

(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
2011 年 10 月 27 日(27.10.2011)



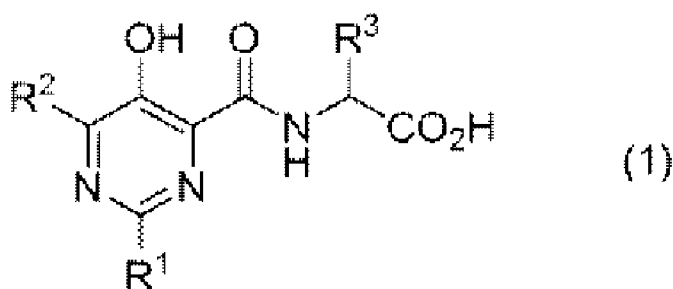
(10) 国際公開番号
WO 2011/132633 A1

- (51) 国際特許分類:
C07D 239/36 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) C07D 239/56 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 409/06 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2011/059514
- (22) 国際出願日: 2011 年 4 月 18 日(18.04.2011)
- (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 2010-095776 2010 年 4 月 19 日(19.04.2010) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一三共株式会社 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 栗林 健 (KURIBAYASHI, Takeshi). 福田 剛 (FUKUDA, Takeshi). 辻 貴司 (TSUJI, Takashi). 佐々木 弘司 (SASAKI, Koji). 高野 理恵子 (TAKANO, Rieko).
- (74) 代理人: 石橋 公樹, 外 (ISHIBASHI Koki et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目 2 番 5 8 号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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).

[続葉有]

(54) Title: SUBSTITUTED 5-HYDROXYPYRIMIDINE-4-CARBOXAMIDE COMPOUND

(54) 発明の名称: 置換 5-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキサミド化合物



(57) Abstract: Disclosed is a compound that promotes the production of erythropoietin. Disclosed is a compound, which is represented by the formula (1) (in the formula: R¹ represents an optionally substituted alkyl or the like; R² represents an alkyl, -X-Q¹, or -X-Q¹-Y-Q²; Q¹ represents an optionally substituted hydrocarbon ring group or an optionally substituted heterocycle group; Q² represents an optionally substituted hydrocarbon ring group or an optionally substituted heterocycle group; X represents a single bond, -(CH₂)_n-, -O(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO-, or the like; Y represents a single bond, -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, or the like; n is an integer from 1 to 6, and R³ represents H or methyl), and the like.

(57) 要約: 本発明は、エリスロポエチンの産生を促進する化合物を提供する。本発明は、式(1) [式中、R¹: 置換可アルキル等; R²: アルキル、-X-Q¹、-X-Q¹-Y-Q²; Q¹: 置換可炭化水素環基、置換可複素環基; Q²: 置換可炭化水素環基、置換可複素環基; X: 単結合、-(CH₂)_n-、-O(CH₂)_n-、-(CH₂)_nO-等; Y: 単結合、-CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-等; n: 1乃至6の整数; R³: H、メチル] で表される化合物等を提供する。



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：

置換 5-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキサミド化合物

技術分野

[0001] 本発明は、エリスロポエチン産生を誘導する低分子化合物に関する。

背景技術

[0002] エリスロポエチン（以下、EPOと称する）は赤血球造血に不可欠な糖蛋白ホルモンであり、通常、腎臓より分泌され、骨髓の赤血球系幹細胞に作用することにより赤血球産生を促進させる。内因性EPO産生の低下を伴う疾患（例えば、慢性腎不全）などでは、赤血球産生が低下し、貧血症状を呈するため、遺伝子組換えヒトEPOによる補充療法が行われている。しかし、遺伝子組換えヒトEPOは、生物製剤であるため高額医療になること、注射剤であるため利便性が悪いこと、抗原性があることなどの問題点が指摘されている。

[0003] 一方、低分子のEPO産生誘導剤としては、ピリジン誘導体、シンノリン誘導体、キノリン誘導体又はイソキノリン誘導体（特許文献1から6、又は8参照）、6-ヒドロキシ-2,4ジオキソーテトラヒドロピリミジン誘導体（特許文献7参照）、5-ヒドロキシピリミジン誘導体（特許文献9又は10参照）等が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0004] 特許文献1：国際公開第2003/049686号パンフレット
特許文献2：国際公開第2003/053997号パンフレット
特許文献3：国際公開第2004/108681号パンフレット
特許文献4：国際公開第2006/133391号パンフレット
特許文献5：国際公開第2007/038571号パンフレット
特許文献6：国際公開第2007/136990号パンフレット

特許文献7：国際公開第2007/150011号パンフレット

特許文献8：国際公開第2008/002576号パンフレット

特許文献9：国際公開第2009/131127号パンフレット

特許文献10：国際公開第2009/131129号パンフレット

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明者らは、優れたEPO産生能を有し、EPOの低下に起因する疾患の治療に有用な低分子の新規化合物を提供すること、さらにはこれらを含む医薬を提供することを目的に研究を行った。

課題を解決するための手段

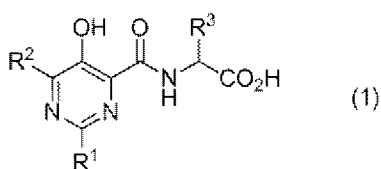
[0006] 本発明者らは、5-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキサミド構造を有する新規な化合物が優れたEPO産生能を有し、エリスロポエチンの低下に起因する疾患の治療に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0007] 本発明は、下記の一般式(1)で表される新規な5-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキサミド化合物又はその薬理上許容される塩を提供する。

[0008] すなわち、本発明は、一つの側面においては以下〔1〕から〔19〕を提供する。

〔1〕式(1)

[0009] [化1]



[0010] [式(1)中、R¹は、C₁－C₆アルキル基、ハロゲン化C₁－C₃アルキル基、又はシクロプロピル基を示し、

R²は、C₁－C₈アルキル基、或いは、－X－Q¹又は－X－Q¹－Y－Q²で表される基を示し、

Q¹は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していて

もよい単環又は二環性の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、3乃至10員芳香族炭化水素環および非芳香族炭化水素環を含む）、或いは置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の複素環基（当該複素環基は、4乃至10員芳香族複素環および非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む）、

Q^2 は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、3乃至10員芳香族炭化水素環および非芳香族炭化水素環を含む）、或いは置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の複素環基（当該複素環基は、4乃至10員芳香族複素環および非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む）、

Xは、単結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、又は $-N(CH_3)-$ を示し、

nは、1乃至6の整数を示し、

Yは、単結合、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、又は $-O-$ を示し、

R^3 は、水素原子、又はメチル基を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル基、シクロプロピル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基、及び C_2-C_7 アルカノイル基からなる群を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

[2] R^1 が、 C_1-C_4 アルキル基、又はシクロプロピル基であり、

R^2 が、 C_1-C_8 アルキル基、或いは、 $-X^a-Q^{1a}$ 又は $-X^a-Q^{1a}-Y^a-Q^{2a}$ で表される基であり、

Q^{1a} が、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基（当

該フェニル基又はナフチル基の置換基は、置換基群 A^a から独立して選ばれる 1 乃至 3 個の基である）、チエニル基、又はベンゾチオフェニル基を示し、

Q^{2a} が、置換されてもよいフェニル基（当該フェニル基の置換基は、置換基群 A^a から独立して選ばれる 1 乃至 3 個の基である）を示し、

X^a が、単結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、又は $-S-$ を示し、

Y^a が、単結合、 $-CH_2O-$ 、又は $-OCH_2-$ を示し、

置換基群 A^a が、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、及びトリフルオロメトキシ基からなる群を示す、〔1〕に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

〔3〕下記の化合物群より選択される〔1〕に記載された化合物又はその薬理上許容される塩：

（〔〔6-（3，5-ジクロロフェニル）-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

〔〔〔6-〔2-（4-フルオロフェニル）エチル〕-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

〔〔〔6-〔2-（2，5-ジメチルフェニル）エチル〕-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

〔〔〔5-ヒドロキシ-6-〔2-（2-イソプロピルフェニル）エチル〕-2-メチルピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

（〔〔5-ヒドロキシ-2-メチル-6-（5-メチルヘキシル）ピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

（〔〔6-（3，4-ジクロロベンジル）-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

〔〔〔5-ヒドロキシ-2-メチル-6-〔4-（トリフルオロメチル）ベンジル〕ピリミジン-4-イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸、

（〔〔5-ヒドロキシ-2-メチル-6-（2-ナフチルメチル）ピリミジ

ン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸、

({ [6- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-ヒドロキシ-2-メチル
ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸、

({ [6- (3, 4-ジメチルベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピ
リミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸、

({ [6- (3-クロロ-4-メチルベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メ
チルピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸、

[({6- [(6-フルオロ-2-ナフチル) メチル] -5-ヒドロキシ-
2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({6- [3-クロロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5-ヒ
ドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

({ [6- (4-クロロ-3-メチルベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メ
チルピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸、

[({6- [(2-クロロビフェニル-4-イル) メチル] -5-ヒドロキ
シ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({6- [(5-フルオロ-2-ナフチル) メチル] -5-ヒドロキシ-
2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({6- [(6-クロロ-2-ナフチル) メチル] -5-ヒドロキシ-2
-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({2-エチル-6- [(6-フルオロ-2-ナフチル) メチル] -5-
ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({6- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンジル] -5-
ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

、

[({6- [(3'-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] -5-ヒドロ
キシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({5-ヒドロキシ-6- [(6-メトキシ-2-ナフチル) メチル] -
2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸、及び、

{ [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-{ [6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル] メチル} ピリミジン-4-イル) カルボニル] アミノ} 酢酸。

〔４〕〔１〕乃至〔３〕のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

〔５〕貧血の治療又は予防のための〔４〕に記載された医薬組成物。

〔６〕貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である〔５〕に記載された医薬組成物。

〔７〕エリスロポエチンを産生するための〔４〕に記載された医薬組成物。

〔８〕医薬組成物を製造するための〔１〕乃至〔３〕のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。

〔９〕医薬組成物が、貧血の治療又は予防のための医薬組成物である〔８〕に記載された使用。

〔１０〕貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である〔９〕に記載された使用。

〔１１〕疾患の治療又は予防のための方法における使用のための〔１〕乃至〔３〕のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

〔１２〕疾患が貧血である〔１１〕に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

〔１３〕貧血が腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である〔１２〕に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

〔１４〕〔１〕乃至〔３〕のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することによる、疾患の治療又は予防のための方法。

〔１５〕疾患が、貧血である〔１４〕に記載された方法。

〔１６〕貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である〔１５〕に記載された方法。

〔１７〕哺乳動物が、ヒト、ウマ、ウシ又はブタであり、鳥類がニワトリである〔１４〕乃至〔１６〕のいずれかに記載された方法。

〔１８〕哺乳動物又は鳥類が、ヒトである〔１４〕乃至〔１６〕のいずれかに記載された方法。

〔１９〕〔１〕乃至〔３〕のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理学的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することによる、エリスロポエチンを産生するための方法。

[0011] 本発明の式（１）で表される化合物〔以下、「化合物（１）」とも称する〕における各基は、以下の意味を有する。

[0012] 「 C_1-C_6 アルキル基」は、炭素数１乃至６個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、２-メチルブチル基、ネオペンチル基、１-エチルプロピル基、ヘキシル基、４-メチルペンチル基、３-メチルペンチル基、２-メチルペンチル基、１-メチルペンチル基、３，３-ジメチルブチル基、２，２-ジメチルブチル基、１，１-ジメチルブチル基、１，２-ジメチルブチル基、１，３-ジメチルブチル基、２，３-ジメチルブチル基、又は２-エチルブチル基であり得る。

[0013] 「ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル基」は、 C_1-C_3 アルキル基の１個又は２個以上の水素原子が、下記ハロゲン原子で置換された基を示し、例えば、フルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基。ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、ジブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリブロモメチル基、２，２，２-トリフルオロエチル基、２，２，２-トリクロロエチル基、２-ブロモエチル基、２-クロロエチル基、２-フルオロエチル基、２-ヨードエチル基、３-フルオロプロピル基、又は３-クロロプロピル基であり得る。

[0014] 「 C_1-C_8 アルキル基」は、炭素数１乃至８個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、例えば、上記 C_1-C_6 アルキル基において示された基、１-ヘプ

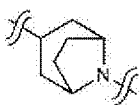
チル基、又は1-オクチル基であり得る。

[0015] 「単環又は二環性の炭化水素環基」は、飽和又は不飽和の炭素数3乃至10個の単環又は二環性の炭化水素環基を示し、芳香族又は非芳香族の炭化水素環基を包含する。単環又は二環性の炭化水素環基は、例えば、フェニル基のような単環の芳香族炭化水素環基；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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基のような単環の飽和炭化水素環基；又は、ナフタレニル基、テトラヒドロナフタレニル基、デカヒドロナフタレニル基、インダニル基、インデニル基、ノルボラニル基のような二環性の炭化水素環基であり得る。

[0016] 「単環又は二環性の複素環基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む、飽和又は不飽和の4乃至10員の単環又は二環性の複素環基を示す。単環又は二環性の複素環基は、例えば、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサニル基、ジオキサニル基、ジオキサセパニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、アゼパニル基、ジヒドロピロリル基、ジヒドロピリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、ピペラジニル基、モルホリル基、ジヒドロオキサゾリル基、ジヒドロチアゾリル基のような単環の非芳香族複素環基；ピロリル基、ピリジニル基、チエニル基、フリル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基のような単環の芳香族複素環基；クロマニル基、イソクロマニル基、ジヒドロベンゾフランニル基、ジヒドロベンゾチオフェニル基、テトラヒドロキノリル基、テトラヒドロイソキノリル基、ジヒドロフロピリジニル基、ジヒドロチエノピリジニル基、ベンゾジオキサニル基のような二環性の非芳香族複素環基；又は、ベンゾフランニル基、ベンゾチオフェニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、フロピリジニル基、チエノピリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基のような二環性の芳香族複素環基であり得る。下記式で示されるトロ

ピニル基のような架橋結合を有する複素環基も、二環性の複素環基に含まれる。

[0017] [化2]



[0018] 「ハロゲン原子」は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を示す。

[0019] 「 C_1-C_6 アルコキシ基」は、1個の上記 C_1-C_6 アルキル基が酸素原子に結合した基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ネオペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3,3-ジメチルブトキシ基、2,2-ジメチルブトキシ基、1,1-ジメチルブトキシ基、1,2-ジメチルブトキシ基、1,3-ジメチルブトキシ基、又は2,3-ジメチルブトキシであり得る。

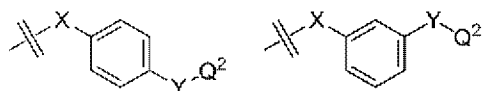
[0020] 「ハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基」は、1個の上記ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル基が酸素原子に結合した基を示し、例えば、フルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、ジブロモメトキシ基、トリフルオロメトキシ基、トリクロロメトキシ基、2,2,2-トリクロロエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、2-ブロモエトキシ基、2-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、2,2-ジブロモエトキシ基、3-フルオロプロポキシ基、又は3-クロロプロポキシ基であり得る。

[0021] 「 C_2-C_7 アルカノイル基」は、炭素数2乃至7個のアルカノイル基を示し、例えば、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ペンタノイル基、ピバロイル基、バレリル基、イソバレリル基、ヘキサノイル基、又はヘプタノイル基であり得る。

[0022] R^2 が、 $-X-Q^1-Y-Q^2$ で表される基を示す場合、 Q^1 は、2価の置換基になり得るが、本明細書における表記としては、1価の置換基と同様に表記する。例えば、 R^2 が、 $-X-Q^1-Y-Q^2$ で表される基を示し、 Q^1 が、ヘテロシクロアルキル構造を有する基である場合、 Q^1 は、X及びYと結合するための結合手を有する2価の置換基である「ヘテロシクロアルキレン（又はヘテロシクロアルカンジイル）」であるが、「ヘテロシクロアルキル基」と表記する。 Q^1 が、他の環構造を示す場合においても同様であり、 Q^1 は、さらに置換基を有していてもよい。

[0023] R^2 が、 $-X-Q^1-Y-Q^2$ で表される基を示す場合の Q^1 における基-Y-Q²の置換位置は、好適には以下のとおりである。 Q^1 が5員環の場合、 Q^1 がXと結合する位置を1位としたとき、基-Y-Q²の置換位置は、好適には3又は4位である。 Q^1 が6員環の場合、 Q^1 がXと結合する位置を1位としたとき、基-Y-Q²の置換位置は、好適には3又は4位である。 Q^1 がフェニル基である場合、 Q^1 がXと結合する位置を1位としたとき、基-Y-Q²の好適な置換位置は、好適には3又は4位である（下記図参照）。

[0024] [化3]



[0025] 本発明において、 R^1 は、好適には、 C_1-C_6 アルキル基又はシクロプロピル基であり、より好適には、 C_1-C_4 アルキル基又はシクロプロピル基である。

[0026] Q^1 は、好適には、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基、又は置換されてもよい単環又は二環性の芳香族複素環基であり（当該フェニル基、ナフチル基、又は芳香族複素環基の置換基は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の基である）、より好適には、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基（当該フェニル基又はナフチル基の置換基は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の基である）、チエニル基、又はベンゾチオフェニル基である。

[0027] Xは、好適には、単結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、又は $-S-$ である。Xにおける各基の左側及び右側に示される結合手は、式(1)におけるピリミジン環及び Q^1 にそれぞれ結合する。

[0028] Q^2 は、好適には、置換されてもよいフェニル基、又は置換されてもよい単環の芳香族複素環基であり（当該フェニル基又は芳香族複素環基の置換基は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の基である）、より好適には、置換されてもよいフェニル基（当該フェニル基の置換基は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の基である）である。

[0029] Yは、好適には、単結合、 $-CH_2O-$ 、又は $-OCH_2-$ である。Yにおける各基の左側及び右側に示される結合手は、 Q^1 及び Q^2 にそれぞれ結合する。

[0030] 置換基群Aは、好適には、ハロゲン原子、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル基、シクロプロピル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、及びハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基からなる群であり、より好適には、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、及びトリフルオロメトキシ基からなる群である。

[0031] 好適には、 R^2 は、 C_1-C_8 アルキル基、或いは、 $-X^a-Q^1a$ 又は $-X^a-Q^1a-Y^a-Q^2a$ で表される基であり、

Q^1a は、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基（当該フェニル基又はナフチル基の置換基は、置換基群 A^a から独立して選ばれる1乃至3個の基である）、チエニル基、又はベンゾチオフェニル基を示し、

Q^2a は、置換されてもよいフェニル基（当該フェニル基の置換基は、置換基群 A^a から独立して選ばれる1乃至3個の基である）を示し、

X^a は、単結合、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-O(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nO-$ 、又は $-S-$ を示し、

Y^a は、単結合、 $-CH_2O-$ 、又は $-OCH_2-$ を示し、

置換基群 A^a は、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、 C_1-C_4 アルキル基、

トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、及びトリフルオロメトキシ基からなる群を示す。

[0032] 本発明の化合物（１）において、置換基の種類により幾何異性体、互変異性体、光学異性体等の異性体が存在し得る。本発明は、これらの異性体及びその任意の割合の混合物（ラセミ体を含む）を包含する。また、ラベル体、即ち、本発明の化合物の１つ以上の原子を放射性同位元素又は非放射性同位元素で置換した化合物も本発明に包含される。

[0033] 本発明の化合物がアミノ基等の塩基性基を有する場合、酸付加塩が形成され得る。そのような塩は、例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸、りんご酸、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又はオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩であり得る。

[0034] 本発明の化合物がカルボキシ基等の酸性基を有する場合、塩基付加塩が形成され得る。そのような塩は、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；又はジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、*N*-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、*N*-ベンジル-*N*-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩であり得る。

[0035] 本発明の化合物は、遊離体又は溶媒和物として存在し得る。溶媒和物は、薬理上許容し得るものであれば特に限定されないが、水和物又はエタノール

和物等が好ましい。また、本発明の化合物（１）中に窒素原子が存在する場合にはＮ－オキシド体を形成し得、これら溶媒和物及びＮ－オキシド体も本発明に包含される。

発明の効果

[0036] 本発明の化合物（１）又はその薬理上許容される塩は、He p 3 B細胞を用いたアッセイ系等において優れたEPO産生能を示す。すなわち、本発明の化合物（１）又はその薬理上許容される塩を、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、又はブタ等）又は鳥類（例えば、ニワトリ等）に投与することにより、EPOを産生することができる。従って、本発明の化合物（１）又はその薬理上許容される塩は、EPOの低下に起因する疾患の予防又は治療、或いは手術を予定している患者に対する自己貯血等に用いることができる。EPO低下に起因する疾患は、例えば、貧血であり得、貧血は、好適には、腎性貧血（透析期及び保存期）、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血であり得る。本発明の化合物（１）又はその薬理上許容される塩は、虚血性脳疾患等のEPOが低下している疾患又は病態の治療又は予防のための医薬としても使用することができる。

発明を実施するための形態

[0037] 本発明の化合物は、その基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基で保護し、又は当該官能基に容易に変換可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。保護基で保護され得る官能基としては、例えば、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等があり、それらの保護基としては、例えば、グリーン及びウッツ著、「プロテクティブグループ・イン・オルガニックス・シンセシス」、第3版、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ社、1999年 [T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999] に記載の保護基等があり、反応条件に応じて適宜選択して用いることができる。このような方法によれ

ば、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、又は所望の基に変換することにより、所望の化合物を得ることができる。得られた本発明の化合物は、元素分析、NMR、質量分析（mass spectroscopy）、IR分析等の標準的な分析技術によって同定され、その組成又は純度を分析することができる。本発明の化合物の製造に用いられる原料及び試薬は、商業的供給者から購入することができ、又は、文献に記載の方法によって合成することができる。

[0038] 以下に本発明の化合物の代表的な製造法を例示する。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

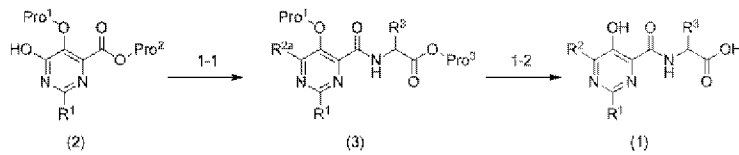
[0039] （第1工程）

第1工程は後で述べる一般式（2）を有する化合物より一般式（1）を有する化合物を製造する工程である。

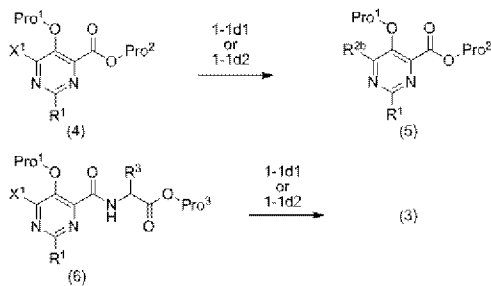
[0040]

[化4]

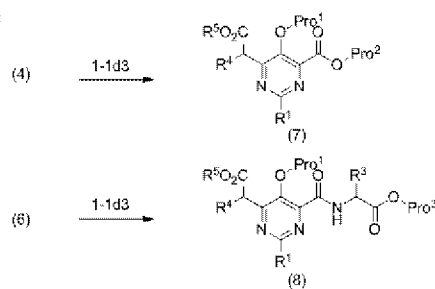
第1工程



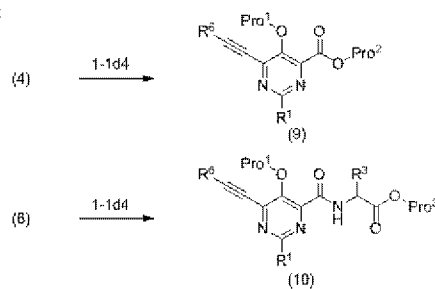
1-1d1 or 1-1d2工程



1-1d3工程



1-1d4工程



[0041] 上記において、 R^1 乃至 R^3 は前述と同意義を示し、 R^4 は置換若しくは非置換のアリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^5 は C_1-C_6 アルキル基又はベンジル基を示し、 R^6 は C_1-C_6 アルキル基、又は置換若しくは非置換のアリール基又はヘテロアリール基を示し、 R^{2a} は前述の R^2 若しくは R^2 へ変換され得る基を示し、 R^{2b} は、下記1-1d1及び1-1d2工程において示された R^{2a} に包含される基を示し、 Pro^1 乃至 Pro^3 は公知の方法（例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999）から選択された各々の官能基の保護基を表わし、反応中、安定に存在し、また反応を阻害しないもので

あれば特に限定しないが、好適には、 Pro^1 はベンジル基を、 Pro^2 はtert-ブチル基を、 Pro^3 はメチル基、エチル基、tert-ブチル基又はベンジル基を表わす。 X^1 は脱離基となり得る基であれば特に限定しないが、好適にはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である。

[0042] 以下、各工程について詳述する。

[0043] (1-1工程)

1-1工程は、後で述べる一般式(2)を有する化合物より一般式(3)を有する化合物を製造する工程である。必須の反応として、

(1-1a工程) : 保護基 Pro^2 の脱保護反応 ;

(1-1b工程) : 一般式 $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{Pro}^3$ を有するアミノ酸又はアミノ酸塩との縮合反応 ;

(1-1c工程) : 6位水酸基を脱離基($-\text{X}^1$)に変換する反応 ; 及び、

(1-1d工程) : 脱離基($-\text{X}^1$)を置換基 R^{2a} に変換する反応

が挙げられる。1-1a乃至1-1d工程は前後何れに行っても良く、当業者であれば容易にその順番を適宜選択することが出来る。

(1-1a工程)

本工程は、保護基 Pro^2 の脱保護をする工程であり、用いる Pro^2 に応じて、例えば、T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,

Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999などに記載されている公知の方法を適切に選択し、それに従って行われる。ここでは、好適な Pro^2 としてtert-ブチル基を選び、不活性溶媒中、塩基を用いて、 Pro^2 を水素原子に変換する方法(1-1a1工程)、又は不活性溶媒中、酸を用いて、 Pro^2 を水素原子に変換する方法(1-1a2工程)について記載するが、本工程は、それらに限定されるものではない。

(1-1a1工程)

本工程は、不活性溶媒中、適切な塩基を用いて Pro^2 を水素原子へ変換する方法である。

- [0044] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*tert*-ブタノールのようなアルコール類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。
- [0045] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、トリエチルアミンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；又は、リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類などを挙げることができる。
- [0046] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、-10℃乃至150℃であり、好適には10℃乃至90℃である。
- [0047] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常1分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。
- [0048] 反応終了後、目的化合物は、有機溶媒を留去し、水を加え、次いで酸を加えることにより、固体として得ることができる。一方、酸を加えても固体が得られない場合には、酢酸エチルのような有機溶媒で有機物を抽出した後、有機層を通常用いられる手順で乾燥した後濃縮するか、又は、酸を加えた後そのまま減圧下濃縮することにより目的化合物を得ることができる。

(1-1a2工程)

本工程は、不活性溶媒中、適切な酸を用いて Pro^2 を水素原子へ変換する方法である。

[0049] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0050] 使用される酸は、通常の反応で酸として使用されるものであれば特に限定しないが、塩酸、硫酸などの無機酸；三フッ化ホウ素、三塩化ホウ素、三臭化ホウ素、ヨウ化トリメチルシランのようなルイス酸；又は、トリフルオロ酢酸のような有機酸などを挙げることができる。

[0051] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -100°C 乃至 150°C であり、好適には -78°C 乃至 100°C である。

[0052] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

[0053] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0054] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(1-1b工程)

本工程は、1-1a工程で得られたカルボン酸と、一般式 $\text{H}_2\text{NCH}(\text{R}^3)\text{CO}_2\text{Pro}^3$ を有するアミノ酸又はアミノ酸塩とを縮合する工程であり、

不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、縮合剤を用いて行われる。

[0055] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、tert-ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0056] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；又は、リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類などを挙げることができる。

[0057] 使用される縮合剤としては、アミド結合を形成する縮合剤として使用されるもの（例えば、楠本正一ら、実験科学講座Ⅳ；日本化学会；丸善、1990.、又は泉屋信夫ら、ペプチド合成の基礎と実験；丸善、1985.などに記載されている方法）であれば特に限定しないが、好適には、O-ベンゾトリアゾール-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HBTU）、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート（TBTU）、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイ

ミド塩酸塩（EDCI）、1-シクロヘキシル-3-（2-モルホリノエチル）カルボジイミドメト-p-トルエンスルホン酸塩（CMC）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1, 1'-カルボニルビス（1H-イミダゾール）（CDI）、（1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）（トリピロリジン-1-イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBOP）、ブromo（トリピロリジン-1-イル）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（PyBrOP）、4-（4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン-2-イル）-4-メチルモルホリニウムクロリド（DMT-MM）、又は、2-クロロ-4, 6-ジメトキシ-1, 3, 5-トリアジン（DMT）などを挙げることができる。さらに添加剤として1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBT）、又はN, N-ジメチルアミノピリジンなどを加えても良い。

[0058] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、-10℃乃至150℃であり、好適には0℃乃至100℃である。

[0059] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至24時間である。

[0060] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。

[0061] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（1-1c工程）

本工程は、6位水酸基を脱離基（-X¹）に変換する工程であり、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、酸塩化物又は酸無水物を反応することにより行われる。

[0062] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン

系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0063] 使用される酸塩化物又は酸無水物は、 $-X^1$ 基が公知の脱離基となるような X^1 を有する酸塩化物又は酸無水物であれば特に限定しないが、好適には、トリフルオロメタンスルホン酸無水物のような置換若しくは非置換のアルキルスルホン酸無水物又はアリールスルホン酸無水物；メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリドのような置換若しくは非置換のアルキルスルホニル塩化物又はアリールスルホニル塩化物；或いは、置換若しくは非置換のアルキルリン酸塩化物又はアリールリン酸塩化物を挙げることができる。

[0064] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；又は、リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類などを挙げることができる。

[0065] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -100°C 乃至 150°C であり、好適には -80°C 乃至 40°C である。

[0066] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。

[0067] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸

エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

[0068] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(1-1 d 工程)

本工程は、脱離基 ($-X^1$) を R^{2a} に変換する工程であり、 R^{2a} の種類に応じて合成法が異なるので、以下の場合に分けて詳述する。

(1-1 d 1 工程) : R^{2a} が、アリールスルファニル基、ヘテロアリールスルファニル基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アリールアミノ基、ヘテロアリールアミノ基、N-メチル-N-アリールアミノ基、又はN-メチル-N-ヘテロアリールアミノ基 (上記各基におけるアリール又はヘテロアリールは、置換されていてもよい) である場合 ;

(1-1 d 2 工程) : R^{2a} が、 C_1-C_8 アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール C_1-C_6 アルキル基、又はヘテロアリール C_1-C_6 アルキル基 (上記各基におけるアリール又はヘテロアリールは、置換されていてもよい) である場合 ;

(1-1 d 3 工程) : R^{2a} が、アリールメチル基又はヘテロアリールメチル基 (上記各基におけるアリール又はヘテロアリールは、置換されていてもよい) である場合 ; 又は、

(1-1 d 4 工程) : R^{2a} が、置換又は非置換のエチニル基である場合。
上記又は下記において、アリールは、芳香族炭化水素環基を示し、ヘテロアリールは、芳香族複素環基を示す。

(1-1 d 1 工程)

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、 R^{2a} として示された基を含む対応するチオール、チオールの金属塩、フェノール、フェノールの金属塩、アミン、又はメチルアミンと一般式 (4) 又は (6) を有する化合物とを反応させることにより行われる。

[0069] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する

ものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノール、*tert*-ブタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0070] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；又は、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドのような金属アルコキシド類などを挙げることができる。

[0071] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -10°C 乃至 150°C であり、好適には 0°C 乃至 100°C である。

[0072] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

[0073] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

[0074] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

(1-1d2工程)

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、 R^{2*} として示された基を含む対応するホウ素化合物と一般式(4)又は(6)を有する化合物とを反応させることにより行われる。この反応条件は、例えば、Tsuji, J. Palladium Reagents and Catalysts; John Wiley & Sons, Inc.: England, 2004.、又は、Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions; de Meijere, A.; Diederich, F.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004などに記載されている公知の方法を適切に選択し、それに従って行われる。ここでは以下の好適な条件を記載するが、それに限定されるものではない。

[0075] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0076] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；又は、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-

t-ブトキシドのような金属アルコキシド類などを挙げることができる。

[0077] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、酸化銀、アルミナのような金属酸化物；トリフェニルホスフィン、トリ-tert-ブチルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ（o-トルイル）ホスフィン、ジフェニルホスフィノフェロセン、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジメトキシ-1, 1'-ビフェニル（S-PHOS）、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル（X-PHOS）、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル（BINAP）のようなホスフィン類；トリフェニルホスフィンオキシドのようなホスフィンオキシド類；塩化リチウム、フッ化カリウム、フッ化セシウムのような金属塩；又は、臭化テトラブチルアンモニウムのようなアンモニウム塩などを挙げることができる。これらは任意の割合で組み合わせて使用して良い。

[0078] 使用される金属触媒は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム、2-酢酸パラジウム、2-塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、2-塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、2-塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス〔1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン〕パラジウム、3-クロロピリジン〔1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾ-2-イリデン〕パラジウム、パラジウム-活性炭素のようなパラジウム触媒を挙げることができる。

[0079] 使用されるホウ素化合物は、公知の反応剤として使用されるものであれば特に限定しないが、 R^{2a} がアルキル基の場合はアルキルホウ酸、アルキルホウ酸エステル、アルケニルホウ酸又はアルケニルホウ酸エステルなどを、 R^{2a} が置換若しくは非置換のアリール基又はヘテロアリール基、アリールアルキ

ル基、又はヘテロアリールアルキル基の場合は対応するホウ酸又はホウ酸エステルなどを挙げることができる。

[0080] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -10°C 乃至 200°C であり、好適には 0°C 乃至 150°C である。

[0081] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

[0082] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

[0083] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

[0084] なお、 R^{2a} がアルケニル基の場合、後述する1-2a1工程の加水素分解反応を行うことにより、対応するアルキル基に導くことが出来る。

(1-1d3工程)

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下、添加剤の存在下又は非存在下、 R^{2a} として示された基を含む対応するアリール酢酸アルキル、アリール酢酸ベンジル、ヘテロアリール酢酸アルキル、又はヘテロアリール酢酸ベンジルと一般式(4)又は(6)を有する化合物とを反応させることにより行われる。

[0085] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；又は、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類などを挙げることができる。

[0086] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定はないが、好適には、ヘキサメチルホスホリアミド(HMPA)である。

[0087] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはリチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムシクロヘキシルイソプロピルアミド、リチウムアミド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドのような金属アミド；トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；又は、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドのような金属アルコキシド類などを挙げることができる。

[0088] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -100°C 乃至 50°C であり、好適には -78°C 乃至 0°C である。

[0089] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

[0090] R^5 がベンジル基の場合は本工程に引き続いて後述する1-2a1工程の加水素分解反応を行うことにより、また、 R^5 がアルキル基の場合は本工程に引き続いて1-1a工程の加水分解反応を行うことにより、化合物(7)又は(8)における式 $-\text{CO}_2\text{R}^5$ で表される基を除去することが出来る。

(1-1d4工程)

本工程は、不活性溶媒中、塩基の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下、金属触媒の存在下、 R^{2a} として示された基を含む対応するエチニル化合物と一般式(4)又は(6)を有する化合物とを反応させることにより行われる。この反応条件は、例えば、Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagiwara, N. *Tetrahedron Lett.* 1975, 50, 4467.、又は、Sonogashira, K. *J. Organomet Chem.* 2002, 653,

46などに記載されている公知の方法を適切に選択し、それに従って行われる。ここでは以下の好適な条件を記載するが、それに限定されるものではない。

[0091] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0092] 使用される塩基は、通常の反応で塩基として使用されるものであれば特に限定しないが、好適にはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ルチジン、ピリジンのような有機塩基類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸セシウムのようなアルカリ土類金属炭酸塩類；炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩類；炭酸水素カルシウムのようなアルカリ土類金属炭酸水素塩類；水酸化ナトリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；水酸化セシウムのようなアルカリ土類金属水酸化物類；リン酸三カリウムのようなリン酸アルカリ金属塩類；又は、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドのような金属アルコキシド類などを挙げることができる。

[0093] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、臭化銅 (I)、ヨウ化銅 (I) のようなハロゲン化銅 (I) などを挙げることができる。

[0094] 使用される金属触媒は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ビス (トリ-*tert*-ブチルホスフィン) パラジウム、2 酢酸パラジ

