

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-535769

(P2016-535769A)

(43) 公表日 平成28年11月17日 (2016. 11. 17)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 239/557 (2006. 01)</b>	C O 7 D 239/54 A	4 C O 6 3
<b>C O 7 D 403/04 (2006. 01)</b>	C O 7 D 403/04 C S P	4 C O 8 4
<b>C O 7 D 413/04 (2006. 01)</b>	C O 7 D 413/04	4 C O 8 6
<b>C O 7 D 417/04 (2006. 01)</b>	C O 7 D 417/04	
<b>C O 7 D 403/10 (2006. 01)</b>	C O 7 D 403/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 156 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-551037 (P2016-551037)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成26年11月5日 (2014. 11. 5)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月27日 (2016. 6. 27)		ャフト
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/073800		ドイツ連邦共和国 デー ー 1 3 3 5 3
(87) 国際公開番号	W02015/067651		ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開日	平成27年5月14日 (2015. 5. 14)	(74) 代理人	100114188
(31) 優先権主張番号	13192183.5		弁理士 小野 誠
(32) 優先日	平成25年11月8日 (2013. 11. 8)	(74) 代理人	100119253
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 金山 賢教
		(74) 代理人	100124855
			弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 キマーゼ阻害薬としての置換されているウラシル類

## (57) 【要約】

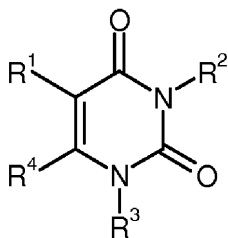
本出願は、新規な置換されているウラシル誘導体、それらを製造する方法、疾患を治療及び／又は予防するためのそれらの単独での使用若しくは併用における使用、並びに、疾患を治療及び／又は予防するための医薬を製造するためのそれらの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I)

## 【化 1】



(I),

10

〔式中、

R<sup>1</sup> は、シアノ、5～7員のヘテロシクリル又は5員若しくは6員のヘテロアリールを表し；

ここで、5～7員のヘテロシクリルは、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル及びハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

及び、

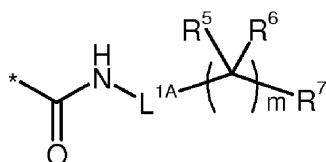
ここで、5員若しくは6員のヘテロアリールは、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及びハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

20

又は、

R<sup>1</sup> は、式

## 【化 2】



で表される基を表し；

30

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0又は1を表し；

L<sup>1A</sup> は、結合又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルを表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>5</sup> は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；R<sup>6</sup> は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

40

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

又は、

R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～7員の炭素環を形成しており；

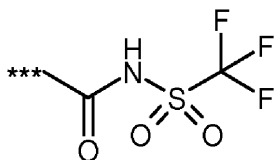
R<sup>7</sup> は、水素、シアノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルを表し；

又は、

R<sup>1</sup> は、式

50

## 【化 3】

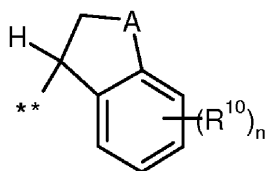


で表される基を表し；

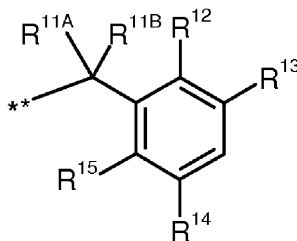
ここで、\*\*\*は、ウラシル基への結合点を表し；

R<sup>2</sup>は、式

## 【化 4】



または



で表される基を表し；

ここで、

\*\*は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

Aは、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>-##又は酸素を表し；

ここで、##は、フェニル環への結合点を表し；

nは、数0、1又は2を表し；

R<sup>10</sup>は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

R<sup>11A</sup>は、水素又は重水素を表し；

R<sup>11B</sup>は、水素、重水素又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>12</sup>は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルを表し；

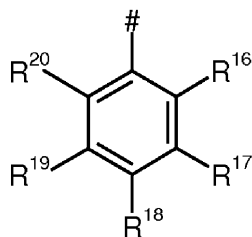
R<sup>13</sup>は、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>14</sup>は、水素又はハロゲンを表し；

R<sup>15</sup>は、水素又はハロゲンを表し；

R<sup>3</sup>は、

## 【化 5】



を表し；

ここで、

#は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

R<sup>16</sup>は、水素を表し；

R<sup>17</sup>は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル又は(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

R<sup>18</sup>は、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) - アルコキシ、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>

