (br, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d,

J = 10.4 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 455 $(M+H)^+$

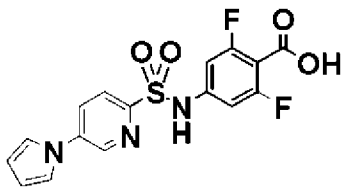
[0240] (工程4) メチル 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート



メチル 2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ヨードピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート (3.0 g, 6.6 mmol) に対して、実施例10と同様の方法を用いて、表題化合物 (0.80 g, 31%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 394 $(M+H)^+$

(工程5) 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-62)

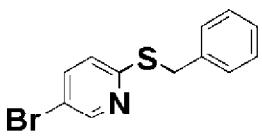


メチル 2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート (400 mg, 1.01 mmol) に対して、実施例104(工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物(M-62) (306 mg, 79%) を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 8.92 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 1.8 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 378 (M-1)

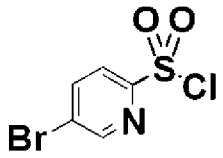
[0241] 実施例121: M-63の合成

(工程1) 2-(ベンジルチオ)-5-ブロモピリジン



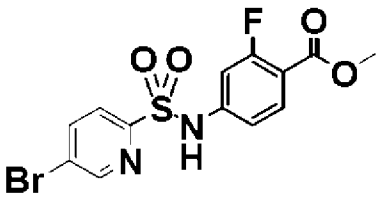
2-クロロ-5-ブロモピリジン（123 g, 640 mmol）に対して、実施例120（工程1）と同様の方法を用いて、表題化合物（143 g, 80%）を得た。

（工程2）5-ブロモピリジン-2-スルホニル クロリド



2-(ベンジルチオ)-5-ブロモピリジン（25.0 g, 90.0 mmol）に対して、実施例120（工程2）と同様の方法を用いて、表題化合物（4.70 g, 21%）を得た。

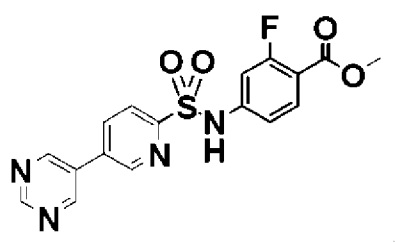
（工程3）メチル 4-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロベンゾエート



5-ブロモピリジン-2-スルホニル クロリド（4.70 g, 18.0 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（3.97 g, 85%）を得た。

^{1}H NMR (CDCl3, 300 MHz): δ 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 389 $(M+H)^+$

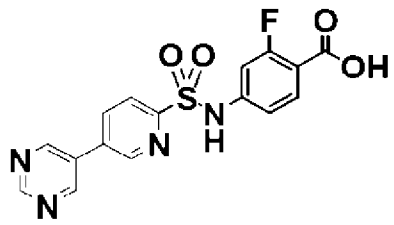
[0242] （工程4）メチル 2-フルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート



メチル 4-{[(5-ブロモピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}-2-フルオロベンゾエート（4.20 g, 10.8 mmol）、および、ピリミジン-5-イルボロン酸（2.70 g, 17.8 mmol）をN,N'-ジメチルホルムアミド（50 ml）、および、水（10 ml）に溶解し、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)（366 mg, 0.500 mmol）、および、炭酸ナトリウム（2.50 g, 23.6 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、90℃で12時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、水で希釈した後に、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=1:2 to 1:10）にて精製し、表題化合物（2.3 g, 55%）を得た。

MS (ESI) m/z 389 $(M+H)^+$

（工程5）2-フルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-63）

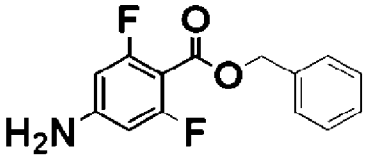


メチル 2-フルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（1.6 g, 4.1 mmol）に対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-63）（1.38 g, 90%）を白色固体として得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.47 (s, 1H), 9.27 (s, 3H), 9.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (s, 1H).; MS (ESI) m/z 375 $(M+H)^+$

[0243] 実施例122: M-64の合成

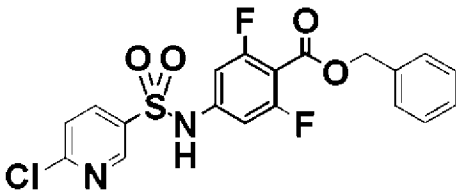
（工程1）ベンジル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート



4-アミノ-2,6-ジフルオロ安息香酸（101 g, 0.583 mol）をアセトニトリル（400 ml）に溶解し、炭酸カリウム（81.0 g, 0.586 mol）、および、臭化ベンジル（100 g, 0.585 mol）を加えて、80℃で2時間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチル（150 ml）で抽出した後に、溶媒を減圧除去することで表題化合物（115 g, 75%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.46-7.27 (m, 5H), 6.18-6.13 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 4.23 (s, 2H).

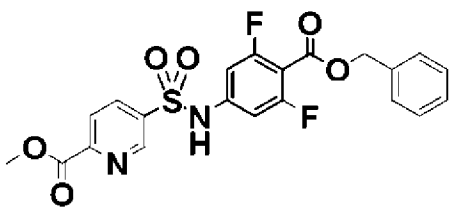
（工程2）ベンジル 4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ベンゾエート



ベンジル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（48.0 g, 0.182 mol）、および、6-クロロピリジン-3-スルホニル クロリド（57.0 g, 0.269 mol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（51.0 g, 64%）を得た。

MS (ESI) m/z 439 $(M+H)^+$

[0244] （工程3）メチル 5-[({4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-3,5-ジフルオロフェニル}アミノ)スルホニル]ピリジン-2-カルボキシレート

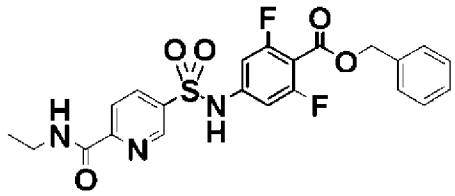


ベンジル 4-{[(6-クロロピリジン-3-イル)スルホニル]アミノ}-2,6-ベンゾ

エート（43.8 g, 99.8 mmol）をメタノール（200 ml）に溶解し、トランス-ビス（ベンゾニトリル）パラジウム(II)ジクロリド（4.80 g, 13.0 mmol）、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（10.0 g, 25.0 mmol）、および、トリエチルアミン（20.2 g, 0.200 mol）を加えて、一酸化炭素（80 psi）の存在下で、120℃で18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=4:1 to 2:1）にて精製し、表題化合物（27.0 g, 59%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.6 (s, 1H), 9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44-8.42 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 5H), 6.88 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 463 $(M+H)^+$

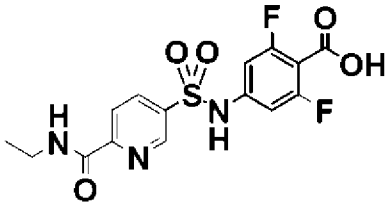
（工程4）ベンジル 4-[({6-[(エチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフロロベンゾエート



メチル 5-[({4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]-3,5-ジフルオロフェニル}アミノ)スルホニル]ピリジン-2-カルボキシレート（8.50 g, 18.4 mmol）をテトラヒドロフラン（40 ml）に溶解し、2N エチルアミン テトラヒドロフラン溶液（27.6 ml）を加えて、室温で72時間攪拌した。溶媒を減圧除去し、残渣にn-ヘキサン（50 ml）を加えて10分間攪拌し、得られて固体を濾過、乾燥することで表題化合物（6.8 g, 78%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.03-9.02 (m, 1H), 8.35-8.33 (m, 1 H), 8.15-8.13 (m, 1H), 7.42-7.29 (m, 5H), 6.58 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.48-3.42 (m, 2H), 1.30 (t, J = 8.4 Hz, 3H).

[0245] （工程5）4-[({6-[(エチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-64）

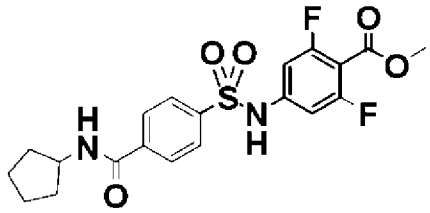


ベンジル 4-[({6-[(エチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフロロベンゾエート（6.80 g, 14.3 mmol）をメタノール（150 ml）に溶解し、10% パラジウム炭素（2.0 g）を加えて、水素ガス存在下、室温で4日間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した後に、得られた残渣にn-ヘキサン（30 ml）を加えて攪拌した。析出した固体を濾過することで表題化合物（M-64）（3.4 g, 62%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.46 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 386 $(M+H)^+$

実施例123: M-65の合成

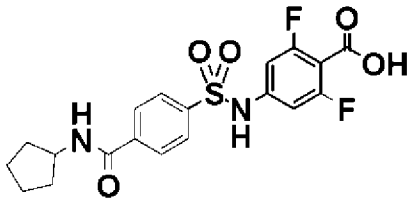
（工程1）メチル 4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート



4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 ＜実施例11（工程1）参照＞（2.5 g, 4.0 mmol）に対して、実施例11（工程2）と同様の方法を用いて、表題化合物（1.4 g, 47%）を得た。

MS (ESI) m/z 439 $(M+H)^+$

（工程2）4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-65）

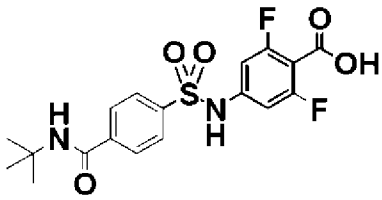


メチル 4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート（1.4 g, 3.2 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-65）（990 mg, 74%）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.98-7.92 (m, 4H), 6.83 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.33-4.27 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 425 $(M+H)^+$

[0246] 実施例124: M-66の合成

（工程1）4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-66）

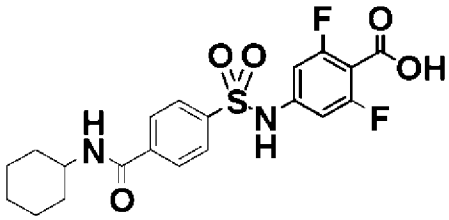


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 ＜実施例11（工程1）参照＞（17.0 g, 45.8 mmol）に対して、実施例11（工程2）、および、実施例104（工程5)と同様の2工程の方法を用いて、表題化合物（M-66）（14.0 g, 74% 2工程）を白色固体として得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 413 $(M+H)^+$

実施例125: M-67の合成

（工程1）4-[({4-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-67）

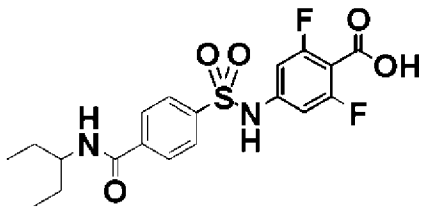


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 <実施例11（工程1）参照>（1.5 g, 4.0 mmol）に対して、実施例11（工程2）、および、実施例104（工程5)と同様の2工程の方法を用いて、表題化合物（M-67）（600 mg, 34% 2工程）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 300 MHz): δ 7.97-7.90 (m, 4H), 6.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.33-3.10 (m, 1H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.82-1.78 (m, 3H), 1.42-1.30 (m, 5H).; MS (ESI) m/z 439 $(M+H)^+$

[0247] 実施例126: M-68の合成

（工程1）4-{[(4-{[(1-エチルプロピル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロ安息香酸（M-68）

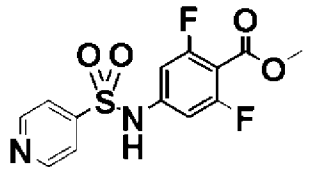


4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 <実施例11（工程1）参照>（1.5 g, 4.0 mmol）に対して、実施例11（工程2）、および、実施例104（工程5)と同様の2工程の方法を用いて、表題化合物（M-68）（570 mg, 31% 2工程）を白色固体として得た。

^{1}H-NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.95-7.90 (m, 4H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.83-3.79 (m, 1H), 1.64-1.47 (m, 4H), 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 427 $(M+H)^+$

実施例127: M-69の合成

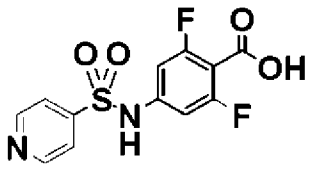
（工程1）メチル 2,6-ジフルオロ-4-[(ピリジン-4-イルスルホニル)アミノ]ベンゾエート



ピリジン-4-チオール（16.7 g, 150 mmol）を濃塩酸（110 ml）、および、水（30 ml）に溶解し、0℃に冷却後、塩素ガスを1時間バブリングした。反応溶液を氷水（75 g）で希釈した後に、炭酸水素ナトリウムを徐々に加えて中和した。5-10℃に冷却した塩化メチレン（150 ml×3）で抽出し、有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後に、溶媒を減圧除去することで対応するスルホニルクロリドを得た。別な反応容器で、メチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（16.9 g, 90.3 mmol）、および、ピリジン（10 ml）を塩化メチレン（200 ml）に溶解し、-10℃に冷却後、上記のスルホニルクロリドの塩化メチレン溶液を加えて室温で6時間攪拌した。有機層を0.1N 塩酸（200 ml ×2）で洗浄し、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=2:1 to 1:1）にて精製し、表題化合物（11.2 g, 38% 2工程）を得た。

MS (ESI) m/z 329 $(M+H)^+$

[0248] （工程2）2,6-ジフルオロ-4-[(ピリジン-4-イルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-69）

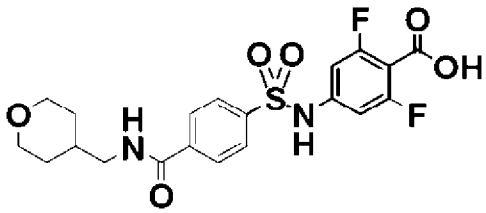


メチル 2,6-ジフルオロ-4-[(ピリジン-4-イルスルホニル)アミノ]ベンゾエート（920 mg, 2.80 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-69）（790 mg, 90%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.99 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 8.27 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H).; MS (ESI) m/z 315 $(M+H)^+$

実施例128: M-70の合成

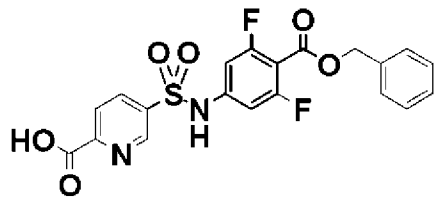
（工程1）2,6-ジフルオロ-4-{[(4-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-70）



4-({[3,5-ジフルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)安息香酸 ＜実施例11（工程1）参照＞（85 mg, 0.23 mmol）にジクロロメタン（5.0 ml）を入れ、HATU（114 mg, 0.30 mmol）、C-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-メチルアミン（32.0 μl, 0.280 mmol）、DIPEA（120 μl, 0.690 mmol）を順次加え、室温で一晩撹拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、テトラヒドロフラン（2.0 ml）、水（0.50 ml）を入れ、2N 水酸化ナトリウム水溶液（1.0 ml）を滴下し、室温で撹拌した。2N 塩酸で中和し減圧濃縮後、得られた残渣を逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物（58 mg, 2工程 57%）を得た。

[0249] 実施例129: M-71の合成

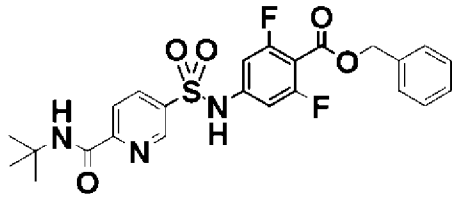
（工程1）5-[({4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-3,5-ジフルオロフェニル}アミノ)スルホニル]ピリジン-2-安息香酸



メチル 5-[({4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-3,5-ジフルオロフェニル}アミノ)スルホニル]ピリジン-2-カルボキシレート（2.0 g, 4.3 mmol）＜実施例122（工程3）参照＞に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（1.1 g, 57%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 449 $(M+H)^+$

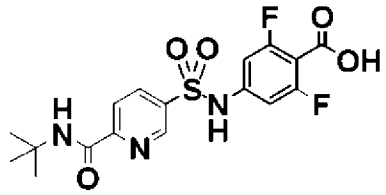
(工程2) ベンジル 4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート



5-[({4-[(ベンジロキシ)カルボニル]-3,5-ジフルオロフェニル}アミノ)スルホニル]ピリジン-2-安息香酸 (1.10 g, 2.45 mmol) に対して、実施例11 (工程2) と同様の方法を用いて、表題化合物 (749 mg, 61%) を得た。

MS (ESI) m/z 504 $(M+H)^+$

[0250] (工程3) 4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-71)

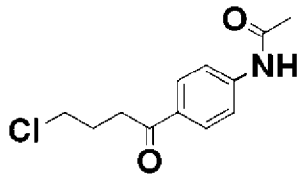


ベンジル 4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾエート (750 mg, 1.49 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (75.0 mg) を加えて、水素ガス (30 psi) 存在下、室温で3日間攪拌した。反応溶液を濾過し、溶媒を減圧除去し、残渣を逆相HPLC (H2O/CH3CN系) にて精製し、表題化合物 (M-71) (110 mg, 18%) を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.91 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.75 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 414 $(M+H)^+$

実施例130: M-72の合成

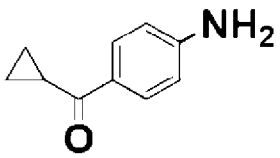
(工程1) N-[4-(4-クロロブタノイル)フェニル]アセトアミド



N-フェニルアセトアミド（10.0 g, 74.1 mmol）、および、4-クロロブタノイル クロリド（18.8 g, 133 mmol）を二硫化炭素（80 ml）に溶解し、トリクロロアルミニウム（26.9 g, 222 mmol）を徐々に加えて、60℃で5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応液を水で希釈し、析出した固体を濾過し、95%エタノールで再結晶化することで精製し、表題化合物（5.0 g, 28%）をピンク色の固体として得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10.28 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08-2.02 (m, 5H).; MS (ESI) m/z 240 $(M+H)^+$

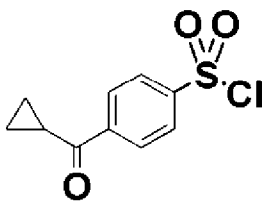
[0251] （工程2）(4-アミノフェニル)(シクロプロピル)メタノン



N-[4-(4-クロロブタノイル)フェニル]アセトアミド（5.00 g, 20.8 mmol）をエタノール（100 ml）に懸濁させ、8N 水酸化ナトリウム水溶液（48 ml）を加えて、95℃で1.5時間攪拌した。室温まで冷却後、エタノールを減圧除去し、得られた固体を濾過、乾燥し、表題化合物（3.0 g, 90%）を灰色固体として得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.72-2.69 (m, 1H), 0.90-0.87 (m, 4H).

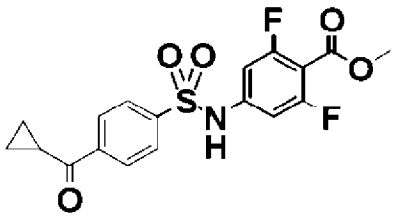
（工程3）4-(シクロプロピルカルボニル)ベンゼンスルホニル クロリド



(4-アミノフェニル)(シクロプロピル)メタノン (3.00 g, 18.6 mmol) に対して、実施例118 (工程1)と同様の方法を用いて、表題化合物 (2.60 g, 56%) を得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 225 ($M+H)^+$

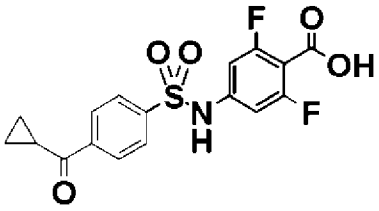
[0252] (工程4) メチル 4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾエート



4-(シクロプロピルカルボニル)ベンゼンスルホニル クロリド (2.60 g, 10.4 mmol) に対して、実施例104 (工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物を得た。

1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.54 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 1H), 1.10-1.05 (m, 4H).

(工程5) 4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-72)



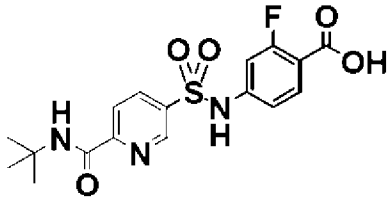
メチル 4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾエートに対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物 (M-72) (958 mg, 32% 2工程) を得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4

Hz, 2H), 6.85 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.87-2.81 (m, 1H), 1.21-1.20 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 380 $(M+H)^+$

[0253] 実施例131: M-73の合成

（工程1）4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸（M-73）

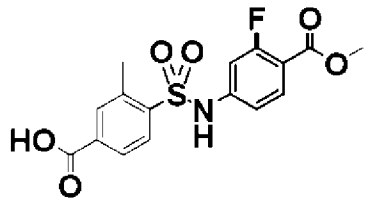


実施例129（工程1）、(工程2)、（工程3）と同様の方法を用いて、表題化合物（M-73）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 8.39 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 396 $(M+H)^+$

実施例132: M-74の合成

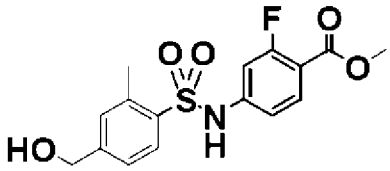
（工程1）4-({[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)-3-メチル安息香酸



4-(クロロスルホニル)-3-メチル安息香酸（2.71 g, 11.6 mmol）を塩化メチレン（300 ml）に溶解し、メチル 4-アミノ-2-フルオロベンゾエート（4.17 g, 24.6 mmol）、および、ピリジン（40 ml）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチル（70 ml×2）で抽出した。得られた水層を、6N 塩酸でpH<5.0に調整し、析出した固体を濾過、乾燥し、表題化合物（610 mg, 14%）を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 368 $(M+H)^+$

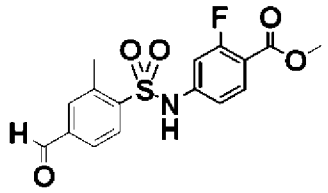
[0254] (工程2) メチル 2-フルオロ-4-({[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート



4-({[3-フルオロ-4-(メトキシカルボニル)フェニル]アミノ}スルホニル)-3-メチル安息香酸 (13.0 g, 35.4 mmol) を1N ボラン/テトラヒドロフラン溶液 (71 ml) に0℃で溶解し、室温で15分間攪拌した。反応溶液に水 (40 ml) をゆっくり滴下して、その後、溶媒を減圧除去した。析出した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥することで、表題化合物 (11.0 g, 88%) を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 354 $(M+H)^+$

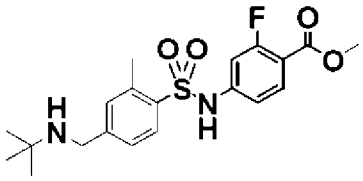
(工程3) メチル 2-フルオロ-4-{[(4-ホルミル-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート



メチル 2-フルオロ-4-({[4-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート (2.80 g, 7.92 mmol) をクロロホルム (35 ml) に溶解し、二酸化マンガン (2.90 g, 33.4 mmol) を加えて、80℃で4時間攪拌した。室温まで冷却後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5:1) にて精製し、表題化合物 (1.77 g, 64%) を得た。

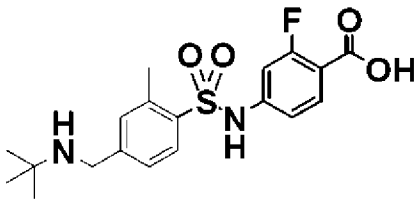
MS (ESI) m/z 352 $(M+H)^+$

[0255] (工程4) メチル 4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾエート



メチル 2-フルオロ-4-{[(4-ホルミル-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート（1.00 g, 2.85 mmol）をテトラヒドロフラン（20 ml）に溶解し、t-ブチルアミン（416 mg, 5.69 mmol）を加えて、室温で5分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（718 mg, 11.4 mmol）を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル（60 ml）で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液（50 ml×2）、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後に、溶媒を減圧除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル=3:1）にて精製し、表題化合物（550 mg, 47%）を得た。MS (ESI) m/z 409 $(M+H)^+$

（工程5）4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸（M-74）



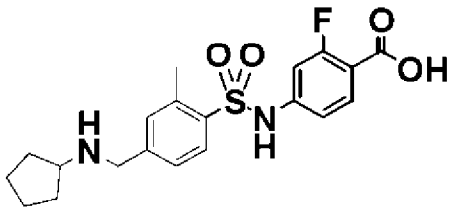
メチル 4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾエート（550 mg, 1.35 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-74）（450 mg, 85%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 16.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 6.84-6.78 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.33 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 395 $(M+H)^+$

[0256] 実施例133: M-75の合成

（工程1）4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スル

ホニル)アミノ]-2-フルオロ安息香酸（M-75）

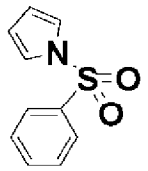


メチル 2-フルオロ-4-{[(4-ホルミル-2-メチルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾエート＜実施例132（工程3）参照＞、および、シクロペンチルアミンに対して、実施例132（工程4)、(工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-75）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.40-3.36 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.48-1.42 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 407 $(M+H)^+$

実施例134: M-76の合成

（工程1）1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール

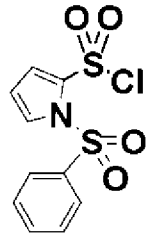


ピロール（3.48 ml, 50.0 mmol）をテトラヒドロフラン（脱水）（100 ml）に溶解し、-70℃に冷却後、2.5 M n-ブチルリチウム（52.5 mmol）を20分間かけてゆっくり加えて、-70℃のまま10分間攪拌した。その後、1時間かけて室温まで昇温した後、もう一度-70度まで冷却し、ベンゼンスルホニルクロリド（6.41 ml, 50.0 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（12 ml）をゆっくり滴下し、室温で12時間攪拌した。反応液を水（200 ml）で希釈し、塩化メチレン（100 ml×3）で抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物（9.8 g, 95%）をクリーム色固体として得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.86-7.84 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.51

-7.48 (m, 2H), 7.17-7.16 (m, 1H), 6.30-6.29 (m, 2H).

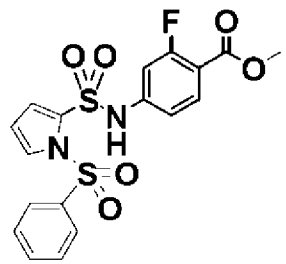
[0257] (工程2) 1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-スルホニル クロリド



ジイソプロピルアミン (12 g, 0.12 mol) をジメチルエーテル (500 ml) に溶解し、-50℃に冷却後、2.5 M ブチルリチウム (0.13 mol) 、および、1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール (22.7 g, 0.110 mol) のジメチルエーテル溶液 (100 ml) をゆっくり滴下し、0℃で30分間攪拌した。続いて、反応溶液に二酸化硫黄ガスを1時間バブリングした後、室温まで昇温し、溶媒を減圧除去した。残渣を、n-ヘキサン (600 ml) で希釈し、析出した固体を濾過し、n-ヘキサンで洗浄し、乾燥した。得られた固体を塩化メチレン (500 ml) に溶解し、N-クロロスクシンイミド (18.6 g, 0.139 mol) を加えて、室温で12時間攪拌した。反応液を、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10:1 to 5:1) にて精製し、表題化合物 (25.0 g, 74%) を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.29-7.13 (m, 1H), 6.44-6.42 (m, 1H).

[0258] (工程3) メチル 2-フルオロ-4-({[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート

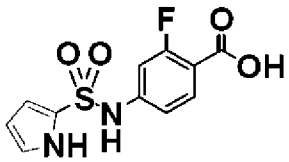


1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-スルホニル クロリド (8.80 g, 2

9.0 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（7.40 g, 68%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.17 (s, 1H), 8.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 1.2 Hz, 1H), 6.51-6.493 (m, 1H).

（工程4）2-フルオロ-4-[(1H-ピロール-2-イル-スルホニル)アミノ]安息香酸（M-76）

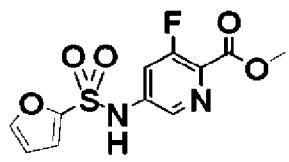


メチル 2-フルオロ-4-({[1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロール-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾエート（9.20 g, 21.0 mmol）に対して、実施例104(工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-76）（5.36 g, 90%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 7.72-7.68 (m, 1H), 6.90-6.83 (m, 3H), 6.65 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 3.6, 2.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 285 $(M+H)^+$

[0259] 実施例135: M-77の合成

（工程1）メチル 3-フルオロ-5-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート

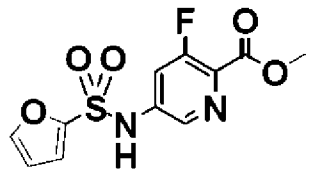


メチル 5-アミノ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート（700 mg, 4.11 mmol）＜実施例116（工程1）参照＞、および、フラン-2-スルホニルクロリド（600 mg, 3.62 mmol）＜実施例106（工程1）参照＞ に対して、実施例104

（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（500 mg, 46%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.8 (s, 1H), 8.30 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.51-7.48 (m, 2H), 6.71-6.70 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 301 $(M+H)^+$

（工程2）3-フルオロ-5-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸（M-77）

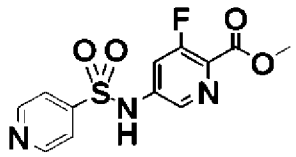


メチル 3-フルオロ-5-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート（500 mg, 1.67 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-77）（360 mg, 75%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.16 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 11.6, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 3.6, 1.6 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 287 $(M+H)^+$

[0260] 実施例136: M-78の合成

（工程1）メチル 3-フルオロ-5-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート

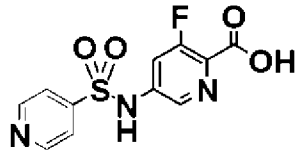


メチル 5-ブロモ-3-フルオロピリジン-2-カルボキシレート（2.00 g, 8.55 mmol）＜実施例116（工程1）参照＞、および、ピリジン-4-スルホンアミド（2.00 g, 12.6 mmol）＜実施例6（工程1）参照＞を1,4-ジオキサン（40 ml）に溶解し、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム(0)（391 mg, 0.427 mmol）、Xantphos（204 mg, 0.353 mmol）、および、炭酸セシウム（8

.36 g, 25.7 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、110℃で12時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を水で希釈した後、テトラヒドロフラン（80 ml×5）で抽出し、有機層を合わせて溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、逆相HPLC（H2O/CH3CN系）にて精製し、表題化合物（263 mg, 9.9%）を得た。

MS (ESI) m/z 310 $(M+H)^+$

（工程2）3-フルオロ-5-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸（M-78）



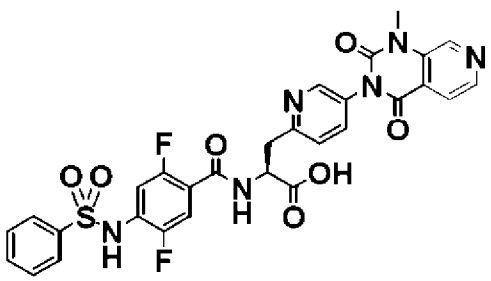
メチル 3-フルオロ-5-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート（263 mg, 0.845 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（M-78）（204 mg, 72%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.87 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 298 $(M+H)^+$

以下の化合物群は、M-1～M-78のそれぞれ対応する中間体に対して、実施例39（工程1）及び（工程2）と同様の方法を用いることで合成した。なお、以下の実施例137～185においては、いずれの化合物も特記するほか、TFA塩として取得した。

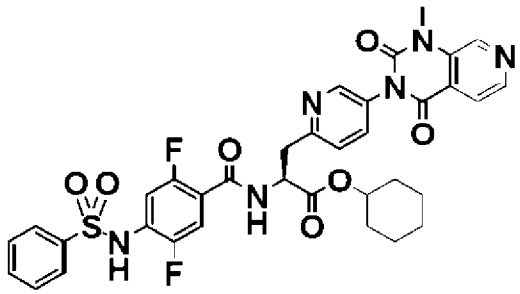
[0261] 実施例137: A-41、および、B-41の合成

（工程1）N-{2,5-ジフルオロ-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-41）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 9.00 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.78-7.55 (m, 4H), 7.50-7.31 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 3.62 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 637 $(M+H)^+$

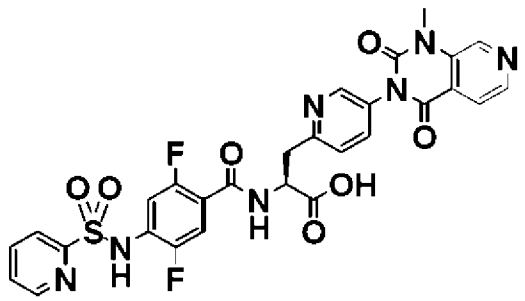
(工程2) シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-41)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 7.3 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.84-1.11 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 719 $(M+H)^+$

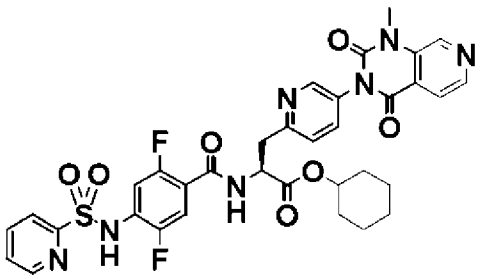
[0262] 実施例138: A-42の合成、および、B-42の合成

(工程1) N-{2,5-ジフルオロ-4-[(ピリジン-2-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-42)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 8.58 (dd, J = 4.9, 1.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 4.95-4.82 (m, 1H), 3.62 (d, J = 1.7 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 638 $(M+H)^+$

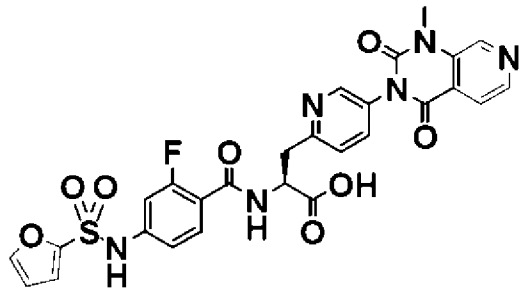
(工程2) シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(ピリジン-2-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-42)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 8.02 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 4.92 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.79-1.17 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 720 $(M+H)^+$

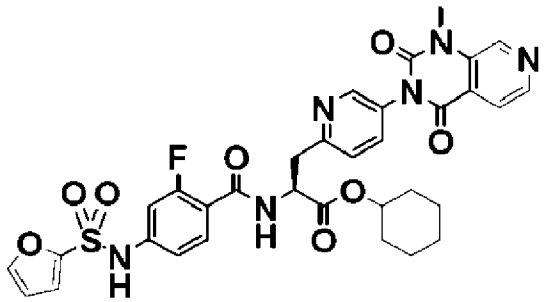
[0263] 実施例139: A-43の合成、および、B-43の合成

(工程1) N-{2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-43)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.67-8.54 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 3.5, 0.8 Hz, 1H), 7.09-6.91 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.35-3.23 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 609.33 $(M+H)^+$

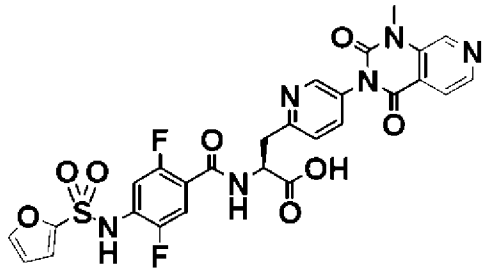
(工程2) シクロヘキシル N-{2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-43)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.29 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 7.5, 3.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 3.7, 0.8 Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.77-1.53 (m, 4H), 1.48-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 691.4 $(M+H)^+$

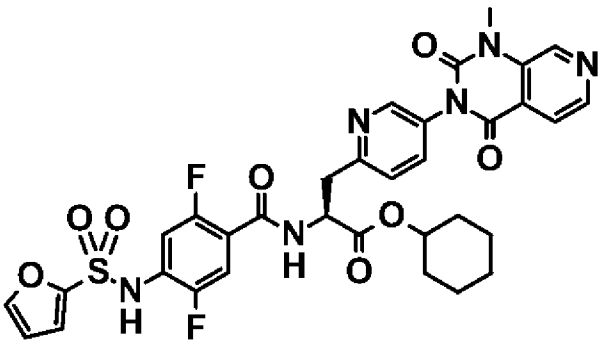
[0264] 実施例140: A-44の合成、および、B-44の合成

（工程1）N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-44)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.79 (dd, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99-7.83 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.99-4.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.42-3.25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 627.57 $(M+H)^+$

（工程2）シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-44)

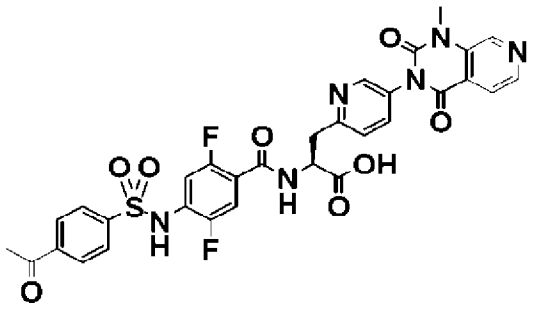


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.91 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H)

, 7.28-7.19 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.93 (td, J = 7.7, 6.0 Hz, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.37-3.26 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 4H), 1.49-1.18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 709.42 $(M+H)^+$

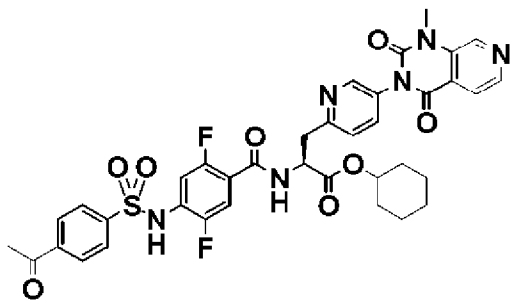
[0265] 実施例141: A-45の合成、および、B-45の合成

（工程1）N-(4-{[(4-アセチルフェニル)スルホニル]アミン}-2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-45)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17-8.08 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.43-3.23 (m, 2H), 2.61 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 679.34 $(M+H)^+$

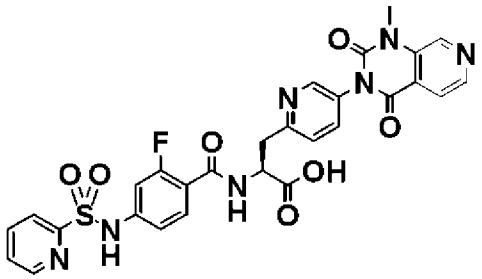
（工程2）シクロヘキシル N-(4-{[(4-アセチルフェニル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-45)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17-8.09 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.79-1.53 (m, 4H), 1.46-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 761.58 $(M+H)^+$