ウム、2塩化パラジウムジフェニルホスフィノフェロセン錯体、2塩化パラジウムベンゾニトリル錯体、2塩化パラジウムアセトニトリル錯体、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ビス〔1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン〕パラジウム、3-クロロピリジン〔1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾー2-イリデン〕パラジウム、パラジウム-活性炭素のようなパラジウム触媒を挙げることができる。

[0095] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -10°C 乃至 200°C であり、好適には 0°C 乃至 150°C である。

[0096] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至48時間であり、好適には、10分間乃至12時間である。

[0097] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

[0098] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

[0099] 本工程に引き続いて後述する1-2 a 1工程の反応条件に準じて水素添加反応を行うことにより、化合物（9）又は（10）における式 $\text{R}^6-\text{C}\equiv\text{C}-$ で表される基を式 $\text{R}^6-(\text{CH}_2)_2-$ で表される基へ変換することが出来る。

[0100] （1-2工程）

1-2工程は、一般式（3）を有する化合物より一般式（1）を有する化合物を製造する工程である。必須の反応は、

（1-2 a工程）：保護基 $\text{Pr}^{\circ 1}$ の脱保護反応；及び、

（1-2 b工程）：保護基 $\text{Pr}^{\circ 3}$ の脱保護反応

であり、また、必要に応じて

（1-2 c工程）： R^{2a} を R^2 に変換する反応

を加えることができる。1-2 a乃至1-2 c工程は前後何れに行っても良く、当業者であれば容易にその順番を適宜選択することが出来る。

(1-2 a 工程)

本工程は、保護基 P r o¹ の脱保護をする工程であり、用いる P r o¹ に応じて、例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,

Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999などに記載されている公知の方法を適切に選択し、それに従って行われる。ここでは、好適な P r o¹ としてベンジル基を選び、水素雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、P r o¹ を水素原子へ変換する方法 (1-2 a 1)、水素原子の代わりに水素源となりうる有機化合物存在下、窒素又はアルゴン雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、P r o¹ を水素原子へ変換する方法 (1-2 a 2)、或いは不活性溶媒中、適切な酸を用いて P r o¹ を水素原子へ変換する方法 (1-2 a 3) について記載するが、本工程は、それらに限定されるものではない。

(1-2 a 1 工程)

本工程は、水素雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、P r o¹ を水素原子へ変換する工程である。

[0101] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

[0102] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、塩酸である。

- [0103] 使用される金属触媒としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、パラジウム－活性炭素、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロリド、又は、水酸化パラジウムなどを挙げることができる。
- [0104] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -100°C 乃至 150°C であり、好適には 0°C 乃至 100°C である。
- [0105] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常1分間乃至24時間であり、好適には、5分間乃至10時間である。
- [0106] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することにより得られる。得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。
- [0107] なお、 R^{2a} がアルケニル基である場合、本工程において対応するアルキル基に変換され得る。

（1－2 a 2 工程）

本工程は、水素原子の代わりに水素源となりうる有機化合物存在下、窒素又はアルゴン雰囲気下、不活性溶媒中、添加剤の存在下又は非存在下、触媒を用いて、 Pro^1 を水素原子へ変換する工程である。

- [0108] 使用される溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定しないが、好適にはベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルムのようなハロゲン系炭化水素類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1，4－ジオキサン、1，2－ジメトキシエタンのようなエーテル類；メタノール、エタノールのようなアルコール類；アセトニトリルのようなニトリル類；ホルムアミド、N，N－ジメチルホルムアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又は、複数の有機溶媒の任意の比率の混合溶媒、加えて水との任意の比率の混合溶媒などを挙げることができる。

- [0109] 使用される水素源としての有機化合物としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、ギ酸である。
- [0110] 使用される添加剤は、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、塩酸である。
- [0111] 使用される金属触媒としては、公知の方法において使用されるものであれば特に限定しないが、好適には、パラジウム-活性炭素、トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウムクロリド、又は、水酸化パラジウムなどを挙げることができる。
- [0112] 反応温度は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常、 -100°C 乃至 150°C であり、好適には -78°C 乃至 100°C である。
- [0113] 反応時間は、原料化合物、試薬などにより異なるが、通常5分間乃至24時間であり、好適には、10分間乃至6時間である。
- [0114] 反応終了後、本反応の目的化合物は、例えば、反応混合物を濃縮し、酢酸エチルのような有機溶媒を加え、水洗後、目的化合物を含む有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム等で乾燥後、溶媒を留去することで得られる。
- [0115] 得られた化合物は、必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈殿、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

（1-2 a 3 工程）

本工程は、不活性溶媒中、適切な酸を用いて Pro^1 を水素原子へ変換する方法であり、1-1 a 2 工程に準じて行われる。

（1-2 b 工程）

本工程は、保護基 Pro^3 の脱保護をする工程であり、1-1 a 工程に準じて行われる。 Pro^3 がベンジル基の場合は、1-2 a 1 工程に準じて行うこともできる。

（1-2 c 工程）

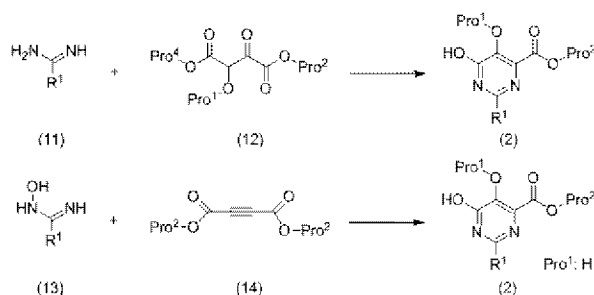
本工程は、 R^{2a} を R^2 に変換する工程であり、 R^{2a} がアルケニル基である場合は、前述の1-2 a 1 工程に準じて、対応するアルキル基に変換することができる。

[0116] (第2工程)

第2工程は前述の化合物(2)を製造する工程である。

[0117] [化5]

第2工程



[0118] 上記において、 Pro^1 及び Pro^2 は前述の官能基の保護基を表わす。 Pro^4 は公知の方法(例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis,

Third Edition, John Wiley & Sons Inc., 1999など)から選択された各々の官能基の保護基を表わし、反応中、安定に存在し、また反応を阻害しないものであれば特に限定しないが、好適には、メチル基を表わす。

[0119] 一般式(2)を有する化合物は、公知の方法((i) 公知の方法に準じて調製した置換エタンイミダミド(11)と2-アルキルオキシ-3-オキソコハク酸ジエステル(12)を塩基存在下縮合する方法: Dreher, S. D.; Ikemoto, N.; Gresham, V.; Liu, J.; Dormer, P. G.; Balsells, J.; Mathre, D.; Novak, T.; Armstrong III, J. D. Tetrahedron Lett.

2004, 45, 6023、又は、(ii) N-ヒドロキシ置換エタンイミダミド類(13)とアセチレンジカルボン酸ジエステル(14)を縮合する方法: Culbertson, T. P. J. Heterocycl. Chem. 1979, 16, 1423)、或いは、公知の方法を修飾した方法を用いて合成することができる。

[0120] 上記の各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩又は水和物等の各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の方法にしたがって製造できる。単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、ろ過、再結晶、又は各種クロマトグラフィー等の、通常の化学操作を適用して行われる。

- [0121] 各種異性体は、異性体間の物理化学的な性質の差を利用して、常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。
- [0122] 本発明の化合物（１）を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体、賦形剤等の添加剤を用いて調製され得る。投与形態は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は注射剤（静注及び筋注を含む）、坐剤、経皮剤、経鼻剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常、経口投与の場合、成人１回当たり0.001 mg/kg乃至100 mg/kg程度であり、これを１回で、又は１から６回に分けて投与する。また、症状によって静脈投与される場合は、通常、成人１回当たり0.0001 mg/kg乃至10 mg/kgの範囲で１日に１回乃至複数回投与される。
- [0123] 本発明による経口投与のための固体組成物として、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の有効成分が、少なくとも一つの不活性な賦形剤（例えば、乳糖、マンニトール、又はブドウ糖等）と混合される。固体組成物は、さらに不活性な添加剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、又は溶解補助剤）を含有してもよい。錠剤又は丸剤は、必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。
- [0124] 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤（例えば精製水又はエタノール）を含む。この液体組成物は、さらに可溶化剤、湿潤剤、補助剤（例えば、懸濁化剤）、甘味剤、矯味剤、芳香剤、又は防腐剤を含有してもよい。
- [0125] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の液剤、懸濁剤、又

は乳剤を含む。水性の溶剤は、例えば、注射用蒸留水及び生理食塩水を含む。非水性の溶剤は、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（日本薬局方名）を含む。このような注射剤用組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含有してもよい。注射剤用組成物は、例えば、バクテリア保留フィルターを通す濾過、或いは殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、注射剤用組成物は、無菌の固体組成物を製造した後、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶剤に溶解又は懸濁することにより、使用することもできる。

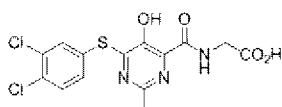
実施例

[0126] 以下に実施例及び試験例を記載して、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

[0127] (実施例 1)

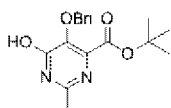
[({ 6 - [(3 , 4 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0128] [化6]



[0129] (1) 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチル

[0130] [化7]



[0131] ジイソプロピルアミン (15 mL) をテトラヒドロフラン (55

mL) に溶解し、0℃で n - ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 (2.6

M, 41 mL) を滴下した後、-78℃で30分間攪拌した。反応液を-78℃で

t e r t - ブチル メチル オキサレート (17 g) 及び (ベンジルオキシ) 酢酸メチル (18 g) のテトラヒドロフラン溶液 (200 mL) に30分間かけて滴下し

た後、同温で1時間攪拌した。反応液を徐々に -40°C まで昇温した後、塩酸(1 M, 150 mL)を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、4-tert-ブチル 1-メチル 2-(ベンジルオキシ)-3-オキソスクシナートを黄色油状物質として得た。これとエタンイミダミド

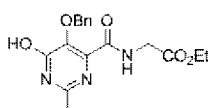
塩酸塩(6.1 g)をメタノール(120 mL)に溶解し、 0°C でナトリウムメトキシドのメタノール溶液(28%, 42 mL)を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に塩酸(1 M, 250 mL)及び水を加えた後、析出した固体をろ取することにより、標記化合物(16 g, 収率76%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.46 (2H, d, $J = 7$ Hz),

7.39-7.33 (3H, m), 5.25 (2H, s), 2.49 (3H, s), 1.53 (9H, s).

(2) ([5-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸エチル

[0132] [化8]



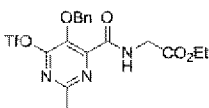
[0133] 5-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸 tert-ブチル(35 g)をテトラヒドロフラン(240 mL)及びメタノール(240 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液(8 M, 80 mL)を加えた後、 60°C で6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水及び塩酸(1 M)を加えた後、析出した固体をろ取することにより、5-(ベンジルオキシ)-6-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-カルボン酸を白色固体として得た。これをN,N-ジメチルホルムアミド(330 mL)に溶解し、室温で1, 1'-カルボニルビス(1H-イミダゾール)(18 g)を加え30分間攪拌した後、グリシンエチルエステル 塩酸塩(20 g)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(50 mL)を加え4時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に塩酸(1 M)を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マ

グネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(29 g, 収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.36–7.30 (3H, m), 5.36 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.16 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.47 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0134] [化9]



[0135] ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 6 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(7.2

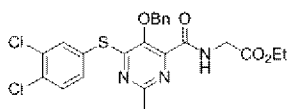
g) をジクロロメタン(75 mL)に溶解し、0℃でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(7.0 mL)のジクロロメタン溶液(30 mL)及びピリジン(5.1 mL)を加えた後、同温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。溶出溶媒を減圧下留去し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えた後、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(8.3 g, 収率83%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.14 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.39–7.35 (3H, m), 5.33 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.71 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(4) [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [(3, 4 – ジクロロフェニル

）スルファニル]－2－メチルピリミジン－4－イル]カルボニル)アミノ]
]酢酸エチル

[0136] [化10]



[0137] ({ [5－(ベンジルオキシ)－2－メチル－6－{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン－4－イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.24 g)及び3,4-ジクロロベンゼンチオール(0.18 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)に溶解し、室温で炭酸カリウム(0.14 g)を加えた後、2.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化アンモニウム水溶液で順次洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.21 g, 収率83%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz),

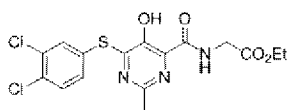
7.63–7.61 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 8 Hz), 7.44–7.43 (5H, m), 5.24 (2H, s),

4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 5 Hz), 2.50 (3H, s), 1.32 (3H, t, J =

7 Hz).

(5) [({ 6－[(3, 4-ジクロロフェニル)スルファニル]－5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン－4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0138] [化11]



[0139] [({ 5－(ベンジルオキシ)－6－[(3, 4-ジクロロフェニル)スルファニル]－2-メチルピリミジン－4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

エチル(0.21 g)をエタノール(25 mL)に溶解し、室温で濃塩酸(0.75 mL)を加えた後、45℃で2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.16 g, 収率91%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 11.73 (1H, s), 8.41 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.50 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.40 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.44 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(6) [(6-[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸 [(6-[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.16 g)をテトラヒドロフラン(5 mL)及びメタノール(5 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 5.0 mL)を加えた後、30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水及び塩酸(1 M)を加えた後、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(0.14 g, 収率97%)を白色固体として得た。

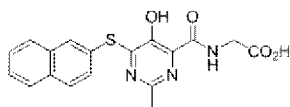
MS m/z : 388 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.75 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 4.09 (2H, s), 2.42 (3H, s).

(実施例2)

([5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(2-ナフチルスルファニル)ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0140] [化12]



[0141] 実施例 1 - (4) から 1 - (6) に準じて、3, 4-ジクロロベンゼンチオール
の代わりに 2-ナフチルチオール (0.16
g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メ
チルー 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン
4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.
10 g, 収率 55%) を白色固体として得た。

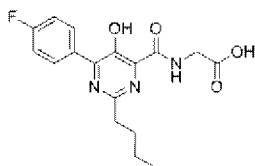
mp: 205-208 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.12 (1H, s), 7.94-7.89 (3H, m), 7.60-7.52 (3H, m), 4.13 (2H, s), 2.34 (3H, s).

(実施例 3)

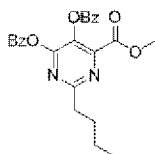
({ [2 - ブチルー 6 - (4-フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシピリミ
ジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0142] [化13]



[0143] (1) 5, 6-ビス (ベンゾイルオキシ) - 2-ブチルピリミジン - 4 - カ
ルボン酸メチル

[0144] [化14]



[0145] バレロニトリル (16 mL) をエタノール (75 mL) に溶解し、ヒドロキシアミン水
溶液 (50%, 15 mL) を加えた後、一晩加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した

後、得られた残渣にトルエンを加え、再度減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をクロロホルム(60 mL)に溶解し、0℃でアセチレンジカルボン酸ジメチル(21 mL)を15分かけて滴下した後、2時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣にトルエンを加え、2日間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、生じた沈殿物と溶媒をデカンテーションで分離した。得られた沈殿物にジクロロメタンを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、2-ブチルー5,6-ジヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸メチル(21 g)を得た。これをジクロロメタン(200 mL)に溶解し、0℃でピリジン(22 mL)及びベンゾイルクロリド(21 mL)を順次加えた後、室温で1晩攪拌した。反応液に塩酸(1 M)を加え、ジクロロメタンで抽出した後、抽出液を塩酸(1 M)で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(6.5 g, 収率10%)を得た。

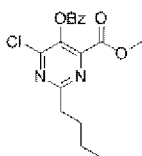
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.12–8.03 (4H, m), 7.63–7.55

(2H, m), 7.46–7.38 (4H, m), 3.89 (3H, s), 3.08 (2H, t, J = 8 Hz), 1.90–1.83

(2H, m), 1.50–1.41 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) 5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチルー6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル

[0146] [化15]



[0147] 5,6-ビス(ベンゾイルオキシ)-2-ブチルピリミジン-4-カルボン酸メチル(6.5 g)をオキシ塩化リン(20 mL)に溶解し、6時間加熱還流した。反応液を氷へ注いだ後、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(5.1 g, 収率98%)を得た。

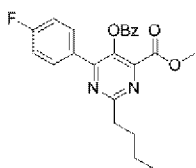
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.72

(1H, t, $J = 8$ Hz), 7.57 (2H, t, $J = 8$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.05 (2H, t, $J = 8$

Hz), 1.89–1.82 (2H, m), 1.49–1.42 (2H, m), 0.98 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) 5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸メチル

[0148] [化16]



[0149] 5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.35 g)及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.28 g)をトルエン(15 mL)及び水(0.18 mL)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体(0.17 g)及び炭酸ナトリウム(0.21 g)を加えた後、12時間加熱還流した。反応液に塩酸(1 M)を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.38 g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (2H, d, $J = 8$ Hz),

7.96–7.93 (2H, m), 7.56–7.48 (3H, m), 7.14–7.09 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.12

(2H, t, $J = 8$ Hz), 1.93–1.88 (2H, m), 1.51–1.44 (2H, m), 0.99 (3H, t, $J = 7$

Hz).

(4) ({ [2-ブチル-6-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

5-（ベンゾイルオキシ）-2-ブチル-6-（4-フルオロフェニル）ピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.38

g)を1, 4-ジオキサン(20 mL)に溶解し、室温で水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 4.0 mL)を加えた後、60℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水(30 mL)及び塩酸(1 M, 4.0 mL)を順次加えた後、析出した固体をろ取することにより、2-ブチル-6-（4-フルオロフェニル）-5-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸(0.18 g, 収率65%)を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド(30 mL)に溶解し、グリシンエチルエステル 塩酸塩(0.17 g)、1-シクロヘキシル-3-（2-モルホリノエチル）カルボジイミドメト-p-トールエンスルホン酸塩（CMC）(0.52

g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）(0.19 g)及びN-メチルモルホリン(0.27 mL)を加えた後、室温で2日間攪拌した。反応液に塩酸(1 M)を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、（{ [2-ブチル-6-（4-フルオロフェニル）-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ）酢酸エチル(0.17 g, 収率75%）を得た。これを1, 4-ジオキサン(6 mL)に溶解し、室温で水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 1.5 mL)を加えた後、1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水及び塩酸(1 M)を加えた後、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(0.15

g, 収率94%)を白色固体として得た。

mp: 158 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.89 (1H, s), 12.78 (1H,

s), 9.56 (1H, t, J = 6 Hz), 8.29 (2H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz), 7.38 (2H, t, J = 9

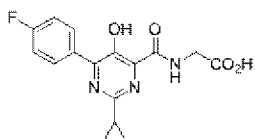
Hz), 4.04 (2H, d, J = 6 Hz), 2.91 (2H, t, J = 8 Hz), 1.85-1.79 (2H, m),

1.43-1.35 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 4)

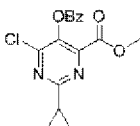
({ [2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0150] [化17]



[0151] (1) 5-(ベンゾイルオキシ)-6-クロロ-2-シクロプロピルピリミジン-4-カルボン酸メチル

[0152] [化18]



[0153] 実施例 3-(1) 及び 3-(2) に準じて、バレロニトリルの代わりにシクロプロパンカルボニトリルを用い、標記化合物 (3.0 g, 収率16%) を淡黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22–7.46 (5H, m), 3.86 (3H, s), 2.40–2.34 (1H, m), 1.26–1.15 (4H, m).

(2) ({ [2-シクロプロピル-6-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 3-(3) 及び 3-(4) に準じて、5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに 5-(ベンゾイルオキシ)-6-クロロ-2-シクロプロピルピリミジン-4-カルボン酸メチル (0.23 g) を用い、標記化合物 (0.091 g, 収率39%) を白色固体として得た。

MS m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.69 (1H, s), 9.57 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.22 (2H, t, $J = 8$ Hz), 7.60 (2H, t, $J = 8$ Hz), 4.02 (2H,

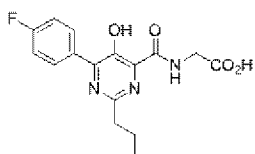
d, $J = 6$

Hz), 2.27-2.23 (1H, m), 1.11-1.03 (4H, m).

(実施例 5)

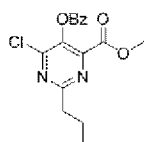
({ [6-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0154] [化19]



[0155] (1) 5-(ベンゾイルオキシ)-6-クロロ-2-プロピルピリミジン-4-カルボン酸メチル

[0156] [化20]



[0157] 実施例 3-(1) 及び 3-(2) に準じて、バレロニトリルの代わりにブチロニトリル(10 g)を用い、標記化合物(3.8 g, 収率8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (2H, d, $J = 7$ Hz), 7.71

(1H, t, $J = 7$ Hz), 7.56 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.02 (2H, t, $J = 8$

Hz), 1.86-1.84 (2H, m), 1.03 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 3-(3) 及び 3-(4) に準じて、5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに5-(ベンゾイルオキシ)-6-クロロ-2-プロピルピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.21 g)を用い、標記化合物(0.057 g, 収率27%)を白色固体として得た。

MS m/z : 334 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.35–8.32 (2H, m), 7.24–7.20

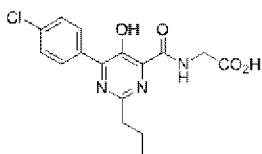
(2H, m), 4.16 (2H, s), 2.92 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1.90 (2H, qt, $J = 7$ Hz), 1.01

(3H, t, $J = 7$ Hz).

(実施例 6)

({ [6-(4-クロロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0158] [化21]



[0159] 実施例 3-(3) 及び 3-(4) に準じて、5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに 5-(ベンゾイルオキシ)-6-クロロ-2-プロピルピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.21 g)、及び (4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-クロロフェニル) ボロン酸(0.19 g)を用い、標記化合物(0.038 g, 収率17%)を白色固体として得た。

MS m/z : 350 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.28 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.50

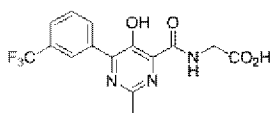
(2H, d, $J = 8$ Hz), 4.17 (2H, s), 2.93 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1.90 (2H, qt, $J = 7$

Hz), 1.01 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(実施例 7)

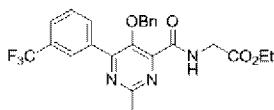
[({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0160] [化22]



[0161] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0162] [化23]



[0163] 実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.15 g) 及び [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸 (0.12 g) をトルエン (5 mL) 及び水 (0.060 mL) の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0.036 g) 及び炭酸カリウム (0.087 g) を加えた後、70℃で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (0.15 g, 収率定量的) を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.31 (1H, t, J = 6 Hz), 8.23

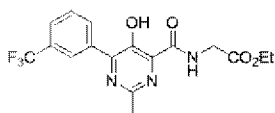
(1H, s), 8.15 (1H, d, J = 8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 8

Hz, 8 Hz), 7.24-7.11 (5H, m), 4.88 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.27 (2H,

d, J = 6 Hz), 2.79 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0164] [化24]



[0165] [({5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.15 g)を酢酸エチル(6 mL)に溶解し、5%パラジウム-活性炭素(20 mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温で10時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.10 g, 収率86%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.15 (1H, s), 8.60 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.55 (1H, s), 8.48 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 8 Hz), 4.30 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.73 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [({5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸
実施例1-(6)に準じて、[({6-[(3, 4-ジクロロフェニル)スルファニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[({5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.10 g)を用い、標記化合物(0.086 g, 収率89%)を白色固体として得た。

MS m/z : 356 ($M+H$) $^+$;

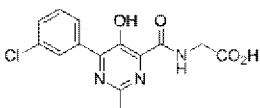
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.56 (1H, s), 8.53 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.69 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4.16 (2H, s), 2.72 (3H,

s).

(実施例 8)

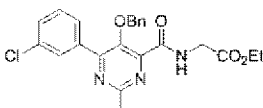
({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0166] [化25]

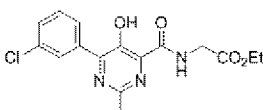


[0167] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル及び ({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0168] [化26]



[0169]



[0170] 実施例 7 - (1) に準じて、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (3 - クロロフェニル) ボロン酸 (0.68 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (1.0 g) を用い、({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.35 g, 収率 38%) 及び ({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.40 g, 収率 59%) を得た。

({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (3 - クロロフェニル) - 2 - メチル

ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.98 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.46–7.19 (6 H, m), 4.86 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.26 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.78 (3 H, s), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

({ [6- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル:

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.12 (1H, s), 8.61 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.27–8.26 (1H, m), 8.19–8.16 (1H, m), 7.45–7.40 (2H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.72 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 1-(6) に準じて、[({6- [(3, 4-ジクロロフェニル) スルファニル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [6- (3-クロロフェニル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.62 g) を用い、標記化合物 (0.59 g, 収率定量的) を白色固体として得た。

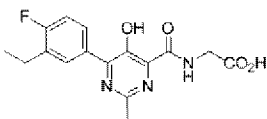
mp: 178–180 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.63 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.21–8.16 (2H, m), 7.63–7.56 (2H, m), 4.03 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.69 (3 H, s).

(実施例 9)

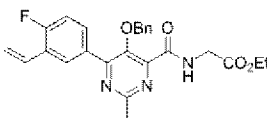
({ [6 - (3 - エチル - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0171] [化27]



[0172] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ビニルフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0173] [化28]



[0174] n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.6 M, 1.8 mL)をn-ヘキサン(1.3 mL)及びテトラヒドロフラン(3 mL)の混合溶液に希釈し、窒素雰囲気下、-78℃で4-ブロモ-1-フルオロ-2-ビニルベンゼン(0.51 g)のn-ヘキサン(1.5 mL)及びテトラヒドロフラン(1.5 mL)の混合溶液を滴下した後、-50℃で1時間攪拌した。反応液に-78℃でほう酸トリメチル(0.40 mL)を加えた後、徐々に室温まで昇温しながら一晩攪拌した。反応液に塩酸(1 M)を加え、ジエチルエーテルで抽出した後、減圧下溶媒を留去することにより、(4-フルオロ-3-ビニルフェニル)ボロン酸(0.43 g, 収率定量的)を得た。

実施例7-(1)に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(4-フルオロ-3-ビニルフェニル)ボロン酸(0.25 g)及び実施例1-(3)で得られた({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.15 g, 収率65%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (1H, t, J = 6 Hz), 8.21

(1H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 7.93-7.90 (1H, m), 7.26-7.21 (5H, m), 7.11

(1H, t, J = 9 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 18 Hz, 11 Hz), 5.77 (1H, d, J = 18 Hz), 5.38 (1H, d, J = 11 Hz), 4.85 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 2.78 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6 - (3 - エチル - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 7 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - ビニルフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.15 g) を用い、標記化合物 (0.064 g, 収率 58%) を白色固体として得た。

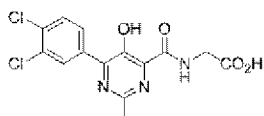
mp: 136-137 °C;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.90 (1H, s), 9.60 (1H, t, J = 6 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8.12-8.09 (1H, m), 7.30 (1H, t, J = 8 Hz), 4.03 (2H, d, J = 6 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7 Hz), 2.67 (3H, s), 1.22 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 10)

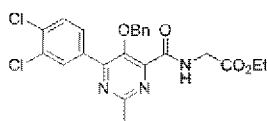
({ [6 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0175] [化29]



[0176] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0177] [化30]



[0178] 実施例7-(1)に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに(3,4-ジクロロフェニル)ボロン酸(0.12 g)及び実施例1-(3)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.15 g)を用い、標記化合物(0.092 g, 収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.11

(1H, d, $J = 2$ Hz), 7.86 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.47 (1H, d, $J = 9$ Hz),

7.28-7.24 (3H, m), 7.21-7.18 (2H, m), 4.90 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz),

4.26 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.77 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6-(3,4-ジクロロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例1-(5)及び1-(6)に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.092 g)を用い、標記化合物(0.043 g, 収率62%)を白色固体として得た。

MS m/z : 356 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.45 (1H, d, $J = 2$ Hz), 8.24

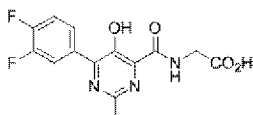
(1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.64 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4.15 (2H, s), 2.70

(3H, s).

(実施例 1 1)

({ [6 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル
ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0179] [化31]



[0180] 実施例 7 - (1) 、 7 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、 [3 - (トリフル
オロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (3, 4 - ジフルオロフェニル)
ボロン酸 (0. 099 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジル
オキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ }
ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0. 20 g) を用
い、標記化合物 (0. 11 g, 収率 81%) を白色固体として得た。

MS m/z : 324 (M+H)⁺;

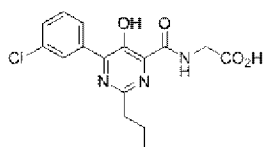
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8. 26-8. 19 (2H, m), 7. 41-7. 35

(1H, m), 4. 16 (2H, s), 2. 69 (3H, s).

(実施例 1 2)

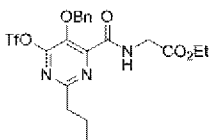
({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - プロピルピリミ
ジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0181] [化32]



[0182] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロピル - 6 - { [(トリフル
オロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } ア
ミノ) 酢酸エチル

[0183] [化33]



[0184] 実施例 1 - (1) から 1 - (3) に準じて、エタンイミダミド 塩酸塩の代わりにブタンイミダミド 塩酸塩 (3.9

g) を用い、標記化合物 (9.0 g, 収率 81%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (1H, t, $J = 5$ Hz),

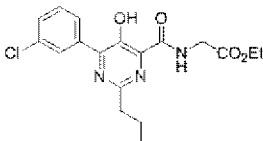
7.51–7.49 (2H, m), 7.40–7.34 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz),

4.23 (2H, t, $J = 5$ Hz), 2.92 (2H, t, $J = 7$ Hz), 1.84 (2H, tq, $J = 7$ Hz),

1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz), 0.99 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - プロピルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0185] [化34]



[0186] 実施例 7 - (1) に準じて、({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - プロピル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.30 g)、及び [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (3 - クロロフェニル) ボロン酸 (0.19 g) を用い、標記化合物 (0.17 g, 収率 77%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.13 (1H, s), 8.64 (1H, t, J

= 6 Hz), 8.29–8.28 (1H, m), 8.21–8.19 (1H, m), 7.46–7.40 (2H, m), 4.3

0 (2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, d, J = 6 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7 Hz), 1.88 (2H, qt, J = 7 Hz, 7 Hz), 1.34 (3H, t, J = 7 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7 Hz)

(3) ({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - プロピルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 1 - (6) に準じて、[({6 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [6 - (3 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - プロピルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.17 g) を用い、標記化合物 (0.12 g, 収率 75%) を白色固体として得た。

MS m/z: 350 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.32-8.25 (1H, m), 8.25-8.15

(1H, m), 7.55-7.38 (2H, m), 4.14 (2H, s), 2.94 (2H, t, J = 7 Hz), 1.9

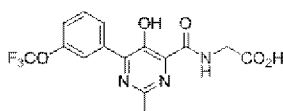
1 (2H, qt,

J = 7 Hz, 7 Hz), 1.02 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 13)

[({5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

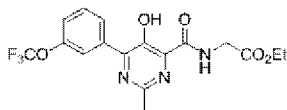
[0187] [化35]



[0188] (1) [({5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0189]

[化36]



[0190] 実施例 7 - (1) に準じて、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ボロン酸 (0.17 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ([5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ) 酢酸エチル (0.20 g) を用い、標記化合物 (0.16 g, 収率 96%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 12.16 (1H, s), 8.62 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.32–8.22 (1H, m), 8.22–8.17 (1H, m), 7.57–7.43 (1H, m), 7.41–7.28 (1H, m), 4.30 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.72 (3H, s), 1.34 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [([5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 1 - (6) に準じて、[([6 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [([5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.16 g) を用い、標記化合物 (0.13 g, 収率 89%) を白色固体として得た。

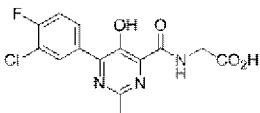
mp: 124–126 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.29 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.18 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 8 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.16 (2H, s), 2.71 (3H, s).

(実施例 14)

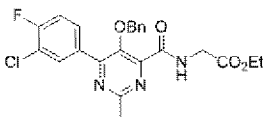
({ [6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0191] [化37]



[0192] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0193] [化38]



[0194] 実施例 7-(1) に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸の代わりに (3-クロロ-4-フルオロフェニル) ボロン酸 (0.15 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル (0.20 g) を用い、標記化合物 (0.16 g, 収率 81%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.29 (1H, t, J = 6 Hz),

8.11-8.08 (1H, m), 7.95-7.91 (1H, m), 7.28-7.24 (5H, m), 7.21-7.14 (1H, m),

4.89 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7 Hz), 4.26 (2H, d, J = 6 Hz), 2.77 (3H, s),

1.33 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例 1-(5) 及び 1-(6) に準じて、[({ [5-(ベンジルオキシ)

－6－〔（3，4－ジクロロフェニル）スルファニル〕－2－メチルピリミジン－4－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸エチルの代わりに（〔〔5－（ベンジルオキシ）－6－（3－クロロ－4－フルオロフェニル）－2－メチルピリミジン－4－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸エチル(0.16 g)を用い、標記化合物(0.095 g, 収率83%)を白色固体として得た。

MS m/z : 340 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.63 (1H, t, $J = 6$ Hz),

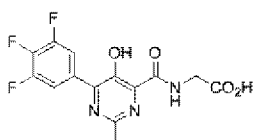
8.40–8.38 (1H, m), 8.28–8.27 (1H, m), 7.62–7.58 (1H, m), 4.02 (2H, d, $J = 6$

Hz), 2.69 (3H, s).

（実施例 15）

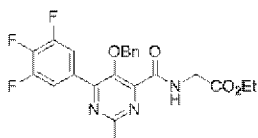
（〔〔5－ヒドロキシ－2－メチル－6－（3，4，5－トリフルオロフェニル）ピリミジン－4－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸

[0195] [化39]



[0196] (1) (〔〔5－（ベンジルオキシ）－2－メチル－6－（3，4，5－トリフルオロフェニル）ピリミジン－4－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸エチル

[0197] [化40]



[0198] 実施例 7－(1) に準じて、〔3－（トリフルオロメチル）フェニル〕ボロン酸の代わりに（3，4，5－トリフルオロフェニル）ボロン酸(0.15 g)及び実施例 1－(3) で得られた（〔〔5－（ベンジルオキシ）－2－メチル－6－〔〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ〕ピリミジン－4－

イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.20 g) を用い、標記化合物 (0.091 g, 収率47%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.31–7.25 (5H, m), 4.95 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.26 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.77 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸
実施例7-(2) 及び1-(6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.091 g) を用い、標記化合物 (0.049 g, 収率73%) を白色固体として得た。

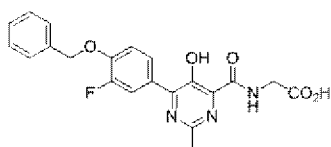
MS m/z : 342 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.93 (1H, s), 9.67 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.15–8.11 (2H, m), 4.03 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.69 (3H, s).

(実施例16)

[({6-[4-(ベンジルオキシ)-3-フルオロフェニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0199] [化41]



[0200] 実施例7-(1)、7-(2) 及び1-(6) に準じて、[3-(トリフル

オロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに [4- (ベンジルオキシ) -3-フルオロフェニル] ボロン酸 (0.31 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ([5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.12 g, 収率45%) を白色固体として得た。

MS m/z : 412 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.58 (1H, t, J = 6 Hz),

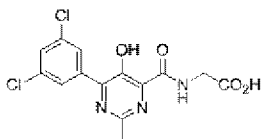
8.12-8.09 (2H, m), 7.51-7.49 (2H, m), 7.44-7.37 (4H, m), 5.29 (2H, s), 4.02

(2H, d, J = 6 Hz), 2.66 (3H, s).

(実施例 17)

([6- (3, 5-ジクロロフェニル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0201] [化42]



[0202] 実施例 7-(1)、7-(2) 及び 1-(6) に準じて、[3- (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (3, 5-ジクロロフェニル) ボロン酸 (0.24 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ([5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.11 g, 収率49%) を白色固体として得た。

MS m/z : 356 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.66 (1H, t, J = 6 Hz), 8.20

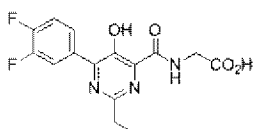
(2H, d, J = 2 Hz), 7.82 (1H, t, J = 2 Hz), 4.03 (2H, d, J = 6 Hz), 2.

69 (3H,
s).