) - アルキルチオ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルスルフィニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルスルホニル又は - N(R<sup>2 1</sup> R<sup>2 2</sup>) を表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシは、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、アミノ、モノ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、ジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノ、アミノカルボニル、モノ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニル及びジ - (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルからなる群から互いに独立して選択される置換基で置換されていてもよく；

ここで、

R<sup>2 1</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルを表し；

10

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシで置換されていてもよく；

R<sup>2 2</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

又は、

R<sup>1 8</sup> は、4 ~ 7 員のヘテロシクリル又は 5 ~ 6 員のヘテロアリールを表し；

ここで、4 ~ 7 員のヘテロシクリルは、ハロゲン、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アミノ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び - N(R<sup>2 3</sup> R<sup>2 4</sup>) からなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

20

ここで、R<sup>2 3</sup> は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、R<sup>2 4</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

ここで、5 ~ 6 員のヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び - N(R<sup>2 3</sup> R<sup>2 4</sup>) からなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

30

ここで、R<sup>2 3</sup> は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、R<sup>2 4</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>1 9</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

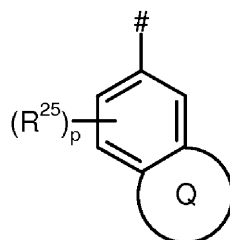
R<sup>2 0</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

又は、

R<sup>3</sup> は、

【化 6】

40



を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

50

環 Q は、5 ～ 7 員のヘテロシクリル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールを表し；

ここで、5 ～ 7 員のヘテロシクリルは、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1 ～ 4 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、5 員若しくは 6 員のヘテロアリールは、(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルカルボニル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルスルホニルからなる群から互いに独立して選択される 1 ～ 2 の置換基で置換されていてもよく；

10

及び、

ここで、5 ～ 7 員のヘテロシクリルの炭素原子に結合している 2 つの (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) - アルキルラジカルは、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ～ 6 員の炭素環を形成してもよく；

R<sup>2 5</sup> は、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

p は、数 0、1、2 又は 3 を表し；

R<sup>4</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

20

#### 【請求項 2】

R<sup>1</sup> は、シアノ、5 員ヘテロシクリル又は 5 員ヘテロアリールを表し；

ここで、5 員ヘテロシクリルは、オキソで置換されていてもよく；

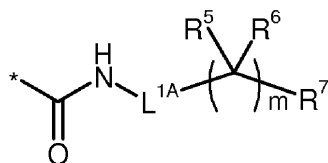
及び、

ここで、5 員ヘテロアリールは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

又は、

R<sup>1</sup> は、式

#### 【化 7】



30

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0 又は 1 を表し；

L<sup>1A</sup> は、結合又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルを表し；

R<sup>5</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>6</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

40

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

又は、

R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ～ 6 員の炭素環を形成しており；

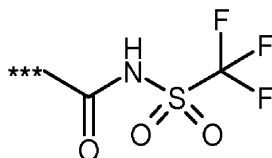
R<sup>7</sup> は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、シアノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルを表し；

又は、

R<sup>1</sup> は、式

50

## 【化 8】



で表される基を表し；

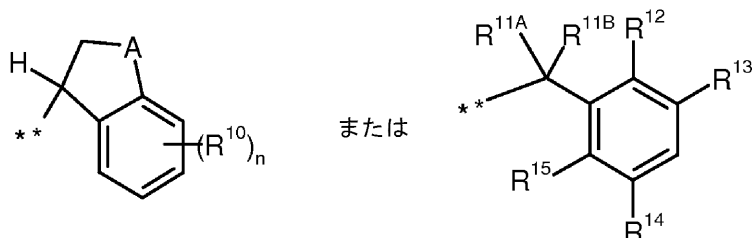
ここで、

\*\*\* は、ウラシル基への結合点を表し；

R<sup>2</sup> は、式

10

## 【化 9】



で表される基を表し；

ここで、

20

\*\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

n は、数 0、1 又は 2 を表し；

R<sup>10</sup> は、水素、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

R<sup>11A</sup> は、水素又は重水素を表し；

R<sup>11B</sup> は、水素又は重水素を表し；

R<sup>12</sup> は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>13</sup> は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

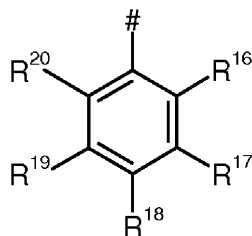
R<sup>14</sup> は、水素を表し；

30

R<sup>15</sup> は、水素を表し；

R<sup>3</sup> は、

## 【化 10】



40

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

R<sup>16</sup> は、水素を表し；

R<sup>17</sup> は、水素、ハロゲン、メトキシ又はエトキシを表し；

R<sup>18</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R<sup>18</sup> は、5 員若しくは 6 員のヘテロシクリルを表し；