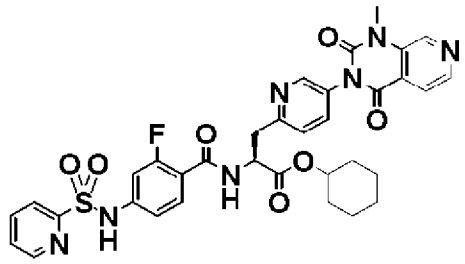
[0266] 実施例142: A-46の合成、および、B-46の合成

（工程1）N-{2-フルオロ-4-[(ピリジン-2-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-46)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 7.8, 4.2 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.14-8.04 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 7.0, 4.7, 1.7 Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 4.90-4.82 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31-3.22 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 620.35 $(M+H)^+$

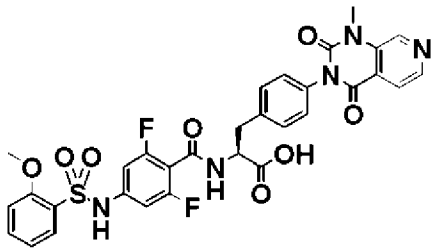
（工程2）シクロヘキシル N-{2-フルオロ-4-[(ピリジン-2-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-46)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74-8.70 (m, 1H), 8.67 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16-8.05 (m, 2H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.68 (ddd, J = 6.7, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.07-7.00 (m, 2H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.48-1.17 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 702.46 $(M+H)^+$

[0267] 実施例143: A-47の合成、および、B-47の合成

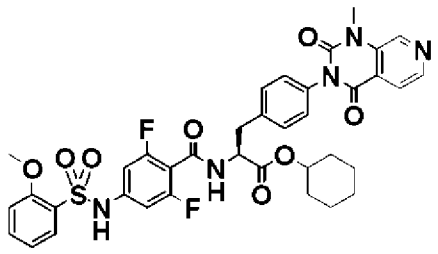
（工程1）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-47）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94-7.83 (m, 2H), 7.63 (ddd, J = 8.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.27-7.16 (m, 3H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.22-2.92 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 666.38 $(M+H)^+$

（工程2）シクロヘキシル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリ

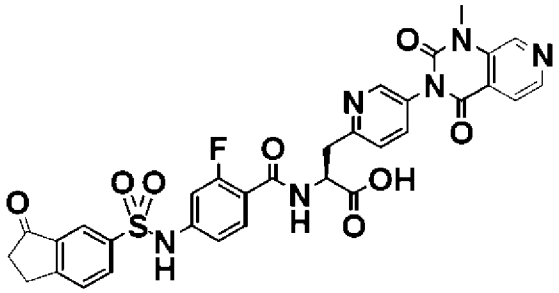
ド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-47)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96-7.81 (m, 2H), 7.63 (ddd, J = 8.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.11 (td, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.19-2.94 (m, 2H), 1.84-1.56 (m, 4H), 1.52-1.15 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 748.52 $(M+H)^+$

[0268] 実施例144: A-48の合成、および、B-48の合成

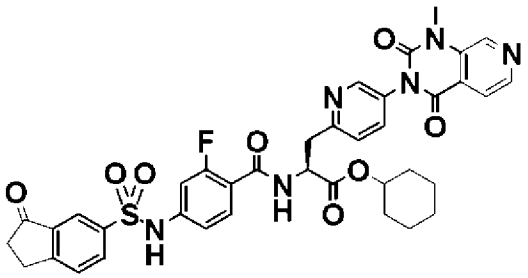
(工程1) N-(2-フルオロ-4-{[(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-48)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.61-8.52 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.53-7.42 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 2H), 4.91-4.80 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (ddd, J = 31.5, 14.7, 6.9 Hz, 2H), 3.19-3.10 (m, 2H), 2.72-2.64 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 673.41

$(M+H)^+$

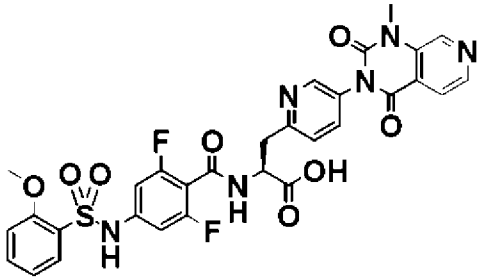
（工程2）シクロヘキシル N-(2-フルオロ-4-{[(3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-48）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.05-6.92 (m, 2H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.31 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.47-1.18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 755.54 $(M+H)^+$

[0269] 実施例145: A-49の合成、および、B-49の合成

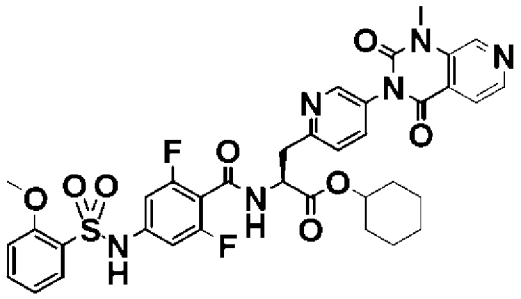
（工程1）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-49）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.98 (s, 1H

), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 7.95-7.84 (m, 2H), 7.75-7.58 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.88-4.78 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35-3.09 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 667.36 $(M+H)^+$

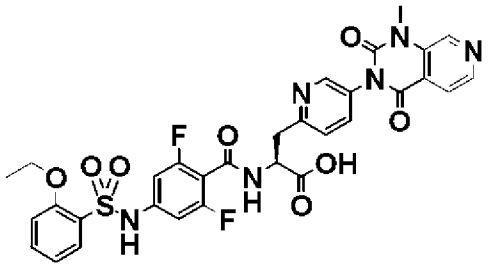
(工程2) シクロヘキシル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-49)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.76-7.59 (m, 2H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.91-4.80 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.32-3.12 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 4H), 1.53-1.13 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 749.47 $(M+H)^+$

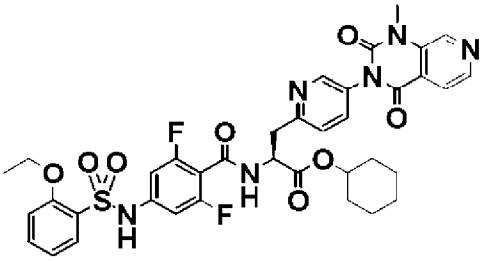
[0270] 実施例146: A-50の合成、および、B-50の合成

(工程1) N-(4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-50)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.69 (s, 1H), 9.03-8.95 (m, 2H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.7, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.76-6.66 (m, 2H), 4.90-4.76 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.35-3.09 (m, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 681.41 $(M+H)^+$

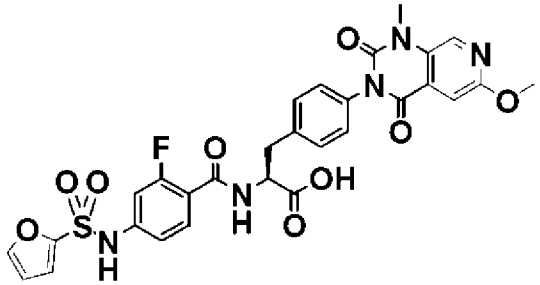
(工程2) シクロヘキシル N-(4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-50)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.71 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.73 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.31-3.13 (m, 2H), 1.79-1.55 (m, 4H), 1.52-1.16 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 763.51 $(M+H)^+$

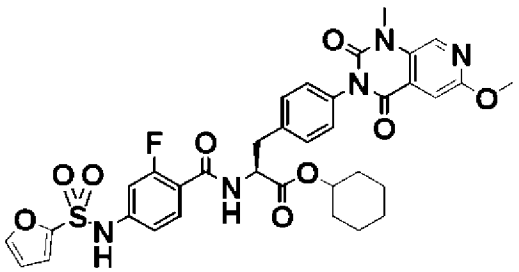
[0271] 実施例147: A-51の合成、および、B-51の合成

（工程1）N-{2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-51）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.86 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 7.7, 2.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.27 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.06-6.92 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26-3.03 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 638.33 $(M+H)^+$

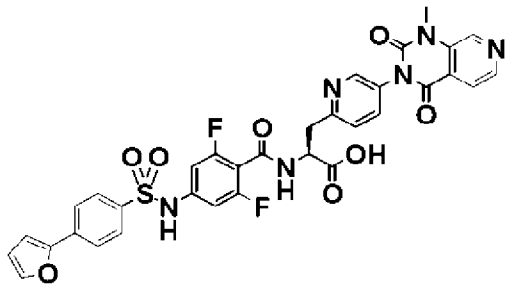
（工程2）シクロヘキシル N-{2-フルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(6-メトキシ-1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-51）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.26 (s, 1H), 8.61-8.51 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.46-7.30 (m, 4H), 7.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 1H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.20-3.03 (m, 2H), 1.84-1.56 (m, 4H), 1.52-1.17 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 720.44 $(M+H)^+$

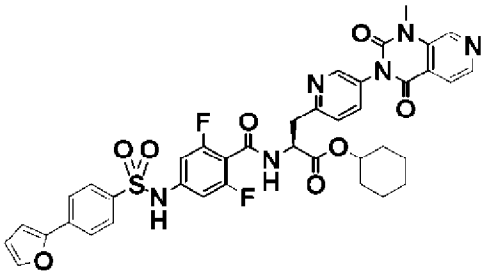
[0272] 実施例148: A-52の合成、および、B-52の合成

（工程1）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-52）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.06 (s, 1H), 9.07-8.94 (m, 2H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.96-7.80 (m, 6H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.93-4.75 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.35-3.09 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 703.36 $(M+H)^+$

（工程2）シクロヘキシル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(2-フリル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-52）

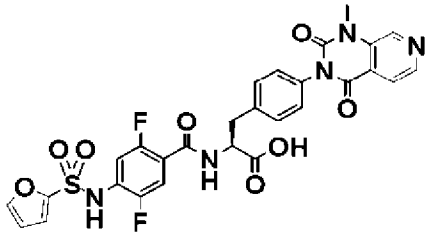


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 9.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.01-7.79 (m, 6H), 7.70 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 4.98-4.79 (m, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 3.61 (s, 3

H), 3.31-3.13 (m, 2H), 1.80-1.54 (m, 4H), 1.51-1.16 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 785.54 $(M+H)^+$

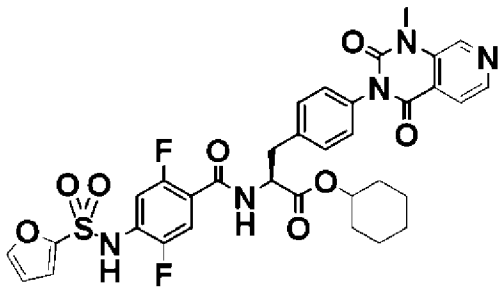
[0273] 実施例149: A-53の合成、および、B-53の合成

（工程1）N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-53）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.33 (dd, J = 10.1, 6.3 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 4H), 6.68 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.69-4.60 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.27-3.03 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 626.33 $(M+H)^+$

（工程2）シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-53）

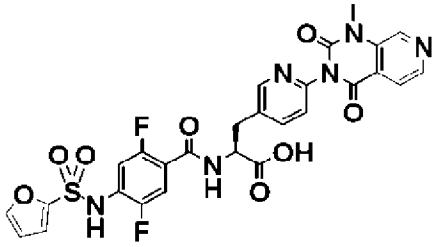


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.83 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 4H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.75-4.60 (m, 2H),

3.60 (s, 3H), 3.23-3.06 (m, 2H), 1.83-1.54 (m, 4H), 1.51-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 708.40 $(M+H)^+$

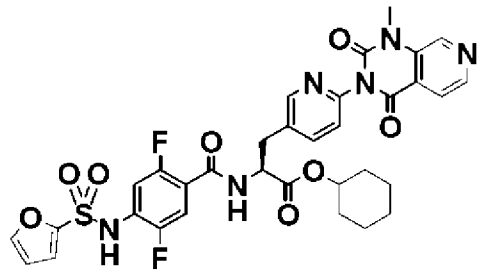
[0274] 実施例150: A-54の合成、および、B-54の合成

（工程1）N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニン (A-54)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 4.75-4.64 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.30-3.03 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 627.35 $(M+H)^+$

（工程2）シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (B-54)

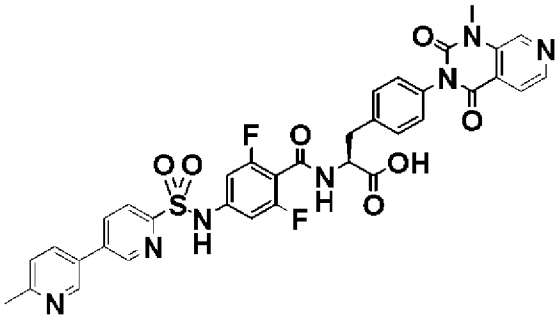


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.90 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07-7.98 (m, 1H), 7.98-7.86 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 10.0, 6.2 Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5,

1.8 Hz, 1H), 4.77-4.66 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.31-3.09 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 4H), 1.51-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 709.38 $(M+H)^+$

[0275] 実施例151: A-55の合成の合成

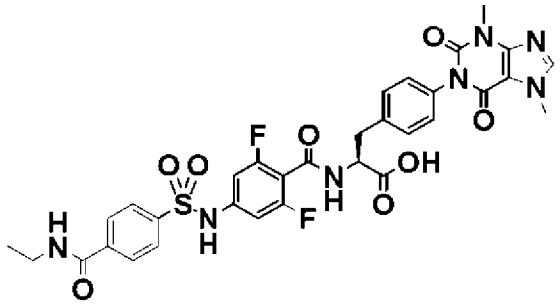
（工程1）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(6'-メチル-3,3'-ビピリジン-6-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-55）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.37 (s, 1H), 9.14-9.10 (m, 1H), 9.06 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.95-8.92 (m, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.28-8.19 (m, 2H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25-2.94 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 728 $(M+H)^+$

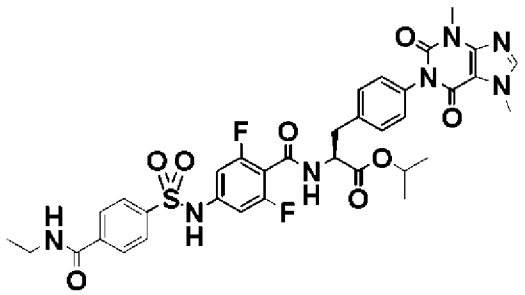
[0276] 実施例152: A-56の合成、および、B-56の合成

（工程1）4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-L-フェニルアラニン（A-56）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 8.01-7.91 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 2H), 3.15 (dd, J = 14.1, 4.3 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.3, 9.8 Hz, 1H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 710 $(M+H)^+$

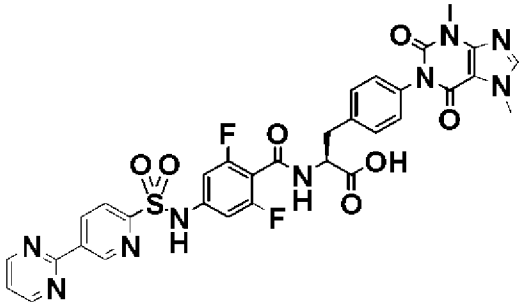
（工程2）イソプロピル 4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-L-フェニルアラニネート (B-56)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.91 (m, 4H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.94-4.81 (m, 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.14-2.96 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12-1.08 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 752 $(M+H)^+$

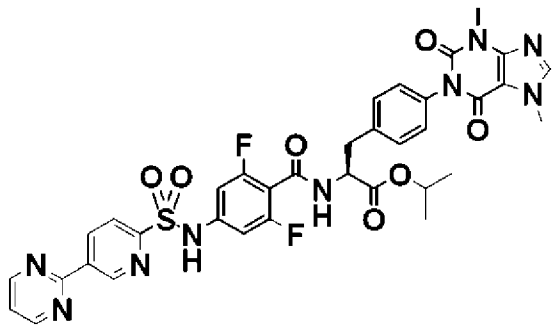
[0277] 実施例153: A-57の合成、および、B-57の合成

（工程1）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニン（A-57）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.58 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.95 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.59-4.51 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.14 (dd, J = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 718.36 $(M+H)^+$

（工程2）イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3,7-ジメチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-1-イル)-L-フェニルアラニネート（B-57）

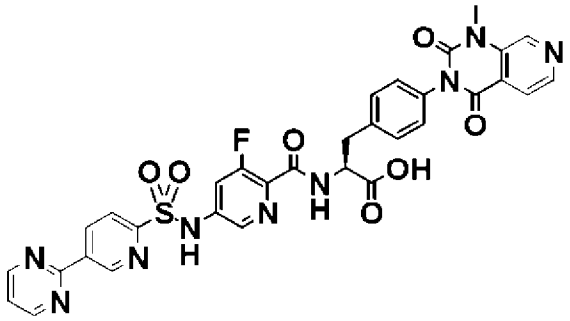


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 9.59 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 9.14 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.95 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.2, 0.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.

60 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.88 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 8.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.14-2.96 (m, 2H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 760.33 $(M+H)^+$

[0278] 実施例154: A-58の合成、および、B-58の合成

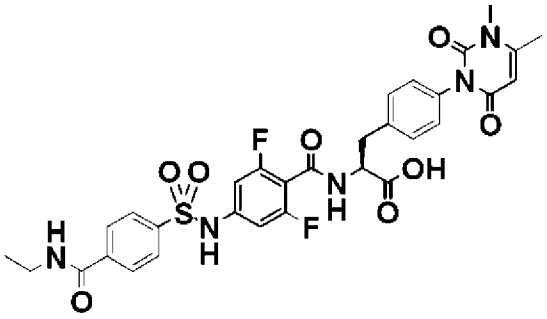
（工程1）N-[(3-フルオロ-5-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ピリジン-2-イル)カルボニル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-58）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.67 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 9.05-8.88 (m, 4H), 8.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.36-8.25 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.74-4.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.28-3.14 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 698.26 $(M+H)^+$

[0279] 実施例155: A-59の合成、および、B-59の合成

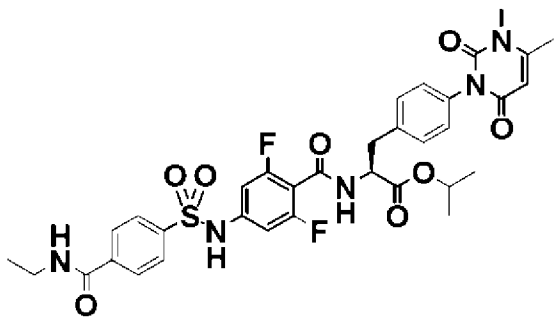
（工程1）4-(3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-L-フェニルアラニン（A-59）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.08 (s, 1H), 8.97 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97-7.82 (m, 4H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86-6.62 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.11-0.94 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 670.25 $(M+H)^+$

（工程2）イソプロピル 4-(3,4-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-L-フェニルアラニネート (B-59)

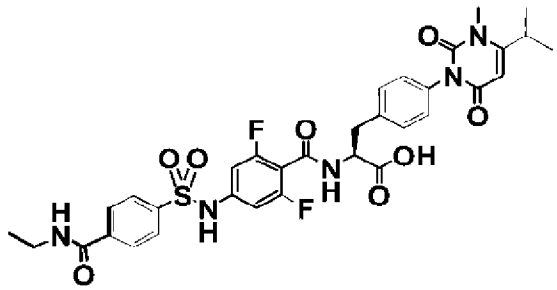
フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.85-4.71 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.23-3.16 (m, 2H), 2.96 (ddd, J = 23.2, 14.1, 8.8 Hz, 2H), 2.26-2.18 (m, 3H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.07-0.97 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 712.45 $(M+H)^+$

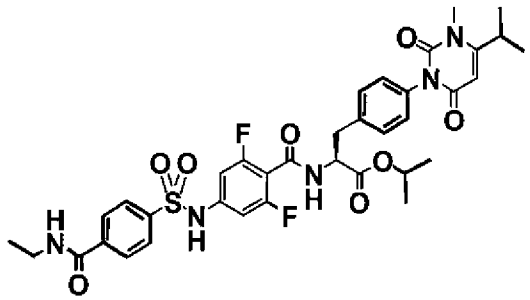
[0280] 実施例156: A-60の合成、および、B-60の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(4-イソプロピル-3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-60）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03-7.85 (m, 4H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.66 (s, 1H), 4.61-4.46 (m, 1H), 3.27 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 2H), 3.19-2.92 (m, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.10 (t, J = 7.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 698.30 $(M+H)^+$

（工程2）イソプロピル N-{4-[({4-[(エチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(4-イソプロピル-3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-60）フリー体として取得

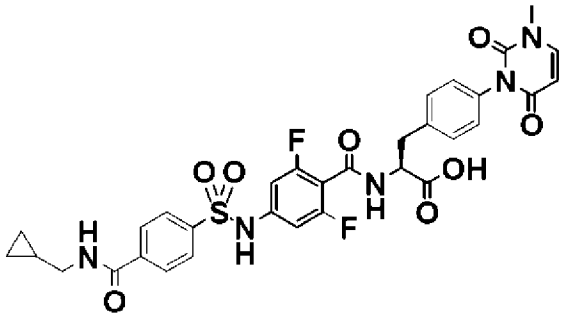


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04-7.77 (m, 4H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.52-4.34 (m, 1H), 3.20 (dt, J = 12.6, 7.2 Hz, 2H)

, 3.05-2.88 (m, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3 H), 1.07-0.99 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 740.42 $(M+H)^+$

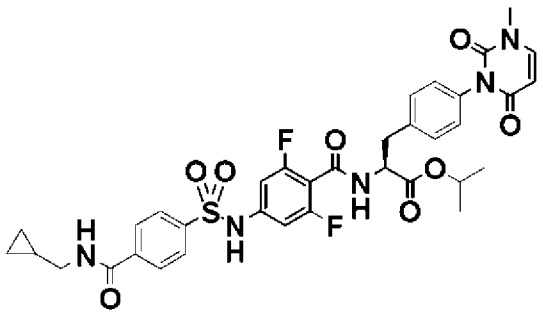
[0281] 実施例157: A-61の合成、および、B-61の合成

（工程1）N-(4-{[(4-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-61) フリー体として取得



1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 14.3, 9.7 Hz, 1H), 1.00 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 1H), 0.48-0.37 (m, 2H), 0.25-0.15 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 682.25 $(M+H)^+$

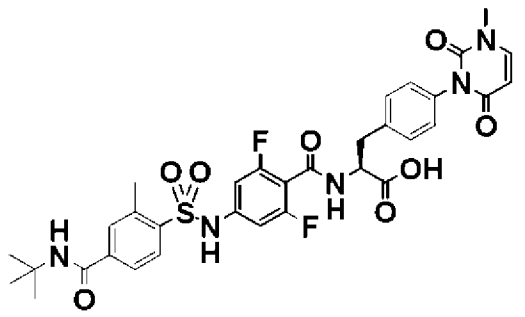
（工程2）イソプロピル N-(4-{[(4-{[(シクロプロピルメチル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-61) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.93-4.82 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.20-2.93 (m, 4H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.05-0.94 (m, 1H), 0.47-0.36 (m, 2H), 0.25-0.16 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 724.41 $(M+H)^+$

[0282] 実施例158: A-62の合成、および、B-62の合成

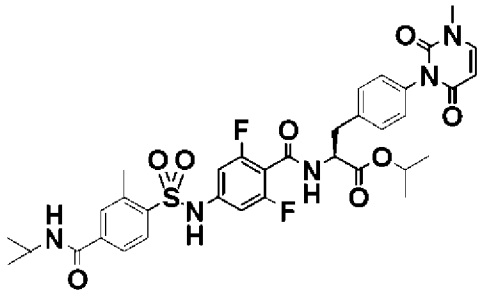
(工程1) N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-62) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 2H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-2.90 (m, 2H), 2.63

(s, 3H), 1.35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 698.46 $(M+H)^+$

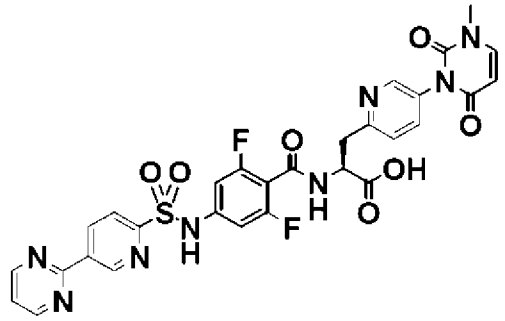
（工程2）イソプロピル N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-62) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.30 (s, 1H), 9.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.74 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.92-4.81 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 740.54 $(M+H)^+$

[0283] 実施例159: A-63の合成、および、B-63の合成

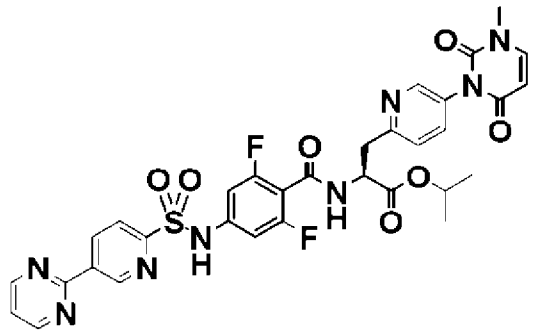
（工程1）N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-63)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.39 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 9.05-8.90 (m, 4H), 8.38-8.31 (m, 1H), 8.27 (dd, J = 8.3, 0.7 H

z, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.87-4.75 (m, 1H), 4.41 (s, 0H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.08 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 665.45 $(M+H)^+$

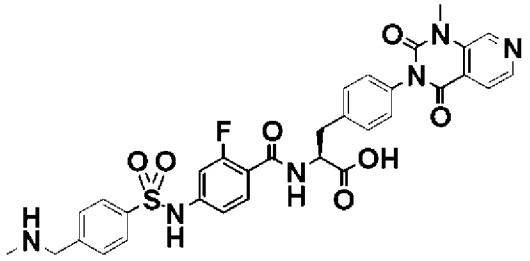
（工程2）イソプロピル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-63)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.41 (s, 1H), 9.58 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.95 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.96-6.81 (m, 2H), 5.78 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.86-4.77 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.28-3.09 (m, 2H), 1.87-1.68 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.35 (dt, J = 13.5, 5.2 Hz, 4H).; MS (ESI) m/z 761.58 $(M+H)^+$

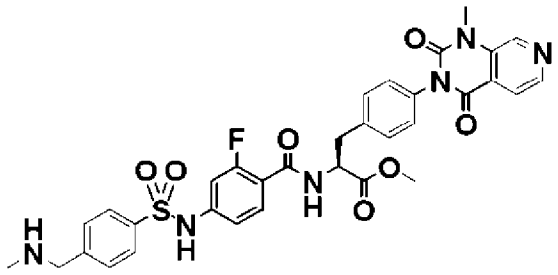
[0284] 実施例160: A-64の合成、および、B-64の合成

（工程1）N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-64)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J = 7.8, 3.0 Hz, 1H), 7.97-7.82 (m, 3H), 7.66 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.04-6.90 (m, 2H), 4.66-4.49 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.57 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 661.24 $(M+H)^+$

(工程2) メチル N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-64)

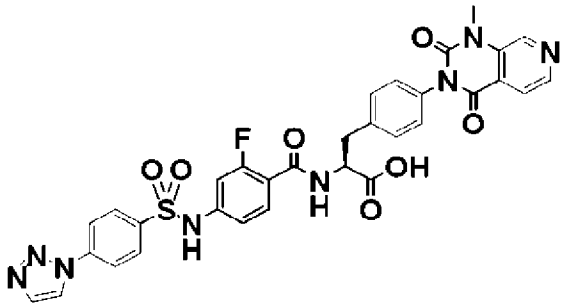


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.03-6.93 (m, 2H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.23-3.05 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 675.37 $(M+H)^+$

[0285] 実施例161: A-65の合成、および、B-65の合成

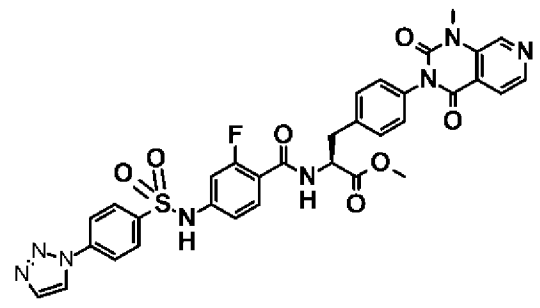
(工程1) N-[2-フルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピ

リド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-65)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.93 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.01-6.86 (m, 2H), 4.59-4.49 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.18-2.94 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 685.36 $(M+H)^+$

(工程2) メチル N-[2-フルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-65)

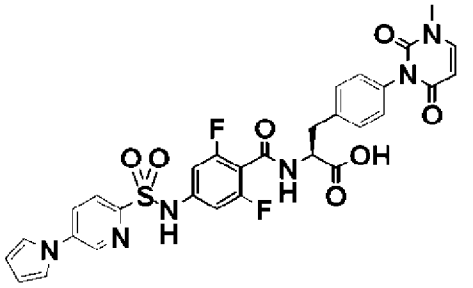


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 7.7, 2.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20-8.12 (m, 2H), 8.09-8.02 (m, 2H), 8.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 4.69-4.61 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.23-3.03 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 699.

32 $(M+H)^+$

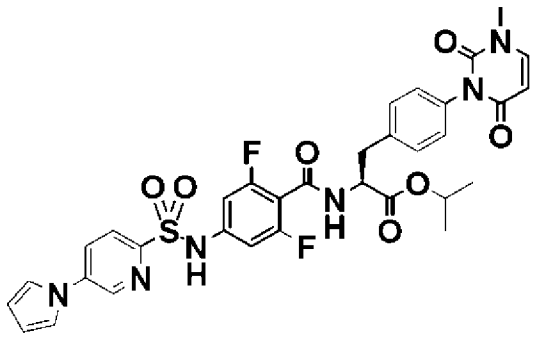
[0286] 実施例162: A-66の合成、および、B-66の合成

（工程1）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-66) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 6.93-6.78 (m, 2H), 6.37 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62-4.46 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18-2.92 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 651.37 $(M+H)^+$

（工程2）イソプロピル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[5-(1H-ピロール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-66) フリー体として取得

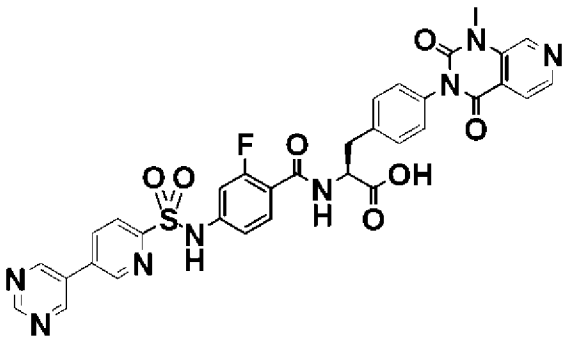


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.22 (s, 1H), 9.06 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J

= 8.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.87-6.78 (m, 2H), 6.30 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.86-4.75 (m, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 693.38 $(M+H)^+$

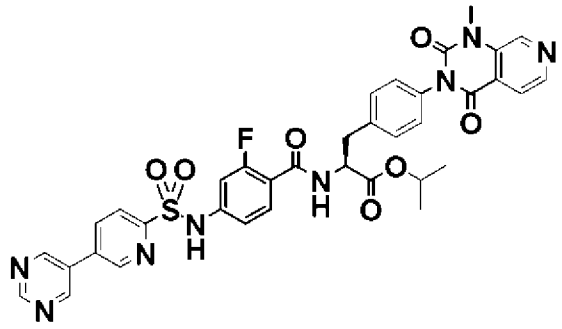
[0287] 実施例163: A-67の合成、および、B-67の合成

（工程1）N-(2-フルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-67)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.28 (s, 1H), 9.30-9.24 (m, 3H), 9.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.60-8.50 (m, 2H), 8.39 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 2H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.27-3.01 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 697.28 $(M+H)^+$

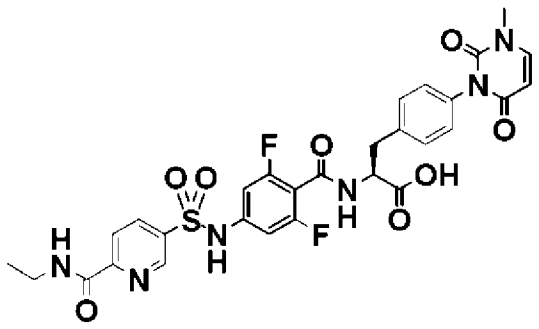
（工程2）イソプロピル N-(2-フルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イル-ピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-67)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.22 (s, 1H), 9.26-9.16 (m, 3H), 9.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55-8.42 (m, 3H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08-6.96 (m, 2H), 4.88-4.76 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.12-2.94 (m, 2H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 739.54 $(M+H)^+$

[0288] 実施例164: A-68の合成、および、B-68の合成

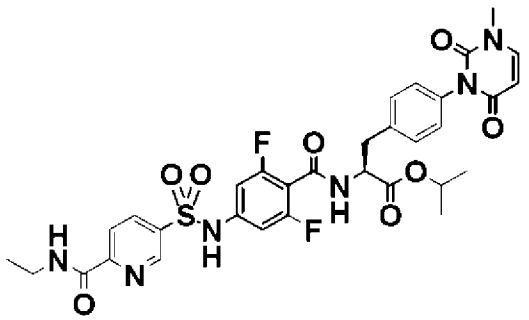
(工程1) N-{4-[({6-[(エチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-68) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.42 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.08-9.01 (m, 2H), 8.48 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23-7.09 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.67-4

.56 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.25-2.98 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 657.27 $(M+H)^+$

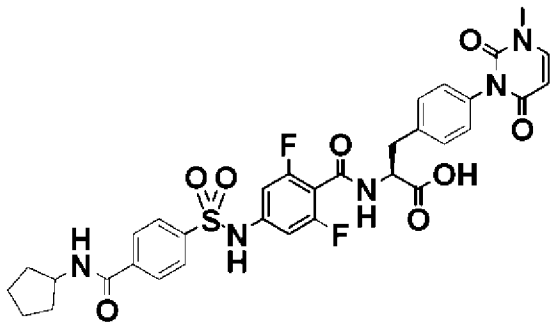
（工程2）イソプロピル N-{4-[({6-[(エチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-68)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 9.06-8.95 (m, 2H), 8.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7 .9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.14-2.94 (m, 4H), 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.14-1.06 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 699.28 $(M+H)^+$

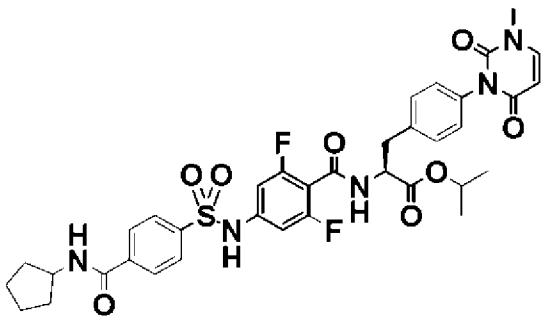
[0289] 実施例165: A-69の合成、および、B-69の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-69) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.02-7.86 (m, 4H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.23 (m, 2H), 7.18-7.03 (m, 2H), 6.90-6.67 (m, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.29-4.10 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-2.91 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 696.25 $(M+H)^+$

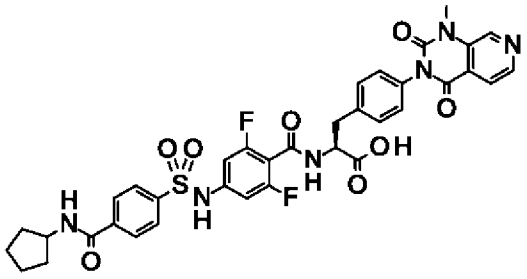
（工程2）イソプロピル N-{4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-69) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.98-7.81 (m, 4H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.90-4.73 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.21-4.01 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06-2.89 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 738.34 $(M+H)^+$

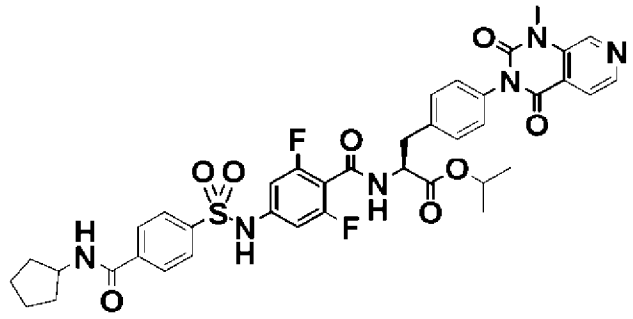
[0290] 実施例166: A-70の合成、および、B-70の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-70) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.50 (dd, J = 7.0, 3.8 Hz, 1H), 8.03-7.83 (m, 5H), 7.44-7.30 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 2H), 6.90-6.70 (m, 2H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.25-4.13 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.21-2.94 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.67 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 1.58-1.43 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 747.27 $(M+H)^+$

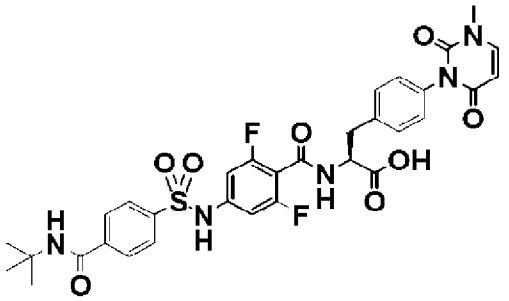
(工程2) イソプロピル N-{4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-70)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.18 (s, 1H), 9.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.01-7.88 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 1H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.16-2.98 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.52 (td, J = 6.8, 3.4 Hz, 4H), 1.17 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 789.32 $(M+H)^+$

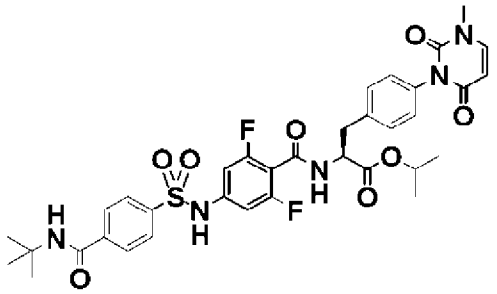
[0291] 実施例167: A-71の合成、および、B-71の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-71) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97-7.86 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.15-7.05 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-2.92 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 684.26 $(M+H)^+$