(実施例 18)

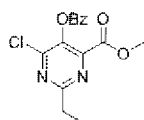
({ [6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エチル-5-ヒドロキシ
ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0203] [化43]



[0204] (1) 5-(ベンゾイルオキシ)-6-クロロ-2-エチルピリミジン-4-
-カルボン酸メチル

[0205] [化44]



[0206] 実施例 3-(1) 及び 3-(2) に準じて、バレロニトリルの代わりにプロ
ピオニトリル(25 mL)を用い、標記化合物(14 g, 収率13%)を得た。

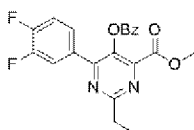
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (2H, d, J = 8 Hz), 7.71

(1H, t, J = 8 Hz), 7.56 (2H, t, J = 8 Hz), 3.88 (3H, s), 3.09 (2H, q,
J = 8

Hz), 1.42 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) 5-(ベンゾイルオキシ)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-
2-エチルピリミジン-4-カルボン酸メチル

[0207] [化45]



[0208] 実施例 3-(3) に準じて、5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-
クロロピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに5-(ベンゾイルオキ

シ) -6-クロロ-2-エチルピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.64 g)、及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(3,4-ジフルオロフェニル)ボロン酸(0.63 g)を用い、標記化合物(0.81 g, 収率定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15–8.12 (1H, m), 7.88–7.83

(1H, m), 7.75–7.71 (1H, m), 7.71–7.67 (1H, m), 7.56–7.52 (2H, m), 7.31–7.16

(2H, m), 3.88 (3H, s), 3.15 (2H, q, $J = 8$ Hz), 1.46 (3H, t, $J = 8$ Hz)

(3) ({ [6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エチル-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例3-(4)に準じて、5-(ベンゾイルオキシ)-2-ブチル-6-(4-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸メチルの代わりに5-(ベンゾイルオキシ)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エチルピリミジン-4-カルボン酸メチル(0.81 g)を用い、標記化合物(0.29 g, 収率43%)を白色固体として得た。

MS m/z : 338 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.91 (1H, s), 9.63 (1H, t,

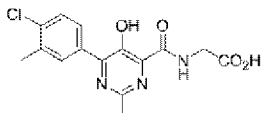
$J = 4$ Hz), 8.26–8.23 (1H, m), 8.19–8.13 (1H, m), 7.66–7.59 (1H, m), 4.03 (2H,

d, $J = 4$ Hz), 2.95 (2H, q, $J = 8$ Hz), 1.37 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例19)

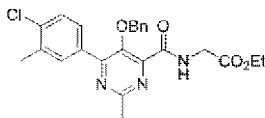
({ [6-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0209] [化46]



[0210] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0211] [化47]



[0212] 実施例 7 - (1) に準じて、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (4-クロロ-3-メチルフェニル) ボロン酸 (0.22 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.21 g, 収率74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.88

(1H, d, $J = 2$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.40 (1H, d, $J = 9$ Hz),

7.28-7.20 (5H, m), 4.83 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 5$

Hz), 2.77 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 7 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.21 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率92%) を白色固体として得た。

mp: 208-211 °C;

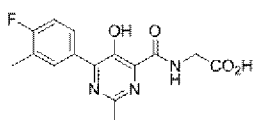
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.60 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.17

(2H, d, $J = 2$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 4.03 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.42 (3H, s).

(実施例 20)

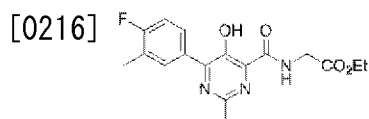
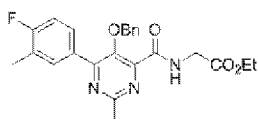
({ [6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0213] [化48]



[0214] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル及び ({ [6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0215] [化49]



[0217] 実施例 7-(1) に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸の代わりに (4-フルオロ-3-メチルフェニル) ボロン酸 (0.19 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.14 g, 収率 51%)

及び ({ [6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.080 g, 収率37%) を得た。

({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル:
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.26 (1H, t, J = 6 Hz),
7.87-7.84 (2H, m), 7.28-7.22 (5H, m), 7.08-7.04 (1H, m), 4.82 (2H, s),
4.27
(2H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, d, J = 6 Hz), 2.77 (3H, s), 2.28 (3H, s),
1.33
(3H, t, J = 7 Hz).

({ [6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル:
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 12.07 (1H, s), 8.61 (1H, t, J
= 6 Hz), 8.12-8.09 (2H, m), 7.12-7.08 (1H, m), 4.30 (2H, q, J = 7 Hz),
4.24
(2H, d, J = 6 Hz), 2.70 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 7 Hz)
.

(2) ({ [6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸
実施例 1 - (6) に準じて、 [({ 6 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [6 - (4 - フルオロ - 3 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.14 g) を用い、標記化合物 (0.11 g, 収率90%) を白色固体として得た。

mp: 187-191 °C;

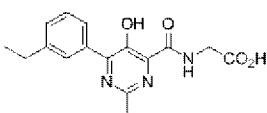
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.57 (1H, t, J = 6 Hz),

8.14–8.08 (2H, m), 7.32–7.27 (1H, m), 4.03 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.68 (3H, s),
2.32 (3H, s).

(実施例 21)

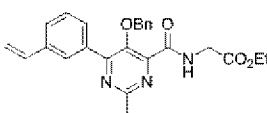
({ [6 – (3 – エチルフェニル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0218] [化50]



[0219] (1) ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – (3 – ビニルフェニル) ピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0220] [化51]



[0221] 実施例 7 – (1) に準じて、[3 – (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (3 – ビニルフェニル) ボロン酸 (0.30 g) 及び実施例 1 – (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.27 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.05 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.28–7.19 (5H, m), 6.73 (1H, dd, $J = 20$ Hz, 12 Hz), 5.76 (1H, d, $J = 20$ Hz), 5.29 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.81 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.26 (2H,

d, $J = 6$ Hz), 2.79 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) ({ [6 - (3 - エチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - (3 - ビニルフェニル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.14 g) を用い、標記化合物 (0.10 g, 収率 99%) を白色固体として得た。

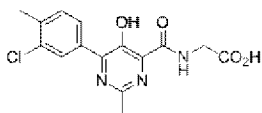
mp: 142-143 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.74 (1H, s), 9.58 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.00 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.44 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.02 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.70 (2H, q, $J = 8$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.23 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例 22)

({ [6 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

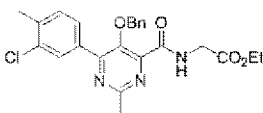
[0222] [化52]



[0223] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0224]

[化53]



[0225] 実施例 7- (1) に準じて、[3- (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (3-クロロ-4-メチルフェニル) ボロン酸 (0.26 g) 及び実施例 1- (3) で得られた ({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.22 g, 収率 95%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.25 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.87 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.30-7.25 (6H, m), 4.86 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.26 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.78 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) ({ [6- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸
 実施例 7- (2) 及び 1- (6) に準じて、[({5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5- (ベンジルオキシ) -6- (3-クロロ-4-メチルフェニル) -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.22 g) を用い、標記化合物 (0.12 g, 収率 74%) を白色固体として得た。

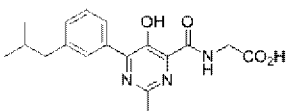
mp: 173-174 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.81 (1H, s), 9.59 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.25 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.03 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.66 (3H, s), 2.41 (3H, s).

(実施例 23)

({ [5-ヒドロキシ-6-(3-イソブチルフェニル)-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0226] [化54]



[0227] 実施例 9-(1)、7-(2) 及び 1-(6) に準じて、4-ブロモ-1-フルオロ-2-ビニルベンゼンの代わりに 1-ブロモ-3-(2-メチルプロプ-1-エン-1-イル) ベンゼンを用い、標記化合物(0.026 g, 収率15%)を淡黄色固体として得た。

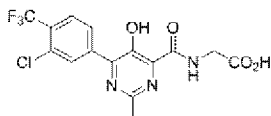
mp: 70-75 °C;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.52 (1H, s), 8.01 (1H, d, J = 8 Hz), 7.96 (1H, s), 7.43 (1H, t, J = 8 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8 Hz), 3.95 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.54 (2H, d, J = 7 Hz), 1.87 (1H, m), 0.90 (6H, d, J = 6 Hz).

(実施例 24)

({ [6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0228] [化55]



[0229] 実施例 7-(1) 及び 1-(6) に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸の代わりに [3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸(0.23 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(

ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.089 g, 収率38%) を黄色固体として得た。

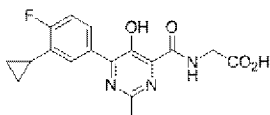
mp: 198 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.49 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8 Hz), 4.14 (2H, s), 2.72 (3H, s).

(実施例 25)

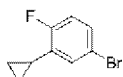
({ [6 - (3 - シクロプロピル - 4 - フルオロフェニル) - 5 - ヒドロキシー - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0230] [化56]



[0231] (1) 4 - ブロモ - 2 - シクロプロピル - 1 - フルオロベンゼン

[0232] [化57]



[0233] メチル (トリフェニル) ホスホニウムブロミド (3.6 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、0 °C でナトリウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 12 mL) を滴下した後、同温で 1 時間攪拌した。反応液に 5 - ブロモ - 2 - フルオロベンズアルデヒド (1.4 g) を加え、室温で 4 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4 - ブロモ - 1 - フルオロ - 2 - ビニルベンゼン (1.32 g, 収率95%) を黄色無定形固体として得た。

窒素雰囲気下、0 °C でジエチル亜鉛の n - ヘキサン溶液 (1.0

M, 6.6 mL) にトリフルオロ酢酸 (0.51 mL) を滴下し、同温で 20 分間攪拌した後、ジヨードメタン (0.54 mL) を滴下し 20 分間攪拌した。反応液に 4 - ブロ

モー１－フルオロ－２－ビニルベンゼン(1.3 g)を加え、室温で３時間撹拌した後、水を加え、有機物をジクロロメタンで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.70 g, 収率49%)を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72–7.18 (1H, m), 6.99 (1H, dd, $J = 7 \text{ Hz}$, 2 Hz), 6.87 (1H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.08–2.01 (1H, m), 1.03–0.98 (2H, m), 0.72 (2H, dt, $J = 7 \text{ Hz}$, 5 Hz).

(2) ({ [6 – (3 – シクロプロピル – 4 – フルオロフェニル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸
実施例 9 – (1) 及び 1 – (6) に準じて、4 – ブロモー 1 – フルオロ – 2 – ビニルベンゼンの代わりに 4 – ブロモー 2 – シクロプロピル – 1 – フルオロベンゼン(0.70 g)を用い、標記化合物(0.15 g, 収率31%)を白色固体として得た。

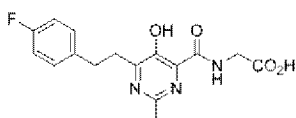
mp: 160–161 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.93 (1H, s), 8.58 (1H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, brs), 7.85 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.10 (1H, t, $J = 8 \text{ Hz}$), 4.33 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 2.69 (3H, s), 2.13 (1H, m), 1.04–0.99 (2H, m), 0.83–0.80 (2H, m).

(実施例 26)

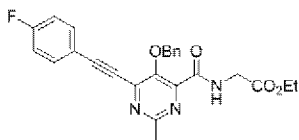
[({ 6 – [2 – (4 – フルオロフェニル) エチル] – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0234] [化58]



[0235] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 -フルオロフェニル) エチニル] - 2 -メチルピリミジン- 4 -イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0236] [化59]



[0237] 実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 -メチルー 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン- 4 -イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (8.0 g) 及び 1 -エチニルー 4 -フルオロベンゼン (4.0 g) をトリエチルアミン (400 mL) に溶解し、室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (2.0

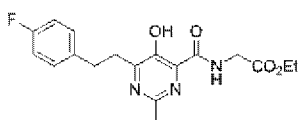
g)、ヨウ化銅 (1.3 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.8

g) を加えた後、60℃で90分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで有機物を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (6.2 g, 収率82%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (1H, brs), 7.58-7.56 (2H, m), 7.48-7.44 (2H, m), 7.37-7.34 (3H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 5.39 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.24 (2H, d, J = 6 Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 6 - [2 - (4 -フルオロフェニル) エチル] - 5 -ヒドロキシ- 2 -メチルピリミジン- 4 -イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0238] [化60]



[0239] [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 -フルオロフェニル) エチル] - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (6.2 g) を酢酸エチル (120 mL) 及びメタノール (80 mL) の混合溶媒に溶解し、5 % パラジウム - 活性炭素 (3.0 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で 3 時間撹拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (4.2 g, 収率 85 %) を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.36 (1H, s), 8.50 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.23-7.19 (2H, m), 6.98-6.94 (2H, m), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.15-3.11 (2H, m), 3.04-3.00 (2H, m), 2.63 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [({ 6 - [2 - (4 -フルオロフェニル) エチル] - 5 -ヒドロキシー - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル } カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 1 - (6) に準じて、[({ 6 - [(3, 4 -ジクロロフェニル) スルファニル] - 5 -ヒドロキシー - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 6 - [2 - (4 -フルオロフェニル) エチル] - 5 -ヒドロキシー - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (4.2 g) を用い、標記化合物 (3.9 g, 収率 定量的) を白色固体として得た。

mp: 191-193 °C;

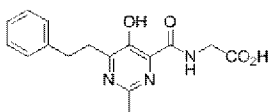
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.24-7.22 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 4.12 (2H, s), 3.14-3.10 (2H, m), 3.04-3.02 (2H, m), 2.60 (3H, s).

(実施例 27)

({ [5 -ヒドロキシー - 2 -メチル - 6 - (2 -フェニルエチル) ピリミジ

ン-4-イル}カルボニル}アミノ)酢酸

[0240] [化61]



[0241] 実施例 26-(1)、26-(2) 及び 1-(6) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりにエチニルベンゼン(0.13 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.12 g, 収率59%)を白色固体として得た。

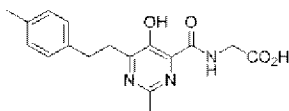
MS m/z : 316 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.27-7.16 (5H, m), 4.13 (2H, s), 3.15-3.11 (2H, m), 3.04-3.00 (2H, m), 2.60 (3H, s).

(実施例 28)

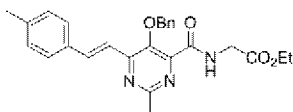
[({5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0242] [化62]



[0243] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(E)-2-(4-メチルフェニル)ビニル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0244] [化63]



[0245] 実施例 7-(1) に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ボロン酸の代わりに [(E)-2-(4-メチルフェニル)ビニル]ボロン酸(0.

17 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ([[5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.12 g, 収率 52%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.98-7.94 (1H, m), 7.53-7.51 (2H, m), 7.39-7.34 (6H, m), 7.19-7.17 (2H, m), 5.13 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.74 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [([5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [2 - (4 - メチルフェニル) エチル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 7 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[([5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [([5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) ビニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.092 g) を用い、標記化合物 (0.090 g, 収率定量的) を白色固体として得た。

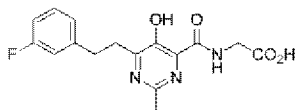
mp: 170-174 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.85 (1H, s), 11.95 (1H, s), 9.42 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.14-7.07 (4H, m), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.07-2.94 (4H, m), 2.59 (3H, s), 2.25 (3H, s).

(実施例 29)

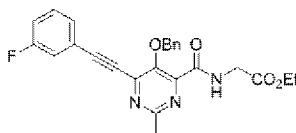
[([6 - [2 - (3 - フルオロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[化64]



[0247] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(3-フルオロフェニル) エチニル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0248] [化65]



[0249] 実施例 26 - (1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-エチニル-3-フルオロベンゼン(0.23 g)及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率89%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz), 7.58-7.56 (2H, m), 7.38-7.26 (5H, m), 7.15-7.11 (2H, m), 5.30 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 6 - [2 - (3-フルオロフェニル) エチル] - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4-フルオロフェニル) エチニル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(3-フルオロフェニル) エチニル] - 2-メチルピリ

ミジン-4-イル}カルボニル}アミノ}酢酸エチル(0.25 g)を用い、標記化合物(0.081 g, 収率44%)を白色固体として得た。

mp: 193-195 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.97 (1H, s), 9.42 (1H, m),

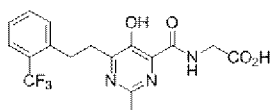
7.34-7.29 (1H, m), 7.12-7.07 (2H, m), 7.03-6.98 (1H, m), 3.99-3.98 (2H, m),

3.09-3.02 (4H, m), 2.59 (3H, s).

(実施例30)

{ [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-{2-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}ピリミジン-4-イル)カルボニル}アミノ}酢酸

[0250] [化66]



[0251] 実施例26-(1)、26-(2)及び1-(6)に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-エチニル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.37 g)及び実施例1-(3)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.25 g)を用い、標記化合物(0.13 g, 収率73%)を白色固体として得た。

MS m/z: 384 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.97 (1H, s), 9.44 (1H, t,

J = 6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 7 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 7

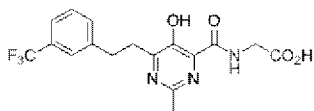
Hz), 7.43 (1H, t, J = 7 Hz), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.22-3.16 (2H, m),

3.11-3.07 (2H, m), 2.60 (3H, s).

(実施例 3 1)

{ [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6- {2- [3- (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} ピリミジン-4-イル) カルボニル] アミノ} 酢酸

[0252] [化67]



[0253] 実施例 2 6- (1)、2 6- (2) 及び 1- (6) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに 1-エチニル-3- (トリフルオロメチル) ベンゼン (0.37 g) 及び実施例 1- (3) で得られた ({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.086 g, 収率 43%) を白色固体として得た。

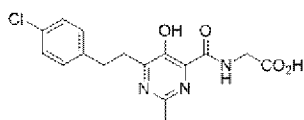
mp: 174-176 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.96 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 6 Hz), 7.60-7.49 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.13 (4H, s), 2.60 (3H, s).

(実施例 3 2)

[({6- [2- (4-クロロフェニル) エチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

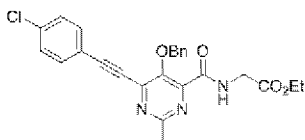
[0254] [化68]



[0255] (1) [({5- (ベンジルオキシ) -6- [(4-クロロフェニル) エチニル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0256]

[化69]



[0257] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-クロロ-4-エチニルベンゼン(0.29 g)及び実施例 1-(3) で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.50 g)を用い、標記化合物(0.39 g, 収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.23 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.40-7.32 (7H, m), 5.29 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({6-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例 26-(2) 及び 1-(6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[(4-フルオロフェニル)エチニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[(4-クロロフェニル)エチニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.20 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率88%)を白色固体として得た。

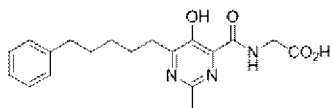
MS m/z : 350 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.42 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 9$ Hz), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.09-2.98 (4H, m), 2.59 (3H, s).

(実施例 33)

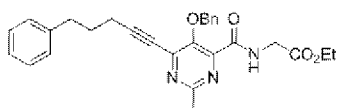
({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(5-フェニルペンチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0258] [化70]



[0259] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-(5-フェニルペント-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0260] [化71]



[0261] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりにペント-4-イン-1-イルベンゼン(0.087

g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.12 g, 収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (1H, t, $J = 4$ Hz),

7.54-7.52 (2H, m), 7.34-7.25 (5H, m), 7.21-7.13 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.26

(2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 4$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.72 (2H, t, $J = 8$

Hz), 2.48 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.88 (2H, tt, $J = 8$ Hz, 8 Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7$

Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(5-フェニルペンチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - (5 - フェニルペント - 1 - イン - 1 - イル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.12 g) を用い、標記化合物 (0.049 g, 収率 50%) を白色固体として得た。

MS m/z : 358 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.24-7.21 (2H, m), 7.16-7.10

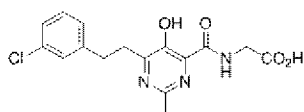
(3H, m), 4.12 (2H, s), 2.86 (2H, t, J = 8 Hz), 2.65 (2H, t, J = 8 Hz), 2.59

(3H, s), 1.77-1.66 (6H, m).

(実施例 34)

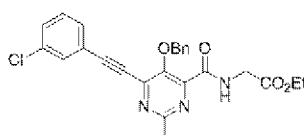
[({ 6 - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシー - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0262] [化72]



[0263] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(3 - クロロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0264] [化73]



[0265] 実施例 26 - (1) に準じて、1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 1 - クロロ - 3 - エチニルベンゼン (0.18 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メ

チルー 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.20 g, 収率67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.24 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.58-7.56 (2H, m), 7.42-7.29 (7H, m), 5.29 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.76 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 6 - [2 - (3 - クロロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(3 - クロロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.20 g) を用い、標記化合物 (0.068 g, 収率46%) を白色固体として得た。

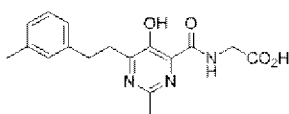
mp: 186-189 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 9.43 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.33-7.20 (4H, m), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.11-3.01 (4H, m), 2.59 (3H, s)

(実施例 35)

[({ 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルー 6 - [2 - (3 - メチルフェニル) エチル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

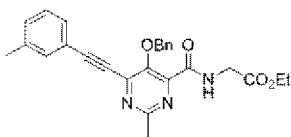
[0266] [化74]



[0267] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルー 6 - [(3 - メチルフェニル) エチニル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチ

ル

[0268] [化75]



[0269] 実施例 26 - (1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-エチニル-3-メチルベンゼン(0.15

g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ([[5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}]ピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.18 g, 収率54%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (1H, t, J = 6 Hz), 7.61-7.59 (2H, m), 7.38-7.23 (7H, m), 5.31 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6 Hz), 2.76 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [([5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[([5-(ベンジルオキシ)-6-[(4-フルオロフェニル)エチニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチルの代わりに[([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(3-メチルフェニル)エチニル]ピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル(0.18 g)を用い、標記化合物(0.10 g, 収率97%)を白色固体として得た。

mp: 186-189 °C;

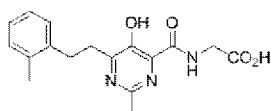
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.96 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.16 (1H, t, J = 7 Hz), 7.07 (1H, s), 7.03 (1H, d, J = 7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7 Hz), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.08-3.02 (2H, m), 2.98-2.

93 (2H,
m), 2.60 (3H, s), 2.27 (3H, s).

(実施例 36)

[({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0270] [化76]



[0271] 実施例 26-(1)、26-(2) 及び 1-(6) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに 1-エチニル-2-メチルベンゼン (0.15 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.15 g, 収率 72%) を白色固体として得た。

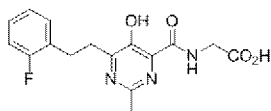
mp: 180-183 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.87 (1H, s), 11.97 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.17-7.09 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.04-2.93 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.32 (3H, s).

(実施例 37)

[({ 6-[2-(2-フルオロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0272] [化77]



[0273] 実施例 26-(1)、26-(2) 及び 1-(6) に準じて、1-エチニル

－4－フルオロベンゼンの代わりに1－エチニル－2－フルオロベンゼン(0.19 g)及び実施例1－(3)で得られた([[5－(ベンジルオキシ)－2－メチル－6－{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン－4－イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.13 g, 収率60%)を白色固体として得た。

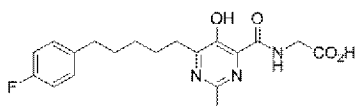
mp: 177-180 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.94 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.32-7.09 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.09-3.02 (4H, m), 2.58 (3H, s).

(実施例38)

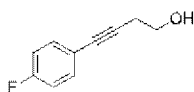
[([6－[5－(4－フルオロフェニル) ペンチル] －5－ヒドロキシ－2－メチルピリミジン－4－イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0274] [化78]



[0275] (1) 4－(4－フルオロフェニル) ブト－3－イン－1－オール

[0276] [化79]



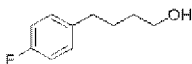
[0277] 1－フルオロ－4－ヨードベンゼン(6.7 g)及びブト－3－イン－1－オール(2.5 mL)をN, N－ジイソプロピルアミン(100 mL)に溶解し、室温でテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体(0.35 g)及びヨウ化銅(0.11 g)を加えた後、同温で2時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(4.9 g, 収率定量的)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.40-7.37 (2H, m), 7.01-6.96

(2H, m), 3.81 (2H, dt, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 2.68 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.81 (1H, t, $J = 4$ Hz).

(2) 4-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オール

[0278] [化80]

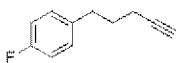


[0279] 4-(4-フルオロフェニル)ブト-3-イン-1-オール(4.9 g)を酢酸エチル(200 mL)に溶解し、10%パラジウム-活性炭素(0.50 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(5.0 g, 収率99%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.15-7.11 (2H, m), 6.98-6.94 (2H, m), 3.67 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.62 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.72-1.58 (4H, m).

(3) 1-フルオロ-4-ペント-4-イン-1-イルベンゼン

[0280] [化81]



[0281] 4-(4-フルオロフェニル)ブタン-1-オール(4.8 g)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、0°Cで1, 3, 5-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジナン-2, 4, 6-トリオン(7.0 g)及び2, 2, 6, 6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシル(TEMPO)(0.045 g)を加えた後、同温で5分間、次いで室温で10分間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4-(4-フルオロフェニル)ブタナール(3.7 g, 収率77%)を得た。

四臭化炭素(15 g)及びトリフェニルホスフィン(23 g)をジクロロメタン(70 mL)に溶解し、0°Cで4-(4-フルオロフェニル)ブタナール(3.7 g)のジク

ロロメタン溶液(70 mL)を加えた後、室温で40分間攪拌した。反応液にn-ヘキサンを加え、生成した褐色固体をろ別した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、1-(5,5-ジブロモペント-4-エン-1-イル)-4-フルオロベンゼン(3.1 g, 収率43%)を得た。

1-(5,5-ジブロモペント-4-エン-1-イル)-4-フルオロベンゼン(3.1 g)をテトラヒドロフラン(50 mL)に溶解し、-78°Cでn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.6 M, 15 mL)を滴下した後、同温で30分間攪拌した。反応液に室温で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、ジエチルエーテルで有機物を抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(2.3 g, 収率75%)を50% n-ヘキサン溶液として得た。

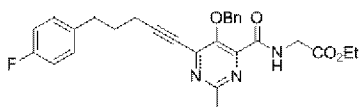
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.16-7.13 (2H, m), 6.99-6.95

(2H, m), 2.71 (2H, t, J = 8 Hz), 2.19 (2H, tt, J = 8 Hz, 8 Hz), 2.00 (1H, s),

1.82 (2H, t, J = 8 Hz).

(4) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (4-フルオロフェニル) ペント-1-イン-1-イル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0282] [化82]



[0283] 実施例26-(1)に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-フルオロ-4-ペント-4-イン-1-イルベンゼンの50% n-ヘキサン溶液(0.37 g)及び実施例1-(3)で得られた({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル(0.36 g)を用い、標記化合物(0.33 g, 収率94%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (1H, t, $J = 4$ Hz),
 7.54–7.52 (2H, m), 7.33–7.30 (2H, m), 7.09–7.05 (3H, m), 6.95–6.91 (2
 H, m),
 5.23 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4$ Hz), 2.72 (3
 H, s),
 2.68 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.47 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.88 (2H, tt, $J = 8$ Hz,
 8 Hz),
 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(5) [(6-[5-(4-フルオロフェニル)ペンチル]-5-ヒドロキ
 シー-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

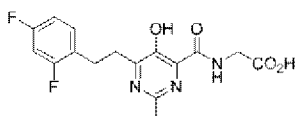
実施例26-(2)及び1-(6)に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)
]-6-[4-フルオロフェニル]エチニル]-2-メチルピリミジン-
 4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[(5-(ベンジ
 ルオキシ)-6-[5-(4-フルオロフェニル)ペント-1-イン-1-
 イル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチ
 ル(0.33 g)を用い、標記化合物(0.12 g, 収率38%)を白色固体として得た。
 mp: 140–142 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.17–7.14 (2H, m), 6.98–6.93
 (2H, m), 4.12 (2H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 8$ Hz)
 , 2.59
 (3H, s), 1.79–1.71 (2H, m), 1.69–1.61 (2H, m), 1.43–1.35 (2H, m).

(実施例39)

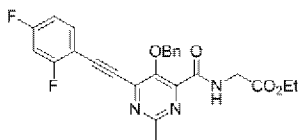
[(6-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-
 2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0284] [化83]



[0285] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0286] [化84]



[0287] 実施例 26 - (1) に準じて、1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 1 - エチニル - 2, 4 - ジフルオロベンゼン (0.35 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.26 g, 収率89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (1H, t, $J = 5$ Hz),

7.57-7.29 (6H, m), 6.91-6.88 (2H, m), 5.32 (2H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz),

4.22 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 6 - [2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシー - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(2, 4 - ジフルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.26 g) を用い、標記化合物 (0.13 g, 収率66%) を白色固体として得た。

mp: 184-188 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.93 (1H, s), 9.42 (1H, t,

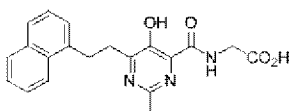
$J = 6$ Hz), 7.37-7.31 (1H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 7.01-6.97 (1H, m), 3

. 99 (2H,
d, $J = 6$ Hz), 3.08–2.99 (4H, m), 2.57 (3H, s).

(実施例 40)

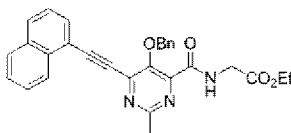
[({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)エチル]
ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0288] [化85]



[0289] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-(1-ナフチルエ
チニル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0290] [化86]



[0291] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わ
りに1-エチニルナフタレン(0.38 g)及び実施例1-(3)で得られた({
[5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)
スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エ
チル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38–8.36 (1H, m), 8.27 (1H,
t, $J = 6$ Hz), 7.94–7.79 (3H, m), 7.57–7.44 (4H, m), 7.35–7.25 (4H, m)
, 5.32
(2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.79 (3H, s)
, 1.33
(3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[2-(1-ナフチル)エ
チル] ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - (1 - ナフチルエチニル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.11 g, 収率 57%) を白色固体として得た。

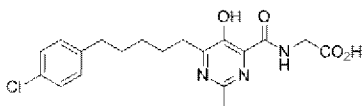
mp: 188-192 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.87 (1H, s), 12.02 (1H, s), 9.45 (1H, t, J = 6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8 Hz), 7.61-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.48-3.44 (2H, m), 3.20-3.16 (2H, m), 2.61 (3H, s).

(実施例 41)

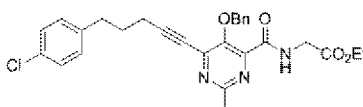
[({ 6 - [5 - (4 - クロロフェニル) ペンチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0292] [化87]



[0293] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - イン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0294] [化88]



[0295] 実施例 26 - (1) に準じて、1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 1 - クロロ - 4 - ペント - 4 - イン - 1 - イルベンゼン (0.54 g) 及び実

施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.96 g) を用い、標記化合物 (0.61 g, 収率 60%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.54–7.52 (2H, m), 7.35–7.32 (3H, m), 7.22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8$ Hz), 5.23 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 4$ Hz), 2.72 (3H, s), 2.68 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.47 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.88 (2H, tt, $J = 8$ Hz, 8 Hz), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 6 - [5 - (4 - クロロフェニル) ペンチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [5 - (4 - クロロフェニル) ペント - 1 - イン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.41 g, 収率 88%) を白色固体として得た。

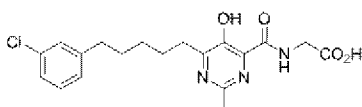
mp: 154–157 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.22 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.13 (2H, s), 2.82 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.59 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.59 (3H, s), 1.79–1.71 (2H, m), 1.69–1.61 (2H, m), 1.43–1.37 (2H, m).

(実施例 42)

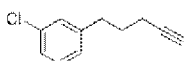
〔（〔６－〔５－（３－クロロフェニル）ペンチル〕－５－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－４－イル〕カルボニル）アミノ〕酢酸

[0296] [化89]



[0297] (1) １－クロロ－３－ペント－４－イン－１－イルベンゼン

[0298] [化90]

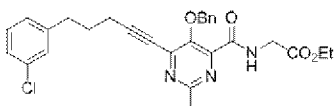


[0299] 実施例 38－(1) から 38－(3) に準じて、１－フルオロ－４－ヨードベンゼンの代わりに１－クロロ－３－ヨードベンゼン(7.2 g)を用いて、また実施例 38－(2) に対応する工程においてはパラジウム－活性炭素の代わりに酸化白金を用いて、標記化合物(3.8 g, 収率47%)を65% n－ヘキサン溶液として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.24–7.07 (4H, m), 2.72 (2H, t, J = 8 Hz), 2.20 (2H, tt, J = 8 Hz, 8 Hz), 2.00 (1H, s), 1.84 (2H, t, J = 8 Hz).

(2) 〔（〔５－（ベンジルオキシ）－６－〔５－（３－クロロフェニル）ペント－１－イン－１－イル〕－２－メチルピリミジン－４－イル〕カルボニル）アミノ〕酢酸エチル

[0300] [化91]



[0301] 実施例 26－(1) に準じて、１－エチニル－４－フルオロベンゼンの代わりに１－クロロ－３－ペント－４－イン－１－イルベンゼンの65% n－ヘキサン溶液(0.31 g)及び実施例 1－(3) で得られた（〔〔５－（ベンジルオキシ）－２－メチル－６－〔〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ〕ピリミジン－４－イル〕カルボニル〕アミノ）酢酸エチル(0.36 g)を用

い、標記化合物(0.26 g, 収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.20 (1H, t, $J = 4$ Hz),
7.54–7.52 (2H, m), 7.33–7.30 (3H, m), 7.19–7.13 (2H, m), 7.02–6.99 (2
H, m),
5.23 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4$ Hz), 2.72 (3
H, s),
2.69 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.48 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.89 (2H, tt, $J = 8$ Hz,
8 Hz),
1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [({6- [5- (3-クロロフェニル) ペンチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例26-(2) 及び1-(6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6- [4-フルオロフェニル] エチニル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6- [5-(3-クロロフェニル) ペント-1-イン-1-イル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.26 g)を用い、標記化合物(0.071 g, 収率36%)を白色固体として得た。

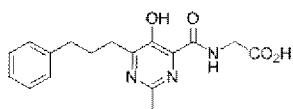
mp: 117–119 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.24–7.08 (4H, m), 4.12 (2H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.60 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.60 (3H, s), 1.80–1.72 (2H, m), 1.68–1.62 (2H, m), 1.44–1.36 (2H, m).

(実施例43)

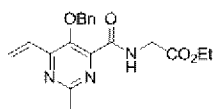
([[5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3-フェニルプロピル) ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

[0302] [化92]



[0303] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-ビニルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0304] [化93]



[0305] 実施例1-(3)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.48 g)及び4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(0.19 g)を1, 2-ジメトキシエタン(4 mL)及び水(2 mL)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、室温でジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体(0.070 g)及び炭酸ナトリウム(0.32 g)を加えた後、70℃で1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで有機物を抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.16 g, 収率45%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.30 (1H, t, J = 4 Hz),

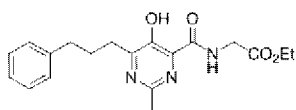
7.51-7.49 (2H, m), 7.40-7.34 (3H, m), 7.16-7.08 (1H, m), 6.68-6.63 (1H, m),

5.67-5.64 (1H, m), 5.08 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4

Hz), 2.73 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3-フェニルプロピル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0306] [化94]



[0307] ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-ビニルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.053

g) 及びアリルベンゼン (0.11 mL) をジクロロメタンに溶解し、窒素雰囲気下、室温で [1, 3-ビス (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -2-イミダゾリジニリデン] ジクロロ (フェニルメチレン) (トリシクロヘキシルホスフィン) ルテニウム (グラブス触媒 (第二世代)) (0.013 g) を加えた後、18 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、[({5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- [(1E) -3-フェニルプロプ-1-エン-1-イル] ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルを得た。これをエタノール (7 mL) に溶解し、10%パラジウム-活性炭素 (0.010 g) を加えた後、水素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (0.012 g, 収率22%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 11.33 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 4 Hz), 7.31-7.15 (5H, m), 4.28 (2H, q, J = 8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4 Hz), 2.90 (2H, t, J = 8 Hz), 2.72 (2H, t, J = 8 Hz), 2.62 (3H, s), 2.07 (2H, tt, J = 8 Hz, 8 Hz), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz).