ここで、5 員若しくは 6 員のヘテロシクリルは、トリフルオロメチル、メチル及びオキソからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよ

50

く；

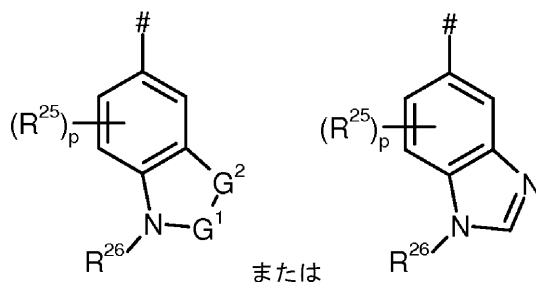
$R^{19}$  は、水素を表し；

$R^{20}$  は、水素を表し；

又は、

$R^3$  は、式

【化 1 1】



10

で表される基を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$G^1$  は、 $C=O$  又は  $SO_2$  を表し；

$G^2$  は、 $CR^{27A}R^{27B}$ 、 $NR^{28}$ 、 $O$  又は  $S$  を表し；

ここで、

$R^{27A}$  は、水素、フッ素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又はヒドロキシを表し；

$R^{27B}$  は、水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又はトリフルオロメ

20

チルを表し；

又は、

$R^{27A}$  と  $R^{27B}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～6員の炭素環を形成しており；

$R^{28}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル又は $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキルを表し；

$R^{25}$  は、フッ素又はメチルを表し；

$p$  は、数 0 又は 1 を表し；

30

$R^{26}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル又は $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルを表し；

$R^4$  は、水素又はメチルを表す；

請求項 1 に記載の式 (I) で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

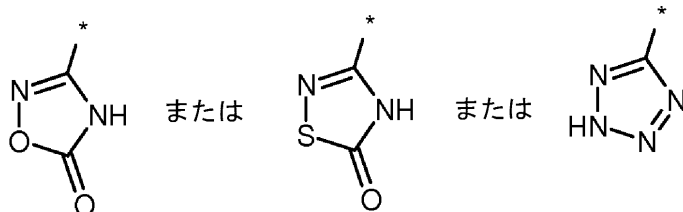
【請求項 3】

$R^1$  は、シアノを表し；

又は、

$R^1$  は、式

【化 1 2】



40

で表される基を表し；

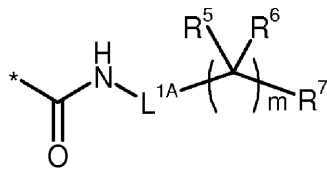
ここで、

\* は、ウラシル炭素原子への結合点を表し；

又は、

50

R<sup>1</sup> は、式  
【化 1 3】



で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0 又は 1 を表し；

L<sup>1A</sup> は、結合、メタンジイル又はエタンジイルを表し；

R<sup>5</sup> は、水素を表し；

R<sup>6</sup> は、水素又はメチルを表し；

ここで、メチルは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

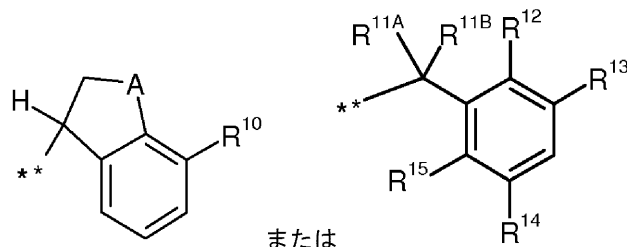
又は、

R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の炭素環を形成しており；

R<sup>7</sup> は、水素、シアノ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルを表し；

R<sup>2</sup> は、式

【化 1 4】



または

で表される基を表し；

ここで、

\*\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

R<sup>10</sup> は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>11A</sup> は、水素を表し；

R<sup>11B</sup> は、水素を表し；

R<sup>12</sup> は、塩素又はメチルを表し；

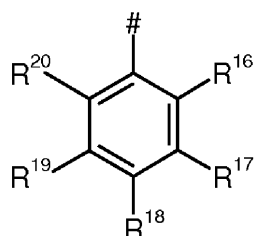
R<sup>13</sup> は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>14</sup> は、水素を表し；