（工程2）イソプロピル N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-71) フリー体として取得

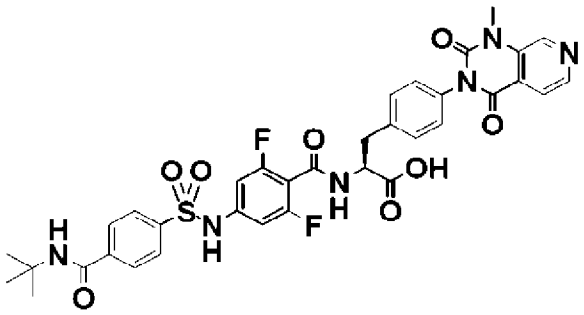


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.79 (m, 4H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.08-

2.88 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 726.43 $(M+H)^+$

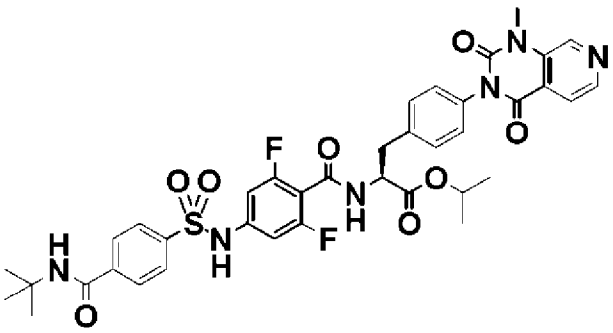
[0292] 実施例168: A-72の合成、および、B-72の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-72) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95-7.86 (m, 5H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 9.1, 2.1 Hz, 2H), 4.61-4.53 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.23-2.94 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 735.36 $(M+H)^+$

（工程2）イソプロピル N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-72)

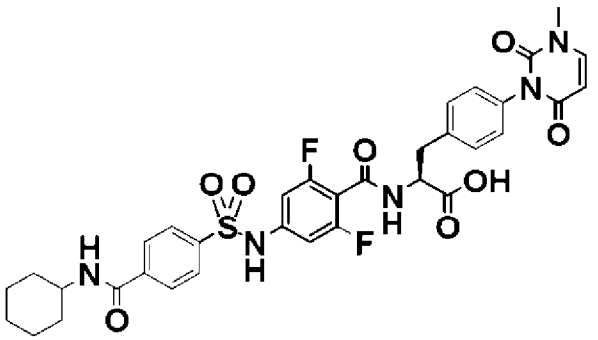


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.17 (d, J = 7.4 Hz, 1H),

8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99-7.82 (m, 5H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.97-4.84 (m, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.18-2.98 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.3 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 777.29 $(M+H)^+$

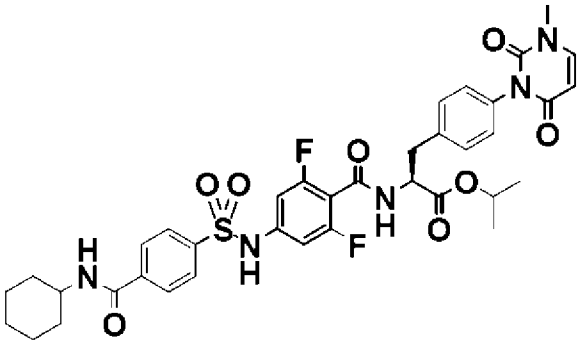
[0293] 実施例169: A-73の合成、および、B-73の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-73) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.03-7.85 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.13-7.01 (m, 2H), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.60-4.46 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-2.91 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.34-1.20 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 710.30 $(M+H)^+$

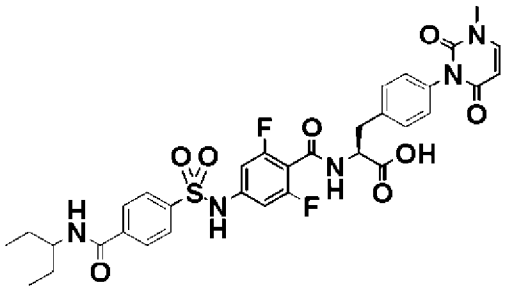
（工程2）イソプロピル N-{4-[({4-[(シクロヘキシルアミノ)カルボニル]フェニル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-73) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96-7.82 (m, 4H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28-7.18 (m, 2H), 7.07-6.99 (m, 2H), 6.73 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 2H), 1.78-1.69 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 1H), 1.27-1.16 (m, 4H), 1.15-0.96 (m, 7H).; MS (ESI) m/z 752.31 $(M+H)^+$

[0294] 実施例170: A-74の合成、および、B-74の合成

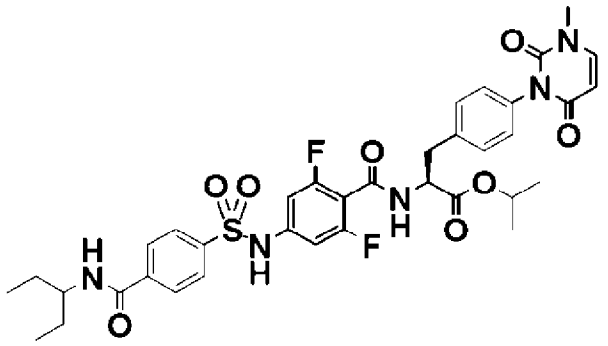
（工程1）N-(4-{[(4-{[(1-エチルプロピル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-74) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03-7.90 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.87-6.70 (m, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.63-4.45 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-2.91 (m, 2H), 1.60-1.35 (m, 4H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 6H).; MS (

ESI) m/z 698.38 $(M+H)^+$

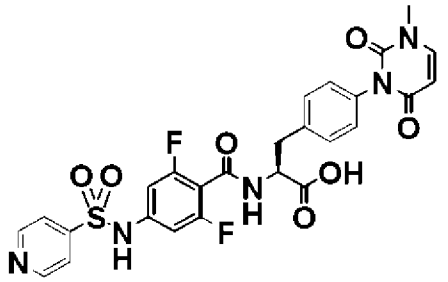
（工程2）イソプロピル N-(4-{[(4-{[(1-エチルプロピル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-74) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.08 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.98-7.80 (m, 4H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31-7.19 (m, 2H), 7.07-6.93 (m, 2H), 6.80-6.61 (m, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.92-4.71 (m, 1H), 4.51-4.32 (m, 1H), 3.79-3.58 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.07-2.88 (m, 2H), 1.54-1.27 (m, 4H), 1.09 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 0.77 (t, J = 7.4 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 740.35 $(M+H)^+$

[0295] 実施例171: A-75の合成、および、B-75の合成

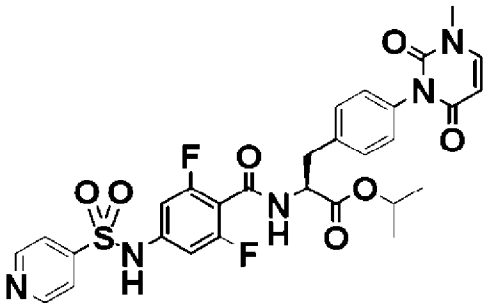
（工程1）N-{2,6-ジフルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-75) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.39 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H),

8.96-8.82 (m, 2H), 7.80 (dd, J = 4.4, 1.7 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62-4.51 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.19-2.93 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 586.33 $(M+H)^+$

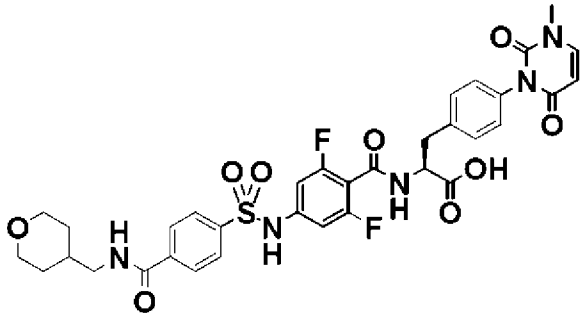
(工程2) イソプロピル N-{2,6-ジフルオロ-4-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-75)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.34 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.90-4.72 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.08-2.89 (m, 2H), 1.10 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.04 (d, J = 6.3 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 628.38 $(M+H)^+$

[0296] 実施例172: A-76の合成、および、B-76の合成

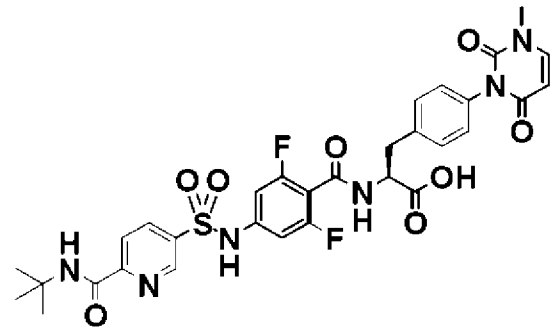
(工程1) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-{[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル-メチル)アミノ]カルボニル}フェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-76) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.02-7.84 (m, 4H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.62-4.48 (m, 1H), 3.91-3.75 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.19-2.92 (m, 2H), 1.74 (s, 1H), 1.56 (s, 2H), 1.19 (s, 2H).; MS (ESI) m/z 726 $(M+H)^+$

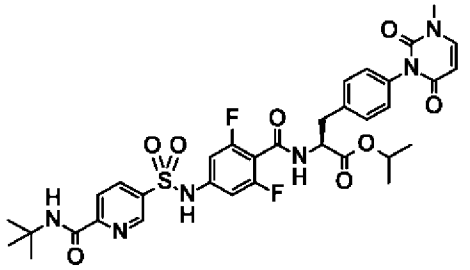
[0297] 実施例173: A-77の合成、および、B-77の合成

（工程1）N-{4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-77) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.38 (s, 1H), 9.04 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 9.01 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.18-2.92 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 685.46 $(M+H)^+$

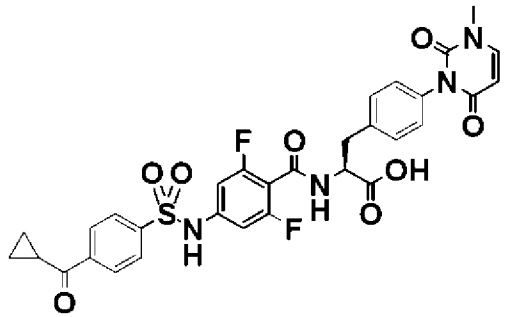
（工程2）イソプロピル N-{4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2,6-ジフルオロベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-77)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.40 (s, 1H), 9.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 9.08-8.96 (m, 1H), 8.43 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 8.23-8.17 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 2H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.99-4.78 (m, 1H), 4.62-4.40 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.12-2.95 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 727.54 $(M+H)^+$

[0298] 実施例174: A-78の合成、および、B-78の合成

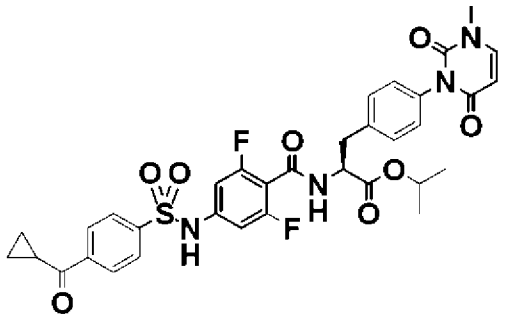
（工程1）N-[4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-78) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.23 (s, 1H), 9.03 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29-8.14 (m, 2H), 8.06-7.94 (m, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40

-7.25 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-2.93 (m, 2H), 2.91-2.85 (m, 1H), 1.12-1.02 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 653.41 $(M+H)^+$

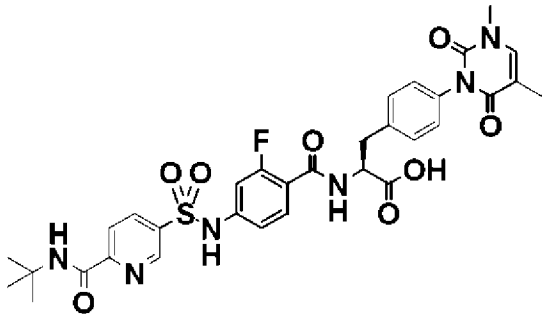
（工程2）イソプロピル N-[4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,6-ジフルオロベンゾイル]-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-78) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.19 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18-8.12 (m, 2H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06-2.89 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.06-0.95 (m, 7H).; MS (ESI) m/z 695.46 $(M+H)^+$

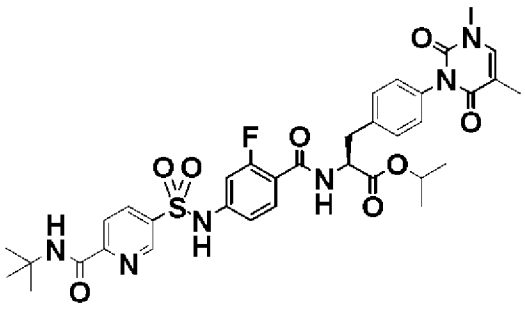
[0299] 実施例175: A-79の合成、および、B-79の合成

（工程1）N-{4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾイル}-4-(3,5-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-79) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.21 (s, 1H), 8.96 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.45-8.35 (m, 2H), 8.18 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.04-6.91 (m, 2H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.23-2.99 (m, 2H), 1.82 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 681.54 $(M+H)^+$

(工程2) イソプロピル N-{4-[({6-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]ピリジン-3-イル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾイル}-4-(3,5-ジメチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-79)

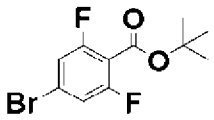


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.23 (s, 1H), 8.97 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 2H), 7.04-6.94 (m, 2H), 4.88 (dt, J = 12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.61-4.49 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.16-3.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m

/z 723.54 $(M+H)^+$

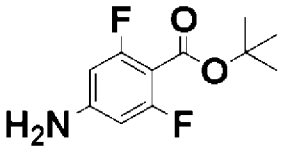
[0300] 実施例176: A-80の合成、および、B-80の合成

（工程1）tert-ブチル 4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンゾエートフリー体として取得



4-ブロモ-2,6-ジフルオロ-ベンゼンカルボン酸（2.37g, 10.0 mmol）に、tert-ブタノール（20 ml）、$(Boc)_2O$（6.55 g, 30.0 mmol）、DMAP（122 mg, 1.00 mmol）を加え、40度で、16時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、石油エーテル（100 ml）を加えたのち、ろ過した。母液を水で洗浄後濃縮することで、表題化合物（2.12 g, 72 %）を得た。

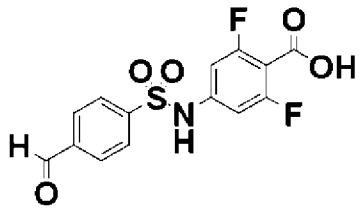
（工程2）tert-ブチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート



tert-ブチル 4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンゾエート（1.47 g, 5.00 mmol）にDMA（10 ml）、塩化銅（I）（990 mg, 10.0 mmol）、トリエチルアミン（1.74 ml, 12.5 mmol）、TMSN3（1.32 ml, 10.0 mmol）を加え、100℃で、16時間攪拌した。反応液に水に加え、酢酸エチル(10 ml×3)で抽出した。減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物のTFA塩（810 mg, 71%）を得た。

MS (ESI) m/z 230 $(M+H)^+$

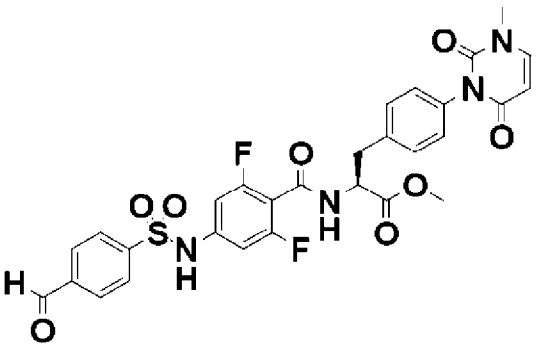
[0301] （工程3）2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ホルミルフェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸フリー体として取得



tert-ブチル 4-アミノ-2,6-ジフルオロベンゾエート（229 mg, 1.00 mmol）に、ジクロロメタン（10.0 ml）、4-ホルミル-ベンゼンスルホニルクロライド（205 mg, 1.00 mmol）、ピリジン（243 μl, 3.00 mmol）を加え、室温で、16時間攪拌した。減圧濃縮後、トリフルオロ酢酸（5.0 ml）加え、室温で、1時間攪拌した後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物（90.0 mg, 2工程 26%）を得た。

MS (ESI) m/z 342 $(M+H)^+$

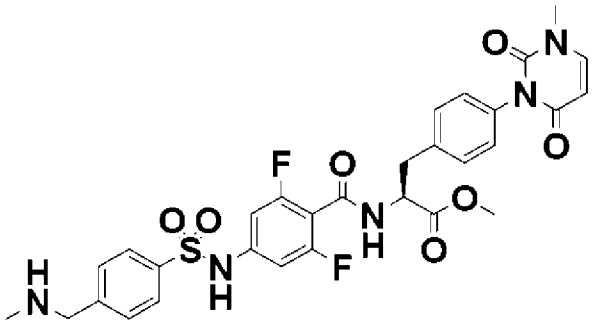
（工程4）メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ホルミルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネートフリー体として取得



2-アミノ-3-[4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリミジン-1-イル)-フェニル]-プロピオン酸メチルエステル（68 mg, 0.20 mmol）、2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ホルミルフェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（61 mg, 0.20 mmol）を ジクロロメタン（5.0 ｍｌ）に懸濁し、HATU（114 mg, 0.300 mmol）、HOAt（41 mg, 0.30 mmol）、および、トリエチルアミン（56 μｌ, 0.40 mmol）を加え、室温で、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物（32 mg, 25%）を得た。

MS (ESI) m/z 627 $(M+H)^+$

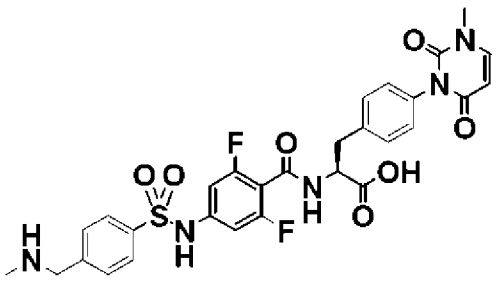
[0302] (工程5) メチル N-{2,6-ジフルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート



メチル N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(4-ホルミルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (31.3 mg, 0.050 mmol) にエタノール (3.0 ml)、酢酸 (6.0 mg, 0.10 mmol)、メチルアミン40%水溶液 (7.80 mg, 0.100 mmol)、$NaCNBH_4$ (15.7 mg, 0.250 mmol) を加え、室温で2時間、攪拌した。水 (5.0 ml) を加えた後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物のTFA塩 (10.0 mg, 27%) を得た。

MS (ESI) m/z 642 $(M+H)^+$

(工程6) N-{2,6-ジフルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-80) フリー体として取得

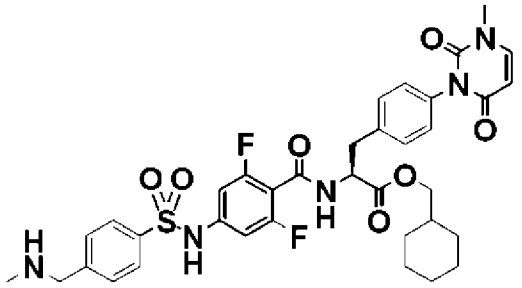


メチル N-{2,6-ジフルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミ

ジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート ＜（工程5）参照＞に、4N 塩酸/1.4-ジオキサン溶液（2.0 ml）、水（4.0 ml）を加え、50度で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物（5.0 mg, 51%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 10.2, 3.9 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 628.38 $(M+H)^+$

[0303] （工程7）シクロヘキシルメチル N-{2,6-ジフルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-80）



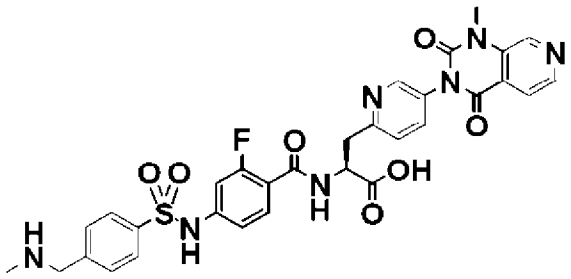
N-{2,6-ジフルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-80）（3.2 mg, 0.005 mmol）に4N 塩酸/1,4-ジオキサン溶液（2.0 ml）、シクロヘキサンメタノール（4.0 ml）を加え、70度で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物のTFA塩（1.6 mg, 38%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.18 (s, 1H), 9.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz

, 2H), 6.79 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.65-4.56 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.87 (dd, J = 6.4, 1.4 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 14.2, 9.6 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.62 (m, 5H), 1.32-1.02 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 724.58 $(M+H)^+$

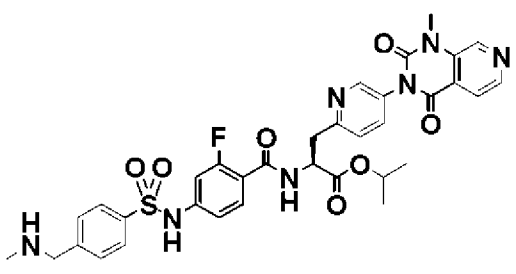
[0304] 実施例177: A-81の合成、および、B-81の合成

（工程1）N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-81)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.51 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.05-6.92 (m, 2H), 4.92-4.82 (m, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.56 (t, J = 5.4 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 662.41 $(M+H)^+$

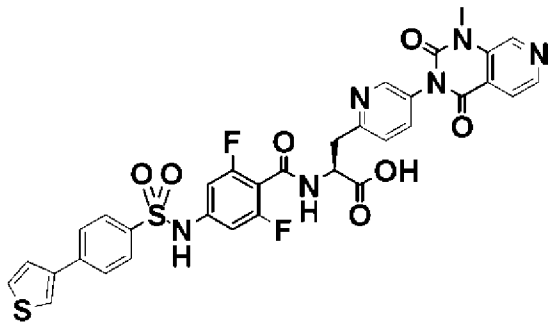
（工程2）イソプロピル N-{2-フルオロ-4-[({4-[(メチルアミノ)メチル]フェニル}スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-81)



MS (ESI) m/z 704.74 $(M+H)^+$

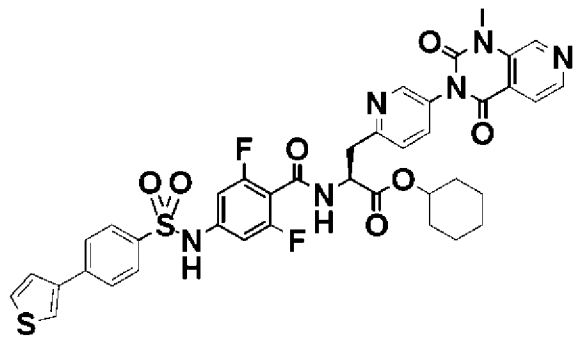
[0305] 実施例178: A-82の合成、および、B-82の合成

（工程1）N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-82)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.07 (s, 1H), 9.04-8.97 (m, 2H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.76-7.66 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.89-4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 3.14 (dd, J = 14.5, 9.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 719.33 $(M+H)^+$

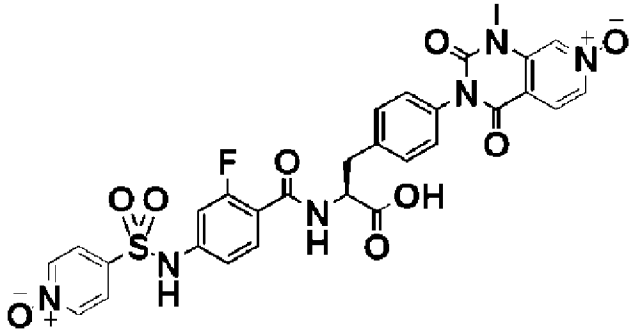
（工程2）シクロヘキシル N-[2,6-ジフルオロ-4-({[4-(3-チエニル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-82)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 9.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.9, 1.3 Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.93-7.84 (m, 3H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.12 (m, 2H), 1.77-1.56 (m, 4H), 1.52-1.11 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 801.59 $(M+H)^+$

[0306] 実施例179: A-83の合成、および、B-83の合成

（工程1）(2S)-2-[[2-フルオロ-4-[(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-7-オキシド-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-イウム-3-イル)フェニル]プロパン酸 (A-83)フリー体として取得

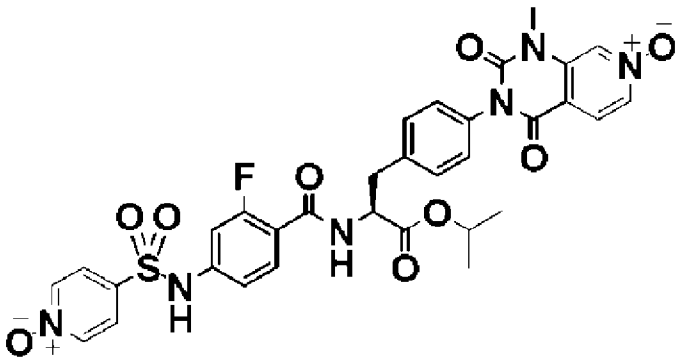


2-[2-フルオロ-4-(ピリジン-4-スルホニルアミノ)-ベンゾイルアミノ]-3-[4-(1-メチ-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-フェニル]-プロピオン酸 (30.0 mg, 0.0354 mmol)をジクロロメタン (3.0 ml) に溶解し、メタクロロ過安息香酸 (21.0 mg, 0.124 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。残渣を逆相HPLC (0.1%TFAを含むH2O/CH3CN系) にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物 (A-83) (4.90 mg, 21%) を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49-8.40 (m, 0H), 8.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.50-7.30 (m, 3H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.06-6.88 (m, 2H), 4.62 (s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.1

4-2.99 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 651 $(M+H)^+$

(工程2) イソプロピル (2S)-2-[[2-フルオロ-4-[(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-7-オキシド-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-イウム-3-イル)フェニル]プロパネート (B-83)フリー体として取得



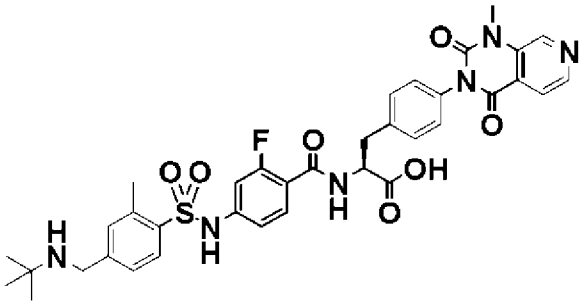
(2S)-2-[[2-フルオロ-4-[(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-7-オキシド-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-イウム-3-イル)フェニル]プロパン酸 (A-83) に、4 N 塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (3.0 ml) 、イソプロピルアルコール (1.0 ml) を加え、60℃で、5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、逆相HPLC (0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系) にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物 (B-83) (7.6 mg, 2工程 27%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 8.68-8.54 (m, 2H), 8.41-8.26 (m, 2H), 8.10 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06-6.91 (m, 2H), 4.89 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 2H), 1.16 (dd, J = 22.9, 6.2 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 693 $(M+H)^+$

[0307] 実施例180: A-84の合成、および、B-84の合成

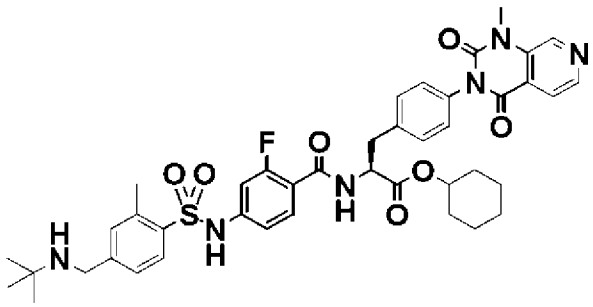
(工程1) N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-84)

フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.18 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 4.16-4.09 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.27-3.01 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 717.48 $(M+H)^+$

(工程2) シクロヘキシル N-{4-[({4-[(tert-ブチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-84)

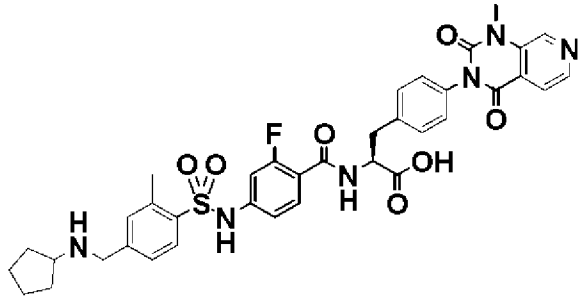


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.19 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58-8.52 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.43-7.32 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.00-6.87 (m, 2H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.21-3.04 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.80-1.56 (m, 4H), 1.4

8-1.27 (m, 15H).; MS (ESI) m/z 799.55 $(M+H)^+$

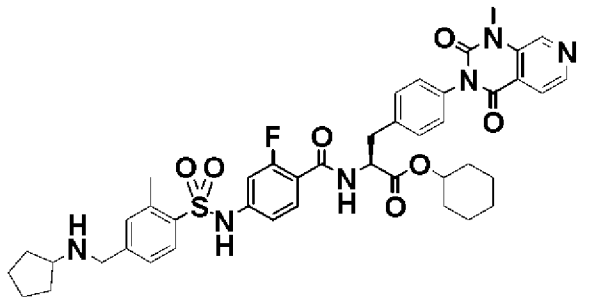
[0308] 実施例181: A-85の合成、および、B-85の合成

（工程1）N-{4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-85）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.77 (brs, 2H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.37 (dd, J = 7.9, 3.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.57-7.47 (m, 2H), 7.41 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.00-6.86 (m, 2H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.27-3.01 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.96 (dt, J = 9.8, 5.0 Hz, 2H), 1.72-1.46 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 729.44 $(M+H)^+$

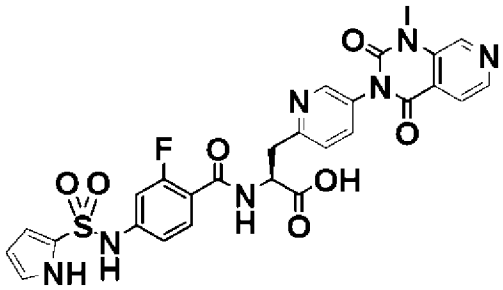
（工程2）シクロヘキシル N-{4-[({4-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-2-メチルフェニル}スルホニル)アミノ]-2-フルオロベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-85）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.77 (brs, 2H), 8.63-8.49 (m, 2H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.25-7.16 (m, 2H), 7.02-6.84 (m, 2H), 4.74-4.55 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.21-3.03 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.96 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 2H), 1.83-1.17 (m, 16H).; MS (ESI) m/z 811.59 $(M+H)^+$

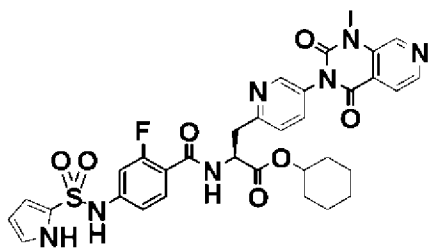
[0309] 実施例182: A-86の合成、および、B-86の合成

（工程1）N-{2-フルオロ-4-[(1H-ピロール-2-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-86）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.14 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 7.7, 4.5 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.50 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04-6.94 (m, 3H), 6.82-6.62 (m, 1H), 6.20-6.13 (m, 1H), 4.91-4.84 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 608.35 $(M+H)^+$

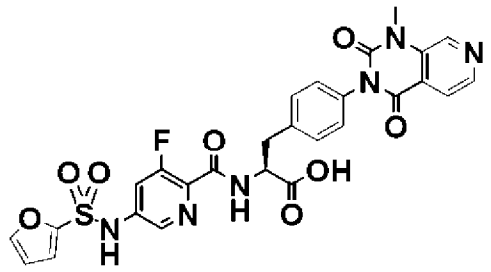
（工程2）シクロヘキシル N-{2-フルオロ-4-[(1H-ピロール-2-イル-スルホニル)アミノ]ベンゾイル}-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-86）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.14 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 7.6, 4.1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49-8.44 (m, 1H), 7.91 (dd, J = 5.2, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 2H), 7.03-6.94 (m, 3H), 6.70 (ddd, J = 3.8, 2.4, 1.5 Hz, 1H), 6.18-6.14 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.48-1.17 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 690.50 $(M+H)^+$

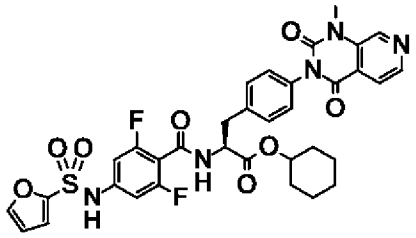
[0310] 実施例183: A-87の合成、および、B-87の合成

（工程1）N-({3-フルオロ-5-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-87）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.71 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.74-4.64 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 609.41 $(M+H)^+$

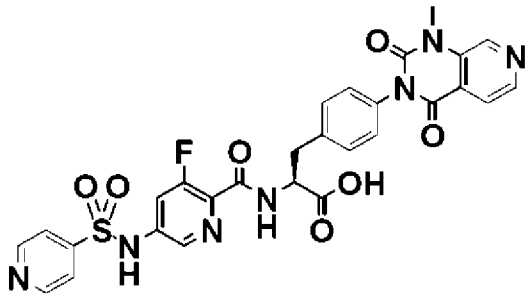
（工程2）シクロヘキシル N-({3-フルオロ-5-[(2-フリルスルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-87）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.72 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.70 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.16 (m, 2H), 1.79-1.57 (m, 4H), 1.50-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 6691.50 $(M+H)^+$

[0311] 実施例184: A-88の合成、および、B-88の合成

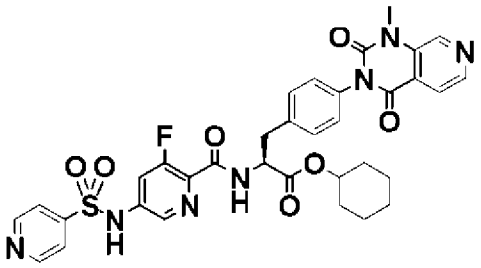
（工程1） N-({3-フルオロ-5-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-88)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.64 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91-8.84 (m, 2H), 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 12.1, 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.14 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 620.37 $(M+H)^+$

（工程2） シクロヘキシル N-({3-フルオロ-5-[(ピリジン-4-イル-スルホニル)アミノ]ピリジン-2-イル}カルボニル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒ

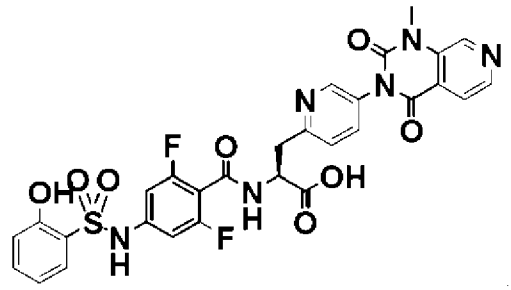
ドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-88)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.90-8.84 (m, 2H), 8.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.51 (dd, J = 11.9, 2.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.74-4.63 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.28-3.13 (m, 2H), 1.84-1.54 (m, 4H), 1.49-1.18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 702.46 $(M+H)^+$

[0312] 実施例185: A-89の合成の合成

(工程1) N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-ヒドロキシフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-89)



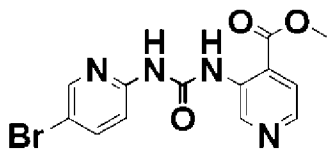
N-(2,6-ジフルオロ-4-{[(2-メトキシフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン ＜実施例143 (工程1) と同様の方法で合成＞ (20.0 mg, 0.0220 mmol) に、ジクロロメタン (2.0 ml) を加え、1M BBr_3/ジクロロメタン溶液 (224 μl, 0.220 mmol) を滴下し、室温で一晩撹拌させた。さらに、1M BBr_3/ジクロロメタン溶液 (448 ul, 0.440 mmol

）を加え、室温で3時間撹拌し、水を加え5分撹拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を、逆相HPLC（0.1%TFAを含むH_2O/CH_3CN系）にて精製し、凍結乾燥させることで、表題化合物のTFA塩（7.20 mg, 52%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.00-8.84 (m, 2H), 8.51 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48-7.29 (m, 2H), 6.95-6.81 (m, 2H), 6.75-6.59 (m, 2H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.55 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 653.28 $(M+H)^+$

[0313] 実施例186: M-79の合成

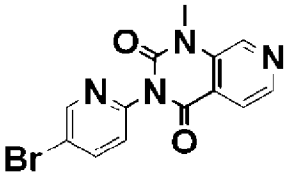
（工程1）メチル 3-[(5-ブロモ-2-ピリジル)カルバモイルアミノ]ピリジン-4-カルボキシレート



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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74-7.73 (m, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).

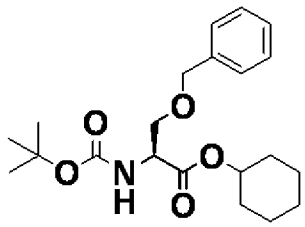
[0314] （工程2）3-(5-ブロモ-2-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン



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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H).

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

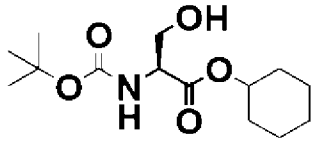


(2S)-3-ベンジロキシ-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオン酸（300 g, 1.02 mol）をN,N-ジメチルホルムアミド（2.0 L）に溶解し、EDCL（189 g, 1.22 mmol）、シクロヘキサノール（210 g, 2.10 mol）、及び、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン（12.4 g, 102 mmol）を加えて、窒素ガス存在下、室温で90分間撹拌した。 反応溶液を水（5.0 L）で希釈した後に、酢酸エチル（1.0 L×2）で抽出した。抽出液を合わせて、水（1.0 L）、1N 塩酸（900 ml）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（1.0 L）、及び、飽和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

、表題化合物（360 g, 94%）を得た。

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

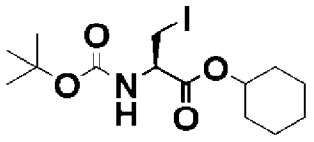
[0315] （工程4）シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロパノエート



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

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

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

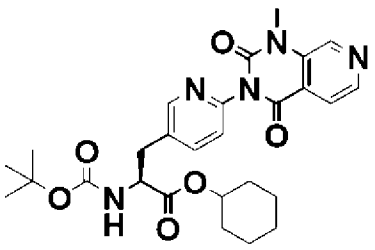


トリフェニルホスフィン（275 g, 1.05 mol）、及び、イミダゾール（75.0 g, 1.05 mol）を塩化メチレン（3.0 L）に溶解し、0℃に冷却後、ヨウ素（270 g, 1.05 mol）を加えて、窒素ガス存在下、室温で30分間撹拌した。反応溶液を、0℃に冷却後、シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-プロパノエート ＜(工程4)参照＞（250 g, 871 mmol）の塩化メチレン溶液（500 ml）を1時間かけてゆっくり滴下した後、反応液を

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

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.75-1.10 (m, 19H).