(3) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6- (3-フェニルプロピル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸
実施例 1-(6) に準じて、[({6- [(3, 4-ジクロロフェニル) スルファニル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6- (3-フェニルプロピル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.012 g) を用い、標記化合物 (0.0040 g, 収率40%) を白色固体として得た。

MS m/z: 330 (M+H)⁺;

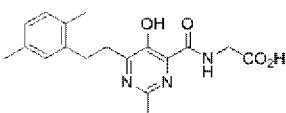
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.24-7.12 (5H, m), 4.13 (2H,

s), 2.86 (2H, t, J = 8 Hz), 2.70 (2H, t, J = 8 Hz), 2.60 (3H, s), 2.04 (2H, tt, J = 8 Hz, 8 Hz).

(実施例 44)

[({ 6 - [2 - (2, 5 - ジメチルフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0308] [化95]



[0309] 実施例 26 - (1)、26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1 - エチル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 2 - エチル - 1, 4 - ジメチルベンゼン (0.30 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.13 g, 収率 59%) を白色固体として得た。

MS m/z: 344 (M+H)⁺;

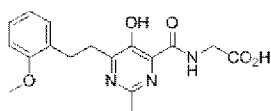
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (1H, s), 11.98 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.04-7.00 (2H, m), 6.91-6.90 (1H, m), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.04-2.90 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.23 (3H, s).

(実施例 45)

[({ 5 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - メトキシフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

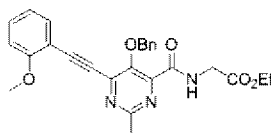
[0310]

[化96]



[0311] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(2-メトキシフェニル) エチニル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0312] [化97]



[0313] 実施例 26 - (1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-エチニル-2-メトキシベンゼン(0.33 g)及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.18 g, 収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.17 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.61-7.59 (2H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.41-7.30 (4H, m), 6.96-6.89 (2H, m), 5.38 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.25 (2H, d, $J = 5$ Hz), 3.74 (3H, s), 2.75 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 5 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2-メトキシフェニル) エチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4-フルオロフェニル) エチニル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(2-メトキシフェニル) エチニル] - 2-メチルピリ

ミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.18 g)を用い、標記化合物(0.070 g, 収率51%)を白色固体として得た。

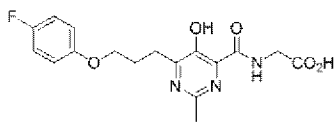
mp: 150–160 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (1H, s), 11.92 (1H, s), 9.42 (1H, t, J = 6 Hz), 7.20–6.83 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.75 (3H, s), 3.05–2.94 (4H, m), 2.58 (3H, s).

(実施例 46)

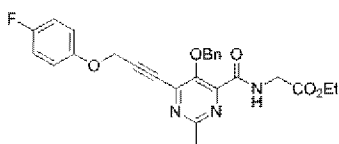
[({6- [3- (4-フルオロフェノキシ) プロピル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0314] [化98]



[0315] (1) [({5- (ベンジルオキシ) -6- [3- (4-フルオロフェノキシ) プロプ-1-イン-1-イル] -2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0316] [化99]



[0317] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-フルオロ-4-(プロプ-2-イン-1-イルオキシ)ベンゼン(0.11 g)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.097 g, 収率41%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.17 (1H, t, J = 4 Hz),

7.48–7.45 (2H, m), 7.36–7.32 (3H, m), 6.97–6.89 (4H, m), 5.16 (2H, s),
 , 4.90
 (2H, s), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4 Hz), 2.72 (3H, s)
 , 1.31
 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [(6-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロピル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例26-(2)及び1-(6)に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[3-(4-フルオロフェニル)エチニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[(5-(ベンジルオキシ)-6-[3-(4-フルオロフェノキシ)プロプ-1-イン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.097 g)を用い、標記化合物(0.053 g, 収率72%)を白色固体として得た。

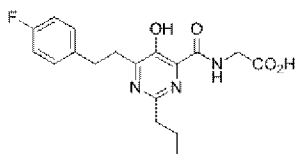
mp: 141–145 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 6.98–6.94 (2H, m), 6.83–6.80
 (2H, m), 4.12 (2H, s), 4.03 (2H, t, J = 8 Hz), 3.02 (2H, t, J = 8 Hz)
 , 2.59
 (3H, s), 2.20 (2H, tt, J = 8 Hz, 8 Hz).

(実施例47)

[(6-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシー-2-プロピルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

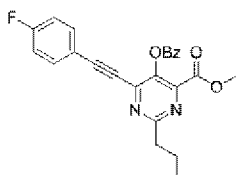
[0318] [化100]



[0319] (1) 5-(ベンゾイルオキシ)-6-[(4-フルオロフェニル)エチニル]

ル] - 2 - プロピルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル

[0320] [化101]



[0321] 実施例 26 - (1) に準じて、([5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 5 - (1) で得られた 5 - (ベンゾイルオキシ) - 6 - クロロ - 2 - プロピルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル (0.60 g) 及び 1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼン (0.43 g) を用い、標記化合物 (0.28 g, 収率 37%) を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.29–8.27 (2H, m), 7.72–7.70

(1H, m), 7.59–7.52 (2H, m), 7.27–7.26 (2H, m), 6.97–6.92 (2H, m), 3.91 (3H, s),

3.06 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.92 (2H, qt, $J = 8$ Hz, 7 Hz), 1.04 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 6 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシー - 2 - プロピルピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ] 酢酸

実施例 26 - (2) 及び 3 - (4) に準じて、5 - (ベンゾイルオキシ) - 2 - ブチル - 6 - (4 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸メチルの代わりに 5 - (ベンゾイルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - プロピルピリミジン - 4 - カルボン酸メチル (0.28 g) を用い、標記化合物 (0.068 g, 収率 28%) を白色固体として得た。

MS m/z : 362 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 11.95 (1H, s), 9.39 (1H, t,

$J = 6$ Hz), 7.27–7.05 (4H, m), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.10–3.07 (4H, m), 2.79

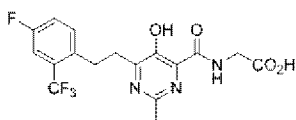
(2H, t, $J = 7$ Hz), 1.77 (2H, qt, $J = 7$ Hz, 7 Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7$

Hz).

(実施例 48)

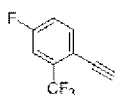
{ [(6-{2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ}酢酸

[0322] [化102]



[0323] (1) 1-エチニル-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

[0324] [化103]



[0325] 1-ブロモ-4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゼン(2.0 g)及びエチニル(トリメチル)シラン(0.97 g)をアセトニトリル(40 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温でジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体(0.29 g)、ヨウ化銅(0.080 g)及びトリエチルアミン(2.3 mL)を加えた後、7時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機物をn-ヘキサンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル](トリメチル)シラン(0.67 g, 収率31%)を無色油状物質として得た。これをテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、室温でテトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0

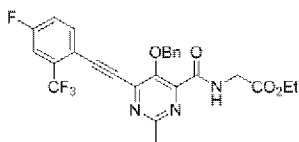
M, 3.9 mL)を加えた後、同温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.16 g, 収率33%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.65-7.62 (1H, m), 7.39-7.36

(1H, m), 7.23–7.18 (1H, m), 3.33 (1H, s).

(2) ([5-(ベンジルオキシ)-6-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0326] [化104]



[0327] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-エチニル-4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.16 g)及び実施例 1-(3) で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.27 g)を用い、標記化合物(0.22 g, 収率77%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (1H, t, J = 5 Hz),

7.61–7.58 (1H, m), 7.50–7.41 (3H, m), 7.30–7.21 (4H, m), 5.30 (2H, s), 4.26

(2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 5 Hz), 2.75 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 7

Hz).

(3) [(6-{2-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ]酢酸

実施例 26-(2) 及び 1-(6) に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-{(4-フルオロフェニル)エチニル}-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに([5-(ベンジルオキシ)-6-{[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

エチル(0.22 g)を用い、標記化合物(0.15 g, 収率84%)を白色固体として得た。

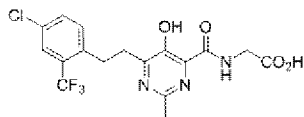
mp: 166–169 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (1H, s), 11.95 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.58–7.46 (3H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.18–3.06 (4H, m), 2.59 (3H, s).

(実施例 49)

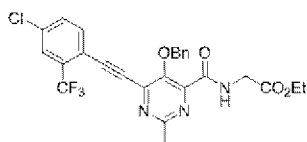
{ [(6-{2-[4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ} 酢酸

[0328] [化105]



[0329] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{ [4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]エチニル}-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0330] [化106]



[0331] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに4-クロロ-1-エチニル-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.26 g)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.28 g, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.15 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.70 (1H, s), 7.52–7.48 (4H, m), 7.31–7.29 (3H, m), 5.30 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.75 (3H, s), 1.32 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) { [(6 – { 2 – [4 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) フェニル] エチル} – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル) カルボニル] アミノ } 酢酸

実施例 26 – (2) 及び 1 – (6) に準じて、[({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [(4 – フルオロフェニル) エチニル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 6 – { [4 – クロロ – 2 – (トリフルオロメチル) フェニル] エチニル } – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.28 g) を用い、標記化合物 (0.11 g, 収率 48%) を白色固体として得た。

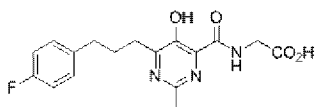
MS m/z : 418 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.86 (1H, s), 11.96 (1H, s), 9.44 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.19–3.06 (4H, m), 2.59 (3H, s).

(実施例 50)

[({ 6 – [3 – (4 – フルオロフェニル) プロピル] – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0332] [化107]



[0333] 1-フルオロ-4-プロピ-2-イン-1-イルベンゼン(0.37 g)をテトラヒドロフラン(10 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、ピナコールボラン(0.64 g)を加えた後、12時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、塩酸(1 M)を加えた後、有機物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、[3-(4-フルオロフェニル)プロピ-1-エン-1-イル] ボロン酸を得た。

実施例7-(1)、7-(2)及び1-(6)に準じて、[3-(トリフルオロメチル)フェニル] ボロン酸の代わりに[3-(4-フルオロフェニル)プロピ-1-エン-1-イル] ボロン酸及び実施例1-(3)で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ)酢酸エチル(1.0 g)を用い、標記化合物(0.12 g, 収率16%)を白色固体として得た。

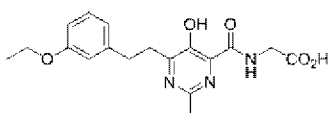
MS m/z : 348 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.85 (1H, s), 11.92 (1H, s), 9.41 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.27-7.23 (2H, m), 7.11-7.06 (2H, m), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.77 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.65 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.57 (3H, s), 1.97 (2H, tt, $J = 7$ Hz, 7 Hz).

(実施例51)

[({6-[2-(3-エトキシフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0334] [化108]



[0335] 実施例26-(1)、26-(2)及び1-(6)に準じて、1-エチニル

－4－フルオロベンゼンの代わりに1－エトキシ－3－エチニルベンゼン(0.37 g)及び実施例1－(3)で得られた({ [5－(ベンジルオキシ)－2－メチルー6－{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン－4－イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.090 g, 収率40%)を白色固体として得た。

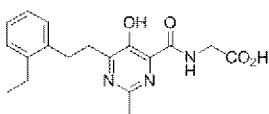
MS m/z : 360 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.85 (1H, s), 11.96 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8 Hz), 6.80–6.79 (2H, m), 6.74–6.72 (1H, m), 3.99 (2H, q, J = 7 Hz), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.09–2.95 (4H, m), 2.59 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例52)

[({ 6－[2－(2－エチルフェニル)エチル]－5－ヒドロキシ－2－メチルピリミジン－4－イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0336] [化109]



[0337] 実施例26－(1)、26－(2)及び1－(6)に準じて、1－エチルー4－フルオロベンゼンの代わりに1－エチルー2－エチニルベンゼン(0.35 g)及び実施例1－(3)で得られた({ [5－(ベンジルオキシ)－2－メチルー6－{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン－4－イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.11 g, 収率51%)を白色固体として得た。

MS m/z : 344 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.87 (1H, s), 12.00 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.19–7.09 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.

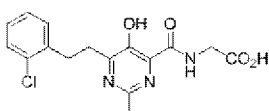
02-2. 97

(4H, m), 2.68 (2H, q, J = 8 Hz), 2.60 (3H, s), 1.18 (3H, t, J = 8 Hz)

(実施例 5 3)

[({ 6 - [2 - (2 - クロロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 -
メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0338] [化110]



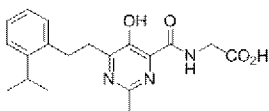
[0339] 実施例 2 6 - (1) 、 2 6 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1-エチニル
- 4 - フルオロベンゼンの代わりに 1 - クロロ - 2 - エチニルベンゼン (0.17
g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メ
チル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン -
4 - イル } カルボニル) アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.
080 g, 収率 36%) を白色固体として得た。

MS m/z: 350 (M+H)⁺;¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.42 (1H, t, J = 6 Hz),7.43-7.24 (4H, m), 3.98 (2H, d, J = 6 Hz), 3.15-3.05 (4H, m), 2.59 (3
H, s).

(実施例 5 4)

[({ 5 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - イソプロピルフェニル) エチル]
- 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0340] [化111]



[0341] 実施例 2 6 - (1) 、 2 6 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1-エチニル

ー4ーフルオロベンゼンの代わりに1ーエチニルー2ーイソプロピルベンゼン(0.27 g)及び実施例1ー(3)で得られた({[5ー(ベンジルオキシ)ー2ーメチルー6ー{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジンー4ーイル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.15 g, 収率67%)を白色固体として得た。

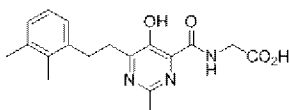
MS m/z : 358 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.86 (1H, s), 11.97 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.29–7.07 (4H, m), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 3.28–3.21 (1H, m), 3.01 (4H, s), 2.60 (3H, s), 1.19 (6H, d, J = 7 Hz).

(実施例55)

[({6ー[2ー(2, 3ージメチルフェニル)エチル]ー5ーヒドロキシー2ーメチルピリミジンー4ーイル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0342] [化112]



[0343] 実施例26ー(1)、26ー(2)及び1ー(6)に準じて、1ーエチニルー4ーフルオロベンゼンの代わりに1ーエチニルー2, 3ージメチルベンゼン(0.33 g)及び実施例1ー(3)で得られた({[5ー(ベンジルオキシ)ー2ーメチルー6ー{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジンー4ーイル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.089 g, 収率42%)を白色固体として得た。

MS m/z : 344 (M+H)⁺;

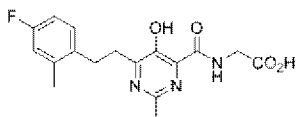
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.86 (1H, s), 11.98 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.00 (3H, s), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 2.97 (4H, s),

2.60 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.22 (3H, s).

(実施例 56)

[({ 6 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0344] [化113]



[0345] 実施例 48 - (1) に準じて、1-ブロモ-4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゼンの代わりに1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼン (1.9 g) 及びエチニル (トリメチル) シラン (2.1 mL) を用い、1-エチニル-4-フルオロ-2-メチルベンゼン (0.40 g, 収率30%) を得た。

実施例 26 - (1)、26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-エチニル-4-フルオロ-2-メチルベンゼン (0.40 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.089 g, 収率40%) を白色固体として得た。

mp: 172-175 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.86 (1H, s), 11.97 (1H,

s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8 Hz, 6 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 10

Hz, 3 Hz), 6.92 (1H, dt, J = 8 Hz, 3 Hz), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.02-2.92

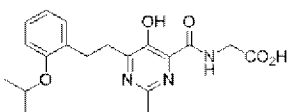
(4H, m), 2.59 (3H, s), 2.32 (3H, s).

(実施例 57)

[({ 5 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - イソプロポキシフェニル) エチル]

] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0346] [化114]



[0347] 実施例 26 - (1)、26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1 - エチル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 1 - エチル - 2 - イソプロポキシベンゼン (0.40 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ) 酢酸エチル (0.30 g) を用い、標記化合物 (0.049 g, 収率 21%) を白色固体として得た。

mp: 143-148 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.39 (1H, t, J = 6 Hz),

7.16-7.12 (2H, m), 6.95-6.93 (1H, m), 6.83-6.79 (1H, m), 4.62-4.56 (1H, m),

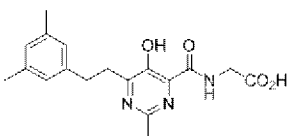
3.97 (2H, d, J = 6 Hz), 3.05-2.90 (4H, m), 2.57 (3H, s), 1.24 (6H, d, J = 6

Hz).

(実施例 58)

[({6 - [2 - (3, 5 - ジメチルフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0348] [化115]



[0349] 実施例 26 - (1)、26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1 - エチル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 1 - エチル - 3, 5 - ジメチルベンゼン (0.40 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ)

ー２－メチルー６－{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン－４－イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.16 g, 収率74%)を白色固体として得た。

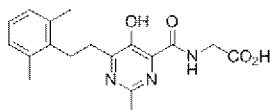
mp: 209–211 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.85 (1H, s), 11.95 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 6.85 (2H, s), 6.81 (1H, s), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.05–3.02 (2H, m), 2.91–2.88 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.33 (6H, s).

(実施例 59)

[({ 6 – [2 – (2, 6 –ジメチルフェニル) エチル] – 5 –ヒドロキシ – 2 –メチルピリミジン – 4 –イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0350] [化116]



[0351] 実施例 26 – (1)、26 – (2) 及び 1 – (6) に準じて、1 – エチルー 4 – フルオロベンゼンの代わりに 2 – エチルー 1, 3 – ジメチルベンゼン(0.40 g) 及び実施例 1 – (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチルー 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.30 g)を用い、標記化合物(0.048 g, 収率22%)を白色固体として得た。

mp: 209–211 °C;

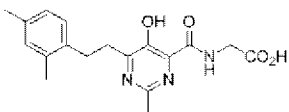
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.01 (3H, s), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 2.94–2.87 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.34 (6H, s).

(実施例 60)

[({ 6 – [2 – (2, 4 –ジメチルフェニル) エチル] – 5 –ヒドロキシ

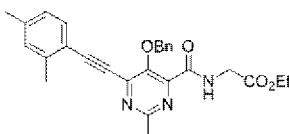
ー２－メチルピリミジン－４－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0352] [化117]



[0353] (1) [({ 5－(ベンジルオキシ)－6－[(2, 4－ジメチルフェニル) エチニル]－2－メチルピリミジン－4－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0354] [化118]



[0355] 実施例 2 6－(1) に準じて、1－エチニル－4－フルオロベンゼンの代わりに1－エチニル－2, 4－ジメチルベンゼン(0.20 g)及び実施例 1－(3) で得られた({ [5－(ベンジルオキシ)－2－メチル－6－{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン－4－イル} カルボニル) アミノ) 酢酸エチル(0.27 g)を用い、標記化合物(0.43 g, 収率94%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.23 (1H, t, J = 4 Hz), 7.64–7.60 (2H, m), 7.37–7.34 (2H, m), 7.29–7.26 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 8 Hz), 5.30 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 8 Hz), 4.23 (2H, d, J = 4 Hz), 2.75 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) [({ 6－[2－(2, 4－ジメチルフェニル) エチル]－5－ヒドロキシ－2－メチルピリミジン－4－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 2 6－(2) 及び 1－(6) に準じて、[({ 5－(ベンジルオキシ)－6－[(4－フルオロフェニル) エチニル]－2－メチルピリミジン－4－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに[({ 5－(ベンジ

ルオキシ) - 6 - [(2, 4 - ジメチルフェニル) エチニル] - 2 - メチル
ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.43 g) を用い、
標記化合物 (0.25 g, 収率 77%) を白色固体として得た。

mp: 174-176 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.00 (1H, d, J = 8 Hz), 6.95

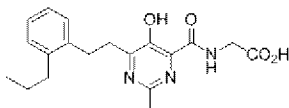
(1H, s), 6.89 (1H, d, J = 8 Hz), 4.13 (2H, d, J = 4 Hz), 3.05-2.93 (4
H, m),

2.61 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.24 (3H, s).

(実施例 6 1)

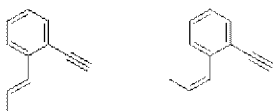
[({ 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [2 - (2 - プロピルフェニル)
エチル] ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0356] [化119]



[0357] (1) 1 - エチニル - 2 - [(1 E) - プロプ - 1 - エン - 1 - イル] ベン
ゼン及び 1 - エチニル - 2 - [(1 Z) - プロプ - 1 - エン - 1 - イル] ベ
ンゼン

[0358] [化120]



[0359] エチルトリフェニルホスフィンブロミド (4.5 g) をテトラヒドロフラン (20 mL)
) に溶解し、0 °C でナトリウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン
溶液 (1.0 M, 13 mL) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液に 2 - ブ
ロモベンズアルデヒド (1.9 g) を滴下した後、室温で 2 時間攪拌した。反応液
に水を加え、酢酸エチルで有機物を抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄
し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1 - ブロモ - 2 - [(

1 E) -プロプ-1-エン-1-イル] ベンゼン及び1-ブロモ-2- [(1 Z) -プロプ-1-エン-1-イル] ベンゼンの混合物(2.0 g, 収率定量的)を黄色油状物質として得た。これとエチニル(トリメチル)シラン(2.1 mL)をN, N-ジイソプロピルアミン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温でテトラキス(トリフェニスホスフィン)パラジウム錯体(0.58 g)及びヨウ化銅(0.095 g)を加えた後、80°Cで8時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、セライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、トリメチル({2- [(1 E) -プロプ-1-エン-1-イル] フェニル} エチニル)シラン及びトリメチル({2- [(1 Z) -プロプ-1-エン-1-イル] フェニル} エチニル)シランの混合物(0.81 g, 収率37%)を得た。これをテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、室温でテトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0

M, 7.8 mL)を加えた後、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物をn-ヘキサンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物の混合物(0.41 g, 収率76%)を得た。

E体(含有率40%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53-7.12 (4H, m), 6.90 (1H, d, J = 16 Hz), 6.33 (1H, dq, J = 16 Hz, 7 Hz), 3.31 (1H, s), 1.93 (3H, d, J = 7 Hz).

Z体(含有率60%)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.53-7.12 (4H, m), 6.69 (1H, d, J = 12 Hz), 6.93 (1H, dq, J = 12 Hz, 7 Hz), 3.28 (1H, s), 1.85 (3H, d, J = 7 Hz).

(2) [({5-ヒドロキシー-2-メチルー6- [2- (2-プロピルフェ

ニル) エチル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 26-(1)、26-(2) 及び 1-(6) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに 1-エチニル-2-[(1E)-プロップ-1-エン-1-イル] ベンゼン及び 1-エチニル-2-[(1Z)-プロップ-1-エン-1-イル] ベンゼンの混合物(0.27 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.30 g) を用い、標記化合物(0.068 g, 収率30%) を白色固体として得た。

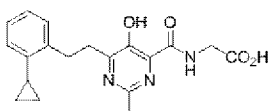
mp: 136-139 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.84 (1H, s), 11.98 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.19-7.09 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz),
3.02-2.97 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 8 Hz), 2.60 (3H, s), 1.56 (2H, qt, J = 8 Hz, 7 Hz), 0.94 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 62)

[({6-[2-(2-シクロプロピルフェニル) エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0360] [化121]



[0361] (1) 1-シクロプロピル-2-エチニルベンゼン

[0362] [化122]



[0363] 1-ブロモ-2-シクロプロピルベンゼン(1.3 g) 及びエチニル (トリメチル

シラン(1.4 mL)をN, N-ジイソプロピルアミン(20 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、室温でビス(tert-ブチルホスフィン)パラジウム錯体(0.067 g)及びヨウ化銅(0.050 g)を加えた後、8時間加熱還流した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、[(2-シクロプロピルフェニル)エチニル](トリメチル)シラン(0.32 g, 収率34%)を得た。

これをテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、0℃でテトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液(1.0 M, 7.8 mL)を加えた後、同温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物をn-ヘキサンで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.070 g, 収率22%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.46 (1H, d, J = 8 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8 Hz, 8 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8 Hz, 8 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8 Hz), 3.29 (1H, s), 2.42-2.37 (1H, m), 1.06-1.01 (2H, m), 0.75-0.71 (2H, m).

(2) [({6-[2-(2-シクロプロピルフェニル)エチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸
実施例26-(1)、26-(2)及び1-(6)に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに1-シクロプロピル-2-エチニルベンゼン(0.070 g)及び実施例1-(3)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.23 g)を用い、標記化合物(0.043 g, 収率25%)を白色固体として得た。

mp: 136-139 °C;

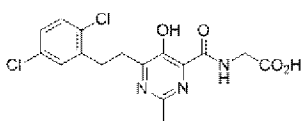
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.87 (1H, s), 11.96 (1H, s), 9.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.18-6.92 (4H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz)

,
 3.17–3.07 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.08–2.02 (1H, m), 0.95–0.91 (2H, m),
 ,
 0.64–0.61 (2H, m).

(実施例 63)

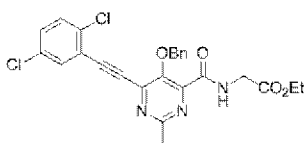
[({ 6 – [2 – (2, 5 –ジクロロフェニル) エチル] – 5 –ヒドロキシ
 – 2 –メチルピリミジン – 4 –イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0364] [化123]



[0365] (1) [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [(2, 5 –ジクロロフェニル)
) エチニル] – 2 –メチルピリミジン – 4 –イル] カルボニル) アミノ] 酢
 酸エチル

[0366] [化124]



[0367] 実施例 26 – (1) に準じて、1 –エチニル – 4 –フルオロベンゼンの代わ
 りに 1, 4 –ジクロロ – 2 –エチニルベンゼン (0.26
 g) 及び実施例 1 – (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 –メ
 チル – 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン –
 4 –イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.48 g) を用い、標記化合物 (0.
 37 g, 収率 73%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.20 (1H, t, J = 4 Hz),
 7.55–7.53 (2H, m), 7.46–7.30 (6H, m), 5.33 (2H, s), 4.29 (2H, q, J =
 8 Hz),
 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 2.76 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) [({6- [2- (2, 5-ジクロロフェニル) エチル] -5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸
 実施例 26-(2) 及び 1-(6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6- [(4-フルオロフェニル) エチニル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6- [(2, 5-ジクロロフェニル) エチニル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.37 g) 及びパラジウム-活性炭素の代わりに酸化白金を用い、標記化合物 (0.12 g, 収率41%) を白色固体として得た。

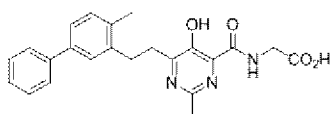
mp: 204-211 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.35-7.19 (3H, m), 4.12 (2H, s), 3.48-3.47 (2H, m), 3.17-3.12 (2H, m), 2.61 (3H, s).

(実施例 64)

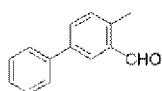
[({5-ヒドロキシー-2-メチル-6- [2- (4-メチルビフェニル-3-イル) エチル] ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0368] [化125]



[0369] (1) 4-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド

[0370] [化126]



[0371] 臭化銅(II) (0.80 g) 及び亜硝酸 t e r t -ブチル (1.5

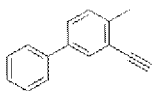
g) をアセトニトリル (50 mL) に溶解し、0 °C で 4-メチルビフェニル-3-アミン (1.8 g) のアセトニトリル溶液 (25 mL) を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に塩酸 (2 M) を加え、酢酸エチルで有機物を抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒

を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-ブロモ-4-メチルビフェニル(1.7 g, 収率72%)を茶色油状物質として得た。これをテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、 -78°C で*n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液(2.7 M, 3.1 mL)を滴下した後、同温で10分間攪拌した。反応液に -78°C で*N,N*-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)を加え1時間攪拌した後、室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.49 g, 収率36%)を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.91 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.49–7.43 (4H, m), 7.37–7.33 (2H, m), 2.54 (3H, s).

(2) 3-エチニル-4-メチルビフェニル

[0372] [化127]



[0373] 4-メチルビフェニル-3-カルバルデヒド(0.49 g)及び四臭化炭素(1.7 g)をジクロロメタン(15 mL)に溶解し、 0°C でトリフェニルホスフィン(2.6 g)を加えた後、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に*n*-ヘキサンを加えた後、生成した固体をろ別した。ろ液を減圧下濃縮した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(2,2-ジブロモビニル)-4-メチルビフェニル(0.50 g, 収率56%)を無色油状物質として得た。これをテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、 -78°C で*n*-ブチルリチウムの*n*-ヘキサン溶液(2.7 M, 1.6 mL)を滴下した後、同温で30分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.27 g, 収率定量的)を油状

物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71–7.26 (8H, m), 3.30 (1H, s), 2.49 (3H, s).

(3) [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[2-(4-メチルビフェニル-3-イル)エチル]ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例26-(1)、26-(2)及び1-(6)に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに3-エチニル-4-メチルビフェニル(0.27 g)及び実施例1-(3)で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.57 g)を用い、標記化合物(0.26 g, 収率53%)を白色固体として得た。

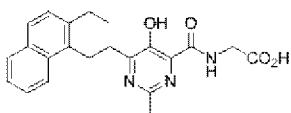
mp: 136–139 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.86 (1H, s), 12.01 (1H, s), 9.45 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.61–7.23 (8H, m), 4.00 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.12–3.02 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.36 (3H, s).

(実施例65)

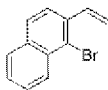
[(6-[2-(2-エチル-1-ナフチル)エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0374] [化128]



[0375] (1) 1-ブロモ-2-ビニルナフタレン

[0376] [化129]

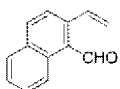


[0377] 1-ブロモ-2-ナフトアルデヒド(2.4 g)をテトラヒドロフラン(20 mL)に溶解し、0℃でナトリウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液(1.0 M, 13 mL)を滴下した後、同温で45分間攪拌した。反応液にメチルトリフェニルホスホニウムヨード(4.8 g)のテトラヒドロフラン溶液(5 mL)を加え、室温で20分間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで有機物を抽出した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(1.8 g, 収率76%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8 Hz), 7.60-7.57 (1H, m), 7.52-7.49 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 20 Hz, 12 Hz), 5.84 (1H, d, J = 20 Hz), 5.50 (1H, d, J = 12 Hz).

(2) 2-ビニル-1-ナフトアルデヒド

[0378] [化130]



[0379] 1-ブロモ-2-ビニルナフタレン(1.8 g)をテトラヒドロフラン(40 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃でn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(1.6 M, 5.7 mL)を滴下した後、同温で10分間攪拌した。反応液に-78℃でN,N-ジメチルホルムアミド(0.87 mL)を加え、室温で15分間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.46 g, 収率33%)を得た。

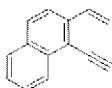
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.87 (1H, s), 8.98 (1H, d, J = 8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8 Hz), 7.65-7.55 (3H, m), 7.45 (1H, dd, J = 16 Hz, 12 Hz), 5.74 (1H, d, J = 16 Hz), 5.70 (1H, d

, $J = 12$

Hz).

(3) 1-エチニル-2-ビニルナフタレン

[0380] [化131]

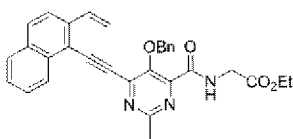


[0381] 実施例 64-(2) に準じて、4-メチルビフェニル-3-カルバルデヒドの代わりに 2-ビニル-1-ナフトアルデヒド (0.46 g) を用い、標記化合物 (0.15 g, 収率 32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.82–7.72 (3H, m), 7.59–7.48 (3H, m), 5.94 (1H, d, $J = 20$ Hz), 5.49 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3.78 (1H, s).

(4) [({ 5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- [(2-ビニル-1-ナフチル) エチニル] ピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0382] [化132]



[0383] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに 1-エチニル-2-ビニルナフタレン (0.15 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.35 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.44 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.29 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.76 (1H, d,

$J = 8 \text{ Hz}$), 7.60–7.46 (3H, m), 7.36–7.21 (5H, m), 5.94 (1H, d, $J = 20 \text{ Hz}$), 5.36

(1H, d, $J = 16 \text{ Hz}$), 5.34 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J = 8 \text{ Hz}$), 4.23 (2H, d, $J = 4$

Hz), 2.80 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$).

(5) [(6-[2-(2-エチル-1-ナフチル)エチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例26-(2)及び1-(6)に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[4-フルオロフェニル]エチニル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[(5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[2-ビニル-1-ナフチル]エチニル]ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.14 g)を用い、標記化合物(0.057 g, 収率51%)を白色固体として得た。

mp: 170–174 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8.30 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 7.80

(1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.54–7.50 (1H, m), 7.43–7.40 (1H,

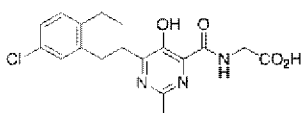
m), 7.36 (1H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 4.16 (2H, s), 3.49–3.45 (2H, m), 3.16–3.12 (2H,

m), 2.93 (2H, q, $J = 8 \text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 8 \text{ Hz}$).

(実施例66)

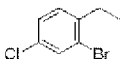
[(6-[2-(5-クロロ-2-エチルフェニル)エチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0384] [化133]



[0385] (1) 2-ブロモ-4-クロロ-1-エチルベンゼン

[0386] [化134]

[0387] 二塩化銅(0.80 g)及び亜硝酸 *tert*-ブチル(0.77

g)をアセトニトリル(13 mL)に溶解し、3-ブロモ-4-エチルアニリン(1.0 g)のアセトニトリル溶液(2 mL)を加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に塩酸(2 M)を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.83 g, 収率76%)を油状物質として得た。

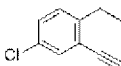
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (1H, d, J = 2 Hz), 7.23

(1H, dd, J = 8 Hz, 2Hz), 7.15 (1H, d, J = 8 Hz), 2.72 (2H, q, J = 7 Hz), 1.21

(3H, t, J = 7 Hz).

(2) 4-クロロ-1-エチル-2-エチニルベンゼン

[0388] [化135]



[0389] 実施例48-(1)に準じて、1-ブロモ-4-フルオロ-2-トリフルオロメチルベンゼンの代わりに2-ブロモ-4-クロロ-1-エチルベンゼン(0.83 g)及びエチニル(トリメチル)シラン(0.78 mL)を用い、標記化合物(0.28 g, 収率36%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 (1H, d, J = 2 Hz), 7.25

(1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8 Hz), 3.28 (1H, s), 2.79 (2H, q, J

= 7 Hz), 1.23 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [(6-[2-(5-クロロ-2-エチルフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例 26 - (1)、26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼンの代わりに 4 - クロロ - 1 - エチル - 2 - エチニルベンゼン (0.28 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.50 g) を用い、標記化合物 (0.18 g, 収率 44%) を白色固体として得た。

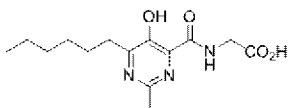
mp: 136-139 °C;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.87 (1H, s), 11.99 (1H, s), 9.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.25 (1H, m), 7.20 (2H, m), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 3.06-2.97 (4H, m), 2.65 (2H, q, J = 7 Hz), 2.60 (3H, s), 1.15 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 67)

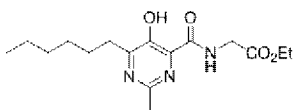
{ [(6 - ヘキシル - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } 酢酸

[0390] [化136]



[0391] (1) { [(6 - ヘキシル - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } 酢酸エチル

[0392] [化137]



[0393] 実施例 7 - (1) 及び 7 - (2) に準じて、[3 - (トリフルオロメチル) フェニル] ボロン酸の代わりに (1E) - ヘキシ - 1 - エン - 1 - イルボロン酸 (0.15 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ)

)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸エチル(0.48 g)を用い、標記化合物(0.20 g, 収率62%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.32 (1H, s), 8.50 (1H, t, J = 4 Hz), 4.28 (2H, q, J = 8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4 Hz), 2.84 (2H, t, J = 8 Hz), 2.62 (3H, s), 1.74-1.67 (2H, m), 1.41-1.31 (6H, m), 1.33 (3H, t, J = 8 Hz), 0.88 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) {[(6-ヘキシル-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ}酢酸

実施例1-(6)に準じて、[(3,4-ジクロロフェニル)スルファニル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチルの代わりに{[(6-ヘキシル-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ}酢酸エチル(0.20 g)を用い、標記化合物(0.17 g, 収率92%)を白色固体として得た。

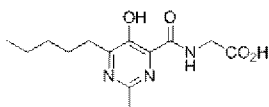
mp: 120-123 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4.13 (2H, s), 2.83 (2H, t, J = 8 Hz), 2.60 (3H, s), 1.75-1.67 (2H, m), 1.43-1.29 (6H, m), 0.90 (3H, t, J = 8 Hz).