R<sup>15</sup> は、水素を表し；

R<sup>3</sup> は、

【化 1 5】



10

20

30

40

50



を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

R<sup>1 6</sup> は、水素を表し；

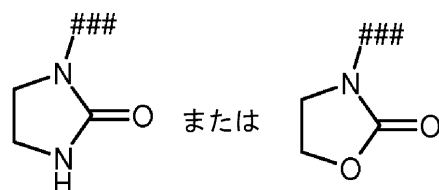
R<sup>1 7</sup> は、水素又はメトキシを表し；

R<sup>1 8</sup> は、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R<sup>1 8</sup> は、式

【化 1 6】



10

で表される基を表し；

ここで、

### は、フェニル環への結合点を表し；

R<sup>1 9</sup> は、水素を表し；

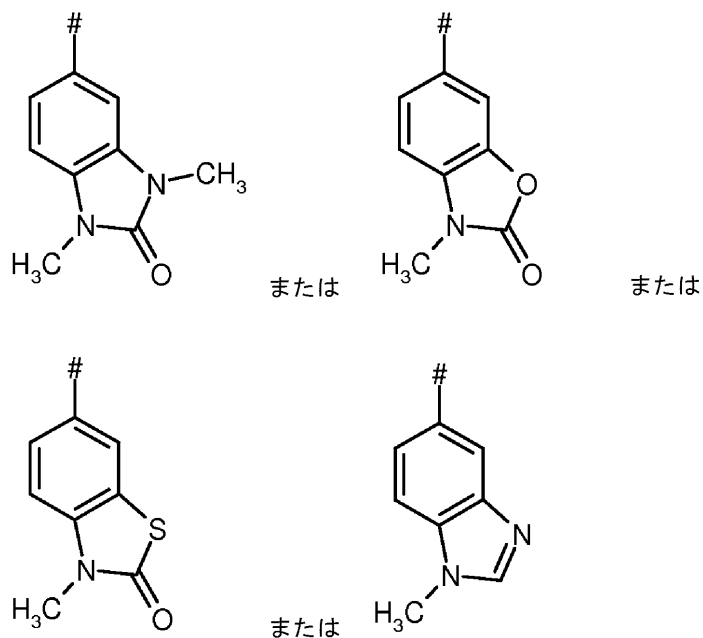
R<sup>2 0</sup> は、水素を表し；

20

又は、

R<sup>3</sup> は、式

【化 1 7】



30

40

で表される基を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

R<sup>4</sup> は、水素を表す；

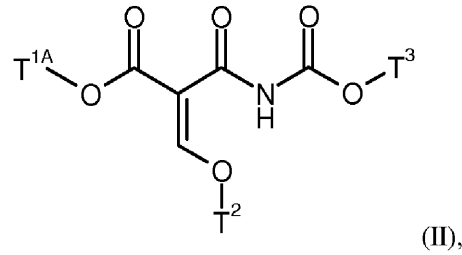
請求項 1 又は 2 に記載の式 (I) で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

【請求項 4】

式 (I) で表される化合物を調製する方法であって、

[ A ] 式 (II)

## 【化 1 8】



〔式中、

10

T<sup>1A</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；T<sup>2</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；T<sup>3</sup> は、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表す〕

で表される化合物を、不活性溶媒の中で、場合により適切な塩基の存在下、式 (III)

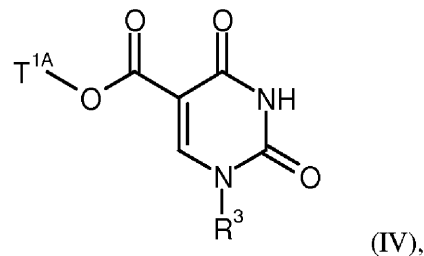
## 【化 1 9】

〔式中、R<sup>3</sup> は、上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物と反応させて、式 (IV)

## 【化 2 0】

20

〔式中、T<sup>1A</sup> 及び R<sup>3</sup> は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物を生成させ、次いで、これを、不活性溶媒の中で、適切な塩基の存在下

30

、式 (V)

## 【化 2 1】



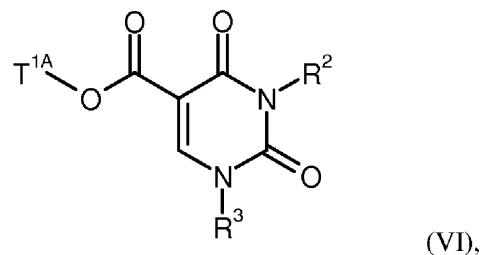
〔式中、

R<sup>2</sup> は、上記で与えられている意味を有し；及び、X<sup>1</sup> は、ヒドロキシ又は適切な脱離基（特に、塩素、臭素又はヨウ素）を表す〕