[0316] （工程6）シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート

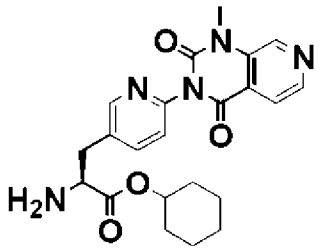


亜鉛（9.50 g, 146 mmol）を、210℃で10分間加熱、70℃まで冷却した後、もう一度210℃まで加熱し、10分間撹拌した。室温まで冷却後、N,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）、及び、ジブロモエタン（2,10 g, 11.2 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（5.0 ml）を加えて、90℃で30分間撹拌した。室温まで冷却後、トリメチルシリルクロリド（243 mg, 2.25 mmol）を加えて、室温で10分間撹拌した。シクロヘキシル (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨード-プロパノエート ＜(工程5)参照＞（8.90 g, 22.5 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（15 ml）を反応液に加えて、35℃で90分間撹拌した。この亜鉛誘導体を、3-(5-ブロモ-2-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン ＜(工程2)参照＞（2.50 g, 7.49 mmol）、及び、Pd(PPh3)2Cl2 （788 mg, 1.12 mmol）をN,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）中に懸濁させた溶液に加えた後に、窒素ガス存在下、80℃で2時間撹拌した。室温まで冷却後、反応溶液を濾過し、得られた濾液を水（150 ml）で希釈し、酢酸エチル（100 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で

洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル＝1:1 to 1:2）にて精製し、表題化合物（1.88 g, 48%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46-8.45 (m, 1H), 7.92-7.89 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 2H), 4.69-4.67 (m, 1H), 4.26-4.21 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.13-2.96 (m, 2H), 1.76-1.20 (m, 19H).

（工程7）シクロヘキシル 3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート（M-79）

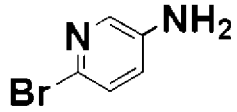


シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート ＜(工程6)参照＞（7.50 g, 14.3 mmol）を酢酸エチル（20 ml）に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル（25 ml）を加えて、室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧除去した後に、酢酸エチル（30 ml）を加えて、5分間撹拌した。得られた白色固体を濾過し、減圧乾燥することで、表題化合物（5.77 g, 87%）を塩酸塩として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.29 (s, 1H), 8.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.87-4.83 (m, 1H), 4.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.40-3.38 (m, 2H), 1.87-1.29 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 424 $(M+H)^+$

[0317] 実施例187: M-80の合成

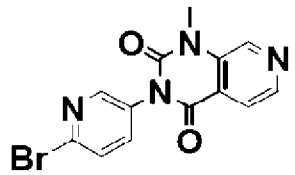
（工程1）6-ブロモピリジン-3-アミン



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

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H).

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

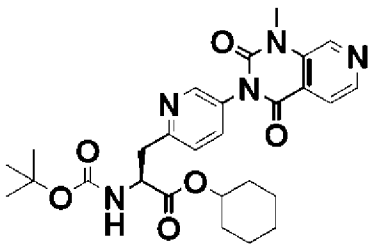


6-ブロモピリジン-3-アミン ＜(工程1)参照＞（67.7 g, 394 mmol）に対して、実施例186（工程1)、(工程2)と同様の方法を用いて、表題化合物（32.5 g, 2工程 24.8%）を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dd, J =8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H).

[0318] （工程3）シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロ

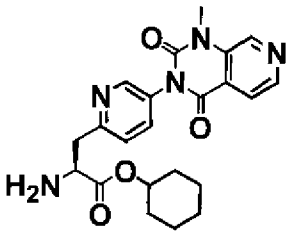
パノエート



3-(6-ブロモ-3-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオン ＜(工程2)参照＞ (23.0 g, 69.2 mmol) に対して、実施例186 (工程6)と同様の方法を用いて、表題化合物 (21.7 g, 60%) を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz,1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz,1H), 4.67-4.65 (m, 1H), 4.48-4.47 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.17-3.13 (m, 2H), 1.71-1.25 (m, 19H).

(工程4) シクロヘキシル 3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (M-80)



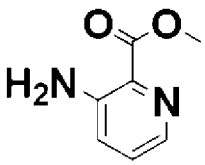
シクロヘキシル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート ＜(工程3)参照＞ (35.0 g, 66.9 mmol) に対して、実施例186 (工程7)と同様の方法を用いて、表題化合物 (27.9 g, 91%) を塩酸塩として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4Hz, 1H); 4.80 (m, 1H), 4.54 (t, J = 6.0

Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.59 (m, 2H), 1.70-1.20 (m, 10H).; MS (ESI) m/z 424 $(M+H)^+$

[0319] 実施例188: M-81の合成

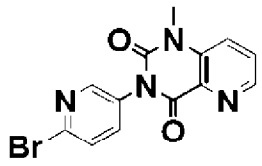
（工程1）メチル 3-アミノピリジン-2-カルボキシレート



3-アミノピリジン-2-カルボン酸（10.0 g, 72.5 mmol）をメタノール（100 ml）に溶解し、0℃に冷却した後に、濃塩酸（25 ml）を滴下し、反応溶液を85℃で12時間撹拌した。溶媒を減圧除去後、得られた残渣に、水、及び、炭酸水素ナトリウム（10 g）を加えて撹拌し、酢酸エチル（80 ml×4）で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去した。残渣を石油エーテル/酢酸エチル＝8:1中で撹拌し、得られた固体を濾過し、減圧乾燥することで表題化合物（4.50 g, 41%）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85-7.83 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 153 $(M+H)^+$

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

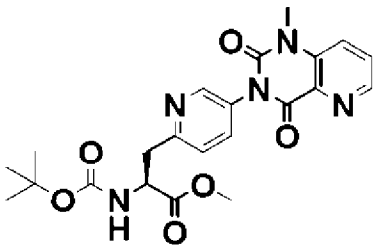


メチル 3-アミノピリジン-2-カルボキシレート ＜(工程1)参照＞（4.50 g, 29.6 mmol）に対して、実施例187（工程2)と同様の方法を用いて、表題化合物（1.5 g, 18%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.60-8.59 (m, 1H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 3H), 3.53 (s, 3H).; MS (ESI) m/

z 333, 335 $(M+H)^+$

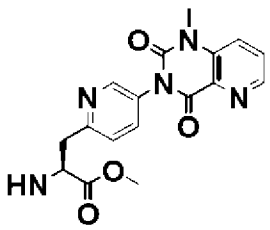
[0320] （工程3）メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート



3-(6-ブロモ-3-ピリジル)-1-メチル-ピリド[3,2-d]ピリミジン-2,4-ジオン ＜(工程2)参照＞ (1.50 g, 4.50 mmol) 、及び、メチル (2R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヨード-プロパノエート ＜実施例97 (工程1) 参照＞に対して、実施例186 (工程6) と同様の方法を用いて、表題化合物 (0.9 g, 44%) を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.59-8.58 (m, 1H), 8.45-8.44 (m, 1H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.19-3.09 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).; MS (ESI) m/z 456 $(M+H)^+$

（工程4）メチル 3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (M-81)

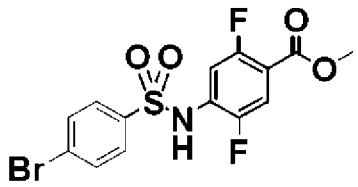


メチル (2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,2-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート ＜(工程3)参照＞ (900 mg, 1.98 mmol) に対して、実施例186 (工程7)と同様の方法を用いて、表題化合物 (614 mg, 79%) を塩酸塩として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.63-8.60 (m, 2H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.56-3.54 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 356 $(M+H)^+$

[0321] 実施例189: M-82の合成

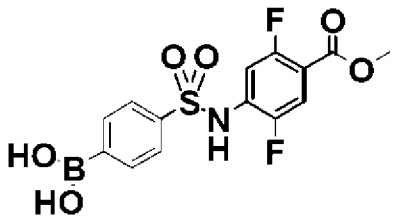
(工程1) メチル 4-[(4-ブロモフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート <実施例104 (工程3) 参照> (4.00 g, 21.4 mmol) 、及び、4-ブロモベンゼンスルホニル クロリド (10.9 g, 42.8 mmol) に対して、実施例104 (工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物 (8.0 g, 91%) を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z 406 $(M+H)^+$

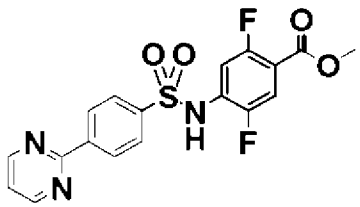
(工程2) [4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸



メチル 4-[(4-ブロモフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート <(工程1)参照> (4.00 g, 9.83 mmol) に対して、実施例8 (工程3) と同様の2工程を用いて、表題化合物 (1.5 g, 2工程 61%) を得た。

1H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.05 (s, 1H), 8.37 (s, 2H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 372 $(M+H)^+$

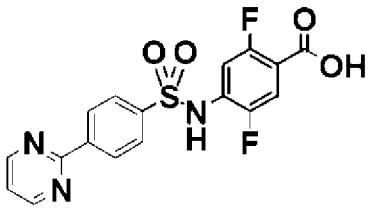
[0322] （工程3）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート



[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸 ＜(工程2)参照＞（1.50 g, 4.40 mmol）に対して、実施例8（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（465 mg, 29%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 11.15 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.56-8.55 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 406 $(M+H)^+$

[0323] （工程4）2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-82）

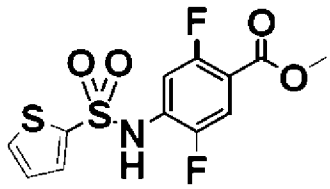


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程3)参照＞（465 mg, 1.15 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（413 mg, 92%）を得た。

^{1}H NMR: (400 MHz, CD_3OD): δ 8.90 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 392 $(M+H)^+$

実施例190: M-83の合成

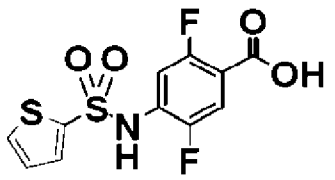
（工程1）メチル 2,5-ジフルオロ-4-(2-チエニルスルホニルアミノ)ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（2.0 g, 11 mmol）、及び、チオフェン-2-スルホニル クロリド（2.9 g, 16 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（1.6 g, 44%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.2 (s, 1H), 8.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 3.88 (s, 3H).

[0324] （工程2）2,5-ジフルオロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]安息香酸（M-83）

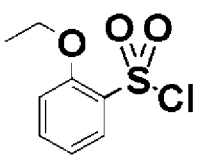


メチル 2,5-ジフルオロ-4-(2-チエニルスルホニルアミノ)ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（1.6 g, 4.8 mmol）に対して、実施例104（工程5）と同様の方法を用いて、表題化合物（1.2 g, 80%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.83 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 5.2, 4.0 Hz, 1H).

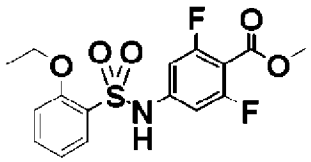
[0325] 実施例191: M-84の合成

（工程1）2-エトキシベンゼンスルホニル クロライド



TMEDA (15.2 ml, 101 mmol) をジエチルエーテル (200 ml) に加え、0℃に冷却した後に、n-ブチルリチウム (2.5 mol/l, 40 ml, 100 mmol) を加えて、5分間撹拌した。反応溶液に、エトキシベンゼン (11.0 ml, 87.1 mmol) を加えて1時間撹拌した後に、-78℃に冷却し、二酸化硫黄ガスを30分間注入し、その後1時間かけて徐々に室温まで昇温した。反応液に、塩化チオニル (8.80 ml, 110 ml) を加えて室温で6時間撹拌した。水で希釈した後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧除去することで表題化合物 (8.10 g, 42%) を得た。

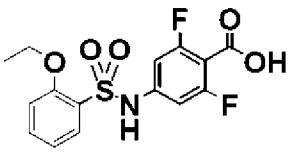
(工程2) メチル 4-[(2-エトキシフェニル)スルホニルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート



2-エトキシベンゼンスルホニル クロライド ＜(工程1)参照＞ (1.00 g, 5.34 mmol) に対して、実施例104 (工程4)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (1.4 g, 71%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 7.93-7.91 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.27-1.24 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 372 $(M+H)^+$

[0326] (工程3) 4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-84)



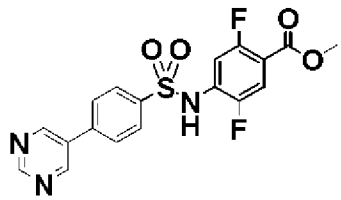
メチル 4-[(2-エトキシフェニル)スルホニルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程2)参照＞ (1.40g, 3.77 mmol) に対して、実施例104 (工程

5)と同様の方法を用いることで、表題化合物（1.05 g, 78%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.86 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.65 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 356 (M-1)

実施例192: M-85の合成

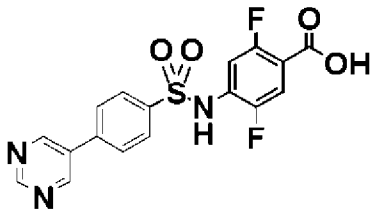
（工程1）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 4-[(4-ブロモフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例189（工程1)参照＞（8.00 g, 19.8 mmol）に対して、実施例25と同様の方法を用いて、表題化合物（5.50 g, 69%）を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z 406 $(M+H)^+$

[0327] （工程2）2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-85）

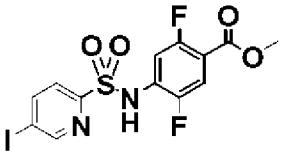


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（5.50 g, 13.6 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物（4.8 g, 90%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.09 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 7.95 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 392 $(M+H)^+$

実施例193: M-86の合成

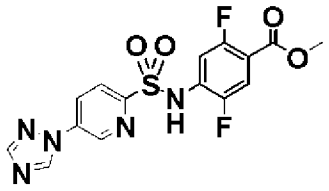
（工程1）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ヨード-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（5.80 g, 31.0 mmol）、及び、5-ヨードピリジン-2-スルホニル クロリド ＜実施例120（工程2）参照＞（20.0 g, 65.8 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（12.0 g, 86%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.99-8.98 (m, 1H), 8.53-8.50 (m, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 455 $(M+H)^+$

[0328] （工程2）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

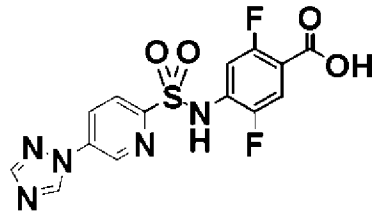


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ヨード-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（3.0 g, 6.6 mmol）に対して、実施例23（工程3）と同様の方法を用いて、表題化合物（410 mg, 15%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.48 (s, 1H), 9.26-9.25 (m, 1H), 8.56-8.52 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.23 (m, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.49-

7.43 (m, 1H), 3.81 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 396 $(M+H)^+$

(工程3) 2,5-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-86)

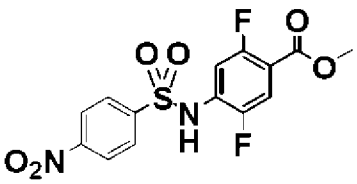


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程2)参照＞ (410 mg, 1.04 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物 (289 mg, 73 %) を得た。

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 13.43-13.37 (s, 1H), 11.29-11.26 (m, 1H), 9.52-9.50 (m, 1H), 9.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.27-8.23 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.42 (m, 1H).; MS (ESI) m/z 382 $(M+H)^+$

[0329] 実施例194: M-87の合成

(工程1) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート

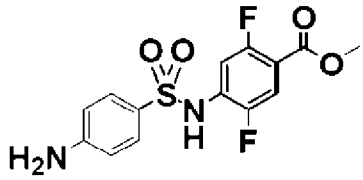


メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104 (工程3) 参照＞ (4.00 g, 21.0 mmol) 、及び、4-ニトロベンゼンスルホニル クロリド (7.10 g, 32.0 mmol) に対して、実施例104 (工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物 (5.60 g, 71%) を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 3.89 (s, 3H).; MS (ES

I) m/z 373 $(M+H)^+$

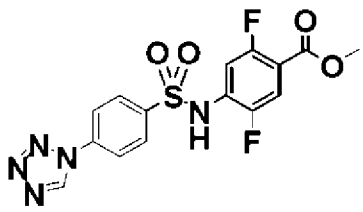
（工程2）メチル 4-[(4-アミノフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ニトロフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（5.0 g, 13 mmol）をメタノール（20 ml）に溶解し、10% パラジウム/炭素（500 mg）を加えて、水素ガス存在下、室温で6時間撹拌した。反応溶液を濾過し、得られた濾液を濃縮後、減圧乾燥することで、表題化合物（3.5 g, 78%）を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z 343 $(M+H)^+$

[0330] （工程3）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(テトラゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート

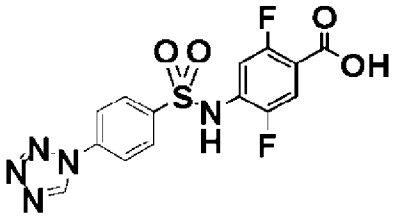


メチル 4-[(4-アミノフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程2)参照＞（1.5 g, 4.4 mmol）を酢酸（50 ml）に溶解し、アジ化ナトリウム（329 mg, 4.80 mmol）、及び、オルトギ酸トリエチル（2.00 g, 13.2 mmol）を加えて、100℃で2時間撹拌した。室温まで冷却後、濃塩酸（5.0 ml）、及び、水（250 ml）を加えて析出した固体を濾過した。得られた固体を減圧乾燥することで、表題化合物（1.1 g, 64%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.55 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 4H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 3.66 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 396 $(M+H)^+$

（工程4） 2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スル

ホニル}アミノ)安息香酸（M-87）

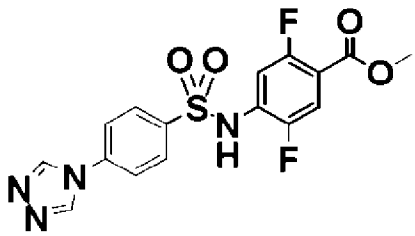


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(テトラゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート＜(工程3)参照＞（1.1 g, 2.8 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（910 mg, 86%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.74 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H).

[0331] 実施例195: M-88の合成

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

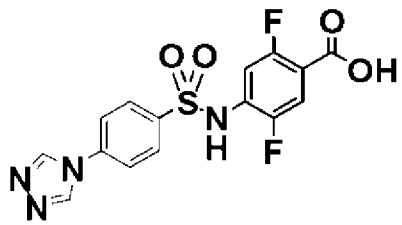


メチル 4-[(4-アミノフェニル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート＜実施例194（工程2）参照＞（1.5 g, 4.4 mmol）をピリジンに溶解し、N,N'-ジホルミルヒドラジン（1.20 g, 13.6 mmol）、クロロトリメチルシラン（7.20 g, 66.0 mmol）、及び、トリエチルアミン（3.10 g, 31.0 mmol）を滴下し、100℃で12時間撹拌した。室温まで冷却後、反応溶液を減圧濃縮した。得られた残渣にメタノールを加えて、室温で30分間撹拌した。析出した固体を濾過し、減圧乾燥することで、表題化合物（850 mg, 49%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.86 (s, 2H), 7.88-7.86 (m, 2H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 3.64 (s, 3H).; MS (ES

I) m/z 395 $(M+H)^+$

（工程2）2,5-ジフルオロ-4-({[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-88）

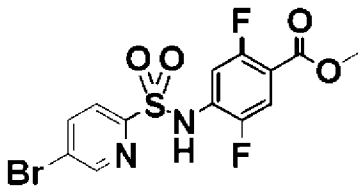


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（1.00 g, 2.54 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（810 mg, 84%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.42-13.41 (m, 1H), 11.12 (br s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 381 $(M+H)^+$

[0332] 実施例196: M-89の合成

（工程1）メチル 4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート

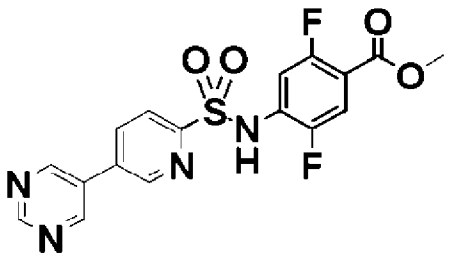


メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（10.9 g, 58.3 mmol）、及び、5-ブロモピリジン-2-スルホニル クロリド ＜実施例121（工程2）参照＞（30.0 g, 118 mmol）に対して、実施例104(工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（20.0 g, 84%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.30 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.65

(m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 407, 409 (M+H)$^+$

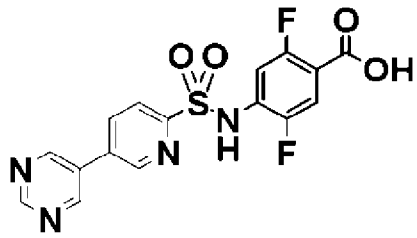
[0333] (工程2) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ピリミジン-5-イル-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程1)参照＞ (8.00 g, 19.7 mmol) に対して、実施例25と同様の方法を用いて、表題化合物 (2.70 g, 34%) を赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.36 (s, 1H), 9.29 (s, 3H), 9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

(工程3) 2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-89)



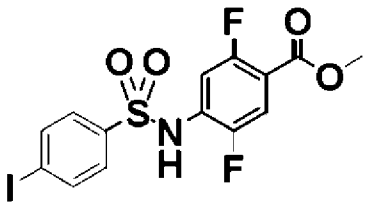
メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ピリミジン-5-イル-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート＜(工程2)参照＞ (2.70 g, 6.70 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物 (2.5 g, 96%) を赤色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.40-13.33 (m, 1H), 11.28-11.24 (m, 1H), 9.32-9.29 (m, 3H), 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.8, 6.8 Hz, 1H),

7.47 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 393 $(M+H)^+$

[0334] 実施例197: M-90の合成

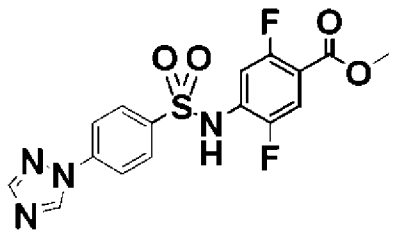
（工程1）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（6.50 g, 34.8 mmol）、及び、4-ヨードベンゼンスルホニル クロリド（21.0 g, 69.5 mmol）に対して、実施例104 （工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（14.0 g, 89%）を黄色固体として得た。

MS (ESI) m/z 452 (M-1)

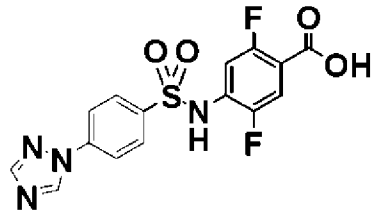
（工程2）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（14.0 g, 31.0 mmol）に対して、実施例23（工程3）と同様の方法を用いて、表題化合物（6.50 g, 53%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 3.83 (s, 3H).

[0335] （工程3）2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-90)



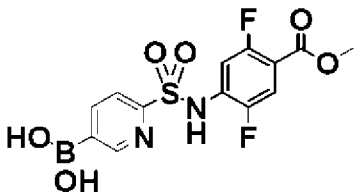
メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程2)参照＞ (6.50 g, 16.5 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物 (5.00 g, 79%) を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.13 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 4H), 7.48 (d, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H).;

MS (ESI) m/z 381 $(M+H)^+$

実施例198: M-91の合成

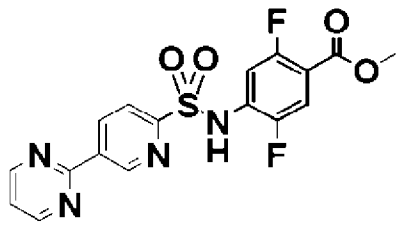
(工程1) [6-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-ピリジル]ボロン酸



メチル 4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例196 (工程1) 参照＞ (4.10 g, 10.1 mmol) に対して、実施例7 (工程3) と同様の方法により、表題化合物を得た。

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

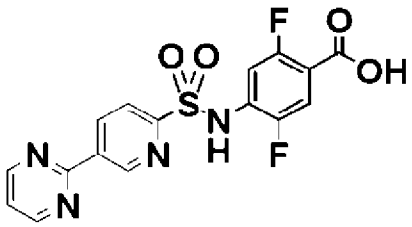
[0336] (工程2) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ピリミジン-2-イル-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート



[6-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-ピリジル]ボロン酸＜(工程1)参照＞（3.00 g）に対して、実施例7（工程4）と同様の方法により、表題化合物（1.3 g, 2工程 32%）を得た。

MS (ESI) m/z 405 (M-1)

（工程3）2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸（M-91）

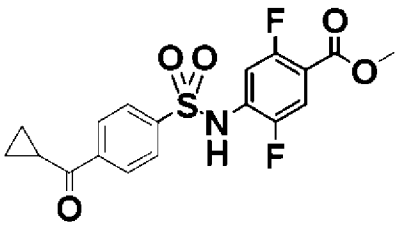


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ピリミジン-2-イル-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート＜(工程2)参照＞（1.30 g, 3.30 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（800 mg, 62%）を褐色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.39 (br s, 1H), 11.26 (br s, 1H), 9.59 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 393 $(M+H)^+$

[0337] 実施例199: M-92の合成

（工程1）メチル 4-[[4-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート

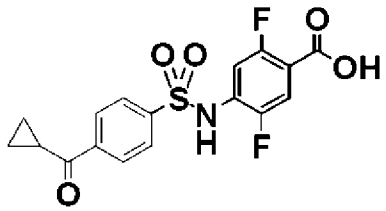


メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（1.50 g, 8.02 mmol）、及び、4-(シクロプロパンカルボニル)ベンゼン

スルホニル クロライド ＜実施例130（工程3）参照＞（2.60 g, 8.02 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（600 mg, 19%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.22 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 4H).

（工程2） 4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-92）

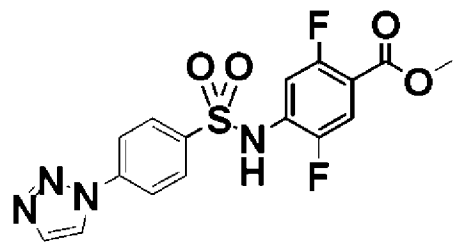


メチル 4-[[4-(シクロプロパンカルボニル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程1)参照＞（600 mg, 1.52 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（231 mg, 40%）を得た。

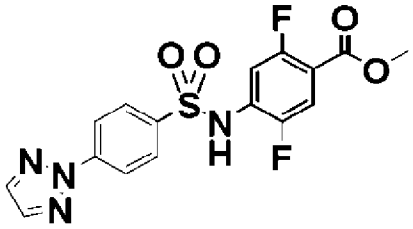
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 4H).

[0338] 実施例200: M-93の合成

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



M-93-a



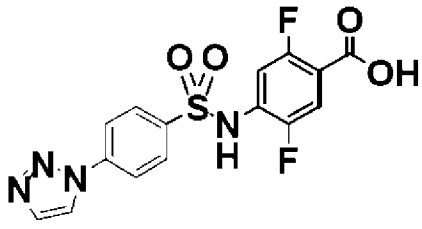
M-93-b

メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜実施例197（工程1）＞（6.50 g, 14.0 mmol）に対して、実施例15～18と同様の方法を用いて、表題化合物（M-93-a, 530 mg）を灰色固体として得た。同時に、位置異性体であるメチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(トリアゾール-2-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート（M-93-b, 1.71 g）も得られた。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) for M-93-a: δ 11.1 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 4H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) for M-93-b: δ 11.2 (s, 1H), 8.95 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 8.09-8.01(m, 3H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 3.81 (s, 3H).

（工程2） 2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-93）

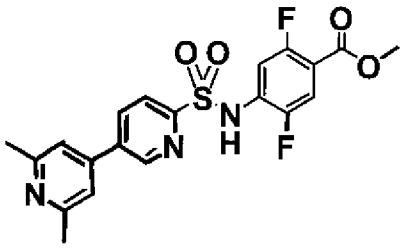


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート＜(工程1) 参照＞（530mg, 1.35 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いて、表題化合物（454 mg, 89%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.54 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 4H), 7.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 381 $(M+H)^+$

[0339] 実施例201: M-94の合成

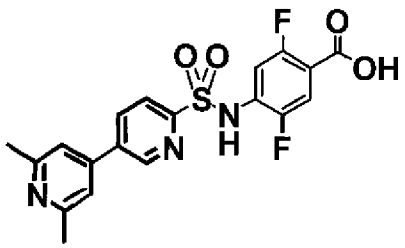
（工程1）メチル 4-[[5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



メチル 4-[(5-ブロモ-2-ピリジル)スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例196（工程1）参照＞（21.0 g, 51.6 mmol）、及び、2,6-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン ＜実施例27（工程1）参照＞（15.6 g, 67.1 mmol）に対して、実施例27（工程2）と同様の方法により、表題化合物（11.0 g, 49%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.81 (s, 6H).

（工程2）4-{[(2',6'-ジメチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-94）



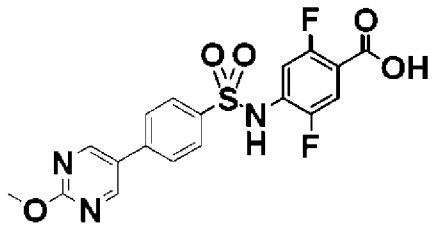
メチル 4-[[5-(2,6-ジメチル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程1) 参照＞（11.0 g, 25.4 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物（9.57

g, 90%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.65-7.59 (m, 2H), 2.85 (s, 6H).; MS (ESI) m/z 420 $(M+H)^+$

[0340] 実施例202: M-95の合成

(工程1) 2,5-ジフルオロ-4-({[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸 (M-95)

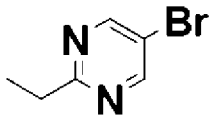


2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート<実施例197 (工程1) > (453 mg、1.00 mmol) 、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボラン (304 mg、1.20 mmol) 、酢酸カリウム (147 mg, 1.50 mmol) 、及び、PdCl2(dppf) (36 mg, 0.050 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解し、90℃で5時間撹拌した。不溶物を濾別した後、濾液を酢酸エチルで希釈し、水、1N-塩酸、及び、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧除去し、HPLC分取で精製し、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸の粗精製物を得た (110 mg、0.240 mmol) 。得られた[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸の粗精製物 (42 mg、0.11 mmol) 、4-ブロモ-2-メトキシピリミジン (32 mg、0.17 mmol)、PdCl2(dppf) (4.0 mg, 5.4 μmol) ,炭酸ナトリウム (36 mg、0.34 mmol) に、ジオキサン (1.0 ml) 、及び、水 (0.3 ml) を加え、マイクロウェーブ反応装置で120℃で20分撹拌した。溶媒を減圧除去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗精製物 (42 mg) をテトラヒドロフラン (2.0 ml) 、メタノール (1.0 ml) 、及び、水 (1.0 ml) に溶解し、水

酸化リチウム1水和物（12 mg、0.28 mmol）を加えた。室温で12時間撹拌した後、水酸化リチウム（12 mg, 0.28 mmol）を加え、さらに、室温で12時間撹拌した。反応液に、1N-塩酸を加えてpHを酸性にした後、溶液を凍結乾燥し、表題化合物（M-95）を得た。

[0341] 実施例203: M-96の合成

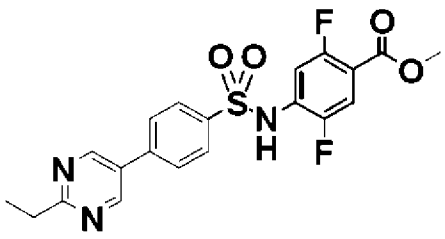
（工程1）5-ブロモ-2-エチル-ピリミジン



5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン（50.0 g, 176 mmol）をテトラヒドロフラン（1.0 L）に溶解し、Pd(PPh3)4（10.2 g, 9.00 mmol）を加えた。0℃まで冷却後、ジエチル亜鉛（250 ml, 250 mmol）を滴下し、窒素ガス存在下、30分間撹拌した。反応溶液を酢酸エチル（500 ml）で希釈した後、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び、飽和食塩水で洗浄した。抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル＝10:1 to 5:1）にて精製し、表題化合物（24.0 g, 73%）を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.86 (s, 4H), 2.89-2.81 (m, 2H), 1.26-1.21 (t, 3H).

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

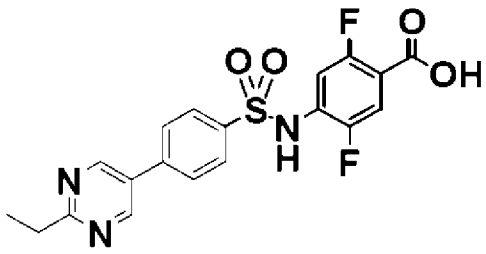


[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸 ＜実施例189（工程2）参照＞（43.1 g, 116 mmol）、及び

、5-ブロモ-2-エチル-ピリミジン ＜(工程1) 参照＞ (24.0 g, 128 mmol) に対して、実施例8 (工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物 (24.6 g, 49%) を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.26 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.06-4.96 (m, 4H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.32-1.29 (t, 3H).

[0342] (工程3) 4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロ安息香酸 (M-96)



メチル 4-[[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程2) 参照＞ (800 mg, 1.84 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (712 mg, 92%) を白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 9.05 (s, 2H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.93 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 11.2, 6.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 3.03 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 420 $(M+H)^+$

実施例204: M-97の合成

(工程1) 4-ブロモ-2-エトキシ-1-ニトロ-ベンゼン

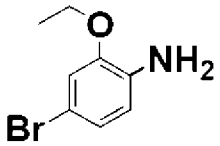


4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロ-ベンゼン (15.0 g, 68.2 mmol) をエタノール (150 ml) に溶解し、ナトリウムエトキシド (14.0 g, 205 mmol) を加

えて、室温で2時間撹拌した。反溶液を減圧濃縮した後に水で希釈し、析出した固体を濾過し、減圧乾燥することで、表題化合物（16.0ｇ、95%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

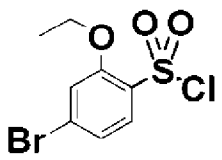
[0343] （工程2）4-ブロモ-2-エトキシ-アニリン



4-ブロモ-2-エトキシ-1-ニトロ-ベンゼン ＜(工程1) 参照＞ (16.0 g, 65.0 mmol) をメタノール (150 ml)、及び、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) に溶解し、鉄 (18.2 g, 325 mmol) を加えて、50℃で2時間撹拌した。室温まで冷却後、反応液を濾過し、水で希釈した。酢酸エチル (50 ml×6) で抽出後、抽出液を合わせて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 ml)、及び、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を減圧除去することで、表題化合物 (12.0 g, 86%) を得た。

MS (ESI) m/z 216 $(M+H)^+$

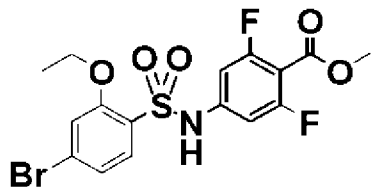
（工程3）4-ブロモ-2-エトキシ-ベンゼンスルホニル クロライド



4-ブロモ-2-エトキシ-アニリン ＜(工程2) 参照＞ (6.00 g, 27.8 mmol) に対して、実施例118 (工程1)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (2.4 g, 28%) を得た。

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (d, J = 11.2Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 4.29 (q, J = 11.2Hz, 2H), 1.57 (t, J = 11.2H).

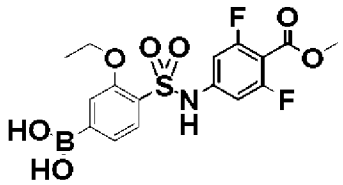
[0344] （工程4）メチル 4-[(4-ブロモ-2-エトキシ-フェニル)スルホニルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート



メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（1.20 g, 6.40 mmol）、及び、4-ブロモ-2-エトキシ-ベンゼンスルホニル クロライド ＜(工程3) 参照＞（2.40 g, 8.00 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（0.89 g, 31%）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 7.16-7.15 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 2H), 4.26 (q, J = 7.2Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.56 (t, J = 7.2Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 450, 452 $(M+H)^+$

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

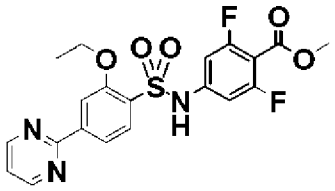


メチル 4-[(4-ブロモ-2-エトキシ-フェニル)スルホニルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程4) 参照＞（2.30 g, 5.12 mmol）に対して、実施例8（工程3)と同様の2工程を用いて、表題化合物（1.65 g, 2工程 77%）を得た。

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz): δ 8.38 (s, 2H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.79-6.75 (m, 2H), 4.21-4.14 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 6.9 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 414 (M-1)

[0345] （工程6）メチル 4-[(2-エトキシ-4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニ

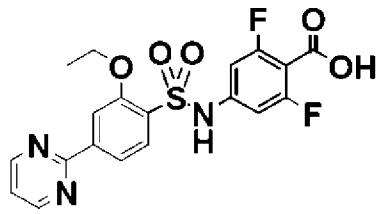
ルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート



[4-[(3,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-エトキシ-フェニル]ボロン酸 <(工程5) 参照> (550 mg, 1.33 mmol) に対して、実施例8 (工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物 (165 mg, 28%) を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.17-8.15 (m, 2H), 8.04-8.02 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.73-6.71 (m, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.61-1.57 (m, 3H).; MS (ESI) m/z 448 (M-1)

(工程7) 4-{[(2-エトキシ-4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロ安息香酸 (M-97)

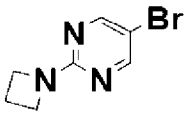


メチル 4-[(2-エトキシ-4-ピリミジン-2-イル-フェニル)スルホニルアミノ]-2,6-ジフルオロ-ベンゾエート <(工程6) 参照> (155 mg, 0.345 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (115 mg, 76%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 8.07-7.97 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 4.25 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 436 $(M+H)^+$

[0346] 実施例205: M-98の合成

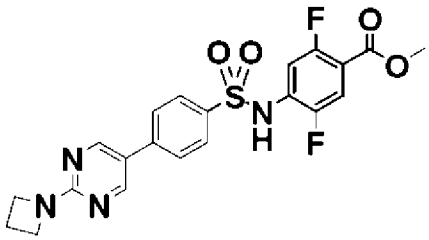
(工程1) 2-(アゼチジン-1-イル)-5-ブロモ-ピリミジン



5-ブロモ-2-クロロ-ピリミジン（29.9 g, 150 mmol）を，N,N-ジメチルホルムアミド（300 ml）に溶解し、アゼチジン（11.4 g, 500 mmol）、及び、炭酸カリウム（42.5 g, 310 mmol）を加えて、50℃で12時間撹拌した。室温まで冷却後、反応溶液を水で希釈し、ジエチルエーテル（300 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせて、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去することで、表題化合物（30.0 g, 93%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.26 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 4H), 2.40-2.33 (m, 2H).