(実施例68)

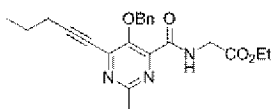
{[(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-ペンチルピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ}酢酸

[0394] [化138]



[0395] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - ペント - 1 - イン - 1 - イルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0396] [化139]



[0397] 実施例 26 - (1) に準じて、1 - エチニル - 4 - フルオロベンゼンの代わりにペント - 1 - イン (0.15 mL) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.48 g) を用い、標記化合物 (0.37 g, 収率 93%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.18 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.56–7.55 (2H, m), 7.39–7.31 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.46 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.67–1.61 (2H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.01 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) { [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - ペンチルピリミジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } 酢酸

実施例 26 - (2) 及び 1 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [(4 - フルオロフェニル) エチニル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - ペント - 1 - イン - 1 - イルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.37 g) を用い、標記化合物 (0.21 g, 収率 81%) を白色固体として得た。

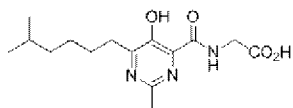
mp: 131–133 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 4.12 (2H, s), 2.83 (2H, t, $J = 8$ Hz), 2.60 (3H, s), 1.39–1.35 (6H, m), 0.92 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例 69)

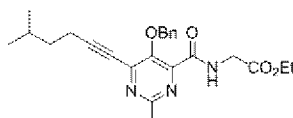
({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(5-メチルヘキシル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0398] [化140]



[0399] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-(5-メチルヘキシー-1-イン-1-イル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0400] [化141]



[0401] 実施例 26-(1) に準じて、1-エチニル-4-フルオロベンゼンの代わりに5-メチルヘキシー-1-イン(0.20

mL)及び実施例 1-(3)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.48 g)を用い、標記化合物(0.42 g, 収率定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.19 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.57-7.55 (2H, m), 7.40-7.32 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.48 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.73-1.69 (1H, m), 1.60-1.47 (2H, m), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 0.89 (6H, d, $J = 8$ Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(5-メチルヘキシル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例 26-(2) 及び 1-(6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ

)-6-[(4-フルオロフェニル) エチニル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-(5-メチルヘキシー-1-イン-1-イル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.42 g) を用い、標記化合物 (0.24 g, 収率87%) を白色固体として得た。

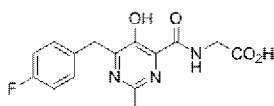
MS m/z : 310 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 4.13 (2H, s), 2.83 (2H, t, J = 8 Hz), 2.60 (3H, s), 1.74-1.66 (2H, m), 1.57-1.51 (1H, m), 1.41-1.36 (2H, m), 1.26-1.21 (2H, m) 0.89 (6H, d, J = 6 Hz).

(実施例 70)

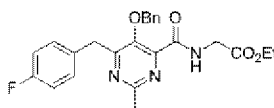
({ [6-(4-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0402] [化142]



[0403] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(4-フルオロベンジル)-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0404] [化143]



[0405] 実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、室温で 4-フルオロベンジル亜鉛クロリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 M, 2.0 mL) 及びジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0.035

g)を加えた後、遮光下、20時間攪拌した。反応液に水及び塩化アンモニウム水溶液を加え、生成した白色沈殿をろ別した後、ろ液の有機物をジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.061 g, 収率28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.45–7.32 (5H, m), 7.17–7.14 (2H, m), 6.92–6.87 (2H, m), 5.00 (2H, s), 4.25 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.03 (2H, s), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) ({ [6 – (4 – フルオロベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

実施例7 – (2) 及び1 – (6) に準じて、[({ 5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – [3 – (トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 6 – (4 – フルオロベンジル) – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル(0.061 g)を用い、標記化合物(0.033 g, 収率73%)を白色固体として得た。

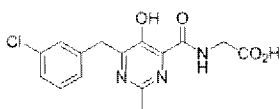
MS m/z : 320 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.37–7.32 (2H, m), 7.02–6.95 (2H, m), 4.14 (2H, s), 4.10 (2H, s), 2.61 (3H, s).

(実施例7 1)

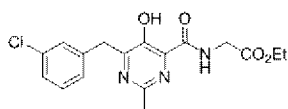
({ [6 – (3 – クロロベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

[0406] [化144]



[0407] (1) ({ [6 - (3 - クロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0408] [化145]



[0409] 実施例 70 - (1) 及び 7 - (2) に準じて、4-フルオロベンジル亜鉛クロリドのテトラヒドロフラン溶液の代わりに 3-クロロベンジル亜鉛クロリドのテトラヒドロフラン溶液 (0.5 M, 2.0 mL) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.71 g) を用い、標記化合物 (0.014 g, 収率 2.7%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.39 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 4 Hz), 7.35 (1H, s), 7.27-7.17 (3H, m), 4.27 (2H, q, J = 8 Hz), 4.19 (2H, d, J = 4 Hz), 4.14 (2H, s), 2.63 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ({ [6 - (3 - クロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 1 - (6) に準じて、[({ 6 - [(3, 4 - ジクロロフェニル) スルファニル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [6 - (3 - クロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.014 g) を用い、標記化合物 (0.0084 g, 収率 64%) を白色固体として得た。

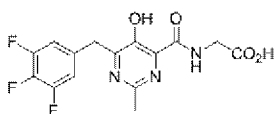
MS m/z : 336 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.34 (1H, s), 7.26-7.18 (3H, m), 4.15 (2H, s), 4.12 (2H, s), 2.62 (3H, s).

(実施例 72)

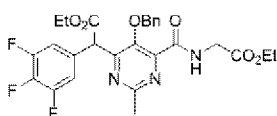
({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル) ピリミジン-4-イル]カルボニル} アミノ) 酢酸

[0410] [化146]



[0411] (1) [({ 5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0412] [化147]



[0413] 窒素雰囲気下、リチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液(1.0 M, 1.3 mL)をテトラヒドロフラン(2mL)に希釈し、 -78°C で(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチル(0.22 g)のテトラヒドロフラン溶液(1 mL)を10分間かけて滴下した後、同温で1時間攪拌した。反応液に実施例1-(3)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を加え、同温で1時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで有機物を抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.27 g, 収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.36 (1H, d, $J = 5$ Hz), 7.45-7.36 (5H, m), 6.88 (2H, dd, $J = 8$ Hz, 7 Hz), 5.30 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J = 11$ Hz), 5.01 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.28-4.22 (4H, m), 4.18-4.08 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3, 4, 5-トリフルオロベンジル)ピリミジン-4-イル]カルボニル} アミノ) 酢酸

[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.27 g)を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、5%パラジウム-活性炭素(0.010 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、[({6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.21 g, 収率92%)を得た。これをメタノール(3 mL)に溶解し、室温で水酸化カリウム水溶液(2 M, 3 mL)を加え、2時間攪拌した後、一晩放置した。反応液に塩酸(1 M)を加え、室温で3時間攪拌した後、析出した固体をろ取し、減圧下60℃で乾燥することにより、標記化合物(0.15 g, 収率93%)を黄色固体として得た。

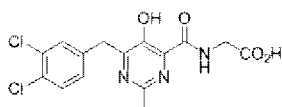
mp: 183 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.36 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.00 (2H, t, J = 7 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6 Hz), 4.09 (2H, s), 2.64 (3H, s).

(実施例73)

({ [6-(3, 4-ジクロロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

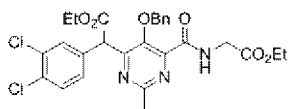
[0414] [化148]



[0415] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3, 4-ジクロロフェ

ニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0416] [化149]



[0417] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3, 4 - ジクロロフェニル) 酢酸エチル (0.23 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.28 g, 収率定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.44-7.35 (5H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.36 (1H, s), 5.13 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.18-4.09 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.28 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 76%) を淡黄色固体として得た。

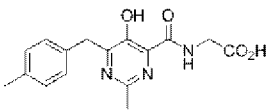
mp: 223 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.12 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 7 4)

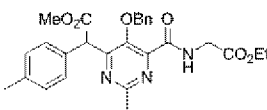
({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(4-メチルベンジル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0418] [化150]



[0419] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-メトキシ-1-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0420] [化151]



[0421] 実施例 7 2-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(4-メチルフェニル)酢酸メチル(0.095 mL)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6- [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]ピリミジン-4-イル}カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.16 g, 収率62%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.33 (1H, t, J = 6 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42-7.35 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 8 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8 Hz), 5.49 (1H, s), 5.08 (1H, d, J = 10 Hz), 4.86 (1H, d, J = 10 Hz)

, 4.24

(2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 6 Hz), 3.65 (3H, s), 2.71 (3H, s)

, 2.31

(3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(4-メチルベンジル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例72-(2)に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-メトキシ-1-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.16 g)を用い、標記化合物(0.064 g, 収率65%)を白色固体として得た。

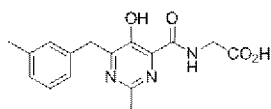
mp: 177 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.28 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 4.14 (2H, s), 2.62 (3H, s), 2.29 (3H, s).

(実施例75)

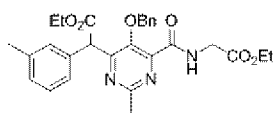
({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3-メチルベンジル)ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0422] [化152]



[0423] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(3-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0424] [化153]



[0425] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3-メチルフェニル) 酢酸エチル (0.11 mL) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.15 g, 収率 61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.45-7.42 (2H, m), 7.41-7.34 (3H, m), 7.18 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.11-7.05 (3H, m), 5.47 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.73 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.27-4.09 (6H, m), 2.71 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(3-メチルベンジル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(3-メチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.15 g) を用い、標記化合物 (0.066 g, 収率 70%) を淡黄色固体として得た。

mp: 147 °C;

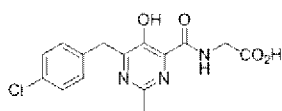
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.42 (1H, s), 8.43 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.27–7.17 (3H, m), 7.02 (1H, d, J = 7 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz),
4.21 (2H, s), 2.68 (3H, s), 2.31 (3H, s).

(実施例 76)

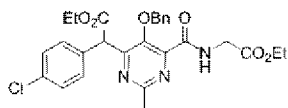
({ [6-(4-クロロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0426] [化154]



[0427] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0428] [化155]



[0429] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (4-クロロフェニル) 酢酸エチル (0.12 mL) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.17 g, 収率 64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, J = 6 Hz),
7.45–7.36 (5H, m), 7.24–7.20 (4H, m), 5.44 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 11 Hz),
4.92 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz),
4.17–4.09 (2H, m), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, t,

$$J = 7$$

Hz).

(2) ({ [6-(4-クロロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-クロロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.17 g) を用い、標記化合物 (0.061 g, 収率56%) を白色固体として得た。

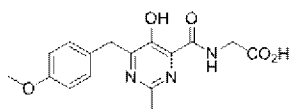
mp: 203 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 4.15 (2H, s), 2.64 (3H, s).

(実施例 77)

({ [5-ヒドロキシ-6-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

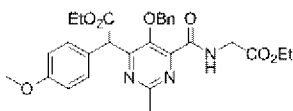
[0430] [化156]



[0431] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0432]

[化157]



[0433] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(4-メトキシフェニル) 酢酸エチル(0.18 mL) 及び実施例 1 - (3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g) を用い、標記化合物(0.19 g, 収率74 %)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42-7.35 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 9 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9 Hz), 5.46 (1H, s), 5.08 (1H, d, J = 11 Hz), 4.83 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.18-4.09 (2H, m), 3.78 (3H, s), 2.71 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [5-ヒドロキシ-6-(4-メトキシベンジル)-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.19 g) を用い、標記化合物(0.073 g, 収率59%)を白色固体として得た。

mp: 191 °C;

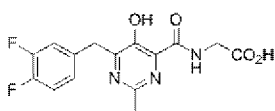
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.29 (1H, s), 8.44 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.30 (2H, d, J = 9 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 4.12 (2H, s), 3.76 (3H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 78)

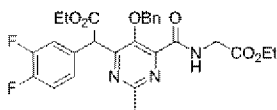
({ [6-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0434] [化158]



[0435] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0436] [化159]



[0437] 実施例 72-(1) に準じて、(3,4,5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(3,4-ジフルオロフェニル)酢酸エチル(0.20 g)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.18 g, 収率69%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 4 Hz), 7.44-7.36 (5H, m), 7.19-7.16 (1H, m), 7.06-7.00 (1H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 5.39 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 8 Hz), 4.96 (1H, d, J = 8 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7 Hz), 2.71 (3H, s),

1.31 (3H,

t, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6- (3, 4-ジフルオロベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例72-(2)に準じて、[({5- (ベンジルオキシ) -6- [2-エトキシ-2-オキソ-1- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチルの代わりに [({5- (ベンジルオキシ) -6- [1- (3, 4-ジフルオロフェニル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.18 g) を用い、標記化合物 (0.10 g, 収率88%) を黄色固体として得た。

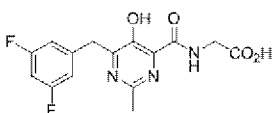
mp: 200-202 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.30-7.12 (3H, m), 4.13 (2H, s), 4.12 (2H, s), 2.62 (3H, s).

(実施例79)

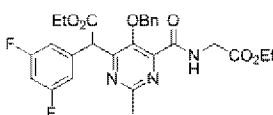
({ [6- (3, 5-ジフルオロベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0438] [化160]



[0439] (1) [({5- (ベンジルオキシ) -6- [1- (3, 5-ジフルオロフェニル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0440] [化161]



[0441] 実施例72-(1)に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸

エチルの代わりに (3, 5-ジフルオロフェニル) 酢酸エチル (0.20 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.25 g, 収率94%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 6 Hz), 7.44-7.37 (5H, m), 6.80 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 5.38 (1H, s), 5.13 (1H, d, J = 11 Hz), 4.95 (1H, d, J = 11 Hz), 4.28-4.22 (4H, m), 4.18-4.10 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6-(3, 5-ジフルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸
実施例 72-(2) に準じて、 [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3, 5-ジフルオロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.13 g, 収率79%) を黄色固体として得た。

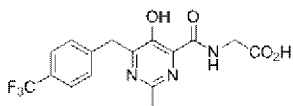
mp: 179 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 6 Hz), 6.65 (1H, t, J = 9 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6 Hz), 4.15 (2H, s), 2.64 (3H, s).

(実施例 80)

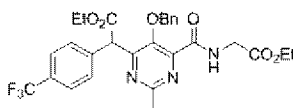
[({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0442] [化162]



[0443] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{2-エトキシ-2-オキソ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル

[0444] [化163]



[0445] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに [4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸エチル(0.23 g)及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率91%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 6 Hz), 7.52

(2H, d, J = 8 Hz), 7.44-7.36 (7H, m), 5.50 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 11 Hz),

4.95 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz),

4.20-4.11 (2H, m), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 (3H, t,

J = 7

(2) [({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

実施例 72 - (2) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 82%) を黄色固体として得た。

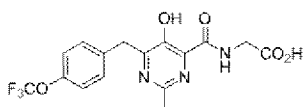
mp: 196 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.43 (1H, t, J = 6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8 Hz), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 4.23 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 81)

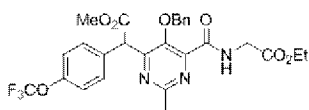
[({ 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0446] [化164]



[0447] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ) 酢酸エチル

[0448] [化165]



[0449] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル] 酢酸メチル (0.23 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 -

メチルー 6- [[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.25 g, 収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.44–7.36 (5H, m), 7.31 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 9$ Hz), 5.48 (1H, s), 5.12 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.66 (3H, s), 2.71 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [([5-ヒドロキシ-2-メチルー 6- [4- (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 72- (2) に準じて、[([5- (ベンジルオキシ) -6- [2-エトキシ-2-オキソ-1- (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ([[5- (ベンジルオキシ) -6- [2-メトキシ-2-オキソ-1- [4- (トリフルオロメトキシ) フェニル] エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.15 g, 収率93%) を黄色固体として得た。

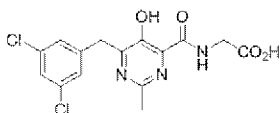
mp: 156 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.32 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 9$ Hz), 4.29 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.18 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 82)

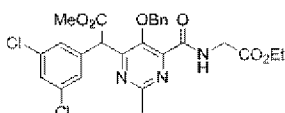
([[6- (3, 5-ジクロロベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

[0450] [化166]



[0451] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0452] [化167]



[0453] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3, 5 - ジクロロフェニル) 酢酸メチル (0.22 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.22 g, 収率 78%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (1H, t, J = 6 Hz),

7.44-7.37 (5H, m), 7.26 (1H, m), 7.14 (2H, d, J = 2 Hz), 5.35 (1H, s), 5.15

(1H, d, J = 11 Hz), 4.95 (1H, d, J = 11 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H,

d, J = 6 Hz), 3.66 (3H, s), 2.72 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6 - (3, 5 - ジクロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキシエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4

ーイル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.22 g)を用い、標記化合物(0.13 g, 収率92%)を黄色固体として得た。

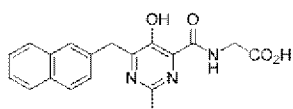
mp: 204–206 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.26 (2H, d, J = 2 Hz), 7.21 (1H, t, J = 2 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6 Hz), 4.12 (2H, s), 2.64 (3H, s).

(実施例 83)

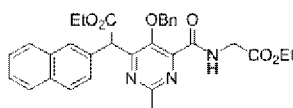
({ [5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(2-ナフチルメチル)ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0454] [化168]



[0455] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0456] [化169]



[0457] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(2-ナフチル) 酢酸エチル(0.21 g)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.27 g, 収率定量的)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 6 Hz), 7.82–7.76 (2H, m), 7.73–7.70 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J =

8 Hz, 2 Hz), 7.46–7.35 (7H, m), 5.67 (1H, s), 5.11 (1H, d, J = 11 Hz), 4.79 (1H, d, J = 11 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 6 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7 Hz), 2.73 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ([[5-ヒドロキシ-2-メチル-6-(2-ナフチルメチル)ピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸

実施例72-(2)に準じて、[([5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチルの代わりに[([5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル(0.27 g)を用い、標記化合物(0.14 g, 収率80%)を白色固体として得た。

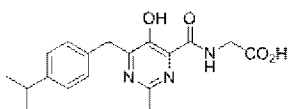
mp: 181 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.80–7.74 (4H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.46–7.39 (2H, m), 4.35 (2H, s), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 2.64 (3H, s).

(実施例84)

([[5-ヒドロキシ-6-(4-イソプロピルベンジル)-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸

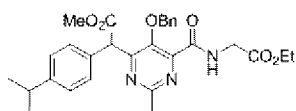
[0458] [化170]



[0459] (1) [([5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-イソプロピルフェ

ニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0460] [化171]



[0461] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (4 - イソプロピルフェニル) 酢酸メチル (0.19 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.25 g, 収率 95%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.32 (1H, t, J = 6 Hz), 7.46-7.43 (2H, m), 7.41-7.35 (3H, m), 7.23 (2H, d, J = 8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz), 5.50 (1H, s), 5.08 (1H, d, J = 11 Hz), 4.85 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 6 Hz), 3.66 (3H, s), 2.87 (1H, m), 2.71 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.22 (6H, d, J = 7 Hz).

(2) ({ [5 - ヒドロキシ - 6 - (4 - イソプロピルベンジル) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.091 g, 収率 55%) を淡黄色固体として得た。

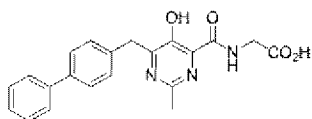
mp: 67–69 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 4.18 (2H, s), 2.86 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7 Hz).

(実施例 85)

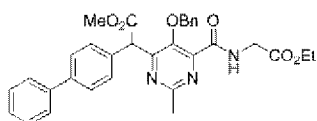
({ [6- (ビフェニル-4-イルメチル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0462] [化172]



[0463] (1) ({ [5- (ベンジルオキシ) -6- (1-ビフェニル-4-イル-2-メトキシ-2-オキソエチル) -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0464] [化173]



[0465] 実施例 72- (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりにビフェニル-4-イル酢酸メチル(0.23 g) 及び実施例 1- (3) で得られた ({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率91%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.48–7.30 (10H, m), 5.56 (1H, s),

5.12 (1H, d, J = 11 Hz), 4.92 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22

(2H, d, J = 6 Hz), 3.68 (3H, s), 2.73 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz)

(2) ({ [6 - (ビフェニル-4-イルメチル) - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 72 - (2) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2-エトキシ-2-オキソ-1 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1-ビフェニル-4-イル-2-メトキシ-2-オキソエチル) - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 83%) を淡黄色固体として得た。

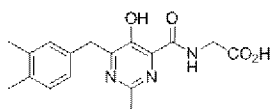
mp: 214 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56-7.50 (4H, m), 7.46-7.39 (4H, m), 7.32 (1H, t, J = 7 Hz), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 4.23 (2H, s), 2.65 (3H, s).

(実施例 86)

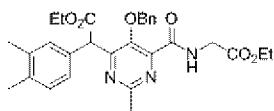
({ [6 - (3, 4-ジメチルベンジル) - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0466] [化174]



[0467] (1) [({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2-エトキシ-2-オキソエチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0468] [化175]



[0469] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3, 4-ジメチルフェニル) 酢酸エチル (0.19 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.27 g, 収率定量的) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.46-7.43 (2H, m), 7.41-7.35 (3H, m), 7.06-7.04 (3H, m), 5.45 (1H, s), 5.07 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.77 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.16-4.08 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6 - (3, 4-ジメチルベンジル) - 5-ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3, 4-ジメチルフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.27 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率84%) を白色固体として得た。

mp: 182-183 °C;

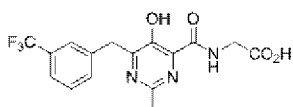
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.29 (1H, s), 8.44 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.14 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 7 Hz), 7.04 (1H, d, J = 7 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 4.12 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.20 (3H, s).

(実施例 87)

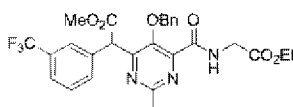
[({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0470] [化176]



[0471] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{2-メトキシ-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル

[0472] [化177]



[0473] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに [3-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸メチル(0.22 g)及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率93%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 6 Hz), 7.55-7.52 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8 Hz), 7.45-7.37 (6H, m), 5.50 (1H, s), 5.13 (1H, d, J = 11 Hz), 4.99 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23

(2H, d, J = 6 Hz), 3.66 (3H, s), 2.71 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz)

(2) [({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

実施例72-(2)に準じて、[({ 5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{2-メトキシ-2-オキソ-1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.25 g)を用い、標記化合物(0.14 g, 収率85%)を淡黄色固体として得た。

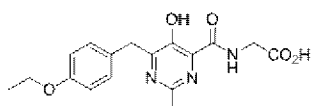
mp: 166 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.64 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8 Hz), 7.39 (1H, t, J = 8 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.23 (2H, s), 2.63 (3H, s)

(実施例88)

({ [6-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸

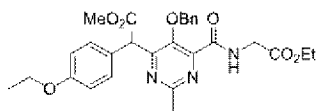
[0474] [化178]



[0475] (1) [({ 5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-エトキシフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0476]

[化179]



[0477] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(4-エトキシフェニル) 酢酸メチル(0.19 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g) を用い、標記化合物(0.25 g, 収率97%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7 Hz), 7.47-7.35 (3H, m), 7.22 (2H, d, J = 9 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9 Hz), 5.47 (1H, s), 5.08 (1H, d, J = 10 Hz), 4.84 (1H, d, J = 10 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.00 (2H, q, J = 7 Hz), 3.65 (3H, s), 2.71 (3H, s), 1.39 (3H, t, J = 7 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6-(4-エトキシベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-エトキシフェニル)-2-メトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.25 g) を用い、標記化合物(0.14 g, 収率85%) を淡黄色固体として得た。

mp: 180 °C;

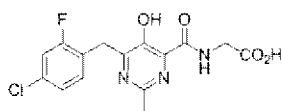
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.30 (1H, s), 8.44 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9 Hz), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 4.12 (2H, s), 3.98 (2H, q, J = 7 Hz), 2.63 (3H, s), 1.37 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 89)

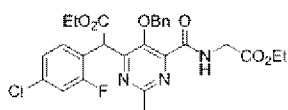
({ [6- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0478] [化180]



[0479] (1) [({5- (ベンジルオキシ) -6- [1- (4-クロロ-2-フルオロフェニル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0480] [化181]



[0481] 実施例 72- (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(4-クロロ-2-フルオロフェニル) 酢酸エチル(0.22 g) 及び実施例 1- (3) で得られた({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.21 g, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, J = 6 Hz), 7.44-7.42 (2H, m), 7.38-7.33 (3H, m), 7.24 (2H, d, J = 8 Hz), 7.08-7.03 (1H, m), 5.78 (1H, s), 5.14 (1H, d, J = 11 Hz), 4.98 (1H, d, J = 11 Hz), 4

. 26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.16–4.08 (2H, m), 2.69 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.16 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ({ [6 – (4 – クロロ – 2 – フルオロベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 72 – (2) に準じて、 [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 – エトキシ – 2 – オキソ – 1 – (3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) エチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [1 – (4 – クロロ – 2 – フルオロフェニル) – 2 – エトキシ – 2 – オキソエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.21 g) を用い、標記化合物 (0.10 g, 収率 74%) を白色固体として得た。

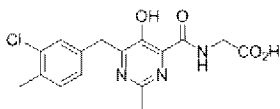
mp: 184 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.31 (1H, s), 8.45 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.18 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.09–7.04 (2H, m), 4.29 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.18 (2H, s), 2.61 (3H, s).

(実施例 90)

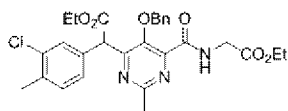
({ [6 – (3 – クロロ – 4 – メチルベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0482] [化182]



[0483] (1) [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [1 – (3 – クロロ – 4 – メチルフェニル) – 2 – エトキシ – 2 – オキソエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0484] [化183]



[0485] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(3-クロロ-4-メチルフェニル) 酢酸エチル(0.21 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g) を用い、標記化合物(0.23 g, 収率85%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 6 Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 7.42-7.36 (3H, m), 7.27 (1H, d, J = 2 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5.40 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 10 Hz), 4.86 (1H, d, J = 10 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.16-4.10 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.33 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6-(3-クロロ-4-メチルベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.23 g) を用い、標記化合物(0.12 g, 収率83%)を白色固体として得た。

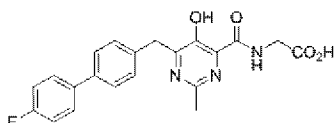
mp: 188 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.71 (1H, s), 8.37 (1H, brs),
7.43 (1H, s), 7.31–7.29 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8 Hz), 4.30 (2H, s)
, 4.25
(2H, d, J = 5 Hz), 2.76 (3H, s), 2.32 (3H, s).

(実施例 9 1)

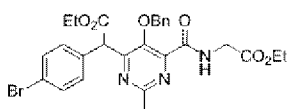
[({ 6 – [(4' – フルオロビフェニル – 4 – イル) メチル] – 5 – ヒド
ロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0486] [化184]



[0487] (1) [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [1 – (4 – ブロモフェニル)
– 2 – エトキシ – 2 – オキソエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カ
ルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0488] [化185]



[0489] 実施例 7 2 – (1) に準じて、(3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) 酢酸
エチルの代わりに (4 – ブロモフェニル) 酢酸エチル (0.24 g) 及び実施例 1
– (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – { [
(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン – 4 – イル] カル
ボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.22 g) を用い、標記化合物 (0.23 g, 収率 81%
) を淡黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, d = 6 Hz), 7.44
(2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.41–7.36 (5H, m), 7.16 (2H, d, J = 8 Hz),
5.42 (1H,
s), 5.11 (1H, d, J = 10 Hz), 4.92 (1H, d, J = 10 Hz), 4.25 (2H, q, J

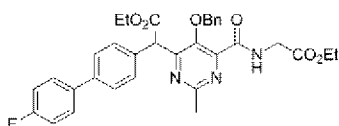
= 7 Hz),

4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7 Hz), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, J =

7 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(4'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0490] [化186]



[0491] [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.13 g)及び(4-フルオロフェニル)ボロン酸(0.032 g)を1, 2-ジメトキシエタン(35 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、酢酸パラジウム(0.0052 g)、トリエチレンジアミン(0.0052 g)及び炭酸カリウム(0.095 g)を加えた後、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.13 g, 収率97%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 6 Hz),

7.53-7.34 (9H, m), 7.16 (2H, d, J = 9 Hz), 7.10 (2H, t, J = 9 Hz), 5.53 (1H,

s), 5.11 (1H, d, J = 10 Hz), 4.91 (1H, d, J = 10 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz),

4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 2.72 (3H, s), 1.30 (3H, t, J =

7 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [({6-[(4'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-5

ーヒドロキシー２－メチルピリミジン－４－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 72－(2) に準じて、[({5－(ベンジルオキシ)－6－[2－エトキシー２－オキソ－１－(3, 4, 5－トリフルオロフェニル) エチル]－２－メチルピリミジン－４－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5－(ベンジルオキシ)－6－[2－エトキシー１－(4’－フルオロビフェニル－４－イル)－２－オキソエチル]－２－メチルピリミジン－４－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.13 g) を用い、標記化合物(0.063 g, 収率72%) を黄色固体として得た。

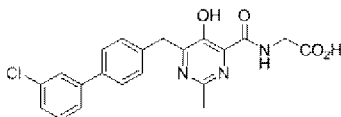
mp: 219–221 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.52–7.42 (6H, m), 7.10 (1H, d, J = 9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 9 Hz), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 4.22 (2H, s), 2.65 (3H, s).

(実施例 92)

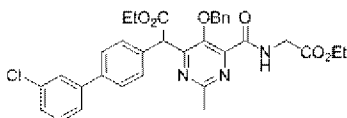
[({6－[(3’－クロロビフェニル－４－イル) メチル]－５－ヒドロキシー２－メチルピリミジン－４－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0492] [化187]



[0493] (1) [({5－(ベンジルオキシ)－6－[1－(3’－クロロビフェニル－４－イル)－２－エトキシー２－オキソエチル]－２－メチルピリミジン－４－イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0494] [化188]



[0495] 実施例 91－(2) に準じて、(4－フルオロフェニル) ボロン酸の代わり

に (3-クロロフェニル) ボロン酸 (0.12

g) 及び実施例 91-(1) で得られた [({5-(ベンジルオキシ) -6-[1-(4-ブロモフェニル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.21 g) を用い、標記化合物 (0.22 g, 収率97%) を黄色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 6 Hz), 7.53

(1H, d, J = 2 Hz), 7.48-7.29 (12H, m), 5.53 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 11 Hz),

4.91 (1H, d, J = 11 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.17

(2H, q, J = 7 Hz), 2.73 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7

Hz).

(2) [({6-[(3'-クロロビフェニル-4-イル) メチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ) -6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ) -6-[1-(3'-クロロビフェニル-4-イル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.22 g) を用い、標記化合物 (0.045 g, 収率27%) を黄色固体として得た。

mp: 192-193 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.45 (1H, t, J

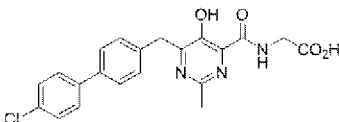
= 6 Hz), 7.53-7.41 (6H, m), 7.35-7.26 (2H, m), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.22

(2H, s), 2.65 (3H, s).

(実施例 9 3)

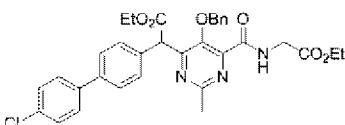
[({ 6 - [(4' - クロロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0496] [化189]



[0497] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4' - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0498] [化190]



[0499] 実施例 9 1 - (2) に準じて、(4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-クロロフェニル) ボロン酸(0.12 g) 及び実施例 9 1 - (1) で得られた [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4-ブロモフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.21 g) を用い、標記化合物(0.20 g, 収率89%)を黄色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 6 Hz), 7.49-7.45 (6H, m), 7.42-7.36 (7H, m), 5.53 (1H, s), 5.11 (1H, d, J = 10 Hz), 4.92 (1H, d, J = 10 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 2.72 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 6 - [(4' - クロロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.20 g)を用い、標記化合物(0.035 g, 収率26%)を黄色固体として得た。

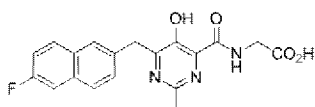
mp: 236-238 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.32 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 5 Hz), 7.49-7.45 (6H, m), 7.38 (2H, d, J = 9 Hz), 4.28 (2H, d, J = 5 Hz), 4.22 (2H, s), 2.64 (3H, s).

(実施例 94)

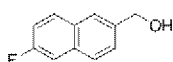
[({6-[(6-フルオロ-2-ナフチル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0500] [化191]



[0501] (1) (6-フルオロ-2-ナフチル)メタノール

[0502] [化192]



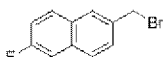
[0503] 6-フルオロ-2-ナフトエ酸メチル(1.0 g)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0℃で水素化リチウムアルミニウム (0.19 g)を徐々に加えた後、0℃で30分間、さらに室温で1時間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、水及び塩酸(1 M)を数滴加えた後、激しく攪拌した。生じた沈殿をセライトろ過し、ろ液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物(0.89 g, 収率定量的)を白色固体として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84–7.82 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 3 Hz), 7.27 (1H, dt, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 4.86 (2H, d, $J = 5$ Hz), 1.75 (1H, d, $J = 5$ Hz).

(2) 2-(ブロモメチル)-6-フルオロナフタレン

[0504] [化193]

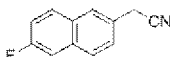


[0505] (6-フルオロ-2-ナフチル) メタノール(0.89 g)をテトラヒドロフラン(15 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、0℃で三臭化リン(0.24 mL)を滴下した後、同温で30分間、次いで室温で1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物(1.1 g, 収率定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83–7.80 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 2 Hz), 7.29 (1H, dt, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 4.65 (2H, s).

(3) (6-フルオロ-2-ナフチル) アセトニトリル

[0506] [化194]



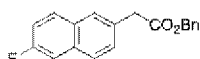
[0507] 2-(ブロモメチル)-6-フルオロナフタレン(1.1 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、シアン化ナトリウム(0.49 g)、臭化テトラブチルアンモニウム(0.16 g)及び水(5 mL)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で5時間激しく攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標

記化合物 (0.88 g, 収率95%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85–7.80 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 3 Hz), 7.41 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.30 (1H, dt, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 3.91 (2H, s).

(4) (6-フルオロ-2-ナフチル) 酢酸ベンジル

[0508] [化195]



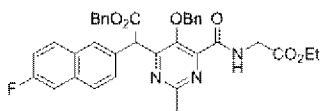
[0509] (6-フルオロ-2-ナフチル) アセトニトリル (0.88 g) を水 (5 mL) に懸濁し、濃硫酸 (5 mL) を加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却し、水を加えた後、有機物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、析出した固体をろ取することにより、(6-フルオロ-2-ナフチル) 酢酸 (0.97 g, 収率定量的) を淡赤色固体として得た。

得られた (6-フルオロ-2-ナフチル) 酢酸 (0.51 g) をアセトニトリル (10 mL) に溶解し、ベンジルブロミド (0.36 mL) 及び炭酸カリウム (0.83 g) を加えた後、窒素雰囲気下、1時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (0.60 g, 収率82%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.79–7.72 (3H, m), 7.45–7.42 (2H, m), 7.36–7.31 (5H, m), 7.25 (1H, dt, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 5.15 (2H, s), 3.82 (2H, s).

(5) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0510] [化196]



[0511] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(6-フルオロ-2-ナフチル) 酢酸ベンジル(0.29 g)及び実施例 1 - (3) で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.27 g, 収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.71-7.65 (2H, m), 7.62 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 2 Hz), 7.36-7.19 (11H, m), 5.68 (1H, s), 5.22 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.79 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(6) [({6- [(6-フルオロ-2-ナフチル) メチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.27 g)を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、5%パラジウム-活性炭素(0.050 g)を加えた後、水素雰囲気下、室温で5.5時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、[({6- [(6-フルオロ-2-ナフチル) メチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エ

チル(0.16 g, 収率92%)を白色固体として得た。

これをメタノール(3 mL)に溶解し、室温で水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 1.5 mL)を加え、1時間攪拌した後、一晩放置した。反応液に塩酸(1 M)を加え、室温で1時間攪拌した後、析出した固体をろ取し、減圧下60°Cで乾燥することにより、標記化合物(0.14 g, 収率94%)を黄色固体として得た。

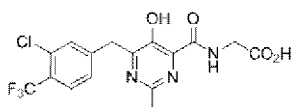
mp: 206 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.79 (1H, s), 7.77 (1H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 10 Hz, 2 Hz), 7.22 (1H, dt, J = 9 Hz, 2 Hz), 4.33 (2H, s), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 2.64 (3H, s).