で表される化合物と反応させて、式 (VI)

## 【化 2 2】

40

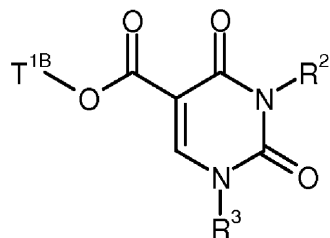
〔式中、T<sup>1A</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物を生成させ、次いで、式 (VI) で表される化合物を、不活性溶媒の中

50

で、適切な酸又は塩基の存在下で、加水分解して、式 (VII)

【化 2 3】



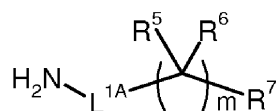
(VII),

〔式中、

T<sup>1B</sup> は、水素を表し；及び、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物を生成させ、次いで、不活性溶媒の中で、式 (VII) で

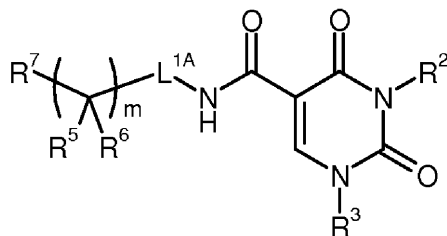
【化 2 4】



(VIII),

で表される化合物を用いて、式 (I-1) で

【化 2 5】



(I-1)

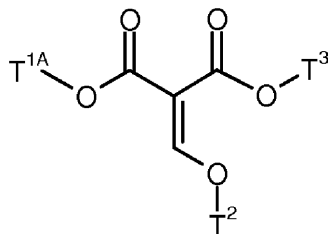
〔式中、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、L<sup>1A</sup> 及び m は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物に変換し；

又は、

〔B〕 式 (IX) で

【化 2 6】



(IX),

〔式中、T<sup>1A</sup>、T<sup>2</sup> 及び T<sup>3</sup> は、それぞれ上記意味を有する〕

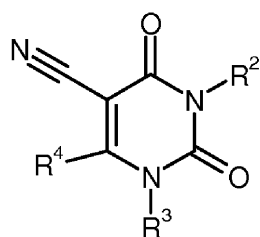
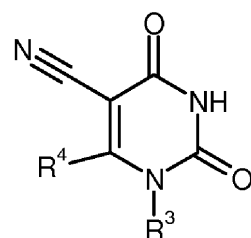
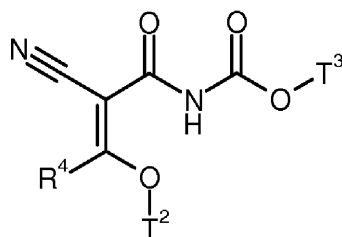
で表される化合物を、不活性溶媒の中で又は溶媒無しで、式 (I) で表される化合物を用いて、式 (X) で

10

20

30

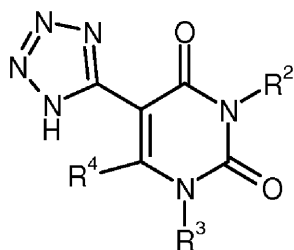
40

T^{1A}OC(=O)C(=C(NR^3)C(=O)OT^3

又は、

〔 D 〕 式 ( I - 2 ) で表される化合物を、不活性溶媒の中で、触媒の存在下、アジド源を用いて、式 ( I - 3 )

【化 3 1】



(I-3),

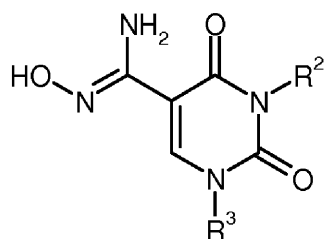
10

〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
で表される化合物に変換し；

又は、

〔 E 〕 式 ( I - 2 ) で表される化合物を、ヒドロキシルアミンを用いて、式 ( X I I I )

【化 3 2】

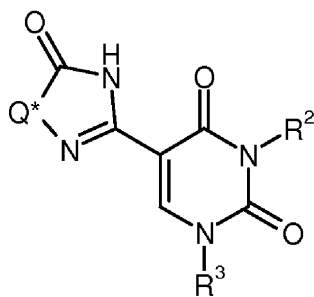


(XIII),

20

〔式中、 $R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
で表される化合物に変換し、次いで、不活性溶媒の中で、適切な場合には塩基の存在下で、カルボニル供与体又はチオカルボニル供与体を用いて、式 ( I - 4 )