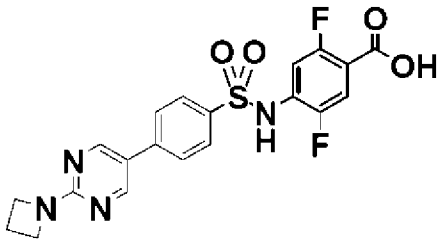
（工程2）メチル 4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



2-(アゼチジン-1-イル)-5-ブロモ-ピリミジン ＜(工程1) 参照＞（10.7 mg, 50.4 mmol）、及び、に対して、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸 ＜実施例189（工程2）参照＞に対して、実施例8（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（15 g, 64 %）を得た。

MS (ESI) m/z 461 $(M+H)^+$

[0347] （工程3）4-({[4-(2-アゼチジン-1-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-98）

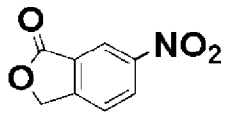


メチル 4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程2) 参照＞ (15.0 g, 32.6 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (10.0 g, 69%) を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13.41 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 7.98-7.88 (m, 4H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 4.12 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.52-2.32 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 447 $(M+H)^+$

実施例206: M-99の合成

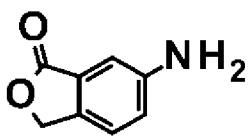
(工程1) 6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン



3H-イソベンゾフラン-1-オン (4.00 g, 29.8 mmol) を、0℃で濃硫酸 (5.0 ml) に溶解し、硝酸カリウム (3.0 g, 30 mmol) の濃硫酸 (8.0 ml) 溶液を滴下した。室温で5時間撹拌後、反応溶液を水で希釈し、析出した固体を濾過し、エタノール (20 ml) から再結晶化することで、表題化合物 (2.0 g, 37%) を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62-8.59 (m, 1H), 8.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H).

[0348] (工程2) 6-アミノ-3H-イソベンゾフラン-1-オン

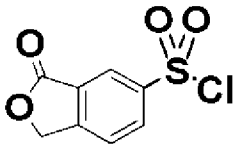


6-ニトロ-3H-イソベンゾフラン-1-オン ＜(工程1) 参照＞ (2.00 g, 11.1

mmol）をメタノール（25 ml)に溶解し、20%パラジウム/炭素（200 mg）を加えて、水素ガス（50 psi）存在下、室温で12時間撹拌した。反応溶液を濾過し、減圧濃縮することで、表題化合物（1.43 g, 86%）を得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.21 (s, 2H).

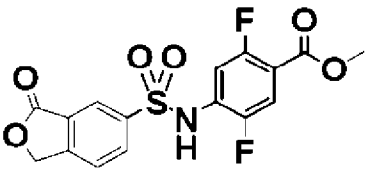
（工程3）3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-スルホニル クロライド



6-アミノ-3H-イソベンゾフラン-1-オン ＜(工程2) 参照＞（1.40 g, 9.39 mmol）に対して、実施例118（工程1)と同様の方法を用いることで、表題化合物（0.95 g, 44%）を得た。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H).

[0349] （工程4）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-イル)スルホニルアミノ]ベンゾエート

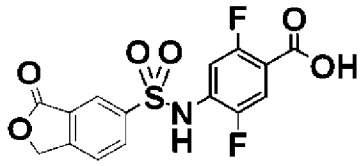


3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-スルホニル クロライド ＜(工程3) 参照＞（0.95 g, 4.1 mmol）、及び、メチル 4-アミノ-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜実施例104（工程3）参照＞（0.51 g, 2.7 mmol）に対して、実施例104（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（919 mg, 88%）を黄色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 2H), 7.92(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 5.51 (s, 2H)

, 3.81 (s, 3H).

(工程5) 2,5-ジフルオロ-4-{[(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)スルホニル]アミノ}安息香酸 (M-99)

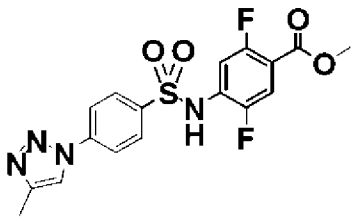


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(3-オキソ-1H-イソベンゾフラン-5-イル)スルホニルアミノ]ベンゾエート <(工程4) 参照> (766 mg, 2.00 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (671 mg, 91%) を白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.37 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 10.8, 6.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H).; MS (ESI) m/z 387 $(M+NH4)^+$

[0350] 実施例207: M-100の合成

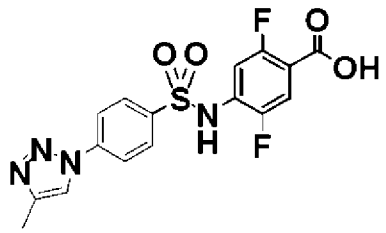
(工程1) メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(4-メチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート <実施例197 (工程4) 参照> (7.00 g, 15.5 mmol) 、及び、4-メチル-1H-トリアゾール (2.50 g, 30.1 mmol) に対して、実施例15～18と同様の方法を用いて、表題化合物 (252 mg, 4%) を白色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

[0351] （工程2）2,5-ジフルオロ-4-({[4-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)安息香酸（M-100）

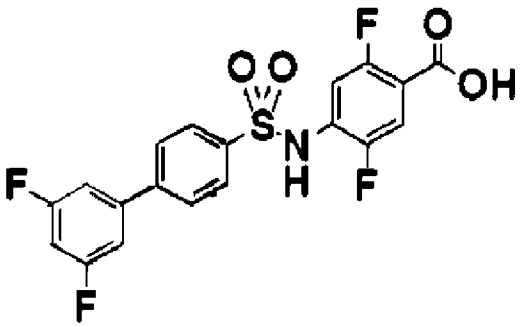


メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[4-(4-メチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート ＜(工程1) 参照＞ (252 mg, 0.60 mmol) に対して、実施例104 (工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物 (219 mg, 90%) を得た。

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.39 (s, 1H), 8.11-8.06 (m, 4H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 395 $(M+H)^+$

[0352] 実施例208: M-101の合成

（工程1）4-{[(3',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-101）



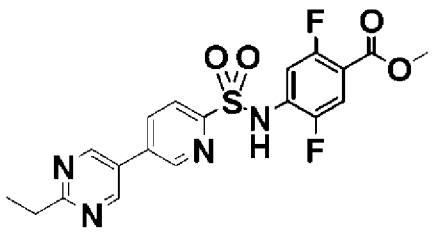
メチル 2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート (200 mg, 0.440 mmol) ＜実施例197 (工程1) 参照＞を、1,4-ジオキサン (4.0 ml) に溶解し、1M 炭酸ナトリウム水溶液 (1.0 ml) 、3,5-ジフルオロフェニルボロン酸 (50% in THF, 278 μl, 0.880 mmol) 、及び、PdCl2(dppf) (20 mg, 0.020 mmol)を加えて、90℃で5時間攪拌した。室温まで冷却後、セライト濾過し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣に、テトラヒドロフラン (3.0 ml) 、水 (1.0 ml) 、及び、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0

ml）を加えて、50℃で2時間攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧除去し、乾燥することで、表題化合物（M-101）を得た。

MS（ESI）m/z 426.20 $(M+H)^+$

実施例209：M-102の合成

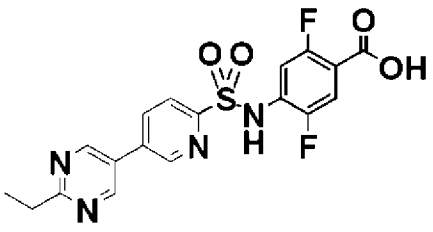
（工程1）メチル 4-[[5-(2-エチルピリミジン-5-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



[6-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]-3-ピリジル]ボロン酸＜実施例198（工程1）参照＞（930 mg, 2.50 mmol）、及び、5-ブロモ-2-エチル-ピリミジン ＜実施例203（工程1）参照＞（467 mg, 2.50 mmol）に対して、実施例8（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（531 mg, 49%）を得た。

MS（ESI）m/z 435 $(M+H)^+$

[0353] （工程2）4-({[5-(2-エチルピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-102）



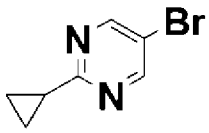
メチル 4-[[5-(2-エチルピリミジン-5-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程1）参照＞（434 mg, 1.00 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物（378 mg, 90%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.31 (br s, 1H), 9.20-9.19 (m, 3H), 8.5

6 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 421 $(M+H)^+$

[0354] 実施例210: M-103の合成

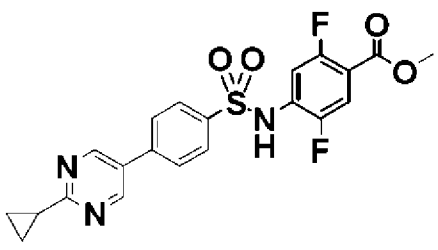
（工程1）5-ブロモ-2-シクロプロピル-ピリミジン



5-ブロモ-2-ヨード-ピリミジン（5.00 g, 17.6 mmol）、及び、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（5.70 mg, 5.00 mmol）をテトラヒドロフラン（80 ml）に溶解し、窒素ガス存在下、シクロプロピル臭化マグネシウム（0.5 mol/L in THF, 70.0 ml, 35.0 mmol）をゆっくり滴下した。反応液を70℃で2時間撹拌した後、水（20 ml）で希釈し、酢酸エチル（50 ml×3）で抽出した。抽出液を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル＝50:1）にて精製し、表題化合物（1.20 g, 35%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.04-1.02 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 199 $(M+H)^+$

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

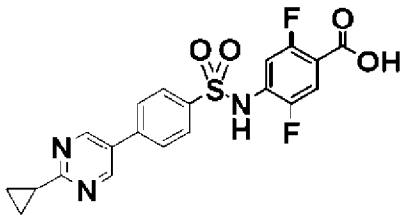


5-ブロモ-2-シクロプロピル-ピリミジン ＜(工程1) 参照＞ (800 mg, 4.00 mmol)、及び、[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸 ＜実施例189 (工程2) 参照＞ (1.83 g, 4.04

mmol）に対して、実施例8（工程4)と同様の方法を用いて、表題化合物（400 mg, 22%）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ8.81 (s, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.15-1.12 (m, 4H).

[0355] （工程3）4-({[4-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-103）



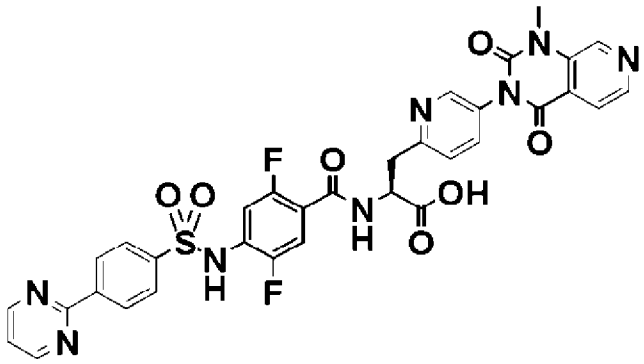
メチル 4-[[4-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート ＜(工程2）参照＞（150 mg, 0.340 mmol）に対して、実施例104（工程5)と同様の方法を用いることで、表題化合物（110 mg, 75%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.81 (s, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.44 (m, 1H), 7.35-7.31 (m, 1H), 2.19-2.15 (m, 1H), 1.06-1.02 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 432 $(M+H)^+$

[0356] 以下の化合物群は、M-1～M-103のそれぞれ対応する中間体に対して、実施例39（工程1）及び（工程2）と同様の方法を用いることで合成した。なお、以下の実施例211～239においては、いずれの化合物も特記するほかはTFA塩として取得した。

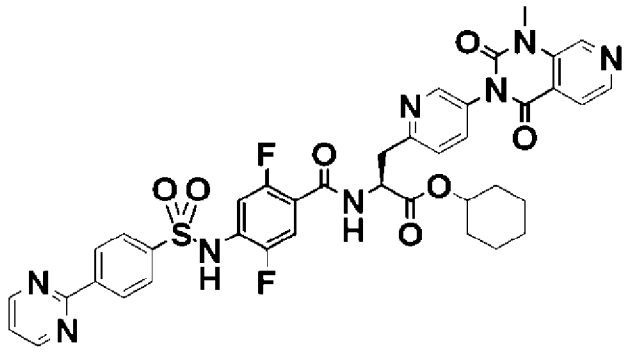
実施例211: A-90の合成、および、B-90の合成

（工程1）N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-90）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.96 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.73 (dd, J = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 8.61-8.52 (m, 3H), 8.50-8.43 (m, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 715.40 $(M+H)^+$

(工程2) シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-90)

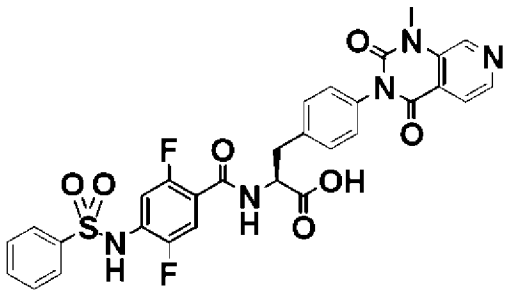


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.94 (s, 1H), 9.02-8.98 (m, 1H), 8.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.2 Hz, 1H), 8.61-8.52 (m, 3H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50-7.42 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H),

4.73-4.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.23 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 4H), 1.44-1.08 (m, 6H). ; MS (ESI) m/z 797.50 $(M+H)^+$

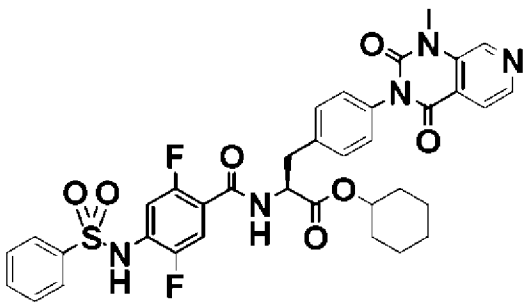
[0357] 実施例212: A-91の合成、および、B-91の合成

（工程1）N-{2,5-ジフルオロ-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-91）フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.81 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.64-8.52 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 2H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.24-7.15 (m, 3H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 636.40 $(M+H)^+$

（工程2）シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(フェニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-91）

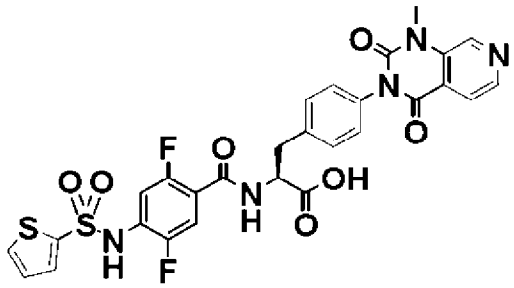


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H

), 7.84 (dt, J = 7.1, 1.3 Hz, 2H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 4.74-4.66 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22-3.04 (m, 2H), 1.81-1.55 (m, 4H), 1.48-1.20 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 718.47 (M+H)$^+$

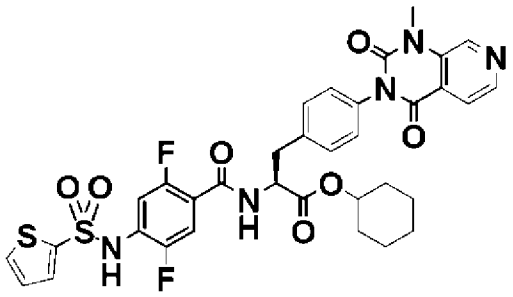
[0358] 実施例213: A-92の合成、および、B-92の合成

（工程1）N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-92) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 4.69-4.58 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 642.38 (M+H)$^+$

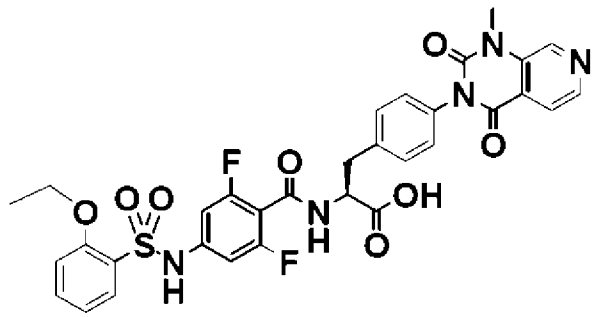
[0359] （工程2）シクロヘキシル N-{2,5-ジフルオロ-4-[(2-チエニルスルホニル)アミノ]ベンゾイル}-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-92)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.23-3.05 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 4H), 1.48-1.20 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 724.45 $(M+H)^+$

[0360] 実施例214: A-93の合成、および、B-93の合成

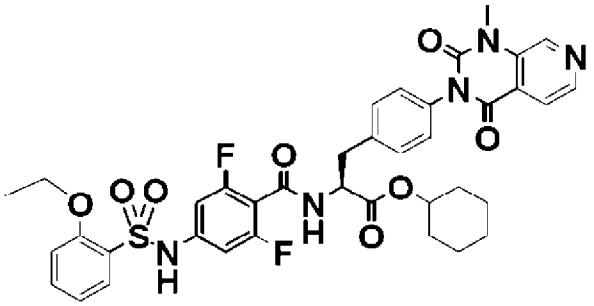
（工程1）N-(4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-93) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.70 (s, 1H), 9.02 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.61-4.50 (m, 1H), 4.21 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.16 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 14.2, 9.8 Hz, 1H), 1.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H).;

MS (ESI) m/z 680.58 $(M+H)^+$

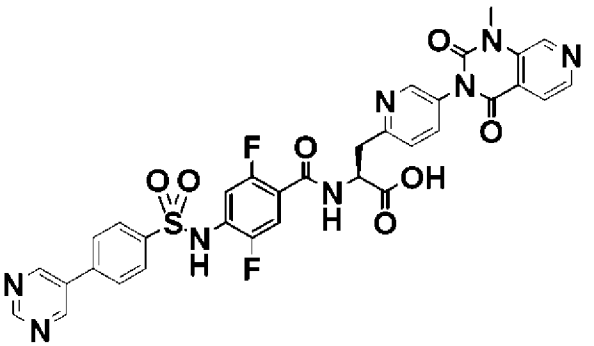
(工程2) シクロヘキシル N-(4-{[(2-エトキシフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-93)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.71 (s, 1H), 9.13 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 3H), 7.15-7.05 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 4.22 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.16-2.97 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.51-1.15 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 762.70 $(M+H)^+$

[0361] 実施例215: A-94の合成、および、B-94の合成

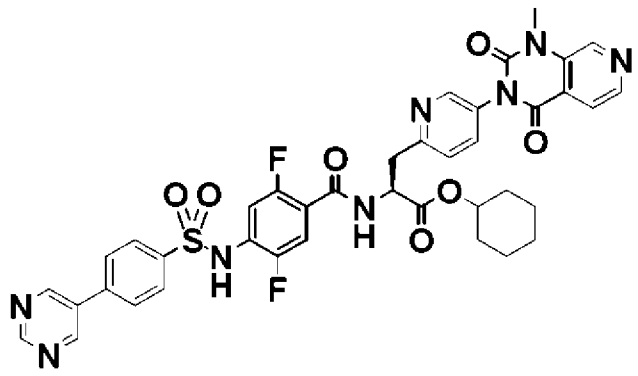
(工程1) N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-94)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz,

1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.22 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 715.58 $(M+H)^+$

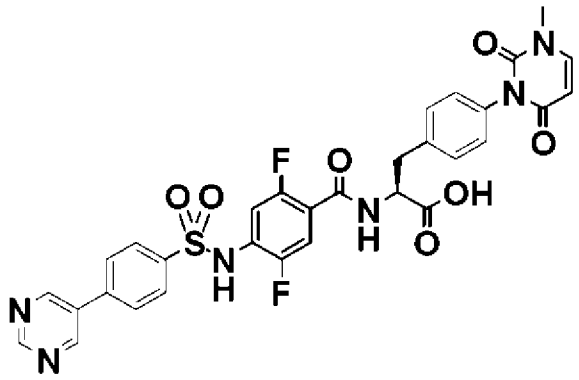
[0362] (工程2) シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-94)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.01 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 5.1, 0.7 Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.35-3.24 (m, 2H), 1.77-1.51 (m, 4H), 1.47-1.15 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 797.55 $(M+H)^+$

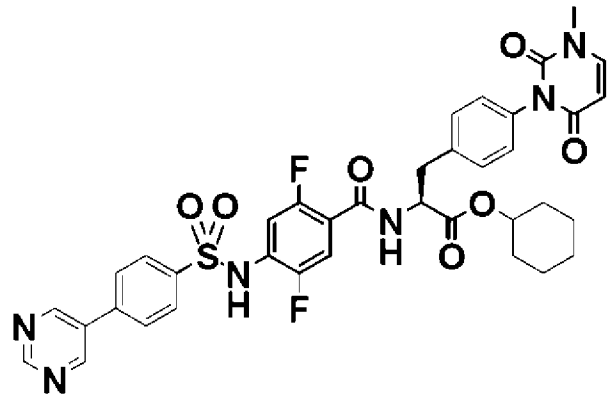
[0363] 実施例216: A-95の合成、および、B-95の合成

(工程1) N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-95) フリー体として取得



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.58 (dd, J = 7.8, 2.6 Hz, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.13-7.05 (m, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.60 (ddd, J = 9.9, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19 (dd, J = 14.5, 4.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 14.1, 9.8 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 663.45 $(M+H)^+$

[0364] (工程2) シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(4-ピリミジン-5-イルフェニル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-4-(3-メチル-2,6-ジオキソ-3,6-ジヒドロピリミジン-1(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-95)

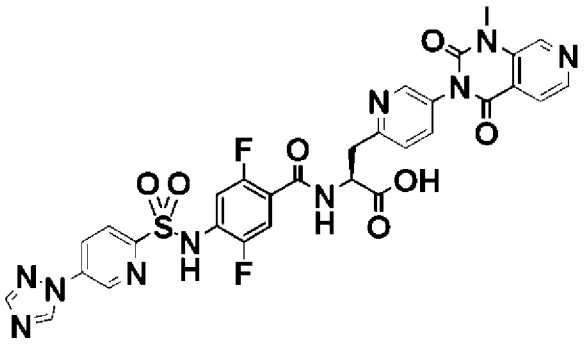


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35-7.22 (m, 4H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.19-3.01 (m, 2H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 6H).; MS

(ESI) m/z 745.62 $(M+H)^+$

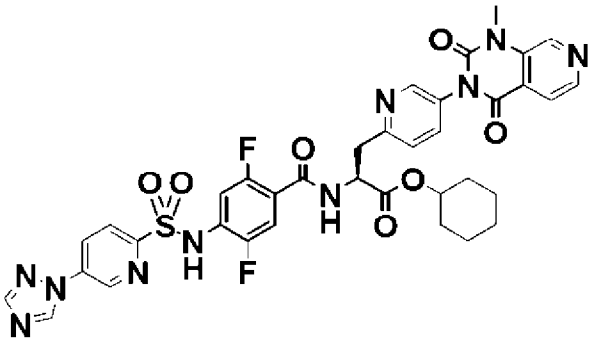
[0365] 実施例217: A-96の合成、および、B-96の合成

（工程1）N-[2,5-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-96）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.32-9.27 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 10.8, 6.3 Hz, 2H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 705.54 $(M+H)^+$

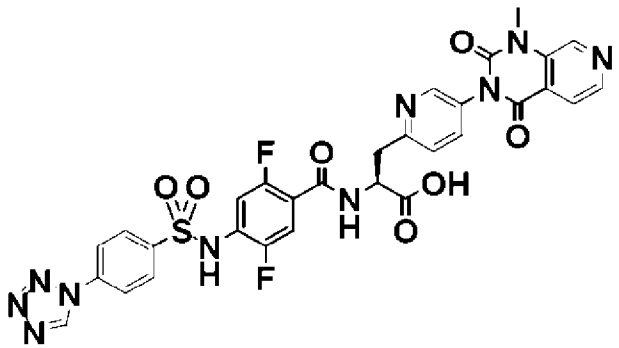
[0366] （工程2）シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-96）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 787.60 $(M+H)^+$

[0367] 実施例218: A-97の合成、および、B-97の合成

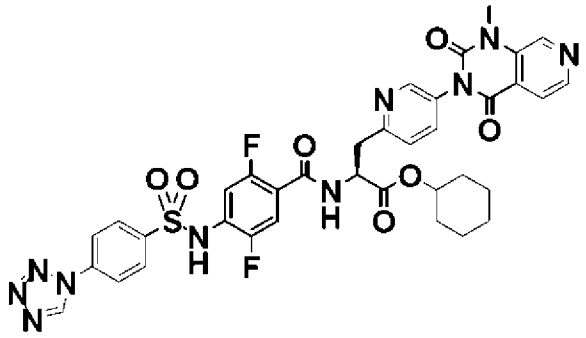
（工程1）N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-97）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz,

1H), 8.38 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.3 5 (m, 2H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3 .25 (m, 2H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 705. 46 $(M+H)^+$

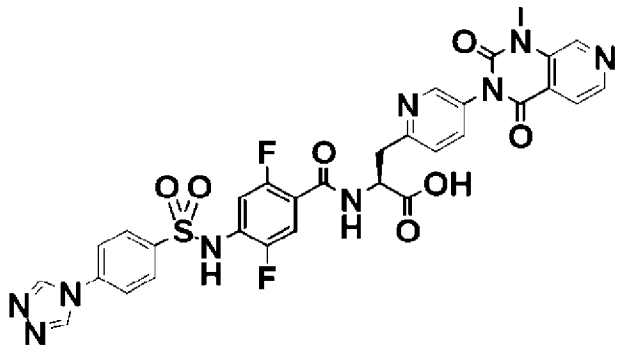
(工程2) シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-97)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.04 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (dd , J = 2.5, 0.7 Hz, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 8.13-8.06 (m, 2H), 7.90 (d d, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.1, 6. 2 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.35-3 .28 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 4H), 1.46-1.24 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 787. 59 $(M+H)^+$

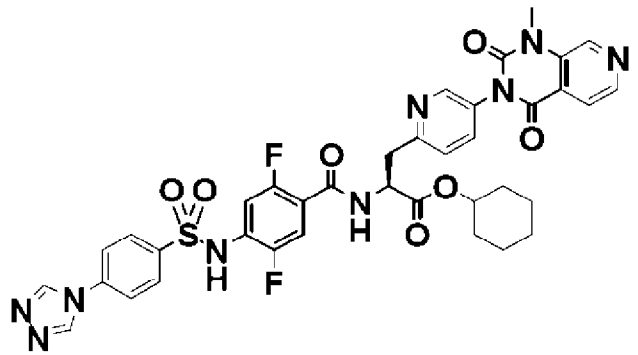
[0368] 実施例219: A-98の合成、および、B-98の合成

(工程1) N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-98)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.04-7.98 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.4, 6.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 4.93-4.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.26 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 704.58 $(M+H)^+$

[0369] (工程2) シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-98)

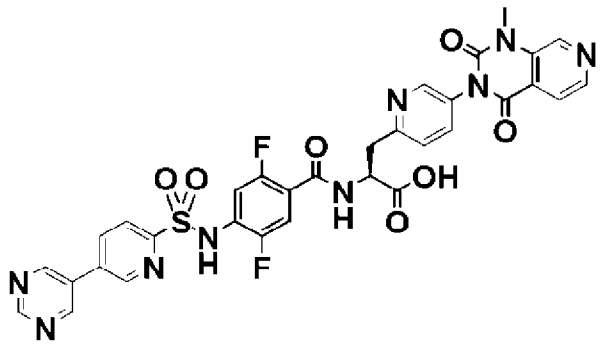


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

7.38 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.67 (dt, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 1.80-1.50 (m, 4H), 1.48-1.18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 786.35 $(M+H)^+$

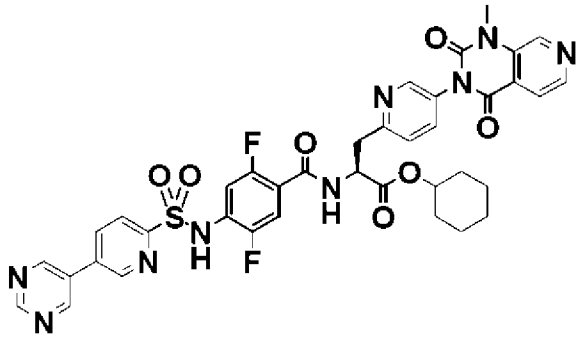
[0370] 実施例220: A-99の合成、および、B-99の合成

（工程1）N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-99）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.32-9.26 (m, 3H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.24 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716.29 $(M+H)^+$

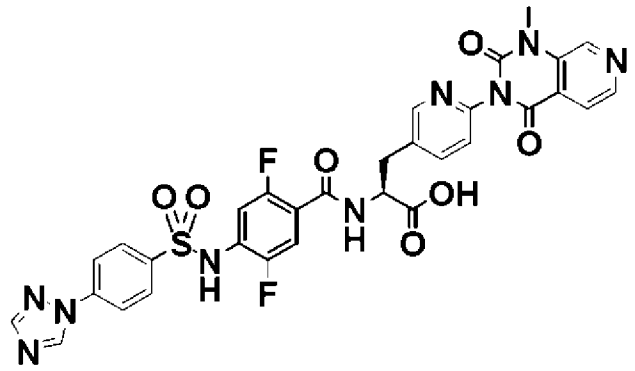
（工程2）シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-5-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-yl)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-99）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.15 (s, 1H), 9.31-9.26 (m, 3H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.25 (m, 2H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.47-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 798.59 (M+H)$^+$

[0371] 実施例221: A-100の合成、および、B-100の合成

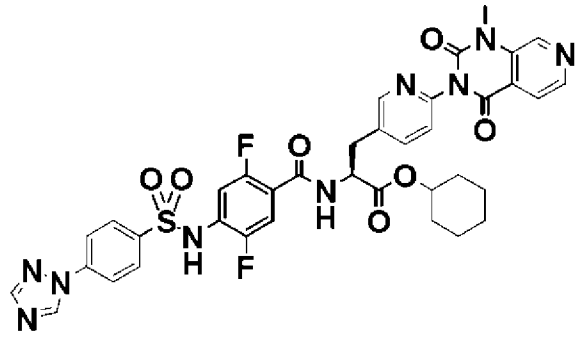
（工程1）N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニン（A-100）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.04-7.96 (m, 2H),

7.94-7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (ddd, J = 12.4, 10.6, 6.3 Hz, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.0, 10.2 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 704.30 ($M+H)^+$

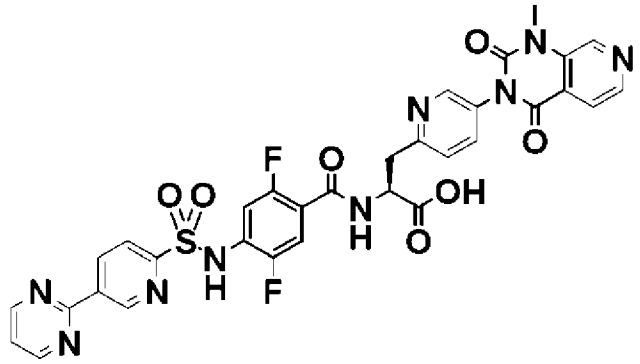
（工程2）シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート (B-100)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.96-7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 4.75-4.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 1.78-1.56 (m, 4H), 1.49-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 786.46 $(M+H)^+$

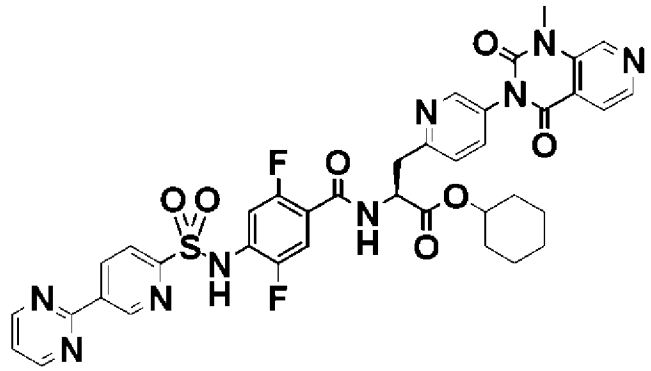
[0372] 実施例222: A-101の合成、および、B-101の合成

（工程1）N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-101)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.03-8.97 (m, 3H), 8.94 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.75 (dd, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.38-3.25 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716.54 $(M+H)^+$

(工程2) シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-101)

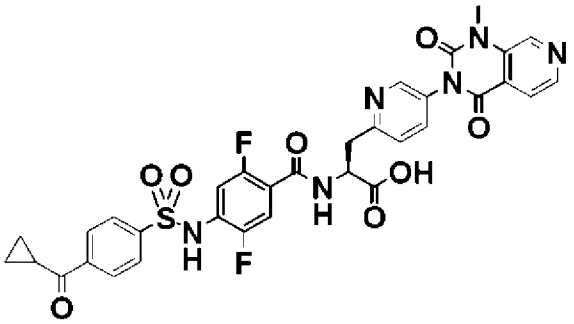


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.58 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 9.04-8.97 (m, 3H), 8.95 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 1H), 7.60

(t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.92 (dd, J = 14.1, 6.9 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40-3.28 (m, 2H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.48-1.07 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 798.63 $(M+H)^+$

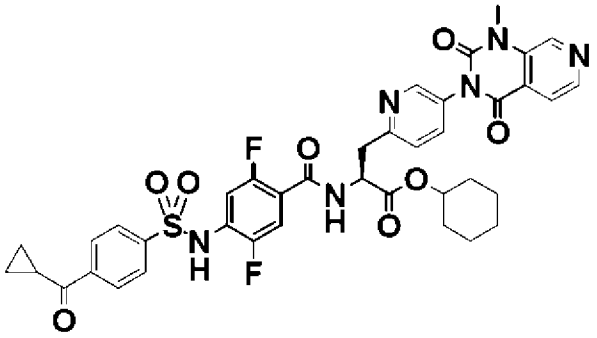
[0373] 実施例223: A-102の合成、および、B-102の合成

(工程1) N-[4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-102)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 8.00-7.93 (m, 2H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.22 (m, 2H), 2.89 (ddd, J = 12.3, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.13-1.03 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 705.36 $(M+H)^+$

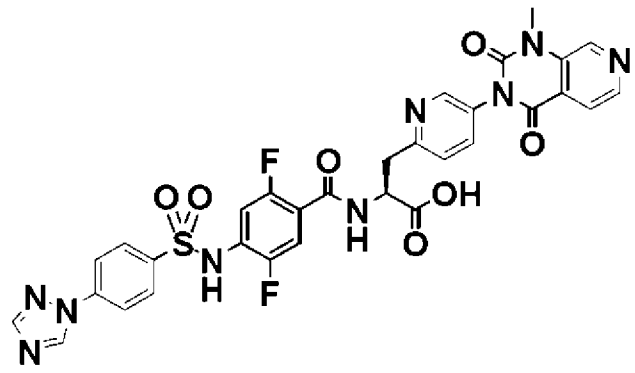
(工程2) シクロヘキシル N-[4-({[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-102)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24-8.17 (m, 2H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 1.78-1.49 (m, 4H), 1.48-1.18 (m, 6H), 1.13-1.04 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 787.63 $(M+H)^+$

[0374] 実施例224: A-103の合成、および、B-103の合成

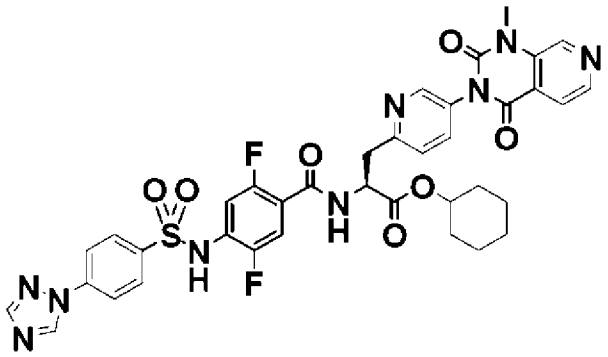
（工程1）N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-103）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 7.8, 3.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 2H),

7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.22 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 704.46 $(M+H)^+$

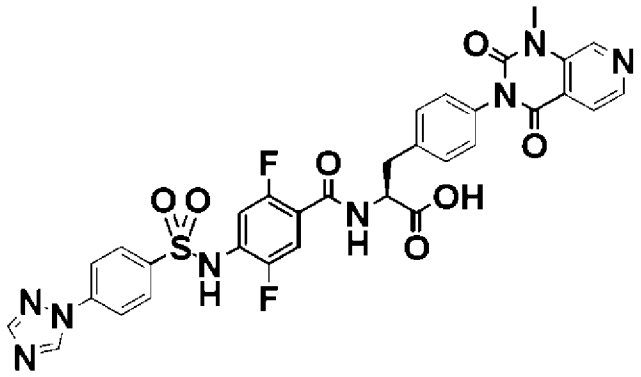
[0375] (工程2) シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-103)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.94 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.75-1.54 (m, 4H), 1.45-1.17 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 786.57 $(M+H)^+$

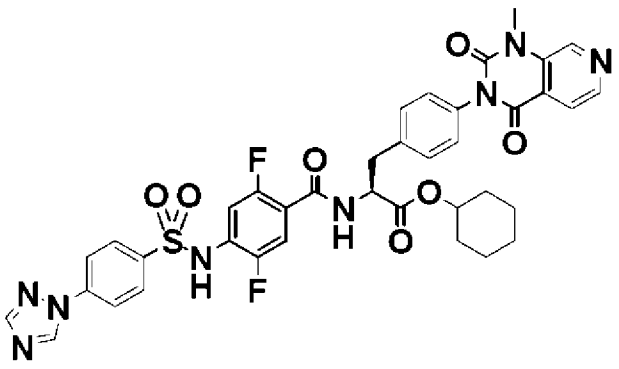
[0376] 実施例225: A-104の合成、および、B-104の合成

(工程1) N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン (A-104)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 6H), 4.62 (ddd, J = 9.9, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 13.9, 4.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 13.8, 9.9 Hz, 1H).; MS (ESI) m/z 703.48 $(M+H)^+$