(実施例95)

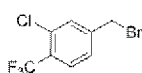
[({ 6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - ヒドロキシー - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0512] [化197]



[0513] (1) 4 - (ブロモメチル) - 2 - クロロ - 1 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

[0514] [化198]



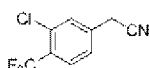
[0515] 2 - クロロ - 4 - メチル - 1 - (トリフルオロメチル) ベンゼン(0.98 g)をシクロヘキサン(15 mL)に溶解し、N - ブロモスクシンイミド(0.99 g)及び2, 2' - アゾビス (イソブチロニトリル) (AIBN) (0.041 g)を加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。反応液に水を加え、n - ヘキサンで有機物を抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒

を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製することにより、標記化合物(0.28 g, 収率21%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.55 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.44 (2H, s).

(2) [3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル

[0516] [化199]

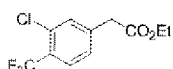


[0517] 実施例94-(3)に準じて、2-(ブロモメチル)-6-フルオロナフタレンの代わりに4-(ブロモメチル)-2-クロロ-1-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.28 g)を用い、標記化合物(0.19 g, 収率83%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3.81 (2H, s).

(3) [3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸エチル

[0518] [化200]



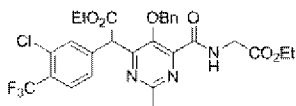
[0519] [3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル(0.19 g)をエタノール(4 mL)に溶解し、濃硫酸(1 mL)を加えた後、窒素雰囲気下、9.5時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.17 g, 収率76%)を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.64 (2H, s), 1.27

(3H, t, J = 7 Hz).

(4) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{1-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エトキシ-2-オキソエチル}-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0520] [化201]



[0521] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに [3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸エチル(0.17 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.16 g) を用い、標記化合物(0.16 g, 収率84%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 5 Hz), 7.56

(1H, d, J = 8 Hz), 7.43-7.36 (6H, m), 7.26-7.23 (1H, m), 5.41 (1H, s), 5.15

(1H, d, J = 11 Hz), 5.00 (1H, d, J = 11 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H,

d, J = 5 Hz), 4.17-4.10 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18

(3H, t, J = 7 Hz).

(5) [({6-[3-クロロ-4-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ]酢酸

実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ]酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{1-[3-クロロ-4-(

トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル} - 2 -
 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.23 g)
 を用い、標記化合物 (0.076 g, 収率49%) を淡黄色固体として得た。

mp: 193-194 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.58 (1H, s), 8.49 (1H, brs),

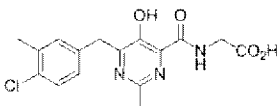
7.59 (1H, d, J = 8 Hz), 7.51 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8 Hz), 4.18 (2
 H, s),

4.17 (2H, d, J = 6 Hz), 2.63 (3H, s).

(実施例 96)

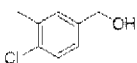
({ [6 - (4 - クロロ - 3 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メ
 チルピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

[0522] [化202]



[0523] (1) (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) メタノール

[0524] [化203]



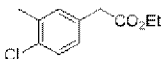
[0525] 窒素雰囲気下、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - メチルベンゼン (0.66 mL) をテ
 トラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、-78 °C で n - ブチルリチウムの n - ヘ
 キサン溶液 (1.6 M, 3.8 mL) を 20 分間かけて滴下した後、同温で 40 分間攪
 拌した。反応液にパラホルムアルデヒド (0.20 g) を加えた後、2.5 時間か
 けて室温まで徐々に昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え
 、酢酸エチルで有機物を抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し
 た。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィーで精製することにより、標記化合物 (0.45 g, 収率61%) を油状物質と
 して得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.32 (1H, d, J = 8 Hz), 7.23

(1H, s), 7.12 (1H, d, J = 8 Hz), 4.64 (2H, s), 2.38 (3H, s), 1.64 (1H, brs).

(2) (4-クロロ-3-メチルフェニル) 酢酸エチル

[0526] [化204]



[0527] 実施例 94-(2)、94-(3) 及び 95-(3) に準じて、(6-フルオロ-2-ナフチル) メタノールの代わりに (4-クロロ-3-メチルフェニル) メタノール(0.45g)を用い、標記化合物(0.41 g, 収率62%)を油状物質として得た。

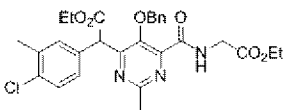
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.28 (1H, d, J = 8 Hz), 7.15

(1H, d, J = 2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7 Hz), 3.54

(2H, s), 2.36 (3H, s), 1.25 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [({ 5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0528] [化205]



[0529] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (4-クロロ-3-メチルフェニル) 酢酸エチル(0.21 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.27 g, 収率98%)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 5 Hz),

7.44-7.36 (5H, m), 7.24 (1H, d, J = 8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2 Hz), 7.06 (1H,

dd, $J = 8 \text{ Hz}$, 2 Hz), 5.41 (1H, s), 5.10 (1H, d, $J = 11 \text{ Hz}$), 4.84 (1H, d, $J = 11 \text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 4.22 (2H, d, $J = 5 \text{ Hz}$), 4.17–4.10 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.17 (3H, t, $J = 7 \text{ Hz}$)

(4) ({ [6 – (4 – クロロ – 3 – メチルベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 72 – (2) に準じて、[({5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 – エトキシ – 2 – オキソ – 1 – (3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) エチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [1 – (4 – クロロ – 3 – メチルフェニル) – 2 – エトキシ – 2 – オキソエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.27 g) を用い、標記化合物 (0.095 g, 収率 55%) を白色固体として得た。

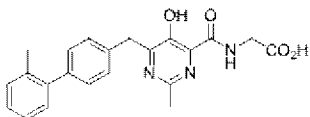
mp: 192°C ;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.30 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J = 6 \text{ Hz}$), 7.24–7.22 (2H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 8 \text{ Hz}$, 2 Hz), 4.28 (2H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 4.11 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.33 (3H, s).

(実施例 97)

[({5 – ヒドロキシ – 2 – メチル – 6 – [(2' – メチルビフェニル – 4 – イル) メチル] ピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

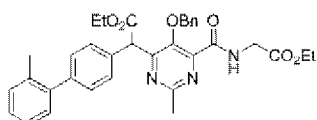
[0530] [化206]



[0531] (1) [({5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 – エトキシ – 1 – (2' –

メチルビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0532] [化207]



[0533] 実施例 9 1-(1) で得られた [(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.17 g)及び(2-メチルフェニル)ボロン酸(0.049 g)を1, 2-ジメトキシエタン(6 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム錯体(0.035 g)及びフッ化セシウム(0.091 g)を加えた後、4時間加熱還流した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.094 g, 収率54%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 4 Hz),

7.48-7.19 (13H, m), 5.56 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 12 Hz), 4.87 (1H, d, J = 12

Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 4.20 (2H, q, J = 8 Hz),

2.74 (3H, s), 2.25 (3H, s), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz), 1.20 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[(2'-メチルビフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸
実施例 7 2-(2) に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(2'-メチルビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミ

ジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.094 g)を用い、標記化合物(0.050 g, 収率80%)を黄色固体として得た。

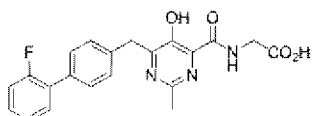
MS m/z : 392 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.40–7.14 (8H, m), 4.21 (2H, s), 4.09 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.21 (3H, s).

(実施例 98)

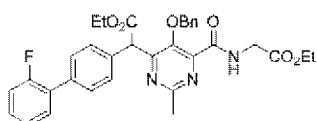
[({6- [(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0534] [化208]



[0535] (1) [({5- (ベンジルオキシ) -6- [2-エトキシ-1- (2'-フルオロビフェニル-4-イル) -2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0536] [化209]



[0537] 実施例 97- (1) に準じて、(2-メチルフェニル)ボロン酸の代わりに(2-フルオロフェニル)ボロン酸(0.067

g) 及び実施例 91- (1) で得られた [({5- (ベンジルオキシ) -6- [1- (4-ブロモフェニル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.23 g)を用い、標記化合物(0.13 g, 収率56%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.35 (1H, t, J = 4 Hz),

7.48–7.19 (13H, m), 5.54 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 12 Hz), 4.86 (1H, d, J = 12

Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 4.20 (2H, q, J =

8 Hz),

2.73 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 8 Hz), 1.20 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) [({6-[(2'-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

実施例72-(2)に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(2'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.13 g)を用い、標記化合物(0.085 g, 収率96%)を黄色固体として得た。

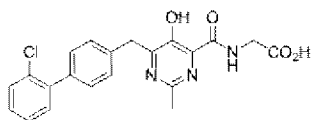
mp: 163-164 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.49-7.12 (8H, m), 4.21 (2H, s), 4.13 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例99)

[({6-[(2'-クロロビフェニル-4-イル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0538] [化210]



[0539] 実施例91-(2)及び72-(2)に準じて、(4-フルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-クロロフェニル)ボロン酸(0.075 g)及び実施例91-(1)で得られた[({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.23 g)を用い、標記化合物(0.061 g, 収率30%)を黄色固体として得た。

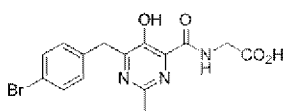
mp: 106–109 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.50–7.29 (8H, m), 4.22 (2H, s), 4.13 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 100)

({ [6 – (4 – ブロモベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

[0540] [化211]



[0541] 実施例 72 – (2) に準じて、[({5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 – エトキシ – 2 – オキソ – 1 – (3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) エチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに実施例 91 – (1) で得られた [({5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [1 – (4 – ブロモフェニル) – 2 – エトキシ – 2 – オキソエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.31 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 69%) を黄色固体として得た。

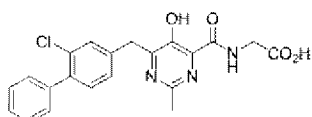
mp: 211–213 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.41 (2H, d, J = 8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8 Hz), 4.13 (2H, s), 4.12 (2H, s), 2.61 (3H, s).

(実施例 101)

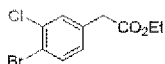
[({6 – [(2 – クロロビフェニル – 4 – イル) メチル] – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0542] [化212]



[0543] (1) (4 – ブロモ – 3 – クロロフェニル) 酢酸エチル

[0544] [化213]



[0545] 実施例 95-(1)、94-(3) 及び 95-(3) に準じて、2-クロロ-4-メチル-1-(トリフルオロメチル)ベンゼンの代わりに1-ブロモ-2-クロロ-4-メチルベンゼン(2.5 g)を用い、標記化合物(0.098 g, 収率3.1%)を得た。

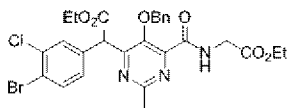
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.39

(1H, d, $J = 2$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 4.16 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.55

(2H, s), 1.26 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0546] [化214]



[0547] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(4-ブロモ-3-クロロフェニル)酢酸エチル(0.30 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.25 g, 収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.49

(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.44-7.37 (5H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J =$

8 Hz, 2 Hz), 5.36 (1H, s), 5.13 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 1$ Hz),

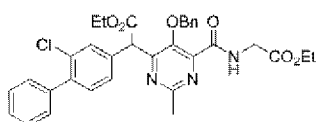
4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.13 (2H, q, $J = 7$ Hz)

), 2.70

(3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(2-クロロビフェニル-4-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0548] [化215]



[0549] 実施例 9 1-(2) に準じて、(4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりにフェニルボロン酸(0.054 g)、及び [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモ-3-クロロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.18 g, 収率 77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (1H, t, J = 6 Hz), 7.47

(2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.41-7.34 (9H, m), 7.25 (2H, d, J = 6 Hz),

5.46 (1H,

s), 5.15 (1H, d, J = 11 Hz), 4.96 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz),

4.23 (2H, d, J = 6 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 2.73 (3H, s), 1.30 (3

H, t, J = 7 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) [({6-[(2-クロロビフェニル-4-イル) メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 7 2-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル

] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (2 - クロロビフェニル - 4 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.18 g) を用い、標記化合物 (0.070 g, 収率57%) を白色固体として得た。

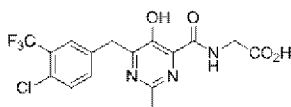
mp: 195-197 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.49-7.23 (8H, m), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.19 (2H, s), 2.65 (3H, s).

(実施例 102)

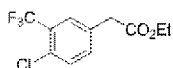
[({ 6 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0550] [化216]



[0551] (1) [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸エチル

[0552] [化217]



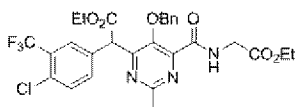
[0553] 実施例 96 - (1)、94 - (2)、94 - (3) 及び 95 - (3) に準じて、4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - メチルベンゼンの代わりに 4 - ブロモ - 1 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (0.74 g) を用い、標記化合物 (0.79 g, 収率60%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.61 (1H, d, J = 2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7 Hz), 3.64 (2H, s), 1.27 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - [4 - クロロ - 3 - (ト

リフルオロメチル) フェニル] - 2-エトキシ-2-オキソエチル} - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0554] [化218]



[0555] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸エチル(0.27 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ}] ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g) を用い、標記化合物(0.29 g, 収率96%)を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.35 (1H, t, J = 5 Hz), 7.59 (1H, s), 7.44-7.37 (7H, m), 5.41 (1H, s), 5.13 (1H, d, J = 11 Hz), 5.04 (1H, d, J = 11 Hz), 4.28-4.21 (4H, m), 4.17-4.11 (2H, m), 2.70 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [({ 6 - [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンジル] - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 7 2 - (2) に準じて、[({ 5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{ 1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル] - 2-エトキシ-2-オキソエチル} - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.29 g) を用い、標記化合物(0.10 g, 収率52%)を白色固体として得た。

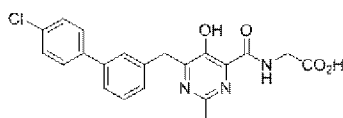
mp: 198 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.35 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.19 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 103)

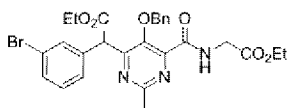
[({6-[(4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0556] [化219]



[0557] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0558] [化220]



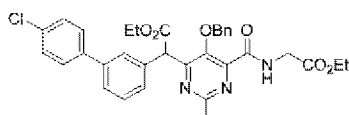
[0559] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(3-ブロモフェニル)酢酸エチル(1.8 g)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(1.8 g)を用い、標記化合物(1.0 g, 収率48%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 5 Hz), 7.49-7.34 (7H, m), 7.16 (2H, d, J = 8 Hz), 5.42 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 10 Hz), 4.92 (1H, d, J = 10 Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5 Hz),

4.13 (2H, q, $J = 8$ Hz), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0560] [化221]



[0561] 実施例 9 1-(2) に準じて、(4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (4-クロロフェニル) ボロン酸(0.11

g)、及び [(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに [(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3-ブロモフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.34 g)を用い、標記化合物(0.26 g, 収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 4$ Hz),

7.47-7.29 (13H, m), 5.55 (1H, s), 5.10 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.86 (1H, d, $J = 12$

Hz), 4.24 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.20 (2H, q, $J = 8$ Hz),

2.72 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.19 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(3) [(6-[1-(4'-クロロビフェニル-3-イル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸
実施例 7 2-(2) に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの

代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4' - クロロビフェニル - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.26 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率79%) を黄色固体として得た。

MS m/z : 412 (M+H)⁺;

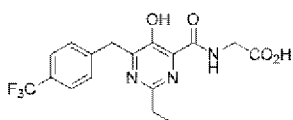
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.59–7.56 (3H, m), 7.42–7.32

(3H, m), 7.17–7.12 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.12 (2H, s), 2.62 (3H, s).

(実施例 104)

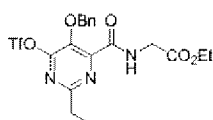
[({ 2 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0562] [化222]



[0563] (1) ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0564] [化223]



[0565] 実施例 1 - (1) から 1 - (3) に準じて、エタンイミダミド 塩酸塩の代わりにプロパンイミダミド 塩酸塩 (3.5

g) を用い、標記化合物 (4.6 g, 収率40%) を得た。

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.19 (1H, t, J = 5 Hz), 7.51

(2H, dd, J = 7 Hz, 2 Hz), 7.41–7.35 (3H, m), 5.23 (2H, s), 4.28 (2H, q, J = 7

Hz), 4.24 (2H, d, J = 5 Hz), 2.98 (2H, q, J = 7 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7 Hz),

(ベンジルオキシ) - 1 - (6 - フルオロ - 2 - ナフチル) - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ([5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - (ベンジルオキシ) - 2 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.18 g) を用い、標記化合物 (0.068 g, 収率64%) を白色固体として得た。

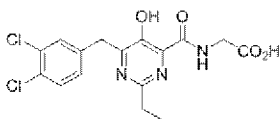
mp: 181-183 °C;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.88 (1H, s), 12.04 (1H, s), 9.47 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 4.24 (2H, s), 4.00 (2H, d, J = 6 Hz), 2.84 (2H, q, J = 8 Hz), 1.28 (3H, t, J = 8 Hz).

(実施例 105)

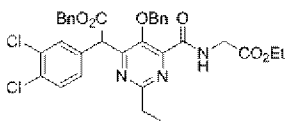
([6 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ) 酢酸

[0568] [化225]



[0569] (1) ([5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル

[0570] [化226]



[0571] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3, 4 - ジクロロフェニル) 酢酸ベンジル (0.29 g)、及

び ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 104 - (1) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.25 g) を用い、標記化合物 (0.25 g, 収率 79%) を得た。

MS m/z : 636 (M+H)⁺.

(2) ({ [6 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 94 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - (ベンジルオキシ) - 1 - (6 - フルオロ - 2 - ナフチル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - (ベンジルオキシ) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.44 g) を用い、標記化合物 (0.13 g, 収率 85%) を白色固体として得た。

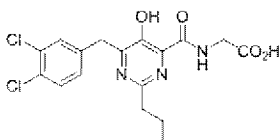
MS m/z : 384 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 12.86 (1H, s), 12.02 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.15 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.83 (2H, q, $J = 8$ Hz), 1.27 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例 106)

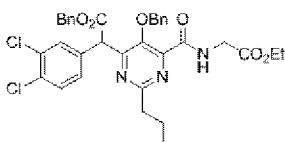
({ [6 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - プロピルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[化227]



[0573] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-2-プロピルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0574] [化228]



[0575] 実施例72-(1)に準じて、(3,4,5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(3,4-ジクロロフェニル)酢酸ベンジル(0.59 g)、及び({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチルの代わりに実施例12-(1)で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-プロピル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.50 g)を用い、標記化合物(0.57 g, 収率88%)を得た。

MS m/z : 650 ($M+H$)⁺.

(2) ({ [6-(3,4-ジクロロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-プロピルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

実施例94-(6)に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチルの代わりに({ [5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-オキソエチル]-2-プロピルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.57 g)を用い、標記化合物(0.29 g, 収率81%)を白色固体として得た。

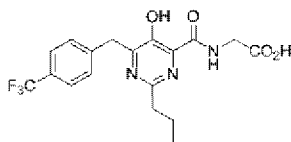
MS m/z : 398 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.84 (1H, s), 12.02 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.56 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.15 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.76 (2H, tq, $J = 8$ Hz, 7 Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(実施例 107)

[({ 5-ヒドロキシ-2-プロピル-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0576] [化229]



[0577] 実施例 72-(1) 及び 94-(6) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに [4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸ベンジル(0.59 g)、及び ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチルの代わりに実施例 12-(1) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-プロピル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.50 g)を用い、標記化合物(0.28 g, 収率87%)を白色固体として得た。

MS m/z : 398 (M+H)⁺;

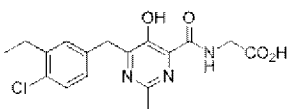
¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.85 (1H, s), 12.02 (1H, s), 9.43 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8$ Hz),

4.23 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 8$ Hz), 1.77 (2H, tq, $J = 8$ Hz, 7 Hz), 0.90 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(実施例 108)

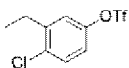
({ [6-(4-クロロ-3-エチルベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル} アミノ) 酢酸

[0578] [化230]



[0579] (1) トリフルオロメタンスルホン酸 4-クロロ-3-エチルフェニル

[0580] [化231]



[0581] 4-クロロ-3-エチルフェノール(0.78 g)をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、トリエチルアミン(0.84 mL)を加えた後、 -78°C でトリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.0 mL)を滴下し、同温で4時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(1.4 g, 収率94%)を無色油状物質として得た。

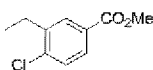
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.15

(1H, d, $J = 3$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 3 Hz), 2.78 (2H, q, $J = 7$ Hz), 1.25

(3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) 4-クロロ-3-エチル安息香酸メチル

[0582] [化232]

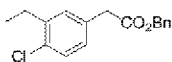


[0583] トリフルオロメタンスルホン酸 4-クロロ-3-エチルフェニル (1.4 g) を N , N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 及びメタノール (10 mL) の混合溶媒に溶解し、塩化パラジウム (II) ジフェニルホスフィノフェロセン-ジクロロメタン錯体 (0.17 g) 及びトリエチルアミン (1.3 mL) を加えた後、一酸化炭素 (1 気圧) 雰囲気下、60 °C で 4 時間撹拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (0.81 g, 収率 86%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.92 (1H, d, J = 2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8 Hz), 3.91 (3H, s), 2.80 (2H, q, J = 7 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) (4-クロロ-3-エチルフェニル) 酢酸ベンジル

[0584] [化233]



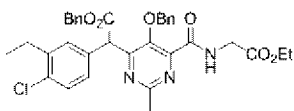
[0585] 実施例 94-(1) から 94-(4) に準じて、6-フルオロ-2-ナフトエ酸メチルの代わりに 4-クロロ-3-エチル安息香酸メチル (0.81 g) を用い、標記化合物 (0.83 g, 収率 70%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38-7.29 (5H, m), 7.28 (1H, d, J = 8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 5.13 (2H, s), 3.62 (2H, s), 2.72 (2H, q, J = 7 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロ-3-エチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル

[0586]

[化234]



[0587] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(4-クロロ-3-エチルフェニル) 酢酸ベンジル(0.29 g)及び実施例 1 - (3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.28 g, 収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.32 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.39-7.29 (8H, m), 7.23-7.21 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.47 (1H, s), 5.18 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.87 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.71 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2.67 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.14 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(5) ({ [6-(4-クロロ-3-エチルベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル} アミノ) 酢酸
 実施例 9 4 - (6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(4-クロロ-3-エチルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.28 g)を用い、標記化合物(0.11 g, 収率64%)を白色固体として得た。

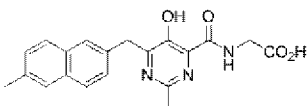
mp: 172 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.31 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.13 (2H, s), 2.71 (2H, q, J = 7 Hz), 2.63 (3H, s), 1.20 (3H, t, J = 7 Hz).

(実施例 109)

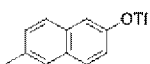
[({ 6 - [(6 - メチル - 2 - ナフチル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0588] [化235]



[0589] (1) トリフルオロメタンスルホン酸 (6 - メチル - 2 - ナフチル)

[0590] [化236]



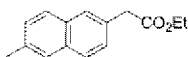
[0591] 実施例 108 - (1) に準じて、4 - クロロ - 3 - エチルフェノールの代わりに 6 - メチル - 2 - ナフトール (0.77

g) を用い、標記化合物 (1.3 g, 収率 94%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.83 (1H, d, J = 9 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2 Hz), 7.66 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 2.53 (3H, s).

(2) (6 - メチル - 2 - ナフチル) 酢酸エチル

[0592] [化237]

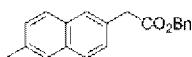


[0593] トリフルオロメタンスルホン酸（6-メチルー2-ナフチル）（1.3 g）をN，N-ジメチルホルムアミド（20 mL）に溶解し、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.4 g）、塩化パラジウム(II) [1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]-ジクロロメタン錯体（0.17 g）及び酢酸カリウム（1.4 g）を加えた後、90℃で5時間撹拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-メチルー2-ナフチルボロン酸ピナコールエステルを油状物質として得た。これをテトラヒドロフラン（20 mL）に溶解し、ブromo酢酸エチル（0.77 mL）、酢酸パラジウム（0.052 g）、トリ（o-トリル）ホスフィン（0.21 g）、炭酸カリウム（3.2 g）及び水（0.17 mL）を加えた後、室温で24時間撹拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物（0.31 g，収率30%）を白色固体として得た。

¹H-NMR（400 MHz，CDCl₃） δ ：7.73–7.67（3H，m），7.58（1H，s），7.38（1H，dd，J = 8 Hz，2 Hz），7.30（1H，d，J = 8 Hz），4.16（2H，q，J = 7 Hz），3.75（2H，s），2.50（3H，s），1.25（3H，t，J = 7 Hz）。

（3）（6-メチルー2-ナフチル）酢酸ベンジル

[0594] [化238]



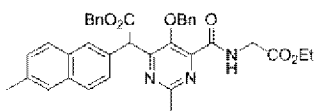
[0595] （6-メチルー2-ナフチル）酢酸エチル（0.31 g）をメタノール（3 mL）及びテトラヒドロフラン（1.5 mL）の混合溶媒に溶解し、水酸化カリウム水溶液（2 M，1.3 mL）を加えた後、室温で1時間撹拌した。反応液に塩酸（1 M）を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、（6-メチルー2-ナフチル）

酢酸を白色固体として得た。これをアセトニトリル(5 mL)に溶解し、ベンジルブロミド(0.19 mL)及び炭酸カリウム(0.36 g)を加えた後、窒素雰囲気下、3時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.21 g, 収率55%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.69–7.67 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.34–7.29 (6H, m), 5.15 (2H, s), 3.81 (2H, s), 2.50 (3H, s).

(4) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-メチル-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0596] [化239]



[0597] 実施例72-(1)に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(6-メチル-2-ナフチル)酢酸ベンジル(0.21 g)及び実施例1-(3)で得られた([(5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.17 g)を用い、標記化合物(0.15 g, 収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.33 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.61–7.56 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.37–7.22 (11H, m), 5.70 (1H, s), 5.21 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.06 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.71 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz),

4.20 (2H,

d, $J = 6$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.49 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(5) [(6-[6-メチル-2-ナフチル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例94-(6)に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-メチル-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.15 g)を用い、標記化合物(0.058 g, 収率67%)を白色固体として得た。

mp: 174 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.31 (1H, s), 8.44 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.74 (1H, s), 7.78 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.55

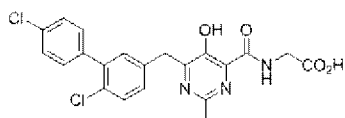
(1H, s), 7.47 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.28-7.26 (1H, m), 4.32 (2H, s), 4.27 (2H, d,

$J = 6$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.47 (3H, s).

(実施例110)

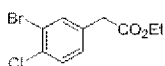
[(4'-6-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0598] [化240]



[0599] (1) (3-ブロモ-4-クロロフェニル)酢酸エチル

[0600] [化241]

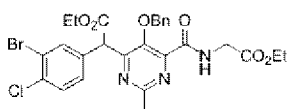


[0601] 実施例 94 - (3) 及び 95 - (3) に準じて、2 - (ブロモメチル) - 6 - フルオロナフタレンの代わりに 2 - ブロモ - 4 - (ブロモメチル) - 1 - クロロベンゼン (1.9 g) を用い、標記化合物 (2.0 g, 収率 87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8$ Hz), 4.16 (2H, q, $J = 8$ Hz), 3.56 (2H, s), 1.26 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0602] [化242]

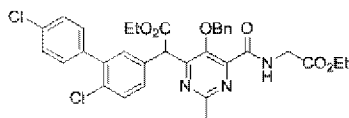


[0603] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3 - ブロモ - 4 - クロロフェニル) 酢酸エチル (0.56 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.48 g) を用い、標記化合物 (0.36 g, 収率 59%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.44-7.15 (7H, m), 5.36 (1H, s), 5.12 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.12 (2H, q, $J = 8$ Hz), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(3) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4', 6 - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0604] [化243]



[0605] 実施例 97 - (1) に準じて、(2-メチルフェニル) ボロン酸の代わりに
(4-クロロフェニル) ボロン酸(0.11

g)、及び [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4-ブロモフェニル)
- 2-エトキシ-2-オキソエチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル }
カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ)
- 6 - [1 - (3-ブロモ-4-クロロフェニル) - 2-エトキシ-2-オ
キソエチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢
酸エチル(0.36 g)を用い、標記化合物(0.096 g, 収率26%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H,
t, J = 4 Hz), 7.41-7.20 (12H, m), 5.45 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 10 H
z), 4.95
(1H, d, J = 10 Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 4
.15 (2H,
q, J = 8 Hz), 2.70 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 8 Hz), 1.19 (3H, t, J =
8 Hz).

(4) [({ 6 - [(4', 6-ジクロロビフェニル-3-イル) メチル]
- 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ
] 酢酸

[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4', 6-ジクロロビフェニ
ル-3-イル) - 2-エトキシ-2-オキソエチル] - 2-メチルピリミジ
ン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.084 g)をエタノール(10
mL)に溶解し、濃塩酸(0.60 mL)を加えた後、60℃で5時間攪拌した。反応
液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、有
機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、[({

6-[(4', 6-ジクロロビフェニル-3-イル)メチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.039 g, 収率62%)を得た。

これをテトラヒドロフラン(2 mL)及びメタノール(2 mL)の混合溶媒に溶解し、室温で水酸化ナトリウム水溶液(1 M, 2.0 mL)を加えた後、40°Cで1時間攪拌した。反応液に塩酸(1 M)を加えた後、析出した固体をろ取し、減圧下乾燥することにより、標記化合物(0.33 g, 収率90%)を白色固体として得た。

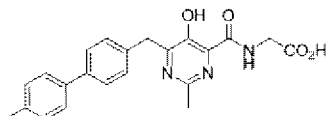
MS m/z: 446 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.44-7.34 (7H, m), 4.18 (2H, s), 4.10 (2H, s), 2.61 (3H, s).

(実施例 111)

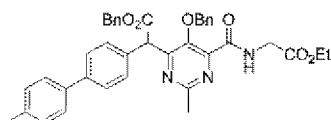
[(5-ヒドロキシー-2-メチル-6-[(4'-メチルビフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-4-イル)カルボニル)アミノ]酢酸

[0606] [化244]



[0607] (1) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(4'-メチルビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル)カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0608] [化245]



[0609] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(4'-メチルビフェニル-4-イル)酢酸ベンジル(0.48 g)及び実施例 1-(3) で得られた([(5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ]ピリミジン-

4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.36 g)を用い、標記化合物(0.28 g, 収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.41-7.29 (10H, m), 7.24 (3H, t, $J = 8$ Hz), 5.58 (1H, s), 5.23 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.68 (3H, s), 2.38 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[(4'-メチルビフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸実施例94-(6)に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキシエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(4'-メチルビフェニル-4-イル)-2-オキシエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.28 g)を用い、標記化合物(0.070 g, 収率40%)を白色固体として得た。

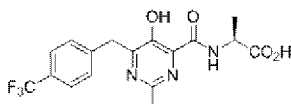
MS m/z : 392 ($M+H$) $^+$;

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.88 (1H, s), 12.03 (1H, s), 9.47 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.15 (2H, s), 3.99 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.59 (3H, s), 2.33 (3H, s).

(実施例 112)

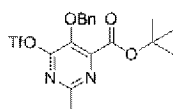
(S) - 2 - [({ 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] プロピオン酸

[0610] [化246]



[0611] (1) 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル

[0612] [化247]

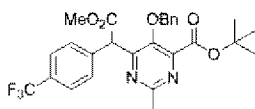


[0613] 実施例 1 - (3) に準じて、({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 1 - (1) で得られた 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3.2 g) を用い、標記化合物 (2.9 g, 収率 81%) を黄色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.43-7.38 (5H, m), 5.12 (2H, s), 2.71 (3H, s), 1.57 (9H, s).

(2) 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチル

[0614] [化248]



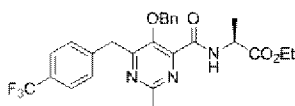
[0615] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸メチル (1.9

g)、及び ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチルの代わりに 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - カルボン酸 *tert*-ブチル (1.9 g) を用い、標記化合物 (1.8 g, 収率 78%) を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (2H, d, $J = 9$ Hz), 7.42-7.39 (5H, m), 7.35 (2H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.44 (1H, s), 5.03 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 11$ Hz), 3.68 (3H, s), 2.73 (3H, s), 1.59 (9 H, s).

(3) (S) - 2 - [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] プロピオン酸エチル

[0616] [化249]



[0617] 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - メトキシ - 2 - オキソ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - カルボン酸 *tert*-ブチル (1.7 g) をメタノール (50 mL) に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 17 mL) を加えた後、60 °C で 2 時間攪拌した。反応液に塩酸 (1 M, 30 mL) を加えた後、生じた沈殿をろ取し、減圧下乾燥することにより、5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - カルボン酸 (1.1 g, 収率 87%) を白色固体として得た。

5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - カルボン酸 (0.19

g) 及び L - アラニンエチルエステル 塩酸塩 (0.15 g) を N, N - ジメチルホル

ムアミド(5 mL)に溶解し、ベンゾトリアゾールー１－イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム ヘキサフルオロリン酸塩（PyBOP）(0.44 g)及びトリエチルアミン(0.32 mL)を加えた後、100℃で2時間撹拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.15 g, 収率64%)を白色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (1H, t, J = 7 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42–7.36 (5H, m), 7.28 (2H, d, J = 9 Hz), 5.09 (1H, d, J = 11 Hz), 4.99 (1H, d, J = 11 Hz), 4.76 (1H, q, J = 7 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.08 (2H, s), 2.71 (3H, s), 1.54 (3H, d, J = 7 Hz), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) (S)－2－[（{5－ヒドロキシ－2－メチル－6－[4－（トリフルオロメチル）ベンジル]ピリミジン－4－イル}カルボニル）アミノ]プロピオン酸

実施例7－（2）及び1－（6）に準じて、[（{5－（ベンジルオキシ）－2－メチル－6－[3－（トリフルオロメチル）フェニル]ピリミジン－4－イル}カルボニル）アミノ]酢酸エチルの代わりに（S）－2－[（{5－（ベンジルオキシ）－2－メチル－6－[4－（トリフルオロメチル）ベンジル]ピリミジン－4－イル}カルボニル）アミノ]プロピオン酸エチル(0.15 g)を用い、標記化合物(0.11 g, 収率98%)を白色固体として得た。

mp: 161 °C;

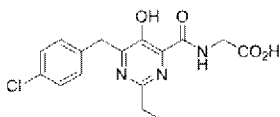
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.41 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 7 Hz), 7.53 (2H, d, J = 9 Hz), 7.48 (2H, d, J = 9 Hz), 4.76 (1H, m), 4.22

(2H, s), 2.64 (3H, s), 1.62 (3H, d, J = 8 Hz).

(実施例 113)

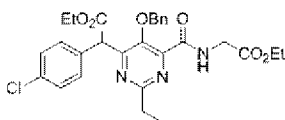
({ [6 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0618] [化250]



[0619] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0620] [化251]



[0621] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (4 - クロロフェニル) 酢酸エチル (0.32 g)、及び ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 104 - (1) で得られた ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.39 g) を用い、標記化合物 (0.22 g, 収率 51%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (1H, t, J = 4 Hz),

7.46-7.36 (5H, m), 7.23 (4H, s), 5.44 (1H, s), 5.11 (1H, d, J = 10 Hz), 4.89

(1H, d, J = 10 Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 4.12 (2H,

q, J = 8 Hz), 2.98 (2H, q, J = 8 Hz), 1.35 (3H, t, J = 8 Hz), 1.31 (3

H, t, J =

8 Hz), 1.17 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ({ [6 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 110 - (4) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4', 6 - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4 - クロロフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.22 g) を用い、標記化合物 (0.10 g, 収率 72%) を白色固体として得た。

MS m/z: 350 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.33 (2H, d, J = 8 Hz), 7.27

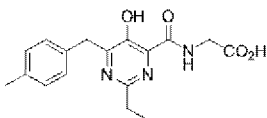
(2H, d, J = 8 Hz), 4.16 (2H, s), 4.14 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 8 Hz), 1.34

(3H, t, J = 8 Hz).