【化 3 3】



(I-4),

30

〔式中、

$R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有し；及び、

$Q^*$  は、酸素又は硫黄を表す〕

で表される化合物生成させ；

任意の保護基を除去し、及び / 又は、式 ( I - 1 )、式 ( I - 2 )、式 ( I - 3 ) 及び式 ( I - 4 ) で表される化合物を、適切な場合には、適切な ( i ) 溶媒及び / 又は ( i i ) 塩基若しくは酸を用いて、その溶媒和物、塩及び / 又は塩の溶媒和物に変換する；

ことを特徴とする、前記調製方法。

【請求項 5】

疾患を治療及び / 又は予防するための、請求項 1 ~ 3 のいずれかで定義されている化合物。

40

50

## 【請求項 6】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防する方法において使用するための、請求項 1～3 のいずれかで定義されている化合物。

## 【請求項 7】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防するための医薬を調製するための、請求項 1～3 のいずれかで定義されている化合物の使用。

## 【請求項 8】

1 種類以上の不活性で無毒性の製薬上適切な賦形剤と組み合わせて請求項 1～3 のいずれかで定義されている化合物を含んでいる、医薬。

10

## 【請求項 9】

カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン A I I 拮抗薬、A C E 阻害薬、バソペプチダーゼ阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、 $\alpha$ -受容体遮断薬、 $\beta$ -受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、r h o キナーゼ阻害薬、利尿薬、キナーゼ阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤及び活性化剤並びにホスホジエステラーゼ阻害薬からなる群から選択される 1 種類以上のさらなる活性成分と組み合わせて請求項 1～3 のいずれかで定義されている化合物を含んでいる、医薬。

## 【請求項 10】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防するための、請求項 8 又は 9 に記載の医薬。

20

## 【請求項 11】

ヒト及び動物における心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性疾患及び皮膚線維症を治療及び／又は予防する方法であって、有効量の請求項 1～3 のいずれかで定義されている少なくとも 1 種類の化合物又は請求項 8～10 のいずれかで定義されている医薬を使用する、前記方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、新規な置換されているウラシル誘導体、それらを調製する方法、疾患を治療及び／又は予防するためのそれらの単独での使用若しくは併用における使用、並びに、疾患を治療及び／又は予防するための薬物を調製するためのそれらの使用に関する。

30

## 【背景技術】

## 【0002】

キマーゼは、肥満細胞の分泌小胞中にヘパリンプロテオグリカン類との高分子複合体として保存されているキモトリプシン様セリンプロテアーゼである。肥満細胞が活性化された後、キマーゼが細胞外基質中に放出され、活性化される。

## 【0003】

活性化された肥満細胞は、創傷の治癒及び炎症プロセスにおいて、例えば、創傷の線維化、血管新生及び心臓再構築において、重要な役割を果たす (Miyazaki et al., Pharmacol. Ther. 112 (2006), 668-676; Shiota et al., J. Hypertens. 21 (2003), 1823-1825)。心不全、心筋梗塞及び虚血の場合、ヒトアテローム斑及び腹部大動脈瘤において、肥満細胞数の増加が認められている (Kovanen et al., Circulation 92 (1995), 1084-1088; Libby and Shi, Circulation 115 (2007), 2555-2558; Bacani and Frishman, Cardiol. Rev. 14 (4) (2006), 187-193)。キマーゼ陽性肥満細胞も、喘息及び慢性閉塞性肺疾患の場合における気道の血管再構築において重要な役割を果たし得る。喘息患者

40

50

の気管支内生検において、肥満細胞数の増加が認められている (Zanini et al., J. Allergy Clin. Immunol. 120 (2007), 329 - 333)。さらに、キマーゼは、糖尿病性ネフロパシー及び多発性嚢胞腎などの多くの腎臓疾患の発生に部分的に関与していることが疑われている (Huang et al., J. Am. Soc. Nephrol. 14 (7) (2003), 1738 - 1747; McPherson et al., J. Am. Soc. Nephrol. 15 (2) (2004), 493 - 500)。