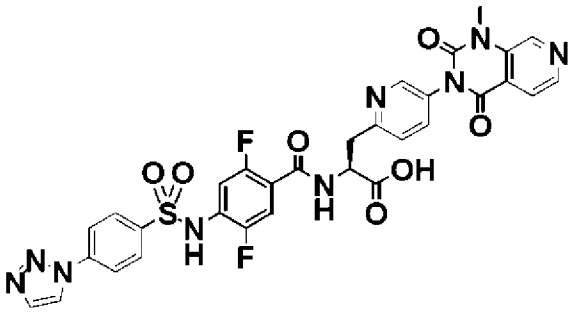
[0377] (工程2) シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート (B-104)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40-7.18 (m, 6H), 4.74-4.57 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.21-3.07 (m, 2H), 1.79-1.58 (m, 4H), 1.49-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 785.54 $(M+H)^+$

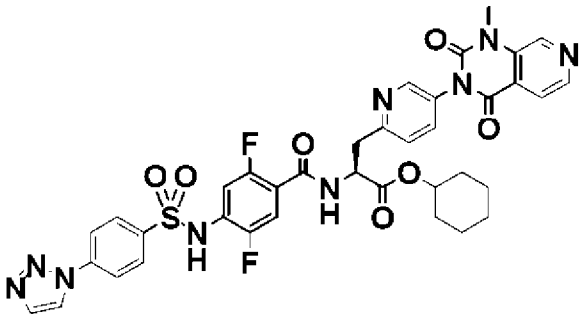
[0378] 実施例226: A-105の合成、および、B-105の合成

（工程1）N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-105）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.94 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21-8.12 (m, 2H), 8.07-7.99 (m, 3H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.22 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 704.46 $(M+H)^+$

[0379] （工程2）シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-105）

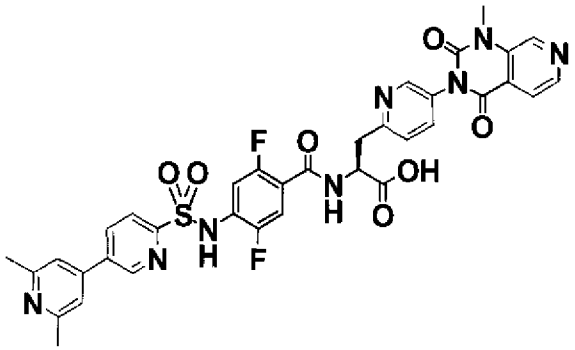


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.94 (d, J =

1.3 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 8.08-7.99 (m, 3H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 1.76-1.51 (m, 4H), 1.45-1.17 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 786.57 $(M+H)^+$

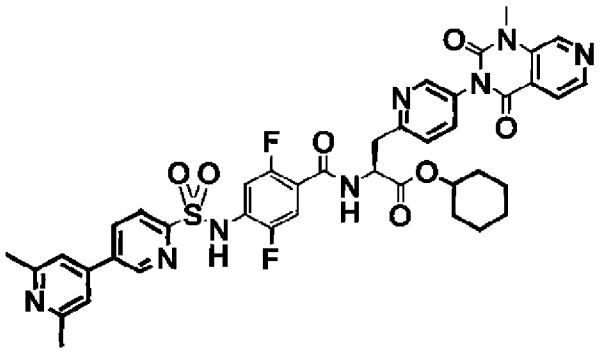
[0380] 実施例227: A-106の合成、および、B-106の合成

(工程1) N-(4-{[(2',6'-ジメチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-106)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.14 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 8.63-8.54 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.36 (m, 3H), 4.95-4.85 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42-3.24 (m, 2H), 2.66 (s, 6H).; MS (ESI) m/z 743.28 $(M+H)^+$

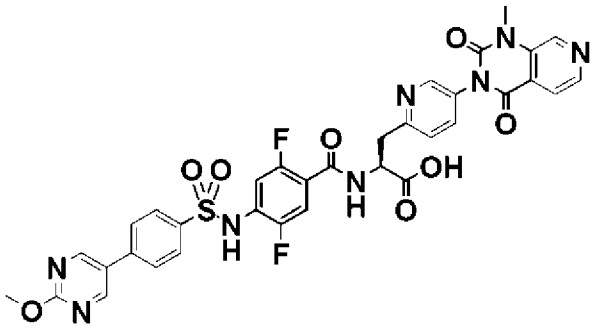
(工程2) シクロヘキシル N-(4-{[(2',6'-ジメチル-3,4'-ビピリジン-6-イル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-106)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 7.5, 3.5 Hz, 1H), 8.63-8.54 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 2H), 2.66 (s, 6H), 1.76-1.54 (m, 4H), 1.49-1.13 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 825.36 $(M+H)^+$

[0381] 実施例228: A-107の合成

（工程1）N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-107)

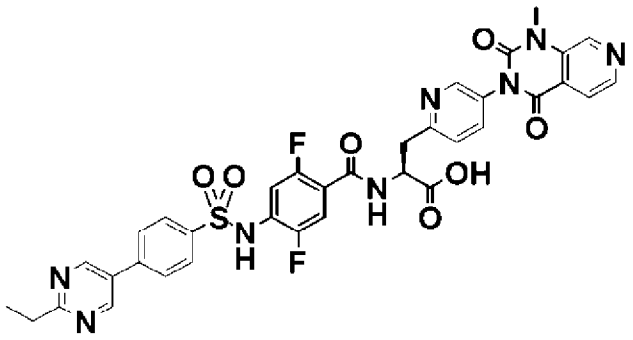


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.03-8.97 (m, 3H), 8.73 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01-7.87 (m, 5H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.4,

6.2 Hz, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.61 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 745 $(M+H)^+$

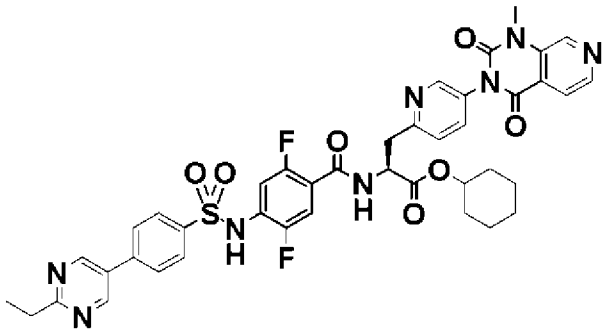
[0382] 実施例229: A-108の合成、および、B-108の合成

（工程1）N-[4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-108）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.9, 1.4 Hz, 1H), 8.46 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.94 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 743.46 $(M+H)^+$

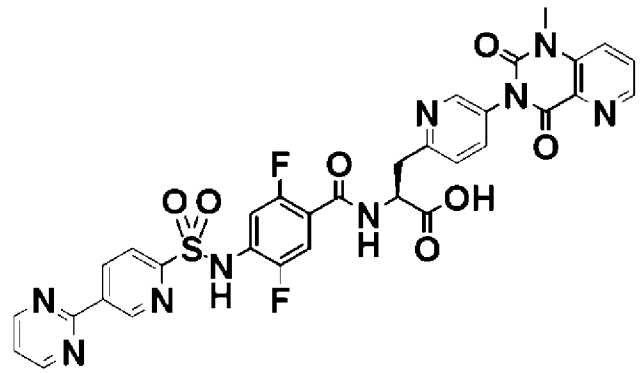
[0383] （工程2）シクロヘキシル N-[4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-108）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.99 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz, 1H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.32 (dq, J = 14.5, 6.7 Hz, 2H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.45-1.22 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 825.59 $(M+H)^+$

[0384] 実施例230: A-109の合成、および、B-109の合成

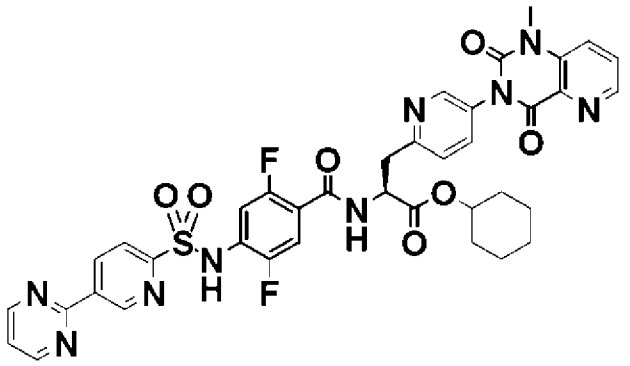
（工程1）N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-109）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.05-8.97 (m, 2H), 8.94 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.76 (dd, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H

), 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd , J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.34-3.23 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 716.18 $(M+H)^+$

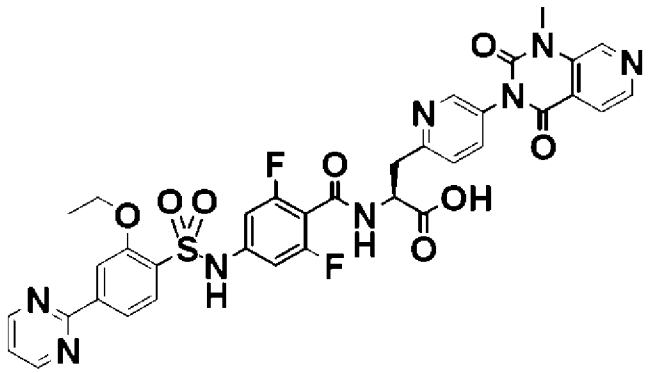
[0385] （工程2）シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(5-ピリミジン-2-イルピリジン-2-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,2-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-109)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11 (s, 1H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.94 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 7.5, 3.3 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 7 .83 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.97 -4.87 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.77-1.52 (m, 4H), 1. 48-1.19 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 798.34 $(M+H)^+$

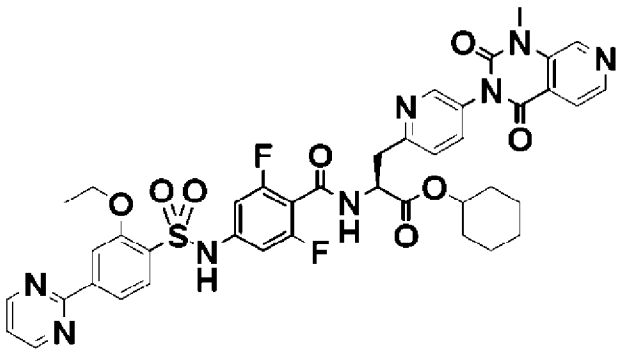
[0386] 実施例231: A-110の合成、および、B-110の合成

（工程1）N-(4-{[(2-エトキシ-4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-110)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.82 (s, 1H), 9.02-8.92 (m, 4H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46-8.41 (m, 1H), 8.14-8.04 (m, 3H), 7.90 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.82 (ddd, J = 9.4, 7.8, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.30 (dd, J = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.5, 9.4 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 759.25 $(M+H)^+$

[0387] (工程2) シクロヘキシル N-(4-{[(2-エトキシ-4-ピリミジン-2-イルフェニル)スルホニル]アミノ}-2,6-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-110)

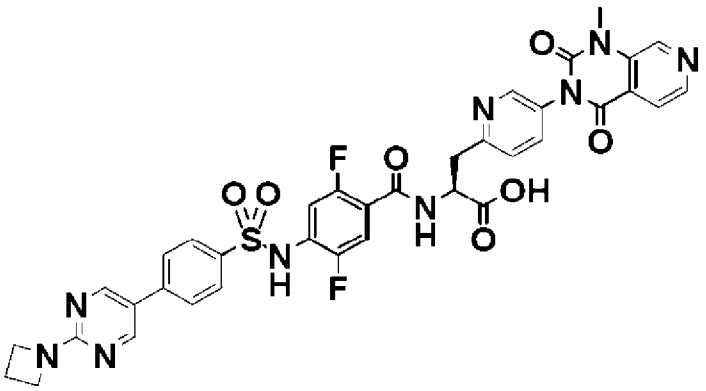


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 9.02-8.94 (m, 3H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H),

6.77 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 4.89-4.79 (m, 1H), 4.71-4.62 (m, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.32-3.22 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.48-1.15 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 841.49 $(M+H)^+$

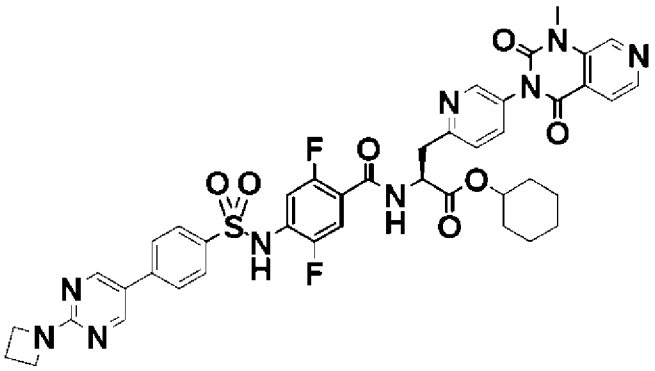
[0388] 実施例232: A-111の合成、および、B-111の合成

（工程1）N-[4-({[4-(2-アゼチジン-1-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-111）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.77-8.68 (m, 3H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93-7.83 (m, 5H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.38-2.29 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 770.18 $(M+H)^+$

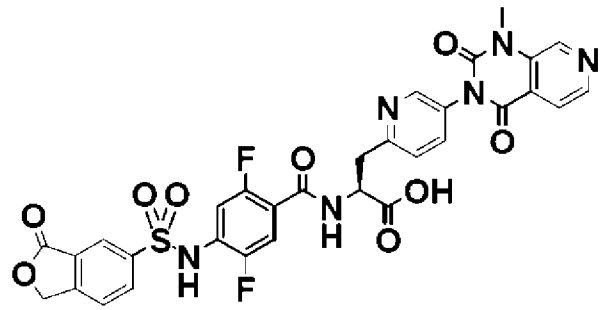
[0389] （工程2）シクロヘキシル N-[4-({[4-(2-アゼチジン-1-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート（B-111）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.5, 3.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 4H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.3, 6.2 Hz, 1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.14-4.05 (m, 4H), 3.61 (s, 3H), 3.37-3.27 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.73-1.53 (m, 4H), 1.46-1.18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 852.34 $(M+H)^+$

[0390] 実施例233: A-112の合成、および、B-112の合成

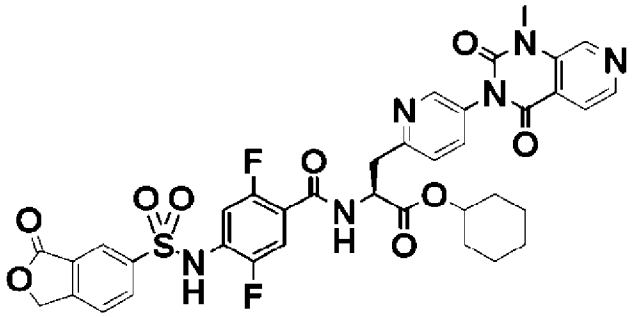
（工程1）N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-112)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.94-7.8

6 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.2, 6.3 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.41-3.22 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 693.17 $(M+H)^+$

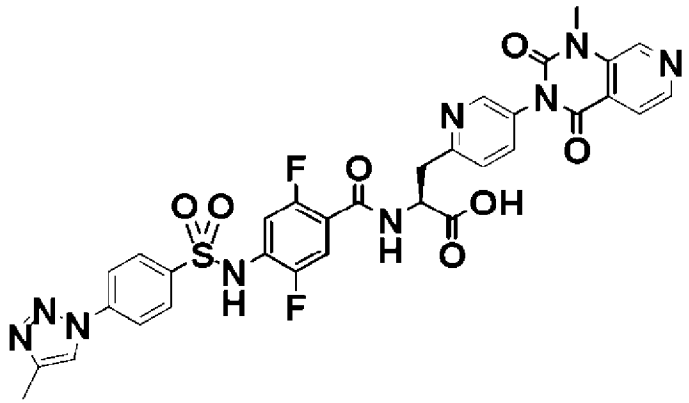
[0391] (工程2) シクロヘキシル N-(2,5-ジフルオロ-4-{[(3-オキソ-1,3-ジヒドロ-2-ベンゾフラン-5-イル)スルホニル]アミノ}ベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-112)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.5, 3.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.2 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 1.76-1.53 (m, 4H), 1.47-1.14 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 775.37 $(M+H)^+$

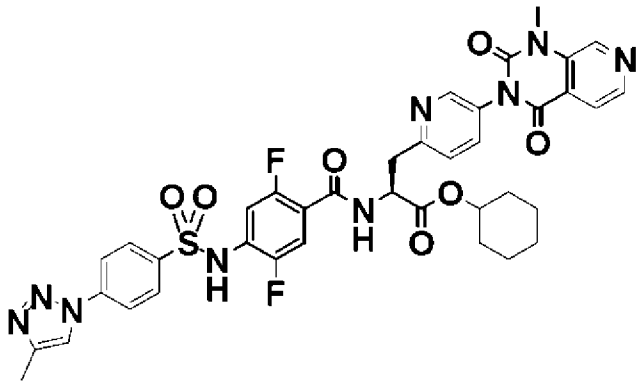
[0392] 実施例234: A-113の合成、および、B-113の合成

(工程1) N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-113)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 8.05-7.97 (m, 2H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 718.30 $(M+H)^+$

[0393] (工程2) シクロヘキシル N-[2,5-ジフルオロ-4-({[4-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)ベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-113)

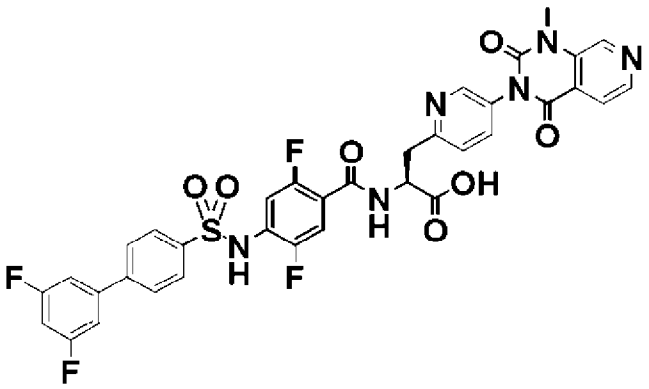


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.85 (dd, J = 7.7, 3.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.

90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.2, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.97-4.87 (m, 1H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39-3.24 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.76-1.52 (m, 4H), 1.47-1.18 (m, 6H).; MS (ESI) m/z 800.27 $(M+H)^+$

[0394] 実施例235: A-114の合成

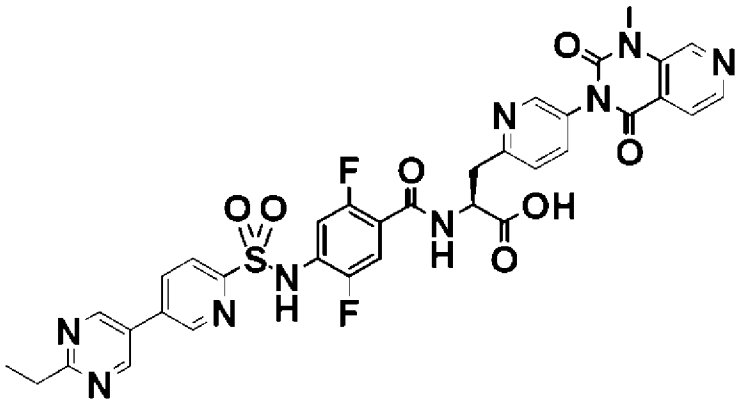
（工程1）N-(4-{[(3',5'-ジフルオロビフェニル-4-イル)スルホニル]アミノ}-2,5-ジフルオロベンゾイル)-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-114)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.75 (dd, J = 7.9, 3.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.77 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 7.66-7.45 (m, 3H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 2H), 4.94-4.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.43-3.23 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 749.42 $(M+H)^+$

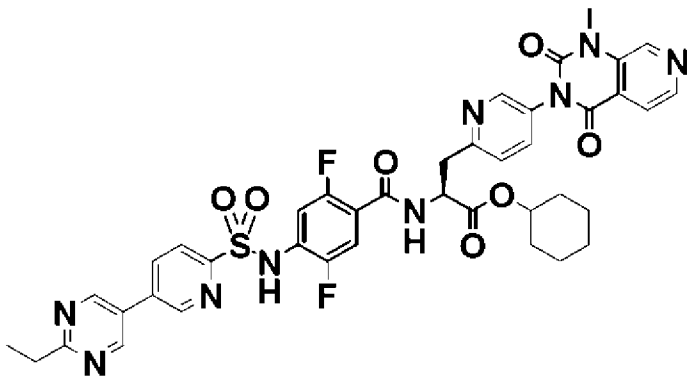
[0395] 実施例236: A-115の合成、および、B-115の合成

（工程1）N-[4-({[5-(2-エチルピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン (A-115)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.22-9.14 (m, 3H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 4.95-4.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.96 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 744.38 $(M+H)^+$

(工程2) シクロヘキシル N-[4-({[5-(2-エチルピリミジン-5-イル)ピリジン-2-イル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-115)

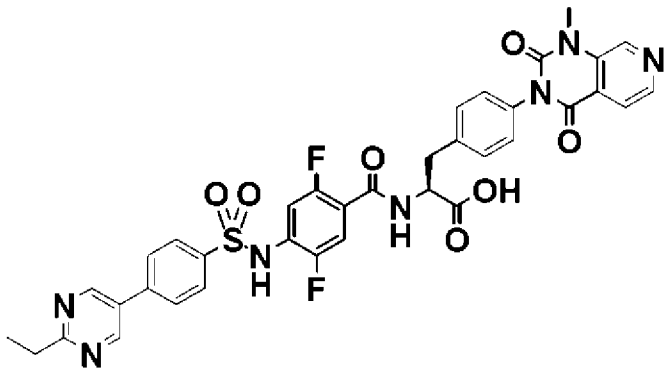


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.12 (s, 1H), 9.22-9.14 (m, 3H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.

2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 4.95-4.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.23 (m, 2H), 2.96 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 826.31 $(M+H)^+$

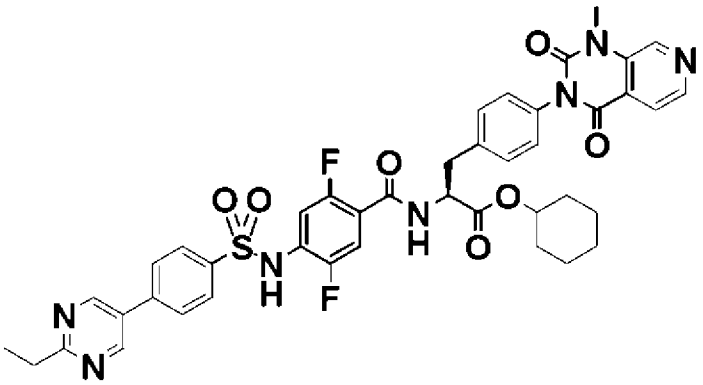
[0396] 実施例237: A-116の合成、および、B-116の合成

（工程1）N-[4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニン（A-116）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40-7.17 (m, 6H), 4.62 (ddd, J = 9.8, 7.8, 4.6 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.22 (dd, J = 13.9, 4.4 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.95 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 742.21 $(M+H)^+$

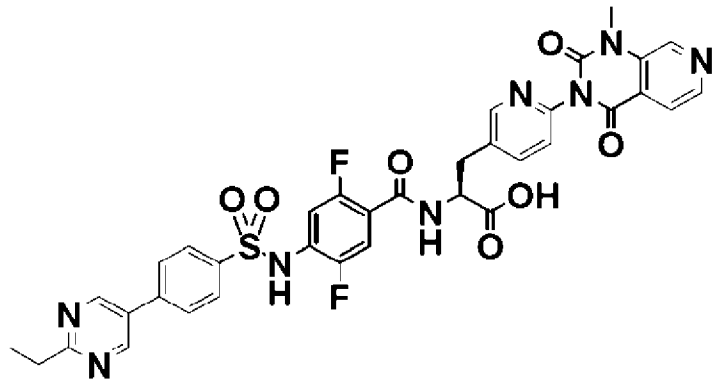
[0397] （工程2）シクロヘキシル N-[4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)-L-フェニルアラニネート（B-116）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.34-7.24 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.74-4.57 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.22-3.04 (m, 2H), 2.95 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79-1.56 (m, 4H), 1.48-1.19 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 824.59 $(M+H)^+$

[0398] 実施例238: A-117の合成、および、B-117の合成

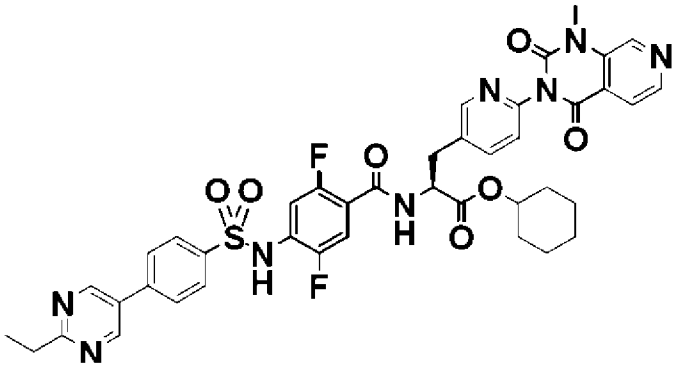
（工程1）N-[4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニン（A-117）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.0, 2.3 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.92-7.85 (m,

2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.22 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.2, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS (ESI) m/z 743.20 $(M+H)^+$

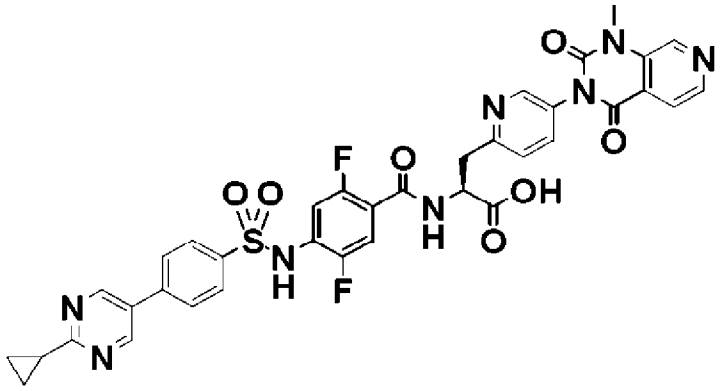
（工程2）シクロヘキシル N-[4-({[4-(2-エチルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-3-イル]-L-アラニネート（B-117）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 4.75-4.66 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85-1.54 (m, 4H), 1.48-1.21 (m, 9H).; MS (ESI) m/z 825.32 $(M+H)^+$

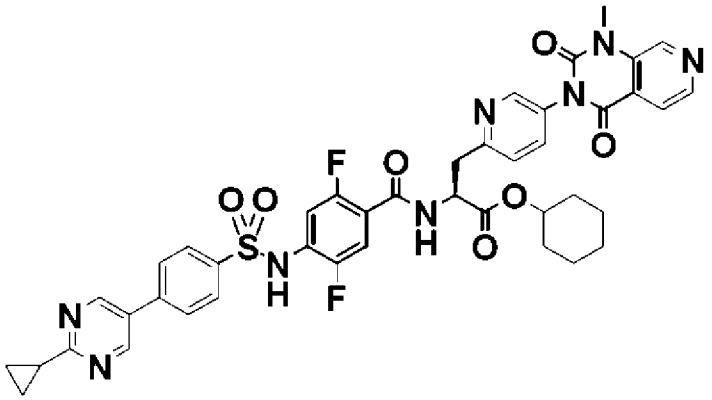
[0399] 実施例239: A-118の合成、および、B-118の合成

（工程1）N-[4-({[4-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニン（A-118）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 9.03-8.97 (m, 3H), 8.73 (dd, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.49-8.43 (m, 1H), 8.02-7.87 (m, 5H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.4, 6.3 Hz, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.41-3.22 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.15-1.00 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 755.62 $(M+H)^+$

[0400] (工程2) シクロヘキシル N-[4-({[4-(2-シクロプロピルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニル}アミノ)-2,5-ジフルオロベンゾイル]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-1,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-イル)ピリジン-2-イル]-L-アラニネート (B-118)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.03-8.97 (m, 3H), 8.85 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 5H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 11.3, 6.3 Hz,

1H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.38-3.23 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 4H), 1.47-1.18 (m, 6H), 1.15-1.00 (m, 4H).; MS (ESI) m/z 837.55 $(M+H)^+$

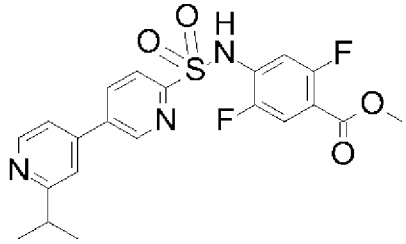
[0401] 実施例240: M-104の合成

（工程1）4-ブロモ-2-イソプロピルピリジン

4ーブロモピリジン（8.40 g, 43.4 mmol）をTHF（200 ml）に溶解し、-78℃に冷却した。そこへ、3Mイソプロピルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル溶液（2.2 eq）を、一度に加えた。続けて、速やかにクロロギ酸フェニル（5.61 ml, 43.4 mmol）を滴下した。10分間、-78℃で撹拌した後に、室温で撹拌し、20%塩化アンモニウム水溶液（120 ml）でクエンチした。エーテル（150 ml）を加え、有機層を水（150 ml）、10%塩酸、飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、脱水トルエン（200 ml）を加えた。この溶液に、o-クロラニル（11.8 mg, 47.9 mmol)を含む氷酢酸溶液（120 ml）を室温で加えた。室温で24時間撹拌し、10%水酸化ナトリウム水溶液で、塩基性にした。混合物を15分撹拌した後、セライト濾過した。有機層を水で洗浄した後、10%塩酸で3回抽出した。集めた酸性溶液を冷却し、20%水酸化ナトリウム水溶液で塩基性にし、ジクロロメタン（100 ml）で3回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1 から 2:1）で精製し、表題化合物（1.8 g, 21%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

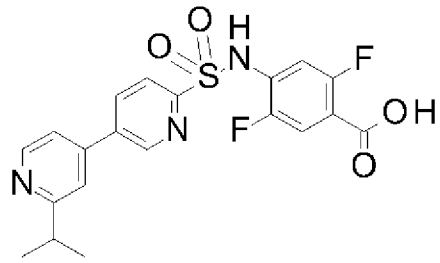
[0402] （工程2）メチル 2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2イソプロピル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



実施例198（工程1)で得られた化合物（2.1 g, 5.6 mmol）と上記工程1で得られた化合物（1.34 g, 6.70 mmol）、炭酸ナトリウム（2.40 g, 22.0 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（170 mg, 0.230 mmol）を DMF（50 ml）、水（5.0 ml）に溶解し、窒素で3回脱気した後、90℃で終夜撹拌した。反応液を水で希釈した後に、数回酢酸エチルで抽出した。有機層を混合し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル: 酢酸エチル = 1:2 to 1:10）で精製し、表題化合物（1.74 g, 69%）を得た。

MS (ESI) m/z 448 $(M+H)^+$

（工程3）2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2イソプロピル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]安息香酸（M-104）

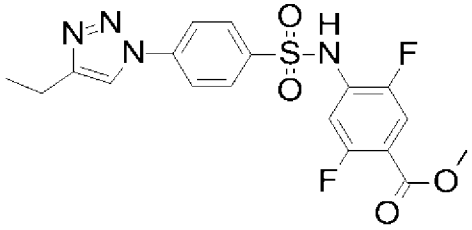


工程2で得られた化合物（1.7 g, 3.8 mmol）をメタノール（10 ml)に溶解し、水酸化リチウム（2N, 10 ml）を加えた。室温で30分撹拌し、TLCで反応終了を確認した後、4N 塩酸を加えて、pHを4-5に調整した。析出する白色固体を濾過、乾燥し、表題化合物（1.4 g, 85 %）を白色固体として得た。

^1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 3.18-3.11 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 434 $(M+H)^+$

[0403] 実施例241: M-105の合成

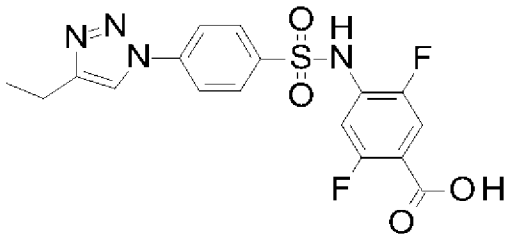
（工程1）メチル 4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾエート



L-プロリン（1.6 g, 20 mol %, 14 mmol）、$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（1.7 g, 10 mol %, 6.8 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（2.7 g, 20 mol %, 14 mmol）、アジ化ナトリウム（6.50 g, 100 mmol）、炭酸カリウム（11.4 g, 82.6 mmol）、2-ペンチン酸メチル（6.76 g, 69 mmol）、実施例197（工程1）で得られた化合物（31.2 g, 69 mmol）、DMSO（225 ml）、水（25 ml）を1Lバイアルに順次加えた。 65℃で、終夜緩やかに撹拌し、濃アンモニア水（500 ml）、水（1.0 L）、酢酸エチル（400 ml）の混合物を加えた。酢酸エチル（600 ml×10）で水相を抽出し、有機層を飽和食塩水（3.0 L）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧下で溶媒を留去し、表題化合物（14.2 g, 49%）を得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.37 (s, 1H), 8.13-8.06 (m, 2H), 8.10-7.96 (m, 2H), 7.45- 7.04 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.04-1.02 (m, 3H).

（工程2）4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ 安息香酸（M-105）



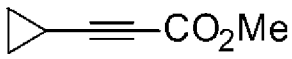
工程1で得られた化合物（14.1 g, 33.4 mmol）をメタノール（60 ml）に溶

解し，水酸化リチウム（2N, 30 ml）を加え、室温で、30分撹拌した後，反応完結を確認した後、4N 塩酸を加えpHを 4-5に調整した。析出した白色固体を濾過し、得られた固体を乾燥して表題化合物を白色固体として得た。

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

[0404] 実施例242: M-106の合成

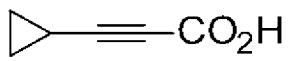
（工程1）3－シクロプロピルプロピン酸メチル



n-ブチルリチウムのヘキサン溶液（2.5 mol/L, 30.3 ml, 75.7 mmol）をエチニルシクロプロパン（5.00 g, 75.7 mmol）のTHF溶液（50 ml）に、-78℃でゆっくり加えた。1時間後、クロロギ酸メチル（17.7 g, 189 mmol）を、-78℃で加えた。混合物を室温に緩やかに昇温し、塩化アンモニウム水溶液に投入した。ジクロロメタン（50 ml×3）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル:酢酸エチル= 30:1 to 10:1）で精製し、表題化合物（6.1 g, 65%）を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 3.74 (s, 3H), 1.41-1.35 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 4H).

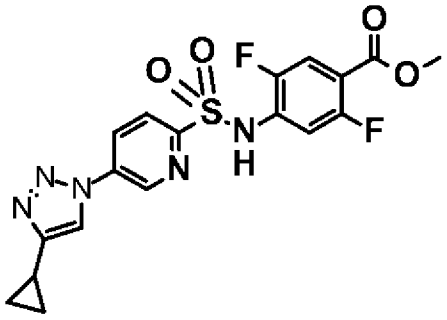
（工程2）3－シクロプロピルプロピン酸



工程1で得られた化合物（6.10 g, 49.2 mmol）をメタノール（90 ml）に溶解し、 水酸化リチウム（2N, 30 ml）を加えた。室温で30分撹拌し、反応完結をTLCで確認した後、4N 塩酸を加えpH を 4-5に調整した。析出する白色固体を濾過し、乾燥することで白色固体として表題化合物（4.87 g, 90%）を得た。

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1.42-1.37 (m, 1H), 0.99-0.95 (m, 4H).

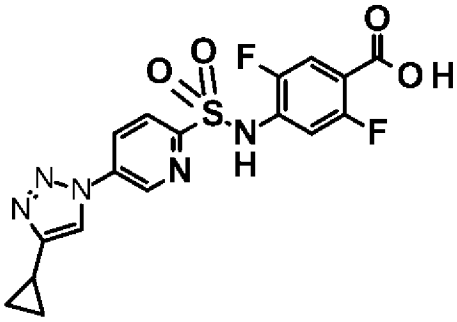
[0405] （工程3）メチル4-[[5-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロベンゾエート



L-プロリン（101 mg, 20 mol%, 0.88 mmol）、$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（110 mg, 10 mol%, 0.44 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（174 mg, 20 mol%, 0.88 mmol）、アジ化ナトリウム（429 mg, 1.5 eq, 6.6 mmol）、炭酸カリウム（729 mg, 1.20 eq, 5.28 mmol）、実施例193（工程1）で得られたメチル 2,5-ジフルオロ-4-[(5-ヨード-2-ピリジル)スルホニルアミノ]ベンゾエート（2.0 g, 4.4 mmol）、工程2で得られた 3-シクロプロピルプロピン酸（484 mg, 4.40 mmol)、DMSO（25 ml）、水（3.0 ml）を、100 ml バイアルに順次加えた。混合物を終夜65℃で、緩やかに撹拌した後、濃アンモニア水（50 ml）、水（100 ml）、酢酸エチル（50 ml）の混合物を加えた。水層を酢酸エチル（60 ml ×10）で抽出し、有機層を飽和食塩水（300 ml）で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧下濃縮し、分取HPLCを用いて精製し、表題化合物（590 mg, 31%）を得た。

H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56-8.54 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.93-0.90 (m, 2H).