(実施例 114)

({ [2 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 6 - (4 - メチルベンジル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

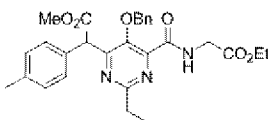
[0622] [化252]



[0623] (1) [({5 - (ベンジルオキシ) - 2 - エチル - 6 - [2 - メトキシ - 1 - (4 - メチルフェニル) - 2 - オキソエチル] ピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0624]

[化253]



[0625] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(4-メチルフェニル) 酢酸メチル(0.26 g)、及び([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 104 - (1) で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル(0.39 g)を用い、標記化合物(0.17 g, 収率41%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.39 (1H, t, J = 4 Hz),

7.48-7.35 (5H, m), 7.21 (2H, d, J = 8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8 Hz), 5.50 (1H,

s), 5.08 (1H, d, J = 12 Hz), 4.83 (1H, d, J = 12 Hz), 4.24 (2H, q, J = 8 Hz),

4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 3.65 (3H, s), 2.98 (2H, q, J = 8 Hz), 2.31 (3H, s),

1.36 (3H, t, J = 8 Hz), 1.31 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ([2-エチル-5-ヒドロキシ-6-(4-メチルベンジル) ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

実施例 110 - (4) に準じて、[([5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4', 6-ジクロロビフェニル-3-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ] 酢酸エチルの代わりに[([5-(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-[2-メトキシ-1-(4-メチルフェニル)-2-オキソエチル] ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ] 酢酸エチル(0.17 g)を用い、標記化合物(0.075 g, 収率68%)を白色固体として得た。

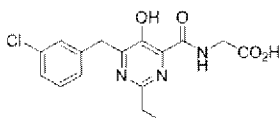
mp: 155–156 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.19 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8$ Hz), 4.12 (2H, s), 4.11 (2H, s), 2.88 (2H, q, $J = 8$ Hz), 2.27 (3H, s), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例 115)

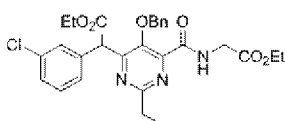
({ [6-(3-クロロベンジル)-2-エチル-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0626] [化254]



[0627] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(3-クロロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-エチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0628] [化255]



[0629] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(3-クロロフェニル) 酢酸エチル(0.32 g)、及び({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 104-(1) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.39 g)を用い、標記化合物(0.11 g, 収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.41 (1H, t, $J = 4$ Hz), 7.46–7.40 (5H, m), 7.30 (1H, s), 7.23–7.16 (3H, m), 5.43 (1H, s), 5.1

2 (1H, d, J = 12 Hz), 4.85 (1H, d, J = 12 Hz), 4.24 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 4.14 (2H, q, J = 8 Hz), 2.99 (2H, q, J = 8 Hz), 1.36 (3H, t, J = 8 Hz), 1.30 (3H, t, J = 8 Hz), 1.17 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ([6 - (3 - クロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ) 酢酸

実施例 110 - (4) に準じて、 [([5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4' , 6 - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [([5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (3 - クロロフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.11 g) を用い、標記化合物 (0.050 g, 収率70%) を白色固体として得た。

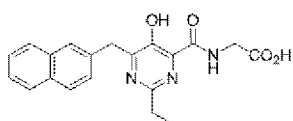
MS m/z: 350 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.36 (1H, s), 7.26-7.19 (3H, m), 4.16 (2H, s), 4.13 (2H, s), 2.90 (2H, q, J = 8 Hz), 1.33 (3H, t, J = 8 Hz).

(実施例 116)

([2 - エチル - 5 - ヒドロキシ - 6 - (2 - ナフチルメチル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ) 酢酸

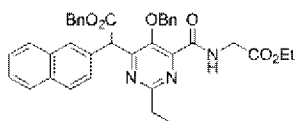
[0630] [化256]



[0631] (1) [([5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - (ベンジルオキシ) - 1 - (2 - ナフチル) - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル]

ル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0632] [化257]



[0633] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに 2-ナフチル酢酸ベンジル (0.44 g)、及び ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 1 0 4 - (1) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.39 g) を用い、標記化合物 (0.12 g, 収率 24%) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.40 (1H, t, J = 5 Hz), 7.81-7.75 (2H, m), 7.72-7.65 (2H, m), 7.54-7.50 (1H, m), 7.47-7.41 (2H, m), 7.39-7.20 (10H, m), 5.73 (1H, s), 5.18 (1H, d, J = 13 Hz), 5.11 (1H, d, J = 13 Hz), 5.08 (1H, d, J = 11 Hz), 4.74 (1H, d, J = 11 Hz), 4.24 (2H, q, J = 8 Hz), 4.20 (2H, d, J = 5 Hz), 2.96 (2H, q, J = 8 Hz), 1.34 (3H, t, J = 8 Hz), 1.29 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ({ [2-エチル-5-ヒドロキシ-6-(2-ナフチルメチル) ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 9 4 - (6) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ]

)-1-(2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-エチルピリミジン-4-イル}カルボニル}アミノ]酢酸エチル(0.12 g)を用い、標記化合物(0.027 g, 収率38%)を白色固体として得た。

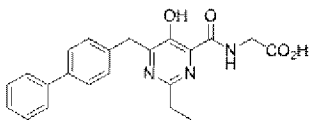
MS m/z : 366 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.78-7.41 (7H, m), 4.34 (2H, s), 4.12 (2H, s), 2.89 (2H, q, $J = 8$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例 117)

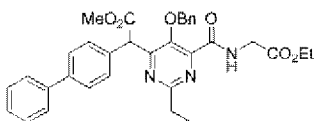
({ [6-(ビフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸

[0634] [化258]



[0635] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-(1-ビフェニル-4-イル-2-メトキシ-2-オキソエチル)-2-エチルピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル

[0636] [化259]



[0637] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに4-ビフェニル-4-イル酢酸メチル(0.36 g)、及び({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチルの代わりに実施例 104-(1) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-エチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル}アミノ)酢酸エチル(0.39 g)を用い、標記化合物(0.19 g, 収率42%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.41 (1H, t, $J = 4$ Hz),

7.57-7.35 (14H, m), 5.56 (1H, s), 5.13 (1H, d, J = 12 Hz), 4.90 (1H, d, J = 12 Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.22 (2H, d, J = 4 Hz), 3.68 (3H, s), 3.00 (2H, q, J = 8 Hz), 1.38 (3H, t, J = 8 Hz), 1.30 (3H, t, J = 8 Hz).

(2) ({ [6 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 110 - (4) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4' , 6 - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - (1 - ビフェニル - 4 - イル - 2 - メトキシ - 2 - オキソエチル) - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.19 g) を用い、標記化合物 (0.097 g, 収率74%) を白色固体として得た。

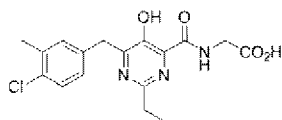
MS m/z: 392 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.57 (2H, d, J = 8 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8 Hz), 7.41-7.29 (5H, m), 4.21 (2H, s), 4.13 (2H, s), 2.91 (2H, q, J = 8 Hz), 1.34 (3H, t, J = 8 Hz).

(実施例 118)

({ [6 - (4 - クロロ - 3 - メチルベンジル) - 2 - エチル - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

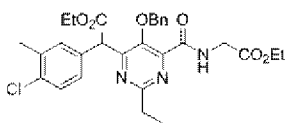
[0638] [化260]



[0639] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4 - クロロ - 3 - メチルフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - エチルピリミジン

－４－イル} カルボニル} アミノ] 酢酸エチル

[0640] [化261]



[0641] 実施例 7 2－（１）に準じて、（３，４，５－トリフルオロフェニル）酢酸エチルの代わりに実施例 9 6－（２）で得られた（４－クロロ－３－メチルフェニル）酢酸エチル(0.34 g)、及び（{ [5－（ベンジルオキシ）－２－メチルー６－{ [（トリフルオロメチル）スルホニル] オキシ} ピリミジン－４－イル] カルボニル} アミノ）酢酸エチルの代わりに実施例 1 0 4－（１）で得られた（{ [5－（ベンジルオキシ）－２－エチルー６－{ [（トリフルオロメチル）スルホニル] オキシ} ピリミジン－４－イル] カルボニル} アミノ）酢酸エチル(0.39 g)を用い、標記化合物(0.039 g, 収率9%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (1H, t, $J = 4$ Hz),
7.45–7.38 (5H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.12 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5.42 (1H, s), 5.12 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 12$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 4$ Hz), 4.16–4.12 (2H, m), 2.98 (2H, q, $J = 8$ Hz), 2.28 (3H, s), 1.36 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.30 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 8$ Hz).

（２）（{ [6－（４－クロロ－３－メチルベンジル）－２－エチルー５－ヒドロキシピリミジン－４－イル] カルボニル} アミノ）酢酸

実施例 1 1 0－（４）に準じて、[（{ 5－（ベンジルオキシ）－６－[1－（４′，６－ジクロロビフェニルー３－イル）－２－エトキシ－２－オキソエチル]－２－メチルピリミジン－４－イル] カルボニル} アミノ] 酢酸

エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4-クロロ-3-メチルフェニル) - 2-エトキシ-2-オキソエチル] - 2-エチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.039 g) を用い、標記化合物 (0.015 g, 収率59%) を白色固体として得た。

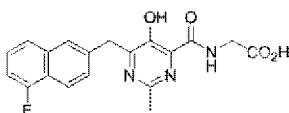
MS m/z : 364 (M+H)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.25 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8 Hz), 4.12 (2H, s), 4.11 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 8 Hz), 2.31 (3H, s), 1.34 (3H, t, J = 8 Hz).

(実施例 119)

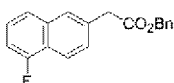
[({ 6 - [(5-フルオロ-2-ナフチル) メチル] - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0642] [化262]



[0643] (1) (5-フルオロ-2-ナフチル) 酢酸ベンジル

[0644] [化263]



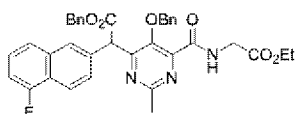
[0645] (5-フルオロ-2-ナフチル) アセトニトリル (0.34 g) を酢酸 (3 mL) に溶解し、濃塩酸 (6 mL) を加えた後、100°Cで1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、(5-フルオロ-2-ナフチル) 酢酸を得た。これをアセトニトリル (5 mL) に溶解し、臭化ベンジル (0.26 mL) 及び炭酸カリウム (0.50 g) を加えた後、窒素雰囲気下、30分間加熱還流した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.46 g, 収率88%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.07 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.75 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.41–7.32 (6H, m), 7.13 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 8 Hz), 5.16 (2H, s), 3.85 (2H, s).

(2) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(5-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0646] [化264]



[0647] 実施例72-(1)に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(5-フルオロ-2-ナフチル)酢酸ベンジル(0.29 g)及び実施例1-(3)で得られた([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.21 g, 収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 5$ Hz), 8.02 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.54 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.39–7.30 (9H, m), 7.25–7.23 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 8 Hz), 5.70 (1H, s), 5.21 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.80 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.69 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [(6-[5-フルオロ-2-ナフチル)メチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例94-(6)に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに[(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(5-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.21 g)を用い、標記化合物(0.10 g, 収率79%)を白色固体として得た。

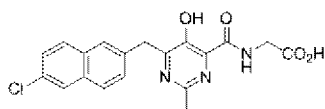
mp: 193-196 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.36 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9 Hz), 7.82 (1H, s), 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.33 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 11 Hz, 8 Hz), 4.35 (2H, s), 4.27 (2H, d, J = 6 Hz), 2.64 (3H, s).

(実施例120)

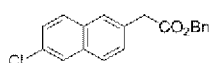
[(6-[6-クロロ-2-ナフチル)メチル]-5-ヒドロキシー-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

[0648] [化265]



[0649] (1) (6-クロロ-2-ナフチル)酢酸ベンジル

[0650] [化266]



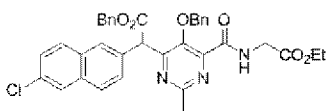
[0651] 実施例108-(1)、108-(2)及び94-(1)から94-(4)に準じて、4-クロロ-3-エチルフェノールの代わりに6-クロロ-2-

ナフトール(1.3 g)を用い、標記化合物(0.40 g, 収率31%)を淡黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.74–7.70 (3H, m), 7.45 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.36–7.30 (5H, m), 5.16 (2H, s), 3.83 (2H, s).

(2) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-クロロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0652] [化267]



[0653] 実施例72-(1)に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸エチルの代わりに(6-クロロ-2-ナフチル)酢酸ベンジル(0.31 g)及び実施例1-(3)で得られた(5-[2-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ)酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.33 g, 収率定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.35 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.63–7.59 (2H, m), 7.51 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 2 Hz), 7.35–7.29 (8H, m), 7.25–7.22 (2H, m), 5.68 (1H, s), 5.22 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [(6-[6-クロロ-2-ナフチル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

実施例 110-(4) に準じて、[(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4', 6-ジクロロビフェニル-3-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(6-クロロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.33 g)を用い、標記化合物(0.048 g, 収率26%)を白色固体として得た。

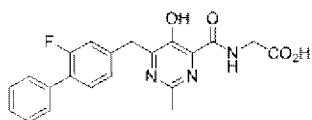
mp: 207-210 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.35 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.78-7.76 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 9 Hz), 7.68 (1H, d, J = 9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 9 Hz), 7.38 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 4.33 (2H, s), 4.28 (2H, d, J = 6 Hz), 2.64 (3H, s).

(実施例 121)

[(6-[2-フルオロビフェニル-4-イル)メチル]-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸

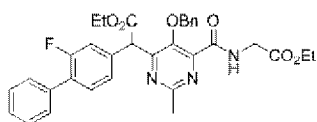
[0654] [化268]



[0655] (1) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(2-フルオロビフェニル-4-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル]カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0656]

[化269]



[0657] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(2-フルオロビフェニル-4-イル) 酢酸エチル(0.26 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた([5 - (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ) 酢酸エチル(0.26 g) を用い、標記化合物(0.096 g, 収率33%)を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.51

(2H, d, $J = 9$ Hz), 7.47-7.31 (9H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 12$ Hz, 2 Hz), 7.10 (1H,

dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.49 (1H, s), 5.14 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.95 (1H, d, $J = 11$

Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7$ Hz),

2.73 (3H, s), 1.28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [({ 6 - [(2-フルオロビフェニル-4-イル) メチル] - 5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸
 実施例 7 2 - (2) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2-エトキシ-2-オキソ-1 - (3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (2-フルオロビフェニル-4-イル) - 2-エトキシ-2-オキソエチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.096 g) を用い、標記化合物(0.051 g, 収率81%)を白色固体として得た。

mp: 208-209 °C;

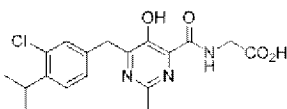
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.35 (1H, s), 8.46 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8 Hz), 7.42 (2H, t, J = 7 Hz), 7.35 (2H, t, J = 8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.18 (1H, d, J = 11 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6 Hz), 4.21 (2H, s), 2.65 (3H, s).

(実施例 1 2 2)

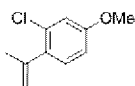
({ [6 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0658] [化270]



[0659] (1) 2 - クロロ - 1 - イソプロペニル - 4 - メトキシベンゼン

[0660] [化271]



[0661] 臭化メチルトリフェニルホスフォニウム (3.5 g) をテトラヒドロフラン (10 mL) に懸濁し、窒素雰囲気下、 -78°C でリチウムヘキサメチルジシラジドのテトラヒドロフラン溶液 (1.0 M, 12 mL) を滴下した後、同温で 15 分間、次いで 0°C で 40 分間攪拌した。反応液に 0°C で 1 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) エタノン (0.91 g) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) を加えた後、室温で 4.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (0.70 g, 収率 78%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.12 (1H, d, J = 9 Hz), 6.91

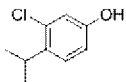
(1H, d, J = 3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 5.20 (1H, s), 4.94

(1H, s),

3.79 (3H, s), 2.08 (3H, s).

(2) 3-クロロ-4-イソプロピルフェノール

[0662] [化272]



[0663] 2-クロロ-1-イソプロペニル-4-メトキシベンゼン(0.78 g)を酢酸エチル(5 mL)に溶解し、5%パラジウム-活性炭素(10 mg)を加えた後、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。反応液に5%パラジウム-活性炭素(0.17 g)を順次加えた後、さらに10時間攪拌した。反応液をセライトろ過した後、ろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-クロロ-1-イソプロピル-4-メトキシベンゼンを得た。これをジクロロメタン(8 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃で三臭化ホウ素のジクロロメタン溶液(1.0 M, 5.7 mL)を滴下した後、5時間かけて徐々に室温まで昇温した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物(0.65 g, 収率89%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.15 (1H, d, J = 9 Hz), 6.86

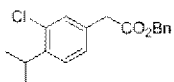
(1H, d, J = 3 Hz), 6.72 (1H, dd, J = 9 Hz, 3 Hz), 4.73 (1H, s), 3.32

(1H, m),

1.21 (6H, d, J = 7 Hz).

(3) (3-クロロ-4-イソプロピルフェニル) 酢酸ベンジル

[0664] [化273]



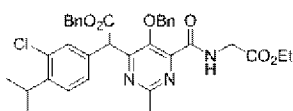
[0665] 実施例108-(1)、108-(2)及び94-(1)から94-(4)に準じて、4-クロロ-3-エチルフェノールの代わりに3-クロロ-4-イソプロピルフェノール(0.65 g)を用い、標記化合物(0.58 g, 収率50%)を

無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39–7.31 (5H, m), 7.28 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.14 (2H, s), 3.61 (2H, s), 3.38 (1H, m), 1.23 (6H, d, $J = 7$ Hz).

(4) [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 – (ベンジルオキシ) – 1 – (3 – クロロ – 4 – イソプロピルフェニル) – 2 – オキシエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0666] [化274]



[0667] 実施例 7 2 – (1) に準じて、(3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3 – クロロ – 4 – イソプロピルフェニル) 酢酸ベンジル (0.30 g) 及び実施例 1 – (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.28 g, 収率89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.39–7.29 (8H, m), 7.26–7.18 (4H, m), 7.14 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.44 (1H, s), 5.20 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.07 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.21 (2H, d, $J = 6$ Hz), 3.35 (1H, m), 2.67 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.21 (6H, d, $J = 7$ Hz).

(5) ({ [6 – (3 – クロロ – 4 – イソプロピルベンジル) – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-(ベンジルオキシ)-1-(3-クロロ-4-イソプロピルフェニル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.28 g)を用い、標記化合物(0.079 g, 収率48%)を白色固体として得た。

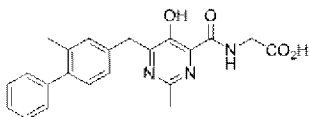
mp: 94-97 °C;

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.29 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.34 (1H, d, J = 2 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.11 (2H, s), 3.34 (1H, m), 2.64 (3H, s), 1.21 (6H, d, J = 7 Hz).

(実施例 123)

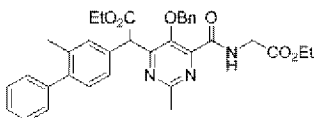
[({5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[(2-メチルビフェニル-4-イル)メチル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0668] [化275]



[0669] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(2-メチルビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0670] [化276]



[0671] 実施例 72-(1) に準じて、(3,4,5-トリフルオロフェニル)酢酸

エチルの代わりに（２－メチルビフェニル－４－イル）酢酸エチル(0.50 g) 及び実施例１－（３）で得られた（〔〔５－（ベンジルオキシ）－２－メチル－６－〔〔（トリフルオロメチル）スルホニル〕オキシ〕ピリミジン－４－イル〕カルボニル〕アミノ）酢酸エチル(0.45 g)を用い、標記化合物(0.47 g, 収率79%)を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8$ Hz), 7.41–7.27 (8H, m), 7.19–7.13 (3H, m), 5.51 (1H, s), 5.12 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.84 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.25 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.19 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2.74 (3H, s), 2.19 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) [〔〔５－ヒドロキシ－２－メチル－６－〔〔２－メチルビフェニル－４－イル〕メチル〕ピリミジン－４－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸実施例７２－（２）に準じて、〔〔〔５－（ベンジルオキシ）－６－〔２－エトキシ－２－オキソ－１－（３，４，５－トリフルオロフェニル）エチル〕－２－メチルピリミジン－４－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸エチルの代わりに〔〔〔５－（ベンジルオキシ）－６－〔２－エトキシ－１－（２－メチルビフェニル－４－イル）－２－オキソエチル〕－２－メチルピリミジン－４－イル〕カルボニル〕アミノ〕酢酸エチル(0.47 g)を用い、標記化合物(0.26 g, 収率81%)を白色固体として得た。

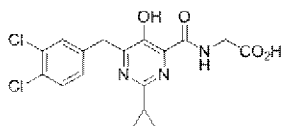
mp: 95–96 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.37 (1H, s), 8.46 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.38 (2H, t, $J = 7$ Hz), 7.32–7.23 (5H, m), 7.14 (1H, d, $J = 7$ Hz), 4.28 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.20 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.23 (3H, s).

(実施例 1 2 4)

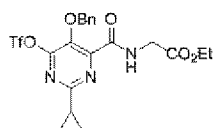
({ [2-シクロプロピル-6-(3, 4-ジクロロベンジル)-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0672] [化277]



[0673] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0674] [化278]



[0675] 実施例 1-(1) から 1-(3) に準じて、エタンイミダミド 塩酸塩の代わりにシクロプロパンカルボキシミダミド 塩酸塩 (2.8 g) を用い、標記化合物 (6.5 g, 収率53%) を黄色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.15 (1H, t, J = 5 Hz),

7.51-7.35 (5H, m), 5.19 (2H, s), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 5

Hz), 2.29-2.25 (1H, m), 1.33 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19-1.13 (4H, m).

(2) ({ [2-シクロプロピル-6-(3, 4-ジクロロベンジル)-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

実施例 7 2-(1) 及び 9 4-(6) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3, 4-ジクロロフェニル) 酢酸ベンジル (0.47 g)、及び ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-シクロプロピル-6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル] オキシ }

ピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸エチル(0.40 g)を用い、
標記化合物(0.19 g, 収率60%)を白色固体として得た。

MS m/z : 396 ($M+H$)⁺;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.48 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.41

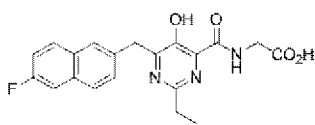
(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 4.12 (2H, s), 4.11

(2H, s), 2.22-2.15 (1H, m), 1.05-0.96 (4H, m).

(実施例 125)

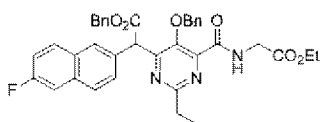
[({ 2-エチル-6- [(6-フルオロ-2-ナフチル)メチル] -5-
ヒドロキシピリミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸

[0676] [化279]



[0677] (1) [({ 5- (ベンジルオキシ) -6- [2- (ベンジルオキシ) -1-
- (6-フルオロ-2-ナフチル) -2-オキソエチル] -2-エチルピリ
ミジン-4-イル]カルボニル]アミノ]酢酸エチル

[0678] [化280]



[0679] 実施例 72- (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル)酢酸
エチルの代わりに実施例 94- (4) で得られた(6-フルオロ-2-ナフ
チル)酢酸ベンジル(0.47 g)、及び([5- (ベンジルオキシ) -2-メ
チル-6- { [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-
4-イル]カルボニル]アミノ)酢酸エチルの代わりに実施例 104- (1
) で得られた([5- (ベンジルオキシ) -2-エチル-6- { [(トリ
フルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル]カルボニル
)アミノ)酢酸エチル(0.39 g)を用い、標記化合物(0.18 g, 収率35%)を得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.39 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.73–7.60 (3H, m), 7.56–7.50 (1H, m), 7.43–7.18 (12H, m), 5.69 (1H, s), 5.17 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.10 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.74 (1H, d, $J = 10$ Hz), 4.23 (2H, q, $J = 8$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 5$ Hz), 2.95 (2H, q, $J = 8$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz), 1.29 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(2) [({ 2-エチル-6- [(6-フルオロ-2-ナフチル) メチル] -5-ヒドロキシピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 94-(6) に準じて、 [({ 5-(ベンジルオキシ)-6- [2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5-(ベンジルオキシ)-6- [2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル] -2-エチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.18 g) を用い、標記化合物 (0.071 g, 収率 65%) を白色固体として得た。

mp: 222–223 °C;

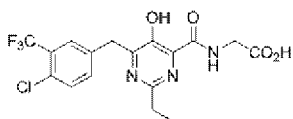
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.85–7.80 (1H, m), 7.79 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 7.24 (1H, dt, $J = 8$ Hz, 4 Hz), 4.32 (2H, s), 4.12 (2H, s), 2.90 (2H, q, $J = 8$ Hz), 1.33 (3H, t, $J = 8$ Hz).

(実施例 126)

[({ 6- [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) ベンジル] -2-エ

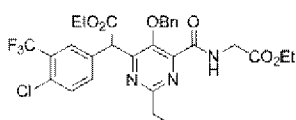
チルー 5-ヒドロキシピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0680] [化281]



[0681] (1) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-エトキシ-2-オキソエチル}-2-エチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ) 酢酸エチル

[0682] [化282]



[0683] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに実施例 102-(1) で得られた [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル] 酢酸エチル(0.43 g)、及び ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチルー 6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ) 酢酸エチルの代わりに実施例 104-(1) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-エチルー 6-{ [(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ) 酢酸エチル(0.39 g)を用い、標記化合物(0.23 g, 収率47%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.41 (1H, t, J = 4 Hz), 7.64

(1H, s), 7.45-7.35 (7H, m), 5.42 (1H, s), 5.14 (1H, d, J = 12 Hz), 5.03 (1H, d,

J = 12 Hz), 4.25 (2H, q, J = 8 Hz), 4.21 (2H, d, J = 4 Hz), 4.14 (2H, m), 2.97

(2H, q, J = 8 Hz), 1.34 (3H, t, J = 8 Hz), 1.30 (3H, t, J = 8 Hz), 1.17 (3H, t,

J = 8 Hz).

(2) [({ 6-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル] -

2-エチル-5-ヒドロキシピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]
酢酸

実施例 110 - (4) に準じて、〔〔5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4', 6 - ジクロロビフェニル - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル} カルボニル) アミノ〕酢酸エチルの代わりに (〔[5 - (ベンジルオキシ) - 6 - {1 - [4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル} - 2 - エチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.23 g) を用い、標記化合物 (0.11 g, 収率 72%) を白色固体として得た。

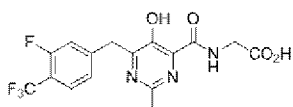
mp: 173–174 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.77 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8 Hz), 4.23 (2H, s), 4.13 (2H, s), 2.89 (2H, q, J = 8 Hz), 1.32 (3H, t, J = 8 Hz).

(实施例 127)

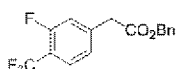
[({ 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 -
ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0684] [化283]



[0685] (1) [3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸ベンジ
ル

[0686] [化284]



[0687] 実施例 94-(4) に準じて、(6-フルオロ-2-ナフチル) アセトニトリルの代わりに [3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル) フェニル] アセトニトリル (1.0 g) を用い、標記化合物 (1.3 g, 収率 87%) を無色油状物質

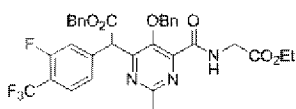
として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (1H, t, $J = 8$ Hz),

7.39–7.31 (5H, m), 7.18–7.15 (2H, m), 5.16 (2H, s), 3.72 (2H, s).

(2) ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 6 – { 2 – (ベンジルオキシ) – 1 – [3 – フルオロ – 4 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 2 – オキシエチル } – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0688] [化285]



[0689] 実施例 7 2 – (1) に準じて、(3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [3 – フルオロ – 4 – (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸ベンジル (0.31 g) 及び実施例 1 – (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.27 g, 収率 85%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.45

(1H, t, $J = 8$ Hz), 7.38–7.30 (8H, m), 7.24–7.20 (2H, m), 7.13 (1H, d, $J = 11$

Hz), 7.04 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5.46 (1H, s), 5.18 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.10 (1H,

d, $J = 11$ Hz), 5.08 (1H, d, $J = 13$ Hz), 4.99 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.25 (2H, q, J

$= 7$ Hz), 4.22 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.66 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz)

.

(3) [({ 6 – [3 – フルオロ – 4 – (トリフルオロメチル) ベンジル] – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 9 4 – (6) に準じて、[({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 –

(ベンジルオキシ) - 1 - (6-フルオロ-2-ナフチル) - 2-オキソエチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ([[5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - (ベンジルオキシ) - 1 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2-オキソエチル } - 2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.27 g) を用い、標記化合物 (0.11 g, 収率67%) を白色固体として得た。

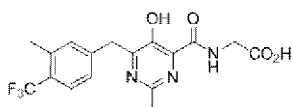
mp: 205 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.36 (1H, s), 8.44 (1H, t, J = 6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 11 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6 Hz), 4.21 (2H, s), 2.64 (3H, s).

(実施例 128)

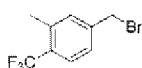
[({ 5 - ヒドロキシー - 2 - メチル - 6 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0690] [化286]



[0691] (1) 4 - (ブロモメチル) - 2 - メチル - 1 - (トリフルオロメチル) ベンゼン

[0692] [化287]

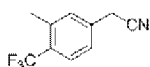


[0693] 実施例 94 - (1) 及び 94 - (2) に準じて、6-フルオロ-2-ナフトエ酸メチルの代わりに 3-メチル-4-(トリフルオロメチル) 安息香酸メチル (2.3 g) を用い、標記化合物 (2.5 g, 収率94%) を油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.58 (1H, d, J = 8 Hz), 7.32-7.28 (2H, m), 4.45 (2H, s), 2.49 (3H, s).

(2) [3-メチルー4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル

[0694] [化288]



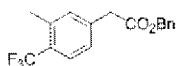
[0695] 4-(ブロモメチル)-2-メチルー1-(トリフルオロメチル)ベンゼン(2.5 g)をアセトニトリル(20 mL)に溶解し、シアン化テトラエチルアンモニウム(1.8 g)を加えた後、窒素雰囲気下、室温で2.5時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(1.1 g, 収率57%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (1H, d, $J = 8$ Hz),

7.29-7.23 (2H, m), 3.78 (2H, s), 2.51 (3H, s).

(3) [3-メチルー4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸ベンジル

[0696] [化289]



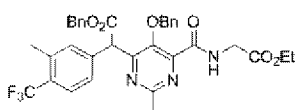
[0697] [3-メチルー4-(トリフルオロメチル)フェニル]アセトニトリル(1.1 g)をエタノール(5 mL)に溶解し、水酸化カリウム水溶液(2 M, 10 mL)を加えた後、80°Cで20分間撹拌し、次いで室温で一晩放置した。反応液を再び80°Cで4時間撹拌した後、0°Cで濃塩酸を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去することにより、[3-メチルー4-(トリフルオロメチル)フェニル]酢酸を得た。これをアセトニトリル(10 mL)に溶解し、ベンジルブロミド(1.3 mL)及び炭酸カリウム(1.5 g)を加えた後、窒素雰囲気下、6時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.52 g, 収率31%)を

無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 (1H, d, $J = 8$ Hz),
7.38–7.31 (5H, m), 7.19–7.17 (2H, m), 5.15 (2H, s), 3.67 (2H, s), 2.4
6 (3H, s).

(4) ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 6 – { 2 – (ベンジルオキシ) – 1
– [3 – メチル – 4 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 2 – オキシエチ
ル } – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0698] [化290]



[0699] 実施例 7 2 – (1) に準じて、(3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [3 – メチル – 4 – (トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸ベンジル (0.31 g) 及び実施例 1 – (3) で得られた ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 2 – メチル – 6 – { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.29 g, 収率 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.49
(1H, d, $J = 8$ Hz), 7.36–7.30 (8H, m), 7.24–7.22 (2H, m), 7.16 (1H, d,
 $J = 8$
Hz), 7.12 (1H, s), 5.49 (1H, s), 5.20 (1H, d, $J = 13$ Hz), 5.09 (1H, d,
, $J = 13$
Hz), 5.08 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.85 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.25 (2H, q, J
 $= 7$ Hz),
4.21 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.67 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.30 (3H, t, $J =$
7 Hz).

(5) [({ 5 – ヒドロキシ – 2 – メチル – 6 – [3 – メチル – 4 – (トリ
フルオロメチル) ベンジル] ピリミジン – 4 – イル] カルボニル) アミノ]
酢酸

実施例 72 - (2) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - (ベンジルオキシ) - 1 - [3 - メチル - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - オキソエチル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.29 g) を用い、標記化合物 (0.14 g, 収率 82%) を白色固体として得た。

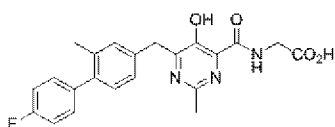
mp: 169 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9 Hz), 7.28-7.25 (2H, m), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.18 (2H, s), 2.64 (3H, s), 2.44 (3H, s).

(実施例 129)

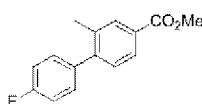
[({ 6 - [(4' - フルオロ - 2 - メチルビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0700] [化291]



[0701] (1) 4' - フルオロ - 2 - メチルビフェニル - 4 - カルボン酸メチル

[0702] [化292]



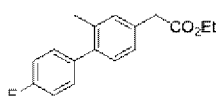
[0703] 4 - ブロモ - 3 - メチル安息香酸メチル (3.8 g) 及び (4 - フルオロフェニル) ボロン酸 (3.5 g) をトルエン (80 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0.97 g) 及び炭酸ナトリウム (3.6 g) を加えた後、3 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽

出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(4.5 g, 収率定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.95 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.30–7.26 (3H, m), 7.13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8$ Hz), 3.93 (3H, s), 2.30 (3H, s).

(2) (4'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-イル) 酢酸エチル

[0704] [化293]

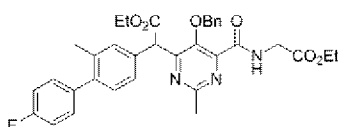


[0705] 実施例 94-(1)、94-(2)、128-(2) 及び 95-(3) に準じて、6-フルオロ-2-ナフトエ酸メチルの代わりに 4'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-カルボン酸メチル(4.5 g)を用い、標記化合物(2.7 g, 収率54%)を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 6$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J = 2$ Hz), 7.09 (2H, t, $J = 9$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.62 (2H, s), 2.24 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(4'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル) カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0706] [化294]



[0707] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸

エチルの代わりに (4'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-イル) 酢酸エチル (0.53 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.45 g) を用い、標記化合物 (0.54 g, 収率88%) を黄色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (1H, t, J = 5 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.42-7.36 (3H, m), 7.26-7.05 (7H, m), 5.50 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 11 Hz), 4.87 (1H, d, J = 11 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 5 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7 Hz), 2.73 (3H, s), 2.17 (3H, s), 1.31 (3H, t, J = 7 Hz), 1.21 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) [({6- [(4'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-イル) メチル] -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 72-(2) に準じて、 [({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-エトキシ-1-(4'-フルオロ-2-メチルビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.54 g) を用い、標記化合物 (0.30 g, 収率84%) を白色固体として得た。

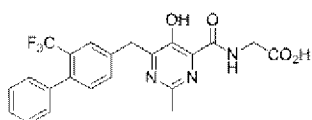
mp: 99-100 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.37 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 6 Hz), 7.27-7.22 (4H, m), 7.11 (1H, d, J = 8 Hz), 7.07 (2H, t, J = 9 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.20 (2H, s), 2.67 (3H, s), 2.21 (3H, s).

(実施例 130)

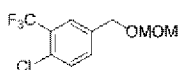
{ [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6-{[2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メチル}ピリミジン-4-イル)カルボニル]アミノ}酢酸

[0708] [化295]



[0709] (1) 1-クロロ-4-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン

[0710] [化296]

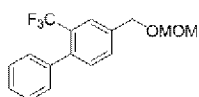


[0711] [4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]メタノール(1.1 g)をテトラヒドロフラン(80 mL)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(0.25 g)を加え1時間攪拌した後、同温でクロロメチルメチルエーテル(0.45 mL)を加え3時間攪拌した。反応液に水を注ぎ、有機物を酢酸エチルで抽出した後、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(1.1 g, 収率88%)を無色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.69 (1H, s), 7.50–7.44 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.60 (2H, s), 3.41 (3H, s).