#### 【0004】

キマーゼは、心臓、動脈壁及び肺におけるアンギオテンシンIIの産生に主として関与しているが、アンギオテンシン変換酵素は、循環系におけるそのペプチドの形成に関与している (Fleming I., Circ. Res. 98 (2006), 887 - 896)。さらに、キマーゼは、病理学的に重要な多くの他の基質を切断する。キマーゼによって、フィブロネクチン、プロコラーゲン及びビトロネクチンなどの細胞外基質タンパク質が分解し、焦点接着が離れる。それによって、TGFの潜在型からの活性化及び放出が生じ、それは、心臓肥大及び心臓線維症の発生において重要な役割を果たす。その酵素は、アポリポタンパク質を分解し、HDLによるコレステロールの吸収を防止することにより、アテローム生成作用を有する。キマーゼが作用することで、炎症誘発性を有するサイトカインインターロイキン1が放出及び活性化される。さらに、それはエンドテリン1の産生にも寄与する (Bacani and Frishman, Cardiol. Rev. 14 (4) (2006), 187 - 193)。アトピー性皮膚炎、クローン病、慢性肝炎及び肝硬変を有する患者の生検において、さらに、特発性間質性肺炎を有する患者の生検においても、キマーゼ陽性肥満細胞の集積が認められている (Dogreli S. A., Expert Opin. Ther. Patents 18 (2008), 485 - 499)。

#### 【0005】

種々の疾患を治療するためにキマーゼ阻害薬を使用することの可能性が、動物実験を包含する多くの研究で示されている。キマーゼの阻害は、心筋梗塞の治療において有用であり得る。Jinら (Pharmacol. Exp. Ther. 309 (2004), 409 - 417) は、イヌの冠動脈を結紮することで、心室性不整脈が生じること、並びに、心臓におけるアンギオテンシンIIの産生及びキマーゼ活性が上昇することを示した。キマーゼ阻害薬TY-501076を静脈内投与することにより、キマーゼ活性及び血漿中のアンギオテンシンII濃度が低下し、不整脈発生が抑制された。ハムスターでの心筋梗塞のインビボモデルにおいて、キマーゼ阻害の陽性効果が示された。キマーゼ阻害薬BCEABで動物を処置することにより、キマーゼ活性が低下し、血行動態が改善し、死亡率が低下した (Jin et al., Life Sci. 71 (2002), 437 - 446)。心臓における肥満細胞数が高くなっている心筋症のシリアンハムスターにおいて、その動物をキマーゼ阻害薬で経口的に治療することによって、心臓線維症が50%低減した (Takai et al., Jpn. J. Pharmacol. 86 (2001), 124 - 126)。イヌでの頻脈誘発心不全モデルにおいて、SUN-C82257でキマーゼを阻害することによって、肥満細胞数が低下し、心臓における線維症が軽減した。さらに、治療後、心臓の拡張機能が改善された (Matsumoto et al., Circulation 107 (2003), 2555 - 2558)。

#### 【0006】

かくして、キマーゼの阻害は、心臓血管疾患、炎症及びアレルギー性疾患、並びに、種々の線維性疾患の治療において、有効な原理を構成する。

#### 【0007】

WO 2007/150011及びWO 2009/049112には、グリシン置換基を有するピリミジントリオン類の調製方法が開示されている。WO 2008/056257には、CNS疾患を治療するためのGABA-B受容体モデュレーターとしてのト

リアジンジオン類が記載されている。WO 2008/103277には、癌を治療するための種々の窒素ヘテロ環類が開示されている。WO 2009/156182には、細胞増殖を抑制する治療中における抵抗性発達を抑制又は低減させるためのウラシル誘導体が記載されている。JP10195063には、ロイコトリエン拮抗薬としてのウラシル誘導体が記載されており、WO 2013/074633には、チロシンキナーゼAXL及びc-METの阻害薬としてのウラシル誘導体が記載されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】国際特許出願公開第2007/150011号

10

【特許文献2】国際特許出願公開第2009/049112号

【特許文献3】国際特許出願公開第2008/056257号

【特許文献4】国際特許出願公開第2008/103277号

【特許文献5】国際特許出願公開第2009/156182号

【特許文献6】JP10195063

【特許文献7】国際特許出願公開第2013/074633号

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Miyazaki et al., Pharmacol. Ther. 112(2006), 668-676