（工程4）4-[[5-(4-シクロプロピルトリゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ-2,5-ジフルオロ安息香酸（M-106）

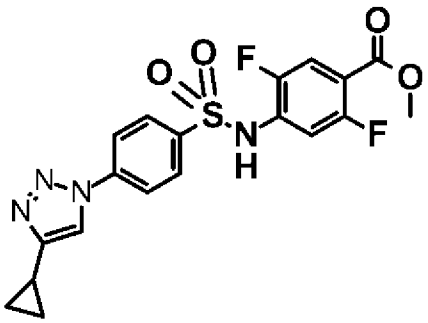


工程2で得られた化合物（590 mg, 1.35 mmol）をメタノール（15 ml）に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液（4N, 3.0 ml）を加えた。室温で、終夜撹拌した後、濃縮し、2N塩酸を加え、pHを4-5に調整した。析出する白色固体を濾過することで、表題化合物（519 mg, 91%）を得た。

H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.21 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66-7.59 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 1H), 1.09-1.05 (m, 2H), 0.92-0.90 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 422 $(M+H)^+$

[0406] 実施例243: M-107の合成

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

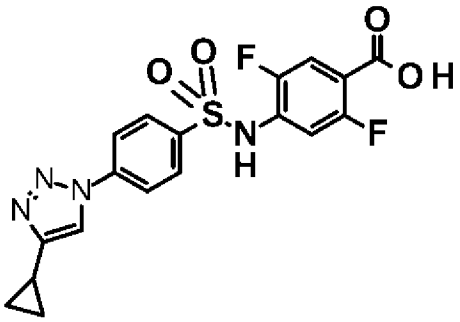


L-プロリン（160 mg, 20 mol%, 1.4 mmol）、$CuSO_4 \cdot 5H_2O$（170 mg, 10 mol%, 0.68 mmol）、アスコルビン酸ナトリウム（270 mg, 20 mol%, 1.4 mmol）、アジ化ナトリウム（650 mg, 1.5 eq, 10 mmol)、炭酸カリウム（1.14 g, 1.20 eq, 8.26 mmol)、実施例242（工程2）で得られた3-シクロプロピルプロピン酸（759 mg, 6.90 mmol）、実施例197（工程1）で得られた化合物メチル

2,5-ジフルオロ-4-[(4-ヨードフェニル)スルホニルアミノ]ベンゾエート (3.12 g, 6.90 mmol)、DMSO (25 ml)、水 (3.0 ml)を、250 mlのバイアルに順次加えた。65℃で、終夜緩やかに撹拌した後、濃アンモニア水 (50 ml) 、水 (100 ml) 、酢酸エチル (50 ml) を加えた。水層を酢酸エチル (60 ml×10) で抽出した後、有機層を飽和食塩水 (300 ml) で洗浄、 硫酸ナトリムで乾燥、濾過し、減圧下濃縮し、表題化合物 (2.12 g, 71%) を得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.33 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H).

(工程2) 4-[[4-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-安息香酸 (M-107)

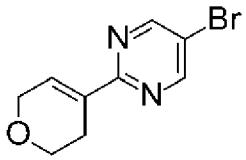


工程1で得られた化合物 (851 mg, 1.96 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し, 水酸化リチウム (2N, 3.0 ml)を加えた。室温で30分撹拌し、反応完結をTLCで確認した後、4N 塩酸を加えて、pHを4-5に調整した。析出した白色固体を濾過し、乾燥することで表題化合物 (750 mg, 91%) を白色固体として得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 8.38 (s, 1H), 8.10-8.05 (m, 4H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.91-0.87 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 421 $(M+H)^+$

[0407] 実施例244: M-108の合成

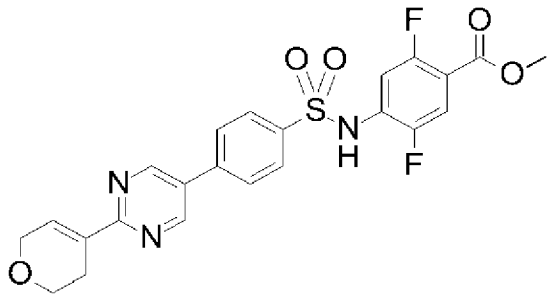
(工程1) 5-ブロモ-2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン



5-ブロモ-2-ヨードピリミジン（5.87 g, 20.7 mmol）、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン（4.35 g, 20.7 mmol）、炭酸カリウム（5.70 g, 41.4 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（805 mg, 1.10 mmol）をDMF（50 ml）、水（10 ml）に懸濁させ、窒素雰囲気下、100℃で4時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル:酢酸エチル= 5:1 to 1:1)で精製し、表題化合物（1.44 g, 29%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.72 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 4.42-3.38 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 2.68-2.66 (m, 2H).

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

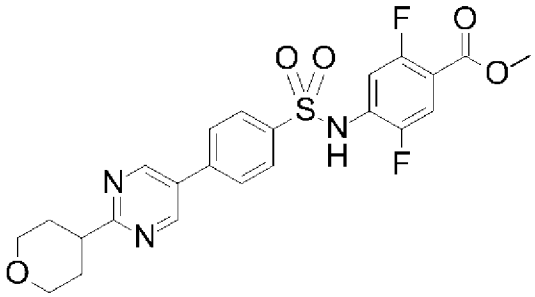


工程1で得られた化合物（1.44 g, 6.00 mmol）、実施例189（工程1）で得られた化合物（2.2 g, 6.0 mmol）、炭酸ナトリウム（1.27 g, 12.0 mmol)、$Pd(dppf)Cl_2$（220 mg, 0.3 mmol）を ジオキサン（20 ml)、水（5.0 ml）に懸濁させ、8時間100℃で撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル:酢酸エチル = 3:1 to 1:1)で精製し、表題化合物（1.2 g, 41%）を得た。

MS (ESI) m/z 488 $(M+H)^+$

[0408] （工程3）メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリ

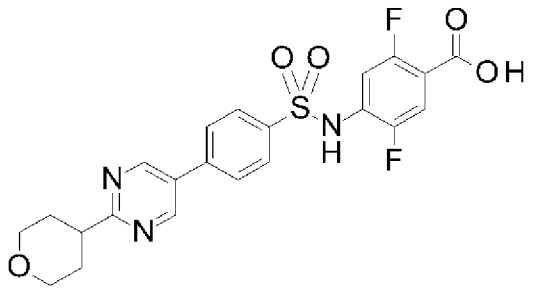
ミジン5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



工程2で得られた化合物（1.2 g, 2.46 mmol）、Pd/C（10%, 500 mg)、メタノール（10 ml）を反応容器に加え、50 psiの水素雰囲気下、50℃で、24時間撹拌した。室温に冷却した後、濾過した。溶媒を留去し、表題化合物（843 mg, 70%）を得た。

MS (ESI) m/z 490 $(M+H)^+$

（工程4）2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]安息香酸（M-108）



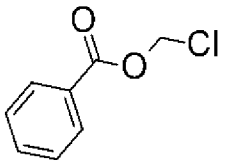
工程3で得られた化合物（600 mg, 1.22 mmol）をメタノール（10 ml）に溶解し、水酸化リチウム水溶液（2N, 3.0 ml）を加えた。室温で2時間撹拌し、TLCで反応完結を確認した後、 4N 塩酸を加え、pHを4-5に調整し、析出した白色固体を濾過、乾燥し、ジクロロメタン：メタノール=10：1で洗浄して、表題化合物（512 mg, 88%）を白色固体として得た。

1H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.07 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 4H).;

MS (ESI) m/z 476 $(M+H)^+$

[0409] 実施例245: M-109の合成

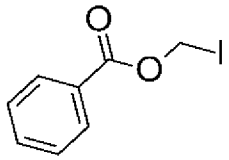
（工程1）クロロメチルベンゾエート



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

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.09-8.07 (m, 2H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 5.96 (s, 2H).

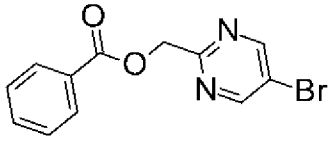
（工程2）ヨードメチルベンゾエート



工程１で得られたクロロメチルベンゾエート（10.0 g, 58.8 mmol）、ヨウ化ナトリウム（17.6 g, 117 mmol）をアセトニトリル（70.0 ml）中、室温で24時間撹拌した。アセトニトリルを減圧下留去し、ジエチルエーテルを加えた。析出した固体を濾過、ジエチルエーテルで十分洗浄し、減圧下で乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル:酢酸エチル= 30:1 to 10:1)で精製することで、表題化合物（14.5 g, 94%）を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.06-8.04 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 6.17 (s, 2H).

[0410] （工程3）(5-ブロモピリミジン-2-イル)メチルベンゾエート

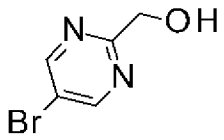


亜鉛（21.6 g, 332 mmol）を210℃で10分間加熱した後、70℃に冷却、再び210℃に加熱し、10分間撹拌し、室温に冷却した。DMF（100 ml）、ジブロモメタン（7.72 g, 41.2 mmol）の DMF 溶液（20 ml）を加え、90℃で30分撹拌した。室温に冷却した後、クロロトリメチルシラン（900 mg, 8.30 mmol）を加え、室温で10分間撹拌した。そこへ工程2で得られた化合物（14.5 g, 55.3 mmol）のDMF 溶液（60 ml）を滴下し、35℃で、1.5時間撹拌した。5-ブロモ－2－ヨードピリミジン（7.9 g, 28 mmol)と$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（3.0 g, 4.1 mmol)をDMF（80 ml）に懸濁させ、上記で得られた亜鉛試薬 をシリンジで加えた。混合物を窒素雰囲気下、80℃で2時間撹拌した後、室温に冷却し、濾過した。

濾液に水（600 ml）を加え、酢酸エチル（200 ml×3）で抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル= 6:1 to 2:1）で精製し、表題化合物(7.38 g, 90%)を得た。

^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.79 (s, 2H), 8.15-8.13 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 5.63 (s, 2H).

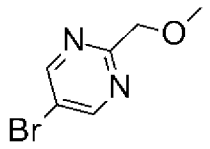
（工程4） （5－ブロモピリミジン－2－イル）メタノール



1N ナトリウムメトキシドのメタノール溶液（50 ml, 0.50 mmol）を、工程3で得られた化合物（7.30 g, 25.0 mmol）のメタノール溶液（15 ml）に加え、室温で撹拌した。脱保護が完了したら溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール= 30:1 to 15:1）で精製し、表題化合物（3.58 g, 76%）を得た。

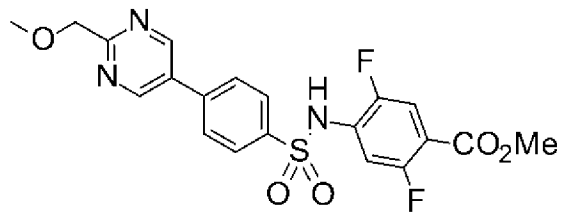
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.80 (s, 2H), 4.82 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 1H).

[0411] （工程5） 5-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピリミジン



工程4で得られた化合物（3.72 g, 19.8 mmol）のTHF 溶液（10 ml）に水素化ナトリウム(60%, 1.19 g, 29.7 mmol)を0℃で加え、続けて、ヨウ化メチル（4.20 g, 29.7 mmol)を加えて、室温で1時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（2.4 g, 60%）を得た。

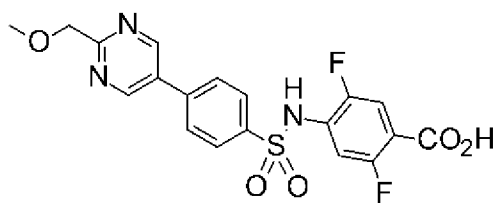
（工程6）メチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート



工程5で得られた化合物（2.30 g, 11.3 mmol）、実施例189（工程2）で得られた[4-[(2,5-ジフルオロ-4-メトキシカルボニル-フェニル)スルファモイル]フェニル]ボロン酸（4.20 g, 11.3 mmol）、炭酸ナトリウム（2.40 g, 22.6 mmol）、$Pd(dppf)Cl_2$（415 mg, 0.57 mmol）をジオキサン（50 ml）と水（10 ml）に懸濁させ、100℃で8時間撹拌した。減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル:酢酸エチル= 2:1 to 1:4）で精製し、表題化合物（2.95 g, 58%）を得た。

MS (ESI) m/z 450 $(M+H)^+$

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



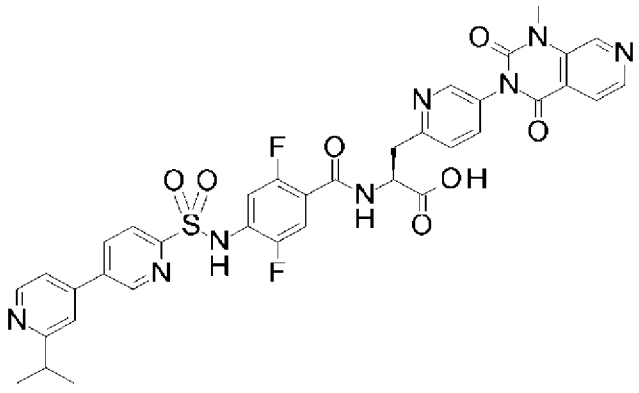
工程5で得られたメチル2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾエート（700 mg, 1.56 mmol）を、メタノール（10 ml）に溶解し、水酸化リチウム水溶液（2N、3.0 ml）を加えた。室温で2時間撹拌し、反応完結をTLCで確認した後、4N 塩酸を加えて、pHを4-5に調整した。析出した白色固体を濾過、乾燥し、ジクロロメタン：メタノール＝10：1で洗浄し、表題化合物（617 mg, 91%）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (CD_3OD, 400 MHz): δ 9.06 (s, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.47 (s, 3H).; MS (ESI) m/z 436 $(M+H)^+$

以下の化合物群は、M-1～M-109のそれぞれ対応する中間体に対して、実施例39（工程1）及び（工程2）と同様の方法を用いることで合成した。なお、以下の実施例246～257においては、いずれの化合物も特記するほかはTFA塩として取得した。

[0412] 実施例246: A-119、および、B-119の合成

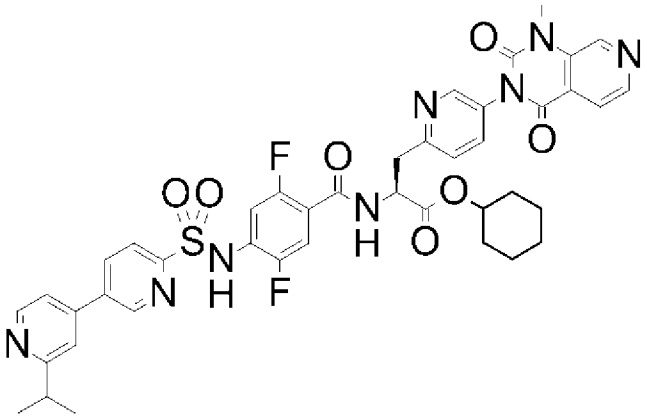
（工程1）(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2-イソプロピル-4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸（A-119）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.16 (s, 1H), 9.28 - 9.22 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 2H), 8.60 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H)

, 8.03 (s, 1H), 7.97 - 7.91 (m, 1H), 7.90 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 4.95 - 4.85 (m, 1H), 3 .61 (s, 3H), 3.43 - 3.26 (m, 2H), 3.26 - 3.15 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6 .9 Hz, 6H).; MS (ESI) m/z 757.28 $(M+H)^+$

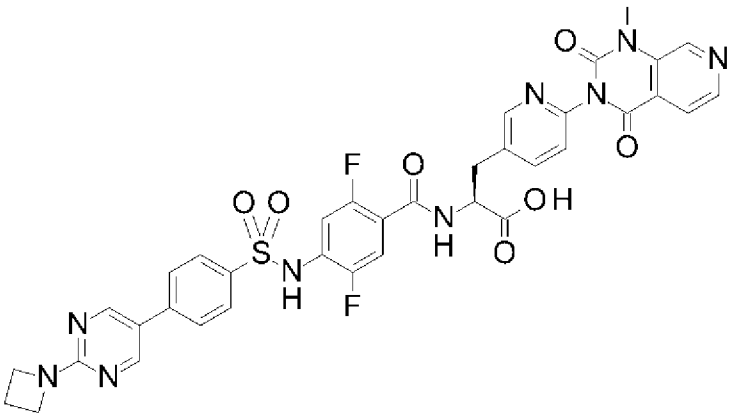
[0413] （工程2）シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[5-(2-イソプロピル -4-ピリジル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-119)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.17 (s, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.88 (dd, J = 7.6, 3.5 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7 .56 - 7.34 (m, 3H), 4.99 - 4.86 (m, 1H), 4.74 - 4.62 (m, 1H), 3.61 (s , 3H), 3.33 (dd, J = 6.9, 4.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 1.79 - 1. 52 (m, 4H), 1.50 - 1.16 (m, 12H).; MS (ESI) m/z 839.59 $(M+H)^+$

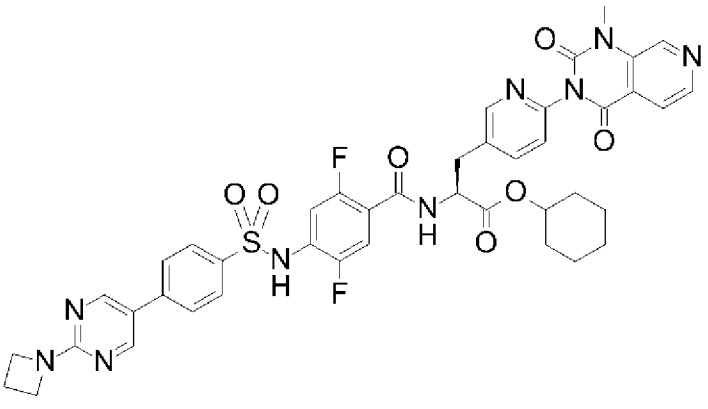
[0414] 実施例247: A-120、および、B-120の合成

（工程1）(2S)-2-[[4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 (A-120)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.68 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.83 (m, 6H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 4.09 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 770.42(M+H)$^+$

[0415] (工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-[2-(アゼチジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (B-120)

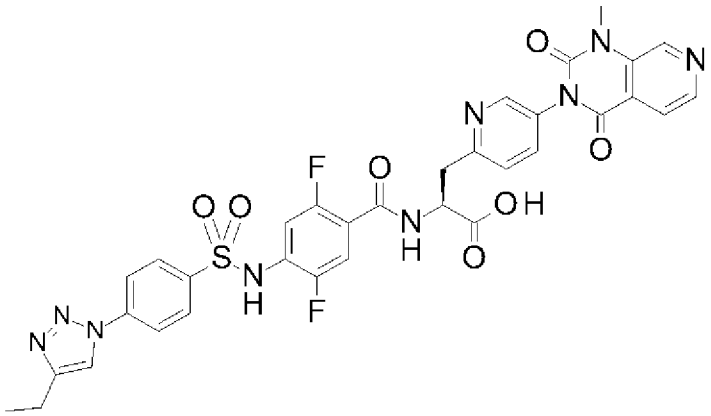


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 - 8.79 (m, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.84 (m, 6H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 4.13 - 4.07 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (dd

, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.50 - 1.19 (m, 6H).; MS(ESI) m/z 852.3(M+H)+

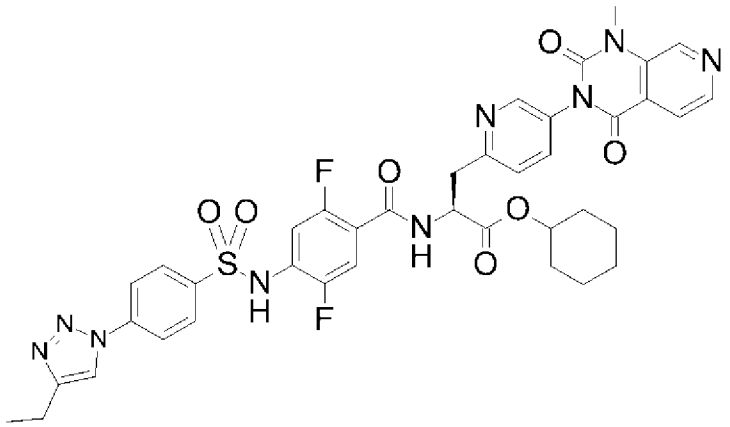
[0416] 実施例248: A-121、および、B-121の合成

（工程1）(2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-121)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.94 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.74 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.05 - 7.96 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 11.2, 6.2 Hz, 1H), 4.94 - 4.84 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.42 - 3.23 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS(ESI) m/z 732.22(M+H)+

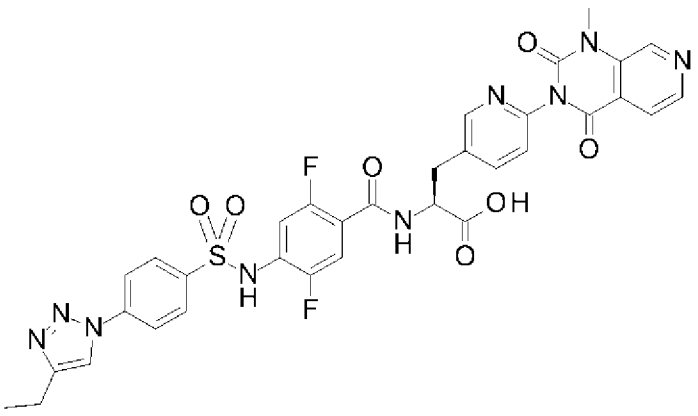
[0417] （工程2）シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロピオネート (B-121)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 7.6, 3.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 11.1, 6.2 Hz, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.39 - 3.24 (m, 2H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 1.76 - 1.52 (m, 4H), 1.46 - 1.18 (m, 9H).; MS(ESI) m/z 814.39$(M+H)^+$

[0418] 実施例249: A-122、および、B-122の合成

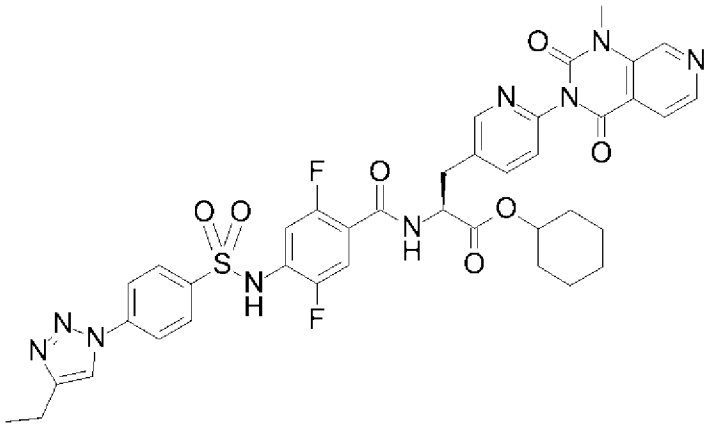
（工程１）(2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 (A-122)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.92 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 - 8.66

(m, 2H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.7 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS(ESI) m/z 732.38($M+H)^+$

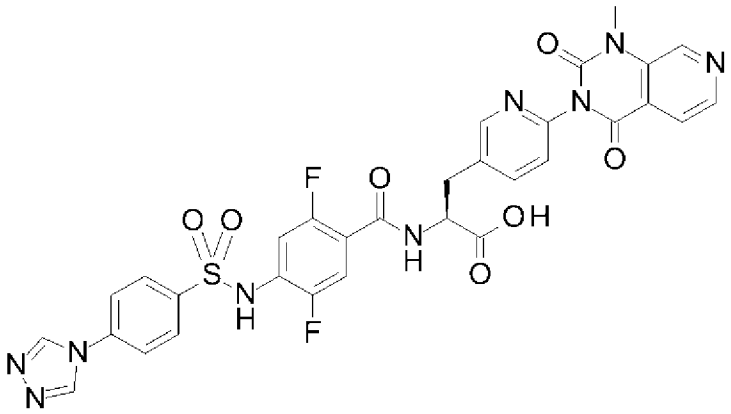
[0419] （工程2）シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (B-122)



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.6 Hz, 1H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.48 - 1.19 (m, 9H).; MS(ESI) m/z 814.39$(M+H)^+$

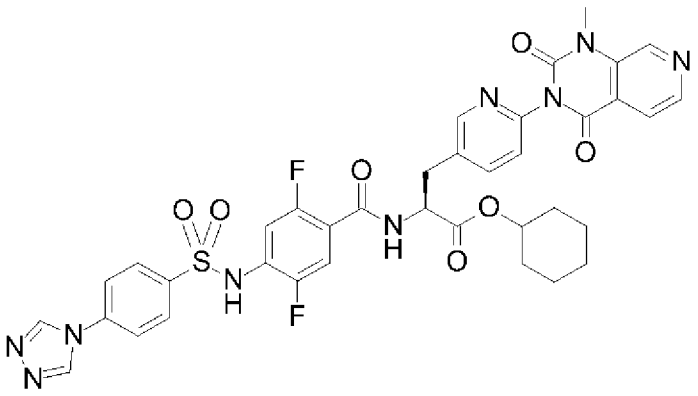
[0420] 実施例250: A-123、および、B-123の合成

（工程1）(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(1,2,4-トリアエゾール-4-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 (A-123)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.22 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H).; MS(ESI) m/z 704.42$(M+H)^+$

[0421] (工程2) シクロヘキシル(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(1,2,4-トリアゾール-4-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (B-123)

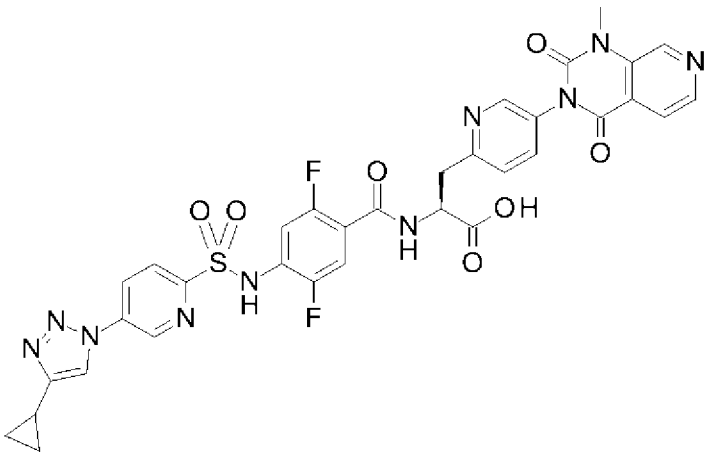


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz,

1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.76 - 4.65 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.19 (m, 6H).; MS(ESI) m/z 786.35(M+H)+

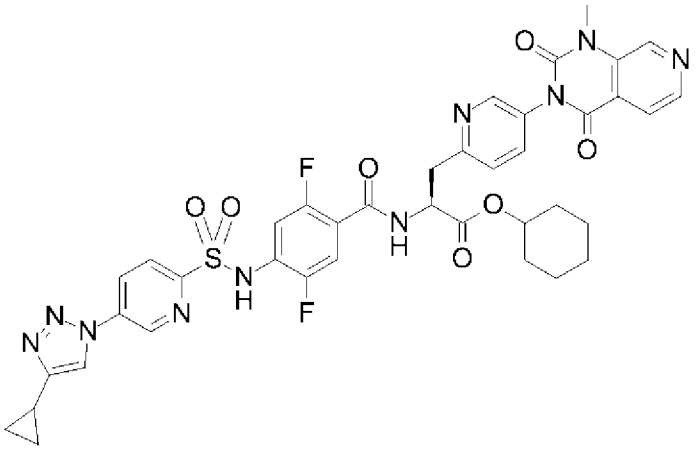
[0422] 実施例251: A-124、および、B-124の合成

（工程1）(2S)-2-[[4-[[5-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパン酸 (A-124)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 9.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.61 - 8.54 (m, 2H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 4.96 - 4.86 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 - 3.26 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H).; MS(ESI) m/z 745.46(M+H)+

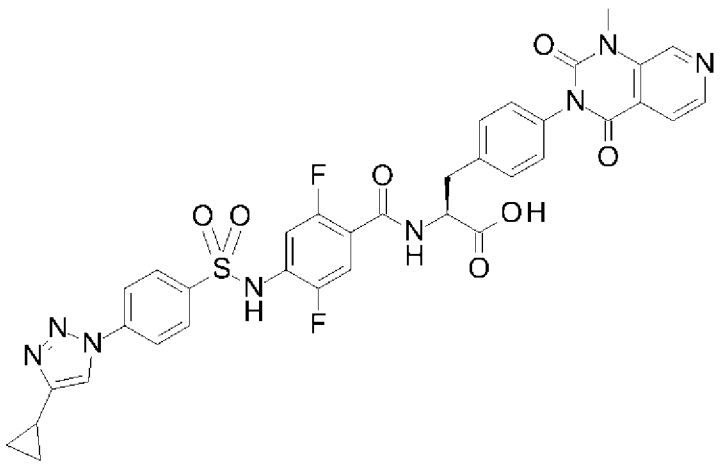
[0423] （工程2）シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[5-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)-2-ピリジル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[5-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-2-ピリジル]プロパノエート (B-124)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.13 (s, 1H), 9.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.61 - 8.53 (m, 2H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 4.98 - 4.88 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.48 - 1.19 (m, 6H), 1.05 - 0.93 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H).; MS(ESI) m/z 827.55$(M+H)^+$

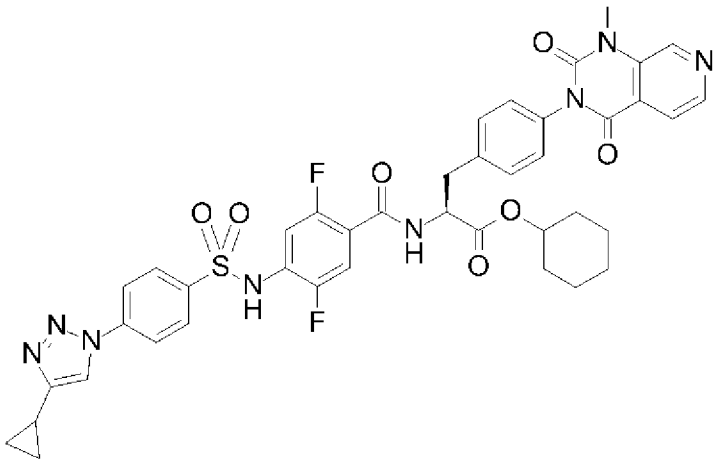
[0424] 実施例252: A-125、および、B-125の合成

（工程1）(2S)-2-[[4-[[4-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸（A-125）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.04 - 7.96 (m, 2H), 7.87 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H).; MS(ESI) m/z 743.5(M+H)$^+$

[0425] (工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-(4-シクロプロピルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (B-125)

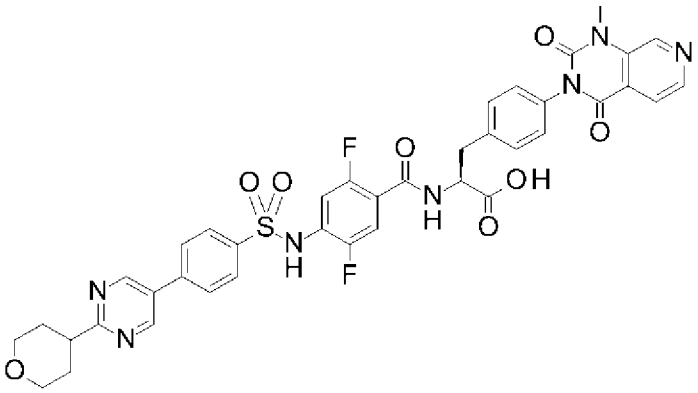


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.75 - 4.58 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.10 - 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.56 (m, 4H), 1.50 - 1.17 (m, 6H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H).; MS(ESI) m/z 825.55(M+H)$^+$

[0426] 実施例253: A-126、および、B-126の合成

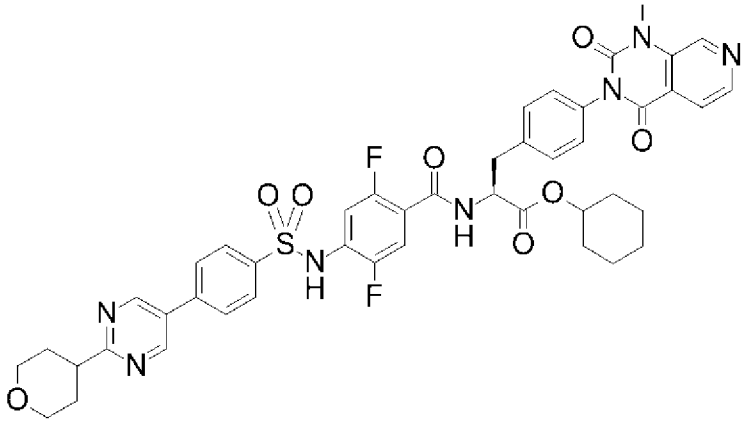
(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピ

リミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸 (A-126)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 7.9, 2.6 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.88 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.27 - 3.01 (m, 3H), 1.95 - 1.75 (m, 4H).; MS(ESI) m/z 798.55(M+H)$^+$

[0427] (工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロピオネート(B-126)

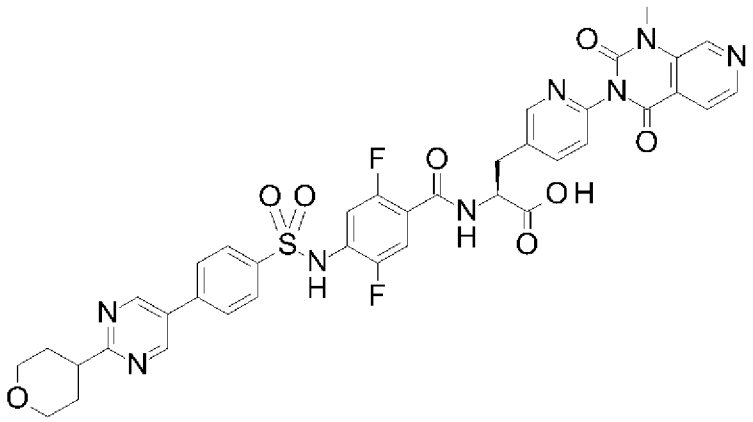


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.96 (s, 1H)

, 8.76 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 2H), 4.75 - 4.57 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.22 - 3.04 (m, 3H), 1.95 - 1.56 (m, 8H), 1.50 - 1.19 (m, 6H).; MS(ESI) m/z 880.6(M+H)+

[0428] 実施例254: A-127、および、B-127の合成

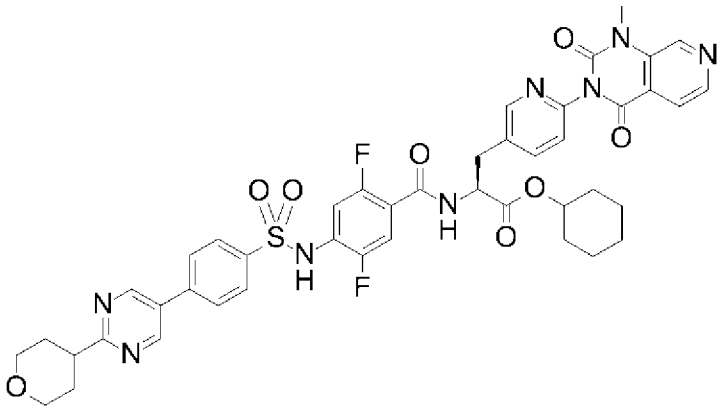
（工程1）(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸（A-127）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 - 7.99 (m, 2H), 7.99 - 7.92 (m, 2H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.29 (dd, J = 14.1, 4.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 1.95 - 1.74 (m, 4H).; MS(ESI) m/z 799.51(M+H)+

[0429] （工程2）シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-(2-テトラヒドロピラン-4-イルピリミジン-5-イル)フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3

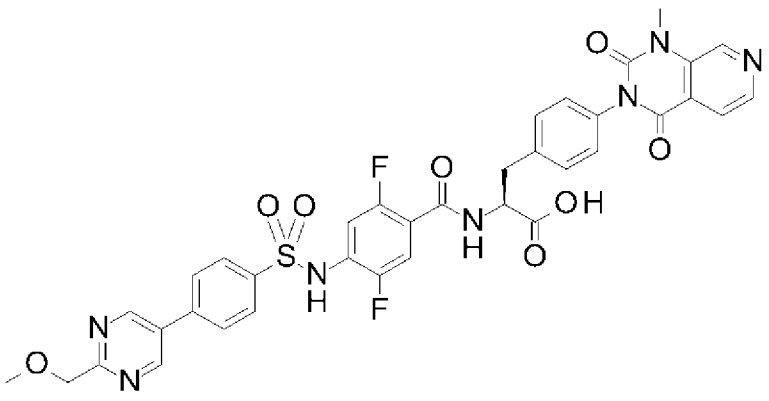
-ピリジル]プロパノエート（B-127）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 - 7.99 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.92 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 10.6, 6.2 Hz, 2H), 4.76 - 4.64 (m, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.49 - 3.43 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.06 (m, 2H), 1.96 - 1.56 (m, 8H), 1.50 - 1.16 (m, 6H).; MS(ESI) m/z 881.64$(M+H)^+$

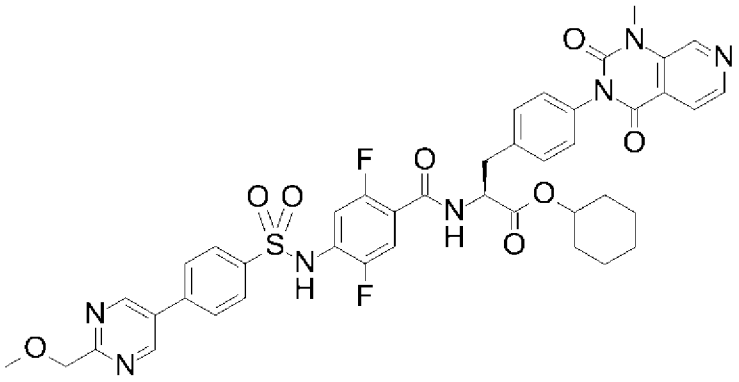
[0430] 実施例255: A-128、および、B-128の合成

（工程1）(2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸（A-128）



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.24 (m, 4H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.63 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.0, 9.9 Hz, 1H).; MS(ESI) m/z 758.54(M+H)$^+$

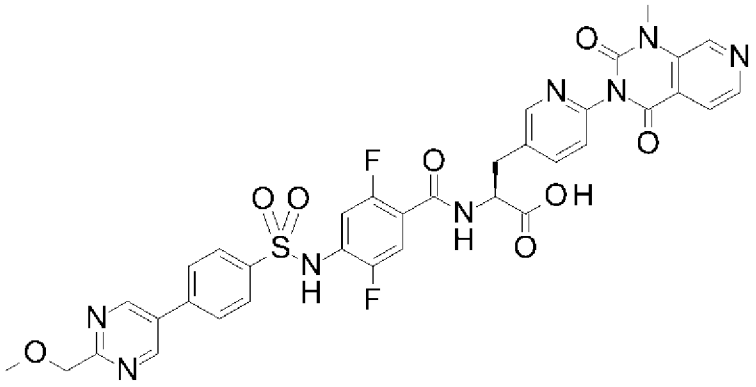
[0431] (工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (B-128)