(2) 4-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル

[0712] [化297]



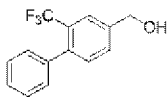
[0713] 1-クロロ-4-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.56 g)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、窒素雰囲気

下、フェニルマグネシウムブロミドのテトラヒドロフラン溶液(1.1 M, 4.1 mL)及び1, 3-ビス(2, 6-ジイソプロピルフェニル)イミダゾリデン) – (3-クロロピリジル)パラジウムジクロリド(0.0015 g)を加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた後、有機物を酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.62 g, 収率95%)を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.41–7.38 (3H, m), 7.34–7.30 (3H, m), 4.77 (2H, s), 4.69 (2H, s), 3.45 (3H, s).

(3) [2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]メタノール

[0714] [化298]



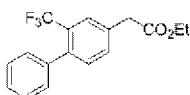
[0715] 4-[(メトキシメトキシ)メチル]-2-(トリフルオロメチル)ビフェニル(0.84 g)をメタノール(20 mL)に溶解し、塩酸(10%,

4.0 mL)を加えた後、4時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加えた後、有機物を酢酸エチルで抽出した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(0.64 g, 収率89%)を無色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.42–7.38 (3H, m), 7.35–7.31 (3H, m), 4.82 (2H, d, $J = 6$ Hz), 1.80 (1H, t, $J = 6$ Hz).

(4) [2-(トリフルオロメチル)ビフェニル-4-イル]酢酸エチル

[0716] [化299]

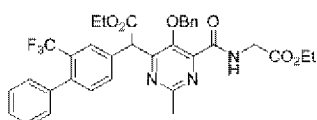


[0717] 実施例 94-(2)、128-(2) 及び 95-(3) に準じて、(6-フルオロ-2-ナフチル) メタノールの代わりに [2-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル] メタノール (0.64 g) を用い、標記化合物 (0.39 g, 収率 50%) を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.41–7.37 (3H, m), 7.32–7.29 (3H, m), 4.21 (2H, q, $J = 7$ Hz), 3.71 (2H, s), 1.30 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(5) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{2-エトキシ-2-オキソ-1-[2-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル] エチル}-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0718] [化300]



[0719] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [2-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル] 酢酸エチル (0.39 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.28 g) を用い、標記化合物 (0.34 g, 収率 84%) を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 2$ Hz), 7.49–7.45 (3H, m), 7.43–7.37 (6H, m), 7.29 (2H, dd, $J = 7$ Hz, 3 Hz), 7.23 (1H, d, $J = 8$ Hz), 5.51 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J = 11$ Hz), 5.05 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.23 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7$ Hz), 2.73 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.21 (3H, t, $J = 7$ Hz).

z).

(6) { [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6- { [2-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル] メチル} ピリミジン-4-イル) カルボニル] アミノ} 酢酸

実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-6- {2-エトキシ-2-オキソ-1- [2-(トリフルオロメチル) ビフェニル-4-イル] エチル} -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル (0.34 g) を用い、標記化合物 (0.20 g, 収率84%) を白色固体として得た。

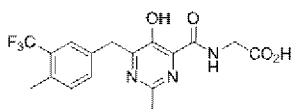
mp: 142-143 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.35 (1H, s), 8.46 (1H, t, J = 6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8 Hz), 7.39 -7.35 (3H, m), 7.28 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8 Hz), 4.30 (2H, d, J = 6 Hz), 4.27 (2H, s), 2.66 (3H, s).

(実施例 131)

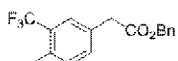
[({5-ヒドロキシ-2-メチル-6- [4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0720] [化301]



[0721] (1) [4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸ベンジル

[0722] [化302]

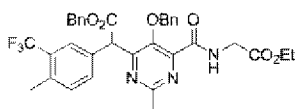


[0723] 実施例 119-(1) に準じて、(5-フルオロ-2-ナフチル) アセトニトリルの代わりに [4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] アセトニトリル (0.86 g) を用い、標記化合物 (1.7 g, 収率定量的) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 (1H, s), 7.38–7.31 (6H, m), 7.24 (1H, d, J = 8 Hz), 5.14 (2H, s), 3.68 (2H, s), 2.46 (3H, s).

(2) ({ [5 – (ベンジルオキシ) – 6 – { 2 – (ベンジルオキシ) – 1 – [4 – メチル – 3 – (トリフルオロメチル) フェニル] – 2 – オキソエチル } – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル

[0724] [化303]



[0725] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [4-メチル-3-(トリフルオロメチル) フェニル] 酢酸ベンジル(0.31 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ([5-(ベンジロキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g) を用い、標記化合物(0.31 g, 収率97%)を得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.34 (1H, t, J = 6 Hz), 7.52 (1H, s), 7.39–7.29 (9H, m), 7.23–7.20 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 8 Hz), 5.48 (1H, s), 5.18 (1H, d, J = 13 Hz), 5.08 (1H, d, J = 13 Hz), 5.06 (1H, d, J = 11 Hz), 4.92 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 6 Hz), 2.66 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]ピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]

酢酸

実施例 94 - (6) に準じて、[({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - (ベンジルオキシ) - 1 - (6 - フルオロ - 2 - ナフチル) - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5 - (ベンジルオキシ) - 6 - { 2 - (ベンジルオキシ) - 1 - [4 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - オキソエチル } - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.31 g) を用い、標記化合物 (0.15 g, 収率 82%) を白色固体として得た。

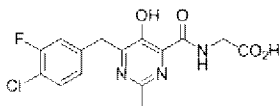
mp: 162 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.31 (1H, s), 8.45 (1H, t, J = 6 Hz), 7.62 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.18 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.43 (3H, s).

(実施例 132)

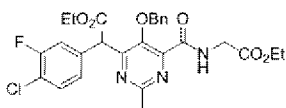
({ [6 - (4 - クロロ - 3 - フルオロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸

[0726] [化304]



[0727] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0728] [化305]



[0729] 実施例 72 - (1) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸

エチルの代わりに (4-クロロ-3-フルオロフェニル) 酢酸エチル (0.22 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ([[5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.24 g) を用い、標記化合物 (0.26 g, 収率94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 5$ Hz), 7.45-7.37 (5H, m), 7.27 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11$ Hz, 2 Hz), 6.96 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 5.39 (1H, s), 5.13 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.46 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.23 (2H, d, $J = 5$ Hz), 4.16-4.10 (2H, m), 2.71 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.17 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(2) ([[6-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル] アミノ) 酢酸

実施例 110-(4) に準じて、 [([5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4', 6-ジクロロビフェニル-3-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [([5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.26 g) を用い、標記化合物 (0.047 g, 収率28%) を白色固体として得た。

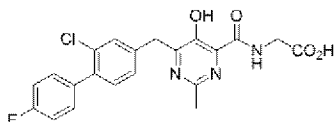
mp: 209-210 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.33 (1H, s), 8.45 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 10$ Hz, 2 Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 4.30 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.14 (2H, s), 2.63 (3H, s).

(実施例 133)

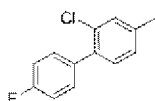
[({ 6 - [(2 - クロロ - 4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0730] [化306]



[0731] (1) 2 - クロロ - 4' - フルオロ - 4 - メチルビフェニル

[0732] [化307]



[0733] 1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - メチルベンゼン (2.5 g) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解し、窒素気流下、 -78°C で n - ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 (1.6 M, 8.6 mL) を滴下した後、同温で 2 時間攪拌した。反応液に -78°C でほう酸トリメチル (4.1 mL) を滴下し、同温で 3 時間攪拌した後、徐々に室温まで昇温した。反応液に塩酸 (10%, 30 mL) を加え、有機物をジエチルエーテルで抽出した後、減圧下溶媒を留去することにより、(2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) ボロン酸 (2.0 g, 収率 96%) を白色固体として得た。1 - フルオロ - 4 - ヨードベンゼン (3.0 g) 及び (2 - クロロ - 4 - メチルフェニル) ボロン酸 (2.0 g) をトルエン (100 mL) に溶解し、窒素雰囲気下、室温でテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム錯体 (0.70 g) 及び炭酸ナトリウム (2.6 g) を加えた後、3 時間加熱還流した。反応液に水を加え、有機物を酢酸エチルで抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 (2.2 g, 収率 83%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz),

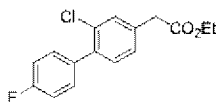
7.39 (1H, dd, $J = 9$ Hz, 5 Hz), 7.29 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8$ Hz),

7.12-7.08

(3H, m), 2.37 (3H, s).

(2) (2-クロロ-4'-フルオロビフェニル-4-イル) 酢酸エチル

[0734] [化308]

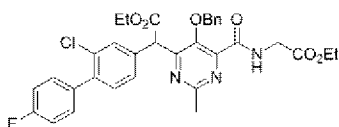


[0735] 実施例 95-(1)、128-(2) 及び 95-(3) に準じて、2-クロロ-4-メチル-1-(トリフルオロメチル) ベンゼンの代わりに 2-クロロ-4'-フルオロ-4-メチルビフェニル (2.2 g) を用い、標記化合物 (0.38 g, 収率13%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 (1H, s), 7.44-7.31 (3H, m), 7.30 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.13 (2H, t, J = 9 Hz), 4.21 (2H, q, J = 7 Hz), 3.78 (2H, s), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz).

(3) [(5-(ベンジルオキシ)-6-[1-(2-クロロ-4'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-エトキシ-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル) カルボニル] アミノ] 酢酸エチル

[0736] [化309]



[0737] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (2-クロロ-4'-フルオロビフェニル-4-イル) 酢酸エチル (0.38 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ([5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{[(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ}ピリミジン-4-イル) カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.29 g) を用い、標記化合物 (0.21 g, 収率54%) を黄色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (1H, t, J = 6 Hz), 7.47 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.43-7.35 (6H, m), 7.25-7.20 (2H, m), 7.10 (

2H, t, J =

9 Hz), 5.45 (1H, s), 5.14 (1H, d, J = 11 Hz), 4.98 (1H, d, J = 11 Hz),

4.26 (2H,

q, J = 7 Hz), 4.24 (2H, q, J = 7 Hz), 4.21 (2H, d, J = 6 Hz), 2.73 (3H, s),

1.31 (3H, t, J = 7 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7 Hz).

(4) [({ 6 - [(2 - クロロ - 4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 72 - (2) に準じて、 [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (2 - クロロ - 4' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.21 g) を用い、標記化合物 (0.070 g, 収率 47%) を白色固体として得た。

mp: 156-157 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.35 (1H, s), 8.46 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 9 Hz, 6 Hz), 7.32

(1H, dd, J

= 8 Hz, 2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8 Hz), 7.09 (2H, t, J = 9 Hz), 4.30 (

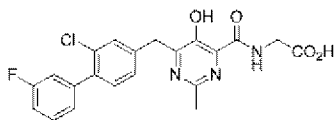
2H, d, J =

6 Hz), 4.19 (2H, s), 2.66 (3H, s).

(実施例 134)

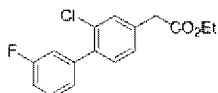
[({ 6 - [(2 - クロロ - 3' - フルオロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

[0738] [化310]



[0739] (1) (2-クロロ-3'-フルオロビフェニル-4-イル) 酢酸エチル

[0740] [化311]

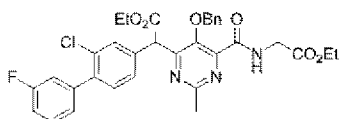


[0741] 実施例 133-(1)、95-(1)、128-(2) 及び 95-(3) に準じて、1-フルオロ-4-ヨードベンゼンの代わりに 1-フルオロ-3-ヨードベンゼン (2.7 g) を用い、標記化合物 (0.42 g, 収率 12%) を無色油状物質として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.42–7.37 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8 Hz), 7.16 (1H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.09 (1H, t, J = 8 Hz), 4.20 (2H, q, J = 7 Hz), 3.64 (2H, s), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 5- (ベンジルオキシ) - 6- [1- (2-クロロ-3'-フルオロビフェニル-4-イル) - 2-エトキシ-2-オキソエチル] - 2-メチルピリミジン-4-イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0742] [化312]



[0743] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (2-クロロ-3'-フルオロビフェニル-4-イル) 酢酸エチル (0.42 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5- (ベンジルオキシ) - 2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ } ピリミジン-4-イル] カルボニル } アミノ) 酢酸エチル (0.32 g) を用い

、標記化合物(0.20 g, 収率47%)を黄色無定形固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.37 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.47 (2H, dd, $J = 8$ Hz, 2 Hz), 7.43–7.35 (5H, m), 7.24 (2H, d, $J = 2$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 7$ Hz), 7.14 (1H, dt, $J = 10$ Hz, 2 Hz), 7.07 (1H, dt, $J = 10$ Hz, 2 Hz), 5.45 (1H, s), 5.15 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.98 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.27 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.73 (3H, s), 1.31 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.20 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(3) [({ 6 – [(2 – クロロ – 3' – フルオロビフェニル – 4 – イル) メチル] – 5 – ヒドロキシ – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸

実施例 72 – (2) に準じて、[({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [2 – エトキシ – 2 – オキソ – 1 – (3, 4, 5 – トリフルオロフェニル) エチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({ 5 – (ベンジルオキシ) – 6 – [1 – (2 – クロロ – 3' – フルオロビフェニル – 4 – イル) – 2 – エトキシ – 2 – オキソエチル] – 2 – メチルピリミジン – 4 – イル } カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.20 g)を用い、標記化合物(0.060 g, 収率41%)を白色固体として得た。

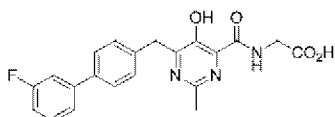
mp: 189–190 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.36 (1H, s), 8.46 (1H, t, $J = 6$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.40–7.32 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.18 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.05 (1H, t, $J = 8$ Hz), 4.30 (2H, d, $J = 6$ Hz), 4.19 (2H, s), 2.66 (3H, s).

(実施例 135)

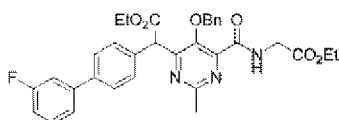
[({ 6 - [(3' -フルオロビフェニル - 4 -イル) メチル] - 5 -ヒドロキシ - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル} カルボニル) アミノ] 酢酸

[0744] [化313]



[0745] (1) [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 -エトキシ - 1 - (3' -フルオロビフェニル - 4 -イル) - 2 -オキソエチル] - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0746] [化314]



[0747] 実施例 9 1 - (2) に準じて、(4-フルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (3-フルオロフェニル) ボロン酸 (0.13

g) 及び実施例 9 1 - (1) で得られた [({ 5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [1 - (4-ブromoフェニル) - 2 -エトキシ - 2 -オキソエチル] - 2 -メチルピリミジン - 4 -イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.26 g) を用い、標記化合物 (0.19 g, 収率 70%) を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (1H, t, J = 6 Hz),

7.50-7.46 (2H, m), 7.43-7.32 (8H, m), 7.25 (2H, dd, J = 10 Hz, 2 Hz),

7.01 (1H,

dt, J = 8 Hz, 2 Hz), 5.54 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 11 Hz), 4.91 (1H,

d, J = 11

Hz), 4.27 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7 Hz), 4.19 (2H, d, J = 6 Hz),

2.72 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 6 - [(3' -フルオロビフェニル - 4 -イル) メチル] - 5 -

ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸
 実施例72-(2)に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-
 エトキシ-2-オキソ-1-(3,4,5-トリフルオロフェニル)エチル
]-2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチルの
 代わりに[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(3'-
 フルオロビフェニル-4-イル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリ
 ミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル(0.19 g)を用い、標記
 化合物(0.078 g, 収率63%)を白色固体として得た。

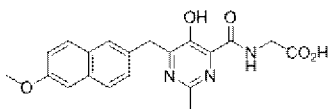
mp: 214-216 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.34 (1H, s), 8.45 (1H, t, J
 = 6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 9 Hz), 7.46 (2H, d, J = 9 Hz), 7.40-7.32 (2
 H, m),
 7.26-7.23 (1H, m), 7.01 (1H, d, J = 8 Hz), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 4.
 23 (2H,
 s), 2.65 (3H, s).

(実施例136)

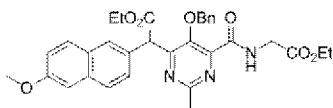
[({5-ヒドロキシ-6-[(6-メトキシ-2-ナフチル)メチル]-
 2-メチルピリミジン-4-イル}カルボニル)アミノ]酢酸

[0748] [化315]



[0749] (1) [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-1-(6-メ
 トキシ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4
 -イル}カルボニル)アミノ]酢酸エチル

[0750] [化316]



[0751] 実施例 7 2 - (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(6-メトキシ-2-ナフチル) 酢酸エチル(0.14 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.13 g) を用い、標記化合物(0.11 g, 収率66%) を無色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 6 Hz), 7.67 (1H, d, J = 9 Hz), 7.65 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.43-7.35 (4H, m), 7.13 (1H, d, J = 9 Hz), 7.10 (1H, s), 5.64 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 11 Hz), 4.75 (1H, d, J = 11 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7 Hz), 4.22 (2H, d, J = 6 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7 Hz), 3.90 (3H, s), 2.73 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({5-ヒドロキシ-6- [(6-メトキシ-2-ナフチル) メチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸
 実施例 7 2 - (2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-エトキシ-1-(6-メトキシ-2-ナフチル) -2-オキソエチル] -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル(0.11 g) を用い、標記化合物(0.056 g, 収率80%) を白色固体として得た。

mp: 212-213 °C;

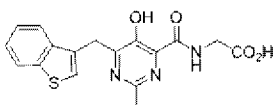
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.33 (1H, s), 8.45 (1H, t, J

= 6 Hz), 7.73 (1H, s), 7.66 (2H, t, J = 9 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz),
7.12–7.08 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.29 (2H, d, J = 6 Hz), 3.90 (3H, s),
2.64
(3H, s).

(実施例 137)

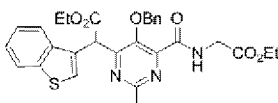
({ [6- (1-ベンゾチオフェン-3-イルメチル) -5-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

[0752] [化317]



[0753] (1) [({6- [1- (1-ベンゾチオフェン-3-イル) -2-エトキシ-2-オキソエチル] -5- (ベンジルオキシ) -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0754] [化318]



[0755] 実施例 72- (1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに 1-ベンゾチオフェン-3-イル酢酸エチル(0.44 g) 及び実施例 1- (3) で得られた ({ [5- (ベンジルオキシ) -2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.44 g) を用い、標記化合物(0.19 g, 収率35%) を無色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (1H, t, J = 6 Hz), 7.83
(1H, d, J = 8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7 Hz), 7.38 (1H, s), 7.34–7.27 (7
H, m),
5.94 (1H, s), 5.10 (1H, d, J = 10 Hz), 4.91 (1H, d, J = 10 Hz), 4.26 (

2H, q, J =

7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6 Hz), 4.18 (2H, q, J = 7 Hz), 2.71 (3H, s),

1.30 (3H,

t, J = 7 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) ({ [6 - (1 - ベンゾチオフェン - 3 - イルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル} アミノ) 酢酸

実施例 72 - (2) に準じて、[({5 - (ベンジルオキシ) - 6 - [2 - エトキシ - 2 - オキソ - 1 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに [({6 - [1 - (1 - ベンゾチオフェン - 3 - イル) - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル] - 5 - (ベンジルオキシ) - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.19 g) を用い、標記化合物 (0.10 g, 収率 86%) を白色固体として得た。

mp: 144-145 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.41 (1H, s), 8.44 (1H, t, J =

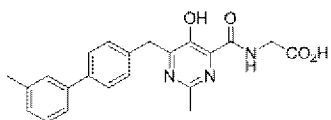
6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8 Hz), 7.40-7.31 (2H, m), 7.28

(1H, s), 4.41 (2H, s), 4.25 (2H, d, J = 6 Hz), 2.62 (3H, s).

(実施例 138)

[({5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [(3' - メチルビフェニル - 4 - イル) メチル] ピリミジン - 4 - イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0756] [化319]



[0757] 実施例 72 - (1) 及び 72 - (2) に準じて、(3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに (3' - メチルビフェニル - 4 - イル) 酢酸ベンジル (0.48 g) 及び実施例 1 - (3) で得られた ({ [5 - (ベンジ

ルオキシ) - 2 - メチル - 6 - { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル] カルボニル] アミノ) 酢酸エチル (0.36 g) を用い、標記化合物 (0.13 g, 収率43%) を白色固体として得た。

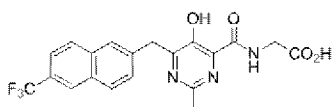
mp: 148-149 °C;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.88 (1H, s), 12.04 (1H, s), 9.47 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.43 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 8 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8 Hz), 7.32 (1H, t, J = 8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8 Hz), 4.16 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 6 Hz), 2.59 (3H, s), 2.26 (3H, s).

(実施例 139)

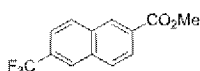
{ [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - { [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフチル] メチル} ピリミジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ} 酢酸

[0758] [化320]



[0759] (1) 6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフトエ酸メチル

[0760] [化321]



[0761] 6 - ヨード - 2 - ナフトエ酸メチル (2.5 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) に溶解し、クロロジフルオロ酢酸メチル (1.7 mL)、フッ化カリウム (0.55 g) 及びヨウ化銅 (I) (1.8

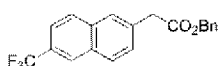
g) を加えた後、120 °C で 20 時間攪拌した。反応液に水を加え生じた沈殿物をろ別した後、ろ液に酢酸エチルを加え有機物を抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を

留去した後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物(2.0 g, 収率98%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8.67 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.17 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 9$ Hz), 8.00 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 9$ Hz), 4.01 (3H, s).

(2) [6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル] 酢酸ベンジル

[0762] [化322]

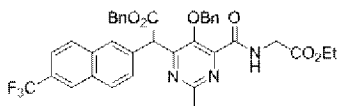


[0763] 実施例 94-(1)、94-(2)、128-(2) 及び 119-(1) に準じて、6-フルオロ-2-ナフトエ酸メチルの代わりに6-(トリフルオロメチル)-2-ナフトエ酸メチル(2.0 g)を用い、標記化合物(0.83 g, 収率31%)を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.13 (1H, s), 7.91-7.88 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.36-7.32 (5H, m), 5.16 (2H, s), 3.87 (2H, s).

(3) ({ [5-(ベンジルオキシ)-6-{2-(ベンジルオキシ)-2-オキソ-1-[6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル] エチル} -2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル

[0764] [化323]



[0765] 実施例 72-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに [6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル] 酢酸ベンジル(0.34 g) 及び実施例 1-(3) で得られた ({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6-{ [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ} ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標

記化合物(0.24 g, 収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.10 (1H, s), 7.85 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.62–7.57 (2H, m), 7.37–7.29 (8H, m), 7.25–7.23 (2H, m), 5.70 (1H, s), 5.22 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5.11 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5.09 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.83 (1H, d, $J = 11$ Hz), 4.24 (2H, q, $J = 7$ Hz), 4.20 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.68 (3H, s), 1.29 (3H, t, $J = 7$ Hz).

(4) { [(5-ヒドロキシ-2-メチル-6- { [6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル] メチル} ピリミジン-4-イル) カルボニル] アミノ } 酢酸

実施例94-(6)に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6- [2-(ベンジルオキシ)-1-(6-フルオロ-2-ナフチル)-2-オキソエチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの代わりに ({ [5-(ベンジルオキシ)-6- {2-(ベンジルオキシ)-2-オキソ-1-[6-(トリフルオロメチル)-2-ナフチル] エチル]-2-メチルピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.24 g)を用い、標記化合物(0.10 g, 収率67%)を白色固体として得た。

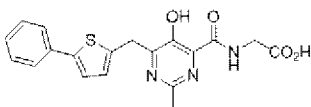
mp: 187 °C;

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.38 (1H, s), 8.44 (1H, t, $J = 6$ Hz), 8.09 (1H, s), 7.89 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7.86–7.83 (2H, m), 7.63–7.58 (2H, m), 4.37 (2H, s), 4.27 (2H, d, $J = 6$ Hz), 2.64 (3H, s).

(実施例140)

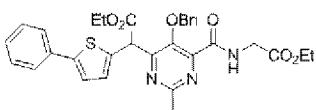
[({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6- [(5-フェニル-2-チエニル)
) メチル] ピリミジン-4-イル] カルボニル) アミノ] 酢酸

[0766] [化324]



[0767] (1) [({ 5-(ベンジルオキシ)-6- [2-エトキシ-2-オキソ-
 1-(5-フェニル-2-チエニル)エチル] -2-メチルピリミジン-4-
 イル] カルボニル) アミノ] 酢酸エチル

[0768] [化325]



[0769] 実施例 7 2-(1) に準じて、(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) 酢酸エチルの代わりに(5-フェニル-2-チエニル) 酢酸エチル(0.46 g)及び実施例 1-(3) で得られた({ [5-(ベンジルオキシ)-2-メチル-6- { [(トリフルオロメチル) スルホニル] オキシ] ピリミジン-4-イル] カルボニル} アミノ) 酢酸エチル(0.44 g)を用い、標記化合物(0.39 g, 収率70%)を黄色無定形固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (1H, t, J = 6 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8 Hz), 7.50 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.41-7.33 (5H, m), 7.25 (1H, t, J = 8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 4 Hz), 6.87 (1H, d, J = 3 Hz), 5.79 (1H, s), 5.15 (1H, d, J = 11 Hz), 5.02 (1H, d, J = 11 Hz), 4.26 (2H, q, J = 7 Hz), 4.23 (2H, d, J = 6 Hz), 4.17 (2H, q, J = 7 Hz), 2.74 (3H, s), 1.30 (3H, t, J = 7 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7 Hz).

(2) [({ 5-ヒドロキシ-2-メチル-6- [(5-フェニル-2-チ

エニル) メチル] ピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸
実施例 72-(2) に準じて、[({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-
エトキシ-2-オキソ-1-(3, 4, 5-トリフルオロフェニル) エチル
]-2-メチルピリミジン-4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチルの
代わりに [({5-(ベンジルオキシ)-6-[2-エトキシ-2-オキソ
-1-(5-フェニル-2-チエニル) エチル]-2-メチルピリミジン-
4-イル} カルボニル) アミノ] 酢酸エチル (0.39 g) を用い、標記化合物 (0.
031 g, 収率12%) を黄色固体として得た。

mp: 153 °C;

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 11.28 (1H, s), 8.45 (1H, t, J
= 6 Hz), 7.53 (2H, dd, J = 9 Hz, 2 Hz), 7.33 (2H, t, J = 8 Hz), 7.23
(1H, m),
7.12 (1H, d, J = 4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 4 Hz), 4.37 (2H, s), 4.29 (2
H, d, J =
6 Hz), 2.65 (3H, s).

(試験例 1)

本発明の化合物の有用性 (薬理活性) は以下の試験により確認した。

[0770] ヒト肝癌由来Hep3B細胞株 (ATCC, Manassas,
VA) を用いて被験化合物のin vitro エリスロポエチン (EPO) 誘導活性を評
価した。Hep3B細胞を10%FBS (ウシ胎児血清) 存在下DMEM (Dulbecco's modi
fied Eagle's medium) 中37°Cで、一晚培養した (24-wellプレート、 1.0×10^5
cells/well)。0.5%DMSO (dimethyl sulfoxide) に溶解した被験化合物 (濃
度を12.5 μMに調製) 又は溶媒対照 (Control: 0.5% DMSO) を含む新鮮なDMEM
(+10% FBS) に交換した後、37°Cで24時間培養した。培養上清を回収した後
、human EPO ELISA kits (StemCell Technologies) を用いて、培養上清中の
EPO濃度を定量した。被験化合物のEPO濃度は、ControlにおけるEPO濃度の倍
数で表した。

[0771] 結果を表 1 に示す。本発明の化合物又はその薬理上許容される塩は、優れた EPO 産生能を示し、貧血の治療又は予防のための医薬として有用である。

[0772] [表 1]

被験化合物	EPO 濃度 (倍)
Control (0.5%DMSO)	1
実施例 17	98
実施例 44	49
実施例 54	37
実施例 69	18
実施例 73	43
実施例 90	16
実施例 94	29

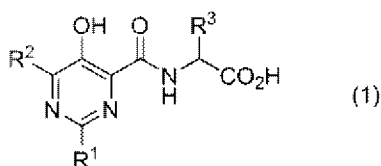
産業上の利用可能性

[0773] 本発明の 5-ヒドロキシピリミジン-4-カルボキサミド構造を有する新規な化合物は、優れた EPO 産生能を有し、EPO の低下に起因する疾患に対して有用である。具体的には、本発明の化合物は、貧血、好適には、腎性貧血（透析期及び保存期）、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、或いは癌性貧血の治療又は予防剤として有用であり、さらに、虚血性脳疾患等の治療又は予防剤としても使用することができる。

請求の範囲

[請求項1] 式 (1)

[化1]



[式 (1) 中、R¹は、C₁－C₆アルキル基、ハロゲン化C₁－C₃アルキル基、又はシクロプロピル基を示し、

R²は、C₁－C₈アルキル基、或いは、－X－Q¹又は－X－Q¹－Y－Q²で表される基を示し、

Q¹は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、3乃至10員芳香族炭化水素環および非芳香族炭化水素環を含む）、或いは置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の複素環基（当該複素環基は、4乃至10員芳香族複素環および非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む）、

Q²は、置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の炭化水素環基（当該炭化水素環基は、3乃至10員芳香族炭化水素環および非芳香族炭化水素環を含む）、或いは置換基群Aから独立して選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよい単環又は二環性の複素環基（当該複素環基は、4乃至10員芳香族複素環および非芳香族複素環を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群より選ばれる原子を1又は2個含む）、

Xは、単結合、－(CH₂)_n－、－O(CH₂)_n－、－(CH₂)_nO－、－O－、－S－、－NH－、又は－N(CH₃)－を示し、

nは、1乃至6の整数を示し、

Yは、単結合、－CH₂－、－(CH₂)₂－、－(CH₂)₃－、－

$\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、又は $-\text{O}-$ を示し、

R^3 は、水素原子、又はメチル基を示し、

置換基群Aは、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、 C_1-C_6 アルキル基、ハロゲン化 C_1-C_3 アルキル基、シクロプロピル基、 C_1-C_6 アルコキシ基、ハロゲン化 C_1-C_3 アルコキシ基、及び C_2-C_7 アルカノイル基からなる群を示す。]

で表される化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項2]

R^1 が、 C_1-C_4 アルキル基、又はシクロプロピル基であり、

R^2 が、 C_1-C_8 アルキル基、或いは、 $-\text{X}^a-\text{Q}^{1a}$ 又は $-\text{X}^a-\text{Q}^{1a}-\text{Y}^a-\text{Q}^{2a}$ で表される基であり、

Q^{1a} が、置換されてもよいフェニル基、置換されてもよいナフチル基（当該フェニル基又はナフチル基の置換基は、置換基群 A^a から独立して選ばれる1乃至3個の基である）、チエニル基、又はベンゾチオフェニル基を示し、

Q^{2a} が、置換されてもよいフェニル基（当該フェニル基の置換基は、置換基群 A^a から独立して選ばれる1乃至3個の基である）を示し、

X^a が、単結合、 $-(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、又は $-\text{S}-$ を示し、

Y^a が、単結合、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、又は $-\text{OCH}_2-$ を示し、

置換基群 A^a が、フルオロ基、クロロ基、ブロモ基、 C_1-C_4 アルキル基、トリフルオロメチル基、シクロプロピル基、 C_1-C_3 アルコキシ基、及びトリフルオロメトキシ基からなる群を示す、請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。

[請求項3]

下記の化合物群より選択される請求項1に記載された化合物又はその薬理上許容される塩：

({ [6 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

[({ 6 - [2 - (4 - フルオロフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 6 - [2 - (2 , 5 - ジメチルフェニル) エチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 5 - ヒドロキシ - 6 - [2 - (2 - イソプロピルフェニル) エチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

({ [5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - (5 - メチルヘキシル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

({ [6 - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

[({ 5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] ピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

({ [5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - (2 - ナフチルメチル) ピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

({ [6 - (ビフェニル - 4 - イルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

({ [6 - (3 , 4 - ジメチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

({ [6 - (3 - クロロ - 4 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

[({ 6 - [(6 - フルオロ - 2 - ナフチル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

、

[({ 6 - [3 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

({ [6 - (4 - クロロ - 3 - メチルベンジル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) 酢酸、

[({ 6 - [(2 - クロロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 6 - [(5 - フルオロ - 2 - ナフチル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 6 - [(6 - クロロ - 2 - ナフチル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 2 - エチル - 6 - [(6 - フルオロ - 2 - ナフチル) メチル] - 5 - ヒドロキシピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 6 - [3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 6 - [(3' - フルオロビフェニル - 4 - イル) メチル] - 5 - ヒドロキシ - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、

[({ 5 - ヒドロキシ - 6 - [(6 - メトキシ - 2 - ナフチル) メチル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル } カルボニル) アミノ] 酢酸、及び、

{ [(5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 6 - { [6 - (トリフルオロメチル) - 2 - ナフチル] メチル } ピリミジン - 4 - イル) カルボニル] アミノ } 酢酸。

[請求項4] 請求項1乃至3のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項5] 貧血の治療又は予防のための請求項4に記載された医薬組成物。

- [請求項6] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である請求項5に記載された医薬組成物。
- [請求項7] エリスロポエチンを産生するための請求項4に記載された医薬組成物。
- [請求項8] 医薬組成物を製造するための請求項1乃至3のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の使用。
- [請求項9] 医薬組成物が、貧血の治療又は予防のための医薬組成物である請求項8に記載された使用。
- [請求項10] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である請求項9に記載された使用。
- [請求項11] 疾患の治療又は予防のための方法における使用のための請求項1乃至3のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [請求項12] 疾患が貧血である請求項11に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [請求項13] 貧血が腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である請求項12に記載された化合物又はその薬理上許容される塩。
- [請求項14] 請求項1乃至3のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容される塩の薬理学的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することによる、疾患の治療又は予防のための方法。
- [請求項15] 疾患が、貧血である請求項14に記載された方法。
- [請求項16] 貧血が、腎性貧血、未熟児貧血、慢性疾患に伴う貧血、癌化学療法に伴う貧血、又は癌性貧血である請求項15に記載された方法。
- [請求項17] 哺乳動物が、ヒト、ウマ、ウシ又はブタであり、鳥類がニワトリである請求項14乃至16のいずれかに記載された方法。
- [請求項18] 哺乳動物又は鳥類が、ヒトである請求項14乃至16のいずれかに記載された方法。
- [請求項19] 請求項1乃至3のいずれかに記載された化合物又はその薬理上許容

される塩の薬理学的有効量を哺乳動物又は鳥類に投与することによる、エリスロポエチンを産生するための方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/059514

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D239/36(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i,
A61P7/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D239/56(2006.01)i, C07D409/06
(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)

C07D239/36, A61K31/505, A61K31/506, A61P7/06, A61P43/00, C07D239/56,
C07D409/06

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	1996-2011
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2011	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2011

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/131127 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 29 October 2009 (29.10.2009), entire text (Family: none)	1-13
X	WO 2009/131129 A1 (Daiichi Sankyo Co., Ltd.), 29 October 2009 (29.10.2009), entire text (Family: none)	1-13



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
02 May, 2011 (02.05.11)

Date of mailing of the international search report
17 May, 2011 (17.05.11)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2011/059514

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 14-19
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 to 19 pertain to "methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy".
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C）） Int.Cl. C07D239/36(2006.01)i, A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61P7/06(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D239/56(2006.01)i, C07D409/06(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（I P C）） Int.Cl. C07D239/36, A61K31/505, A61K31/506, A61P7/06, A61P43/00, C07D239/56, C07D409/06			
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 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 日本国公開実用新案公報 1 9 7 1 - 2 0 1 1 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 1 1 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 1 1 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） CA/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	
X	WO 2009/131127 A1（第一三共株式会社）2009.10.29, 全文 （ファミリーなし）	1-13	
X	WO 2009/131129 A1（第一三共株式会社）2009.10.29, 全文 （ファミリーなし）	1-13	
☐ 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 0 2 . 0 5 . 2 0 1 1		国際調査報告の発送日 1 7 . 0 5 . 2 0 1 1	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（I S A / J P） 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 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） 植原 克典 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2	4 P 9 8 4 0

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 4 - 1 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 4 - 1 9 は、「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」に関するものである。
2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であって P C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。