^{1}H NMR (400 MHz, DM SO-d_6): δ 10.98 (s, 1H), 9.19 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.76 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.94 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 4.75 - 4.57 (m, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 - 3.04 (m, 2H), 1.80 - 1.56 (m, 4H), 1.48 - 1.19 (m, 6H).; MS(ESI) m/z 840.59(M+H)$^+$

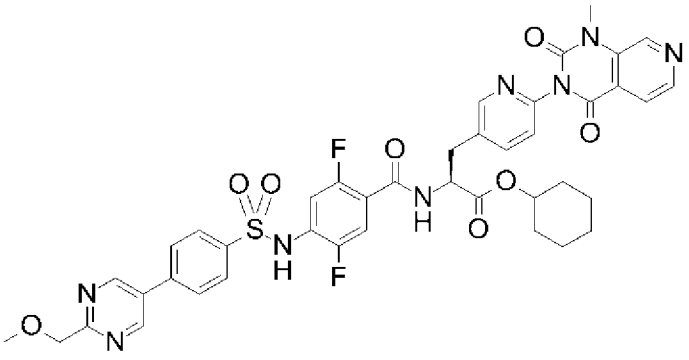
[0432] 実施例256: A-129、および、B-129の合成

(工程1) (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパン酸 (A-129)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.96 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.93 (m, 2H), 7.93 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 2H), 4.74 - 4.64 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.29 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.09 (dd, J = 14.1, 10.2 Hz, 1H).; MS(ESI) m/z 759.5(M+H)$^+$

[0433] (工程2) シクロヘキシル (2S)-2-[[2,5-ジフルオロ-4-[[4-[2-(メトキシメチル)ピリミジン-5-イル]フェニル]スルホニルアミノ]ベンゾイル]アミノ]-3-[6-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)-3-ピリジル]プロパノエート (B-129)

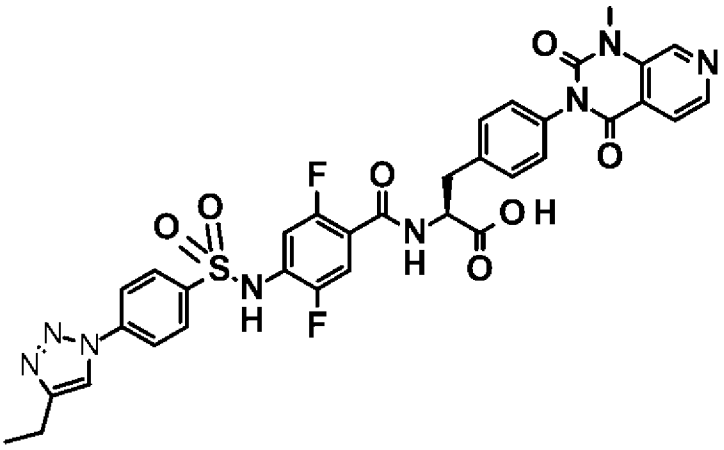


^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.97 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.49 - 8.43 (m, 1H), 8.10 - 8.01 (m, 2H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 4.76 - 4.6

4 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 14.1, 5.6 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 14.1, 9.7 Hz, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.50 - 1.19 (m, 6H).; MS(ESI) m/z 841.59(M+H)+

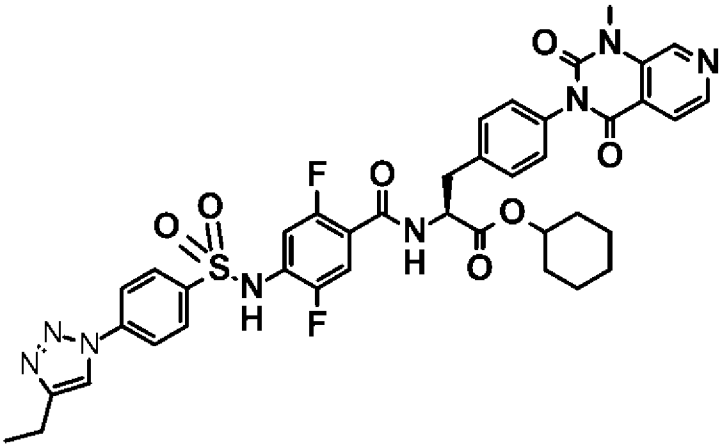
[0434] 実施例257: A-130、および、B-130の合成

（工程1）(2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパン酸 (A-130)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 7.9, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 2H), 8.05 - 7.97 (m, 2H), 7.87 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.23 (dd, J = 14.0, 4.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 14.1, 9.9 Hz, 1H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).; MS(ESI) m/z 731.5(M+H)+

[0435] （工程2）シクロヘキシル (2S)-2-[[4-[[4-(4-エチルトリアゾール-1-イル)フェニル]スルホニルアミノ]-2,5-ジフルオロ-ベンゾイル]アミノ]-3-[4-(1-メチル-2,4-ジオキソ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-3-イル)フェニル]プロパノエート (B-130)



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.77 (dd, J = 7.4, 2.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 8.06 - 7.97 (m, 2H), 7.88 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 4.75 - 4.58 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.72 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.50 - 1.19 (m, 9H).; MS(ESI) m/z 813.51(M+H)$^+$

[0436] 実施例２５８

(1)<u>VCAM-1/α4β1インテグリン結合阻害活性評価試験</u>

α4β1インテグリンを発現していることが知られているヒトT細胞系細胞株JurkatのVCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレートに、緩衝液A（炭酸緩衝液、pH9.6）で希釈した組み換えヒトVCAM-1/Fc（R&D systems）溶液（1μg/mL）を50μL/ウェル加え、4℃で一晩インキュベートした。PBSで1回洗浄後、ブロックエース（雪印乳業）を150μL/ウェル加え、室温で2時間インキュベートした。除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

結合緩衝液（40 mM HEPES、0.2% BSAおよび4 mM $MnCl_2$を含むDMEM）で希釈した種々の濃度の試験物質及びJurkat細胞（2x10^{6}細胞/mL）を100 μLずつVCAM-1/Fcがコーティングされたプレートに添加し（5x10^{5}細胞/ウェル）、30℃で15分～60分間インキュベートした。細胞をウェルに結合させた後、PBSで洗浄することにより、結合していない細胞を除いた。プレートに緩衝液C（1.5% T

riton X-100を含むPBS）を50 μL/ウェルで加え、結合したJurkat細胞を溶解した。細胞溶解液30 μLに、30 μLのSubstrate Buffer（Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay）を加え、室温、暗所で30分反応させた。各々30 μLのStop Solution（Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay）を加え、プレートリーダーを用いて490 nmの吸光度を測定した。ここで得られた吸光度は、各ウェルの上清に溶出したlactate dehydrogenase（LDH）活性を検出しているものであり、すなわちVCAM-1に結合してプレート上に残ったJurkat細胞の数に比例する。試験はduplicateで行い、試験物質を含まないウェルの吸光度を100%とした時の種々の濃度における細胞の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度IC_{50}を計算した得られた結果を、表１にまとめて示す。なお、試験化合物としては、該当する実施例において合成した化合物のうち、フリー体の化合物（化合物A-1～A-39）を使用した。以下同様である。

[0437] (2)MAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性評価試験

α4β7インテグリンを発現していることが知られているヒトB細胞系細胞株RPMI-8866のMAdCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレートに、緩衝液A（炭酸緩衝液、pH9.6）で希釈した組み換えマウスMAdCAM-1/Fc（R&D systems）溶液（0.75 μg/mL）を50 μL/ウェル加え、4℃で一晩インキュベートした。PBSで1回洗浄後、ブロックエース（雪印乳業）を150 μL/ウェル加え、室温で2時間インキュベートした。除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

結合緩衝液（40 mM HEPES、0.2% BSAおよび4 mM $MnCl_2$を含むDMEM）で希釈した種々の濃度の試験物質及びRPMI-8866細胞（$2x10^6$細胞/mL）を100 μLずつMAdCAM-1/Fcがコーティングされたプレートに添加し（$5x10^5$細胞/ウェル）、30℃で15分～60分間インキュベートした。細胞をウェルに結合させた後、PBSで洗浄することにより、結合していない細胞を除いた。プレートに緩衝液C（1.5% Triton X-100を含むPBS）を50 μL/ウェルで加え、結合したRPMI-8866細胞を溶解した。細胞溶解液30 μLに、30 μLのSubstrate Buffer（Promega

、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay）を加え、室温、暗所で30分反応させた。各々30 μLのStop Solution（Promega、CytoTox 96 Non-Radioactive Cytotoxicity Assay）を加え、プレートリーダーを用いて490 nmの吸光度を測定した。ここで得られた吸光度は、各ウェルの上清に溶出したlactate dehydrogenase（LDH）活性を検出しているものであり、すなわちMAdCAM-1に結合してプレート上に残ったRPMI-8866細胞の数に比例する。試験はduplicateで行い、試験物質を含まないウェルの吸光度を100%とした時の種々の濃度における細胞の結合率を求め、50%結合阻害をもたらす濃度IC_{50}を計算した得られた結果を、表１にまとめて示す。

尚、表中の選択率は、VCAM-1/α4β1インテグリン結合阻害活性評価試験におけるIC_{50}値をMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性評価試験におけるIC_{50}値でわることにより求めた。

[0438] (3)血清存在下におけるMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性評価試験（１）

α4β7インテグリンを発現していることが知られているヒトB細胞系細胞株RPMI-8866のMAdCAM-1への結合を阻害する試験物質の能力を測定した。

96ウェルのマイクロタイタープレートに、緩衝液A（炭酸緩衝液、pH9.6）で希釈した組み換えマウスMAdCAM-1/Fc（R&D systems）溶液（1 μg/mL）を50 μL/ウェル加え、4℃で一晩インキュベートした。PBSで1回洗浄後、ブロックエース（雪印乳業）を150 μL/ウェル加え、室温で2時間インキュベートした。除去後に、PBSで1回洗浄を実施した。

結合緩衝液（40 mM HEPES、0.2% BSAおよび4 mM $MnCl_2$を含むDMEM）で希釈した種々の濃度の試験物質及びRPMI-8866細胞（$2x10^6$細胞/mL）を、最終濃度で50%ヒト血清を含むように、100 μLずつMAdCAM-1/Fcがコーティングされたプレートに添加し（$5x10^5$細胞/ウェル）、30℃で15分～60分間インキュベートした。細胞をウェルに結合させた後、PBSで洗浄することにより、結合していない細胞を除いた。プレートに緩衝液C（1.5% Triton X-100を含むPBS）を50 μL/ウェルで加え、結合したRPMI-8866細胞を溶解した。細胞溶解液30 μL

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

[0439] 表１

化合物番号	α4β7 IC50 (nM)	α4β1 IC50 (nM)	選択性	α4β7 Serum 添加時 IC50 (nM)
先行特許化合物 WO 2002/016329 実施例50 (比較例)	6.7	22.5	3	2200
実施例39	0.83	140	170	27
実施例52	2.6	550	210	13
実施例78	0.79	370	470	19
実施例48	0.24	54	230	14
実施例62	0.64	100	160	13
実施例55	0.27	45	170	4.6
実施例42	0.27	52	190	8.8
実施例53	2.8	740	260	24
実施例61	0.46	150	330	8.7

[0440] 表1（続き）

化合物番号	α4β7 IC50 (nM)	α4β1 IC50 (nM)	選択性	α4β7 Serum 添加時 IC50 (nM)
実施例67	0.55	210	380	11
実施例47	0.32	340	1100	20
実施例41	0.26	130	500	6.4
実施例43	0.90	220	240	12
実施例51	6.9	1500	220	21
実施例57	0.060	13	220	1.5
実施例66	1.6	280	180	24
実施例58	1.0	410	410	4.8
実施例56	2.0	160	80	5.4
実施例44	0.62	160	260	16

[0441] 表1（続き）

化合物番号	α4β7 IC50 (nM)	α4β1 IC50 (nM)	選択性	α4β7 Serum 添加時 IC50 (nM)
実施例49	0.43	330	770	25
実施例50	0.32	180	560	19
実施例40	0.73	210	290	8.7
実施例46	1.1	200	180	15
実施例68	0.13	120	920	9.8
実施例59	0.17	22	130	4.1
実施例60	1.1	1200	1100	5.5
実施例64	2.0	1500	750	22
実施例45	0.97	500	520	21
実施例73	0.95	410	430	6.5
実施例72	1.6	400	250	23

[0442] 表1（続き）

化合物番号	α4β7 IC50 (nM)	α4β1 IC50 (nM)	選択性	α4β7 Serum 添加時 IC50 (nM)
実施例71	0.098	22	220	0.72
実施例69	0.21	31	150	1.3
実施例70	0.41	270	660	21
実施例65	0.56	420	750	9.7
実施例63	0.80	480	600	11
実施例54	0.077	18	230	1.6
実施例75	0.38	310	820	4.2
実施例74	0.39	520	1300	11
実施例76	2.2	910	410	22
実施例77	0.27	150	560	9.1

[0443] (4)血清存在下におけるMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性評価試験（２）

前記試験（３）と同様にして、血清存在下におけるMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性を測定した。この結果を表２に示す。ここに記載した化

合物類は、VCAM-1/α4β1インテグリン結合阻害活性評価試験におけるIC_{50}値をMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性評価試験におけるIC_{50}値でわることにより求めた選択率は、いずれも100倍以上であり、好ましい特性を有することが確認された。VCAM-1/α4β1インテグリン結合阻害活性評価試験及びMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性評価試験は、前記試験（１）及び（２）に記載した方法に従い実施した。

[0444] 表２

実施例番号	α4β7 Serum 添加時活性ランク 10以下 nM: A 50以下 nM: B 200以下 nM: C >200 nM: D （以下同様）
実施例162	B
実施例163	B
実施例152	A
実施例153	A
実施例164	B
実施例165	A
実施例166	B
実施例167	A
実施例168	A
実施例151	B
実施例154	B
実施例169	B
実施例170	A
実施例155	B
実施例156	B
実施例157	B
実施例142	B
実施例171	B

[0445] 表２（続き）

実施例番号	α4β7 Serum 添加時活性ランク
実施例172	A
実施例173	A
実施例158	A
実施例174	B
実施例175	B
実施例139	B
実施例159	B
実施例176	A
実施例177	B
実施例178	B
実施例179	A
実施例180	A
実施例181	B
実施例143	A
実施例147	B
実施例144	C
実施例148	B
実施例182	B
実施例145	A
実施例183	B
実施例184	B

[0446] 表２（続き）

実施例番号	α4β7 Serum 添加時活性ランク
実施例137	C
実施例185	B
実施例146	B
実施例140	B
実施例141	B
実施例149	B
実施例150	B
実施例138	C
実施例213	B
実施例214	B
実施例222	C
実施例223	C
実施例224	B
実施例225	B
実施例226	B
実施例217	B
実施例215	B
実施例216	B
実施例218	B
実施例219	B
実施例220	B

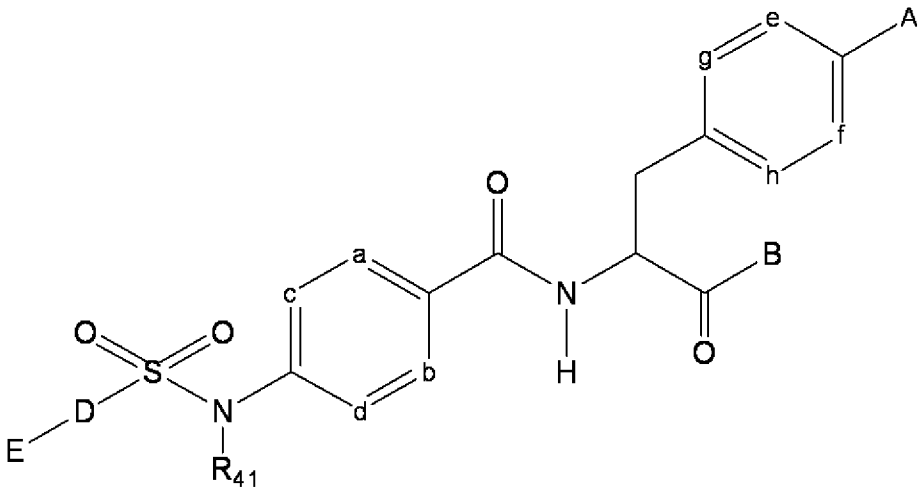
[0447] 表２（続き）

実施例番号	α４β７ Serum 添加時活性ランク
実施例221	B
実施例227	C
実施例228	C
実施例229	C
実施例230	C
実施例231	A
実施例232	C
実施例233	C
実施例234	B
実施例235	D
実施例236	B
実施例237	B
実施例238	A

[0448] 表１及び表２の結果から明らかなように、本発明の化合物は、特許文献１の化合物に比べて、α４β１に対しては効果が低く、α４β７に対しては効果が高いという選択性が高く、特に、血清存在下におけるMAdCAM-1/α4β7インテグリン結合阻害活性が極めて高いことがわかる。このようにα４β１に対しては効果が低く、α４β７に対しては効果が高いという選択性が高いと、全身を廻るリンパ球の浸潤を抑制するα４β１に対する作用を少なくし、腸管に特異的に発現するα４β７に対する作用を大きく抑制できるので、適応疾患をより効率的に治療できるという利点がある。

請求の範囲

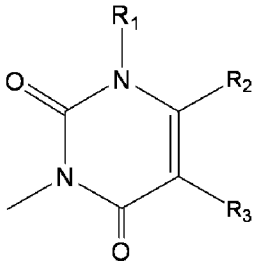
［請求項1］ 下記一般式（１）で示されるスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。



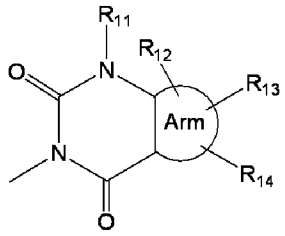
（１）

（式中、

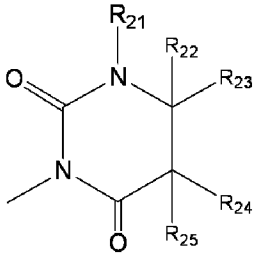
Ａは、下記一般式（２－１）、（２－２）又は（２－３）で表される基を表し、



（２－１）



（２－２）



（２－３）

（式中、

Ａｒｍは、酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ

原子を０、１、２、３または４個含んだ環状アルキル基または芳香環であり、

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

Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、

Ｒ２、Ｒ３、Ｒ２２、Ｒ２３、Ｒ２４、Ｒ２５は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基

、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基のいずれかを表し、）

Ｂは、アリール基、ヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルキルアミノ基又は複素環基で置換されていても良い低級アルコキシ基、ヒドロキシル基、ヒドロキシアミノ基のいずれかを表し、

Ｒ４１は、水素原子、低級アルキル基を表し、

ａ、ｂ、ｃ、ｄは、それぞれ独立して、Ｃ－Ｒ３１、Ｃ－Ｒ３２、Ｃ－Ｒ３３又はＣ－Ｒ３４を表すが、ａ、ｂ、ｃ、ｄのうち１または２つは窒素原子を表してもよい、

Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかを表すが、Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４のいずれかひとつはハロゲン原子又は低級アルキル基である、

ｅ、ｆ、ｇ、ｈは、それぞれ独立して、Ｃ－Ｒ３５、Ｃ－Ｒ３６、Ｃ－Ｒ３７又はＣ－Ｒ３８を表すが、ｅ、ｆ、ｇ、ｈのうち１または２つは窒素原子を表してもよい、

Ｒ３５、Ｒ３６、Ｒ３７、Ｒ３８は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基のいずれかである、

Ｄは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカ

ルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基又は複素環基を表し、

Ｅは、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、４～６員の環状アミノ基、カルボキシル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低級アルキルスルホニル基、スルファモイル基およびアンモニウム基からなる群から選ばれる置換基を有してもよい５員又は６員の複素環基、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、アリール基、複素環基、複素環低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基およびスルファモイル基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいアミノカルボニル基、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキルチオ基、ハロゲノ低級アルケニル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、カルボキシル基、ジヒドロキシボリル基、低級アルキルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、アロイル基、低

級アルキルスルホニル基、スルファモイル基、アンモニウム基、若しくは低級アルキルアミノアルキレン基を表すが、低級アルキルカルボニル基と低級アルキルオキシカルボニル基は、Ｄのフェニル基と結合して縮合環を形成してもよい。）

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

ルキルアミノアルキレン基を表す請求項１記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

［請求項3］ Ｄが、低級アルキル基、ハロゲン原子、水酸基及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいフェニル基である請求項１記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

［請求項4］ Ｄが、低級アルキル基、ハロゲン原子、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよく、環を構成する原子として窒素原子を有する６員の芳香属複素環基である請求項１記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

［請求項5］ Ｄの複素環基が、低級アルキル基、ハロゲン原子、及び低級アルコキシ基からなる群から選ばれる置換基を有してもよいピリジル基又はピロール基である請求項４記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

［請求項6］ Ｅが、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びハロゲン原子からなる群から選ばれる置換基を有してもよい５員又は６員の酸素原子、硫黄原子または窒素原子より選ばれるヘテロ原子を、１、２、３または４個含んだ芳香族複素環基である請求項１～５のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

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

［請求項8］ Ｅが、低級アルキル基、複素環基又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基又は低級アルキルアミノアルキレン基である請求項１～４のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[請求項9] 低級アルキル基が、直鎖、分岐鎖又は環状アルキル基である請求項１～６及び８のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[請求項10] Ｒ１、Ｒ１１、Ｒ２１が、低級アルキル基である請求項１～９のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[請求項11] Ａｒｍが、フェニル基、ピリジル基、及びイミダゾリル基からなる群から選ばれる請求項１～１０のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[請求項12] Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４のうち、１つがハロゲン原子で残りが水素原子であるか、又は２つがハロゲン原子で残りが水素原子である請求項１～１１のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

[請求項13] Ａが、一般式（２－１）又は（２－２）で表される基であり、Ａｒｍが、ピリジル基又はイミダゾリル基であり、Ｒ１及びＲ１１が、低級アルキル基であり、

Ｒ３１、Ｒ３２、Ｒ３３、Ｒ３４のうち、２つがハロゲン原子で残りが水素原子であり、

ｇが、炭素又は窒素原子であり、

ｅが、炭素又は窒素原子であり、

Ｄが、ハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を有してもよいフェニル基、フリル基、若しくはハロゲン原子、低級アルキル基又は低級アルコキシ基を有してもよいピリジル基であり、

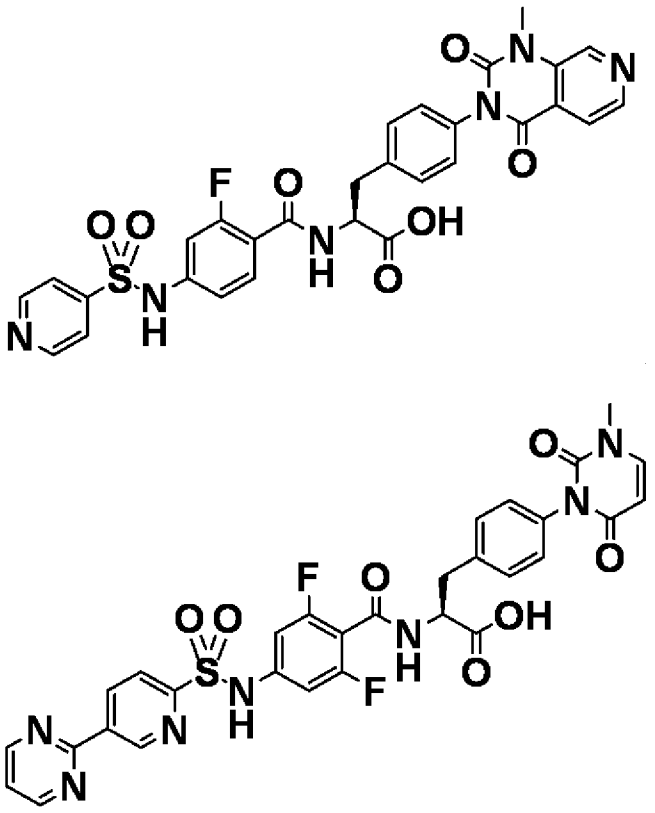
Ｅが、低級アルキル基または４～６員の環状アミノ基を有してもよいピリジル基、ピリミジル基、トリアゾリル基又はピローリル基であるか、若しくは低級アルキル又は複素環低級アルキル基で置換されていてもよいアミノカルボニル基である請求項１記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

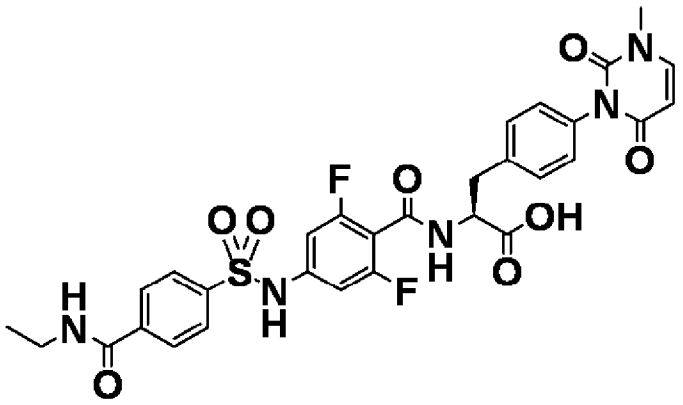
[請求項14] 請求項１～１３のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を含有する医薬組成物。

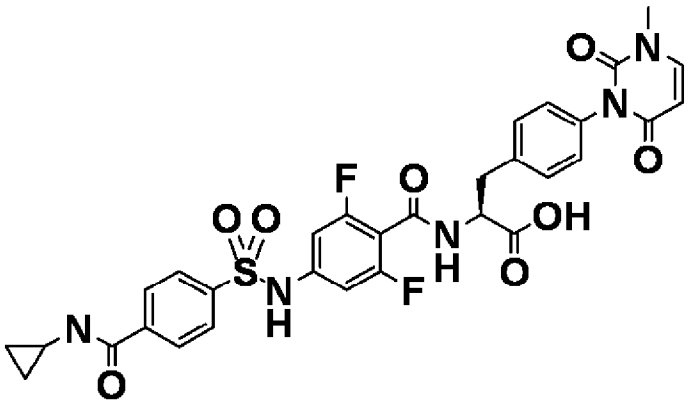
[請求項15] 請求項１～１３のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするα４β７インテグリン依存性の接着過程が病態に関与する炎症性疾患の治療剤または予防剤。

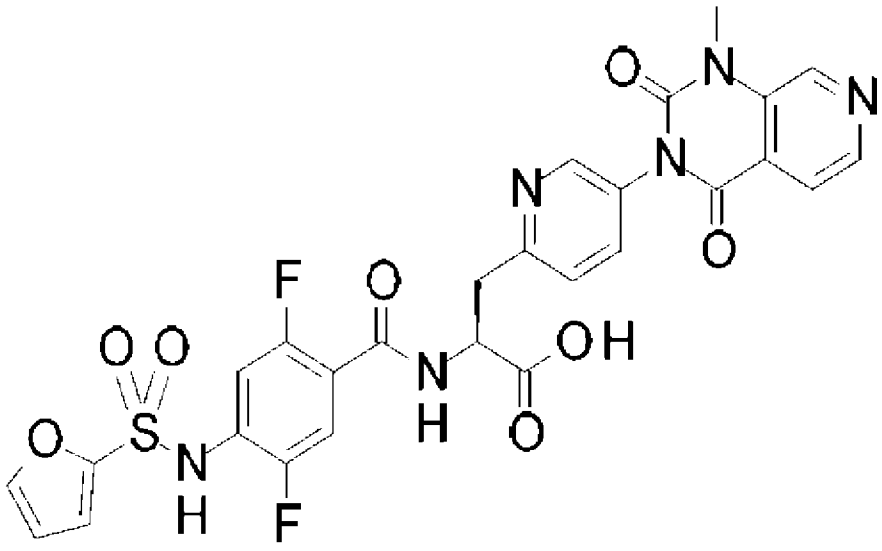
[請求項16] 請求項１～１３のいずれか１項記載のスルホンアミド誘導体またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするα４β７インテグリン阻害剤。

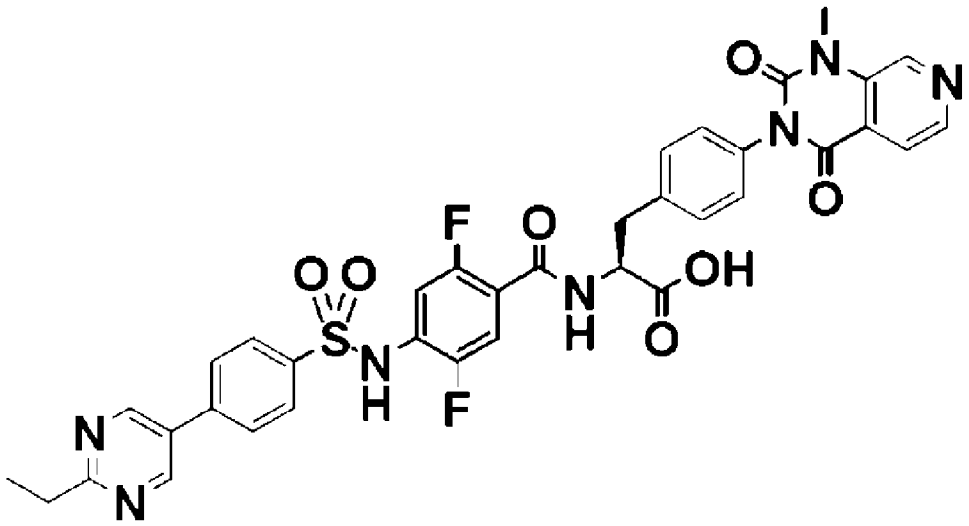
[請求項17] 下記式で表される化合物またはその医薬的に許容しうる塩。

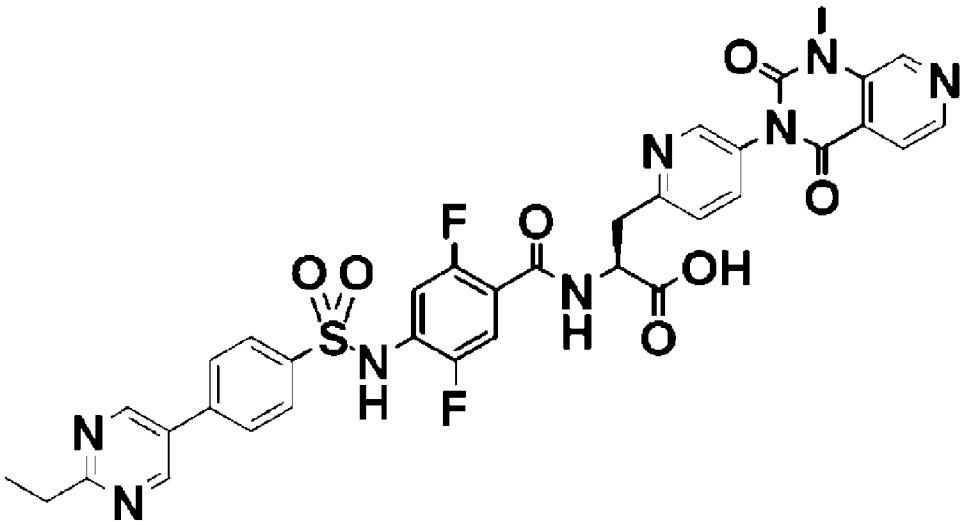


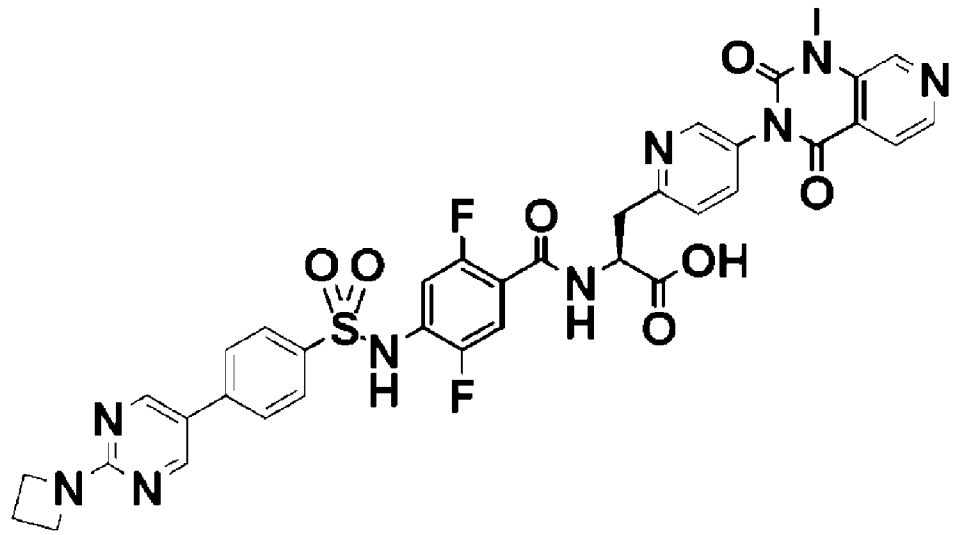


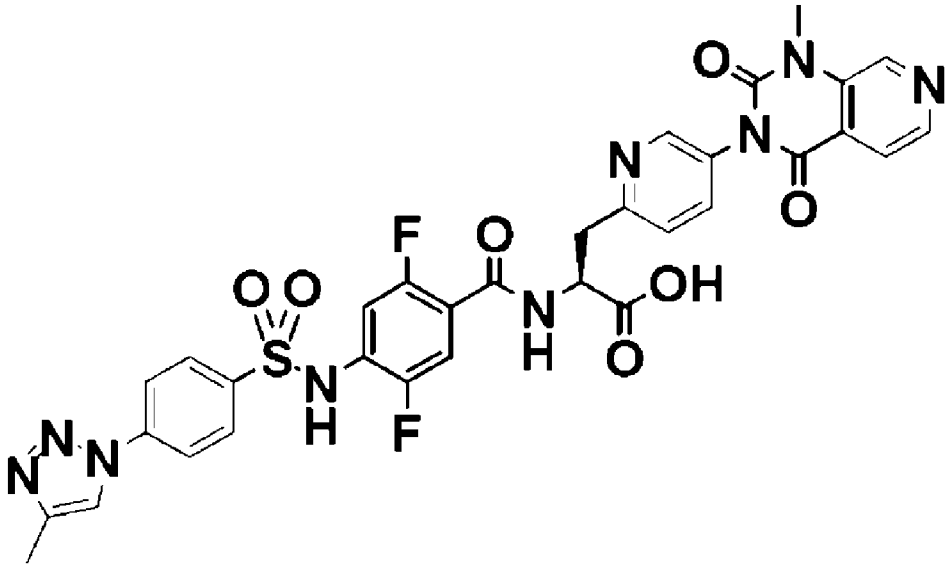












INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D239/54(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/519*(2006.01)i, *A61K31/522*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D401/14*(2006.01)i, *C07D403/12*(2006.01)i,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D239/54, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/519, A61K31/522, A61P29/00, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/12, C07D471/04, C07D473/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/16329 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 28 February 2002 (28.02.2002), & US 2003/0220268 A1 & EP 1288205 A1 & AU 7874001 A & NO 20030744 A & CA 2420040 A & BG 107555 A & SK 1912003 A & MX PA03001495 A & CZ 20030481 A & IL 154350 D	1-17
A	WO 2005/061466 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 07 July 2005 (07.07.2005), & US 2005/0222141 A1 & EP 1700850 A1 & CA 2550843 A & NO 20063372 A & BRA PI0418026 & AU 2004303696 A & KR 10-2006-0127065 A & CN 1917881 A	1-17

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 May, 2013 (24.05.13)	04 June, 2013 (04.06.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062121

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/070709 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 28 August 2003 (28.08.2003), & US 2005/0101779 A1 & EP 1477482 A1 & DE 60332093 D & AU 2003211560 A & AT 464299 T	1-17
A	WO 03/089410 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 October 2003 (30.10.2003), compound 372 & AU 2003235256 A	1-17
A	JP 2007-532681 A (Genentech, Inc.), 15 November 2007 (15.11.2007), compound 202 & US 2005/0276803 A1 & EP 1735000 A1 & WO 2005/113003 A2 & CA 2563432 A & KR 10-2007-0012408 A & BRA PI0508762 & CN 101005854 A & IL 178158 D & AU 2005244751 A & MX PA06011805 A & RU 2006140377 A	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062121

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

C07D405/12(2006.01)i, *C07D471/04*(2006.01)i, *C07D473/04*(2006.01)i

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

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０６２１２１

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D239/54(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D401/14(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D405/12(2006.01)i, C07D471/04(2006.01)i, C07D473/04(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D239/54, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/519, A61K31/522, A61P29/00, A61P43/00, C07D401/14, C07D403/12, C07D405/12, C07D471/04, C07D473/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１３年

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

CAplus/REGISTRY(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 02/16329 A1 (味の素株式会社) 2002.02.28, & US 2003/0220268 A1 & EP 1288205 A1 & AU 7874001 A & NO 20030744 A & CA 2420040 A & BG 107555 A & SK 1912003 A & MX PA03001495 A & CZ 20030481 A & IL 154350 D	1-17
A	WO 2005/061466 A1 (味の素株式会社) 2005.07.07, & US 2005/0222141 A1 & EP 1700850 A1 & CA 2550843 A & NO 20063372 A & BRA PI0418026 & AU 2004303696 A & KR 10-2006-0127065 A & CN 1917881 A	1-17

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

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

国際調査を完了した日 ２４．０５．２０１３	国際調査報告の発送日 ０４．０６．２０１３
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 郵便番号１００－８９１５ 東京都千代田区霞が関三丁目４番３号	特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４８６６ 春日　淳一 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 03/070709 A1 (味の素株式会社) 2003.08.28, & US 2005/0101779 A1 & EP 1477482 A1 & DE 60332093 D & AU 2003211560 A & AT 464299 T	1-17
A	WO 03/089410 A1 (協和醗酵株式会社) 2003.10.30, 化合物３７２ & AU 2003235256 A	1-17
A	JP 2007-532681 A (ジェネンテック・インコーポレーテッド) 2007.11.15, 化合物２０２ & US 2005/0276803 A1 & EP 1735000 A1 & WO 2005/113003 A2 & CA 2563432 A & KR 10-2007-0012408 A & BRA PI0508762 & CN 101005854 A & IL 178158 D & AU 2005244751 A & MX PA06011805 A & RU 2006140377 A	1-17