20

【非特許文献2】Shiota et al., J. Hypertens. 21(2003), 1823-1825

【非特許文献3】Kovanen et al., Circulation 92(1995), 1084-1088

【非特許文献4】Libby and Shi, Circulation 115(2007), 2555-2558

【非特許文献5】Bacani and Frishman, Cardiol. Rev. 14(4)(2006), 187-193

【非特許文献6】Zanini et al., J. Allergy Clin. Immunol. 120(2007), 329-333

30

【非特許文献7】Huang et al., J. Am. Soc. Nephrol. 14(7)(2003), 1738-1747

【非特許文献8】McPherson et al., J. Am. Soc. Nephrol. 15(2)(2004), 493-500

【非特許文献9】Fleming I., Circ. Res. 98(2006), 887-896

【非特許文献10】Bacani and Frishman, Cardiol. Rev. 14(4)(2006), 187-193

【非特許文献11】Dogrell S. A., Expert Opin. Ther. Patents 18(2008), 485-499

40

【非特許文献12】Pharmacol. Exp. Ther. 309(2004), 409-417

【非特許文献13】Jin et al., Life Sci. 71(2002), 437-446

【非特許文献14】Takai et al., Jpn. J. Pharmacol. 86(2001), 124-126

【非特許文献15】Matsumoto et al., Circulation 107(2003), 2555-2558

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50



## 【 0 0 1 0 】

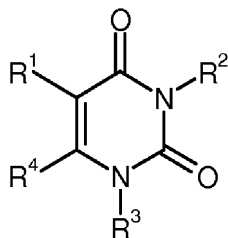
本発明の目的は、キマーゼの阻害薬として作用し、そして、疾患（特に、心臓血管疾患）を治療及び／又は予防するのにそれ自体適している、新規物質を提供することであった。

## 【 課題を解決するための手段 】

## 【 0 0 1 1 】

本発明は、一般式（ I ）

## 【 化 1 】



(I),

10

## 【 0 0 1 2 】

〔 式中、

R<sup>1</sup> は、シアノ、5～7員のヘテロシクリル又は5員若しくは6員のヘテロアリールを表し；

ここで、5～7員のヘテロシクリルは、オキソ、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル及びハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

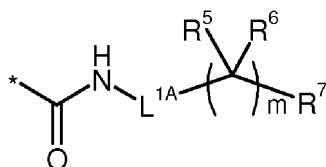
及び、

ここで、5員若しくは6員のヘテロアリールは、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及びハロゲンからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

又は、

R<sup>1</sup> は、式

## 【 化 2 】



30

## 【 0 0 1 3 】

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0又は1を表し；

L<sup>1A</sup> は、結合又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルを表し；

40

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>5</sup> は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>6</sup> は、水素又は(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及び(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

又は、

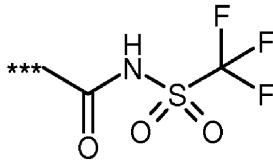
50

$R^5$  と  $R^6$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～7員の炭素環を形成しており；

$R^7$  は、水素、シアノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルを表し；  
又は、

$R^1$  は、式

【化3】



10

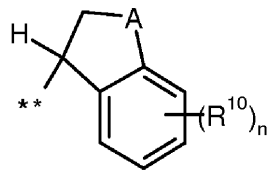
【0014】

で表される基を表し；

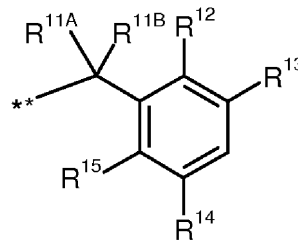
ここで、\*\*は、ウラシル基への結合点を表し；

$R^2$  は、式

【化4】



または



20

【0015】

で表される基を表し；

ここで、

\*\*は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

Aは、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-##$ 又は酸素を表し；

ここで、##は、フェニル環への結合点を表し；

nは、数0、1又は2を表し；

$R^{10}$  は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ又は $(C_1 - C_4)$ -アルコキシを表し；

$R^{11A}$  は、水素又は重水素を表し；

$R^{11B}$  は、水素、重水素又は $(C_1 - C_4)$ -アルキルを表し；

$R^{12}$  は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルを表し；

$R^{13}$  は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルを表し；

$R^{14}$  は、水素又はハロゲンを表し；

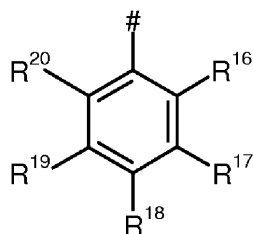
$R^{15}$  は、水素又はハロゲンを表し；

$R^3$  は、

30

40

## 【化 5】



## 【 0 0 1 6 】

を表し；

10

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$R^{16}$  は、水素を表し；

$R^{17}$  は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

$R^{18}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルホニル又は  $-N(R^{21}R^{22})$  を表し；

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシは、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、アミノカルボニル、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニル及びジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルからなる群から互いに独立して選択される置換基で置換されていてもよく；

20

ここで、

$R^{21}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルを表し；

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシで置換されていてもよく；

$R^{22}$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表し；

又は、

30

$R^{18}$  は、4 ~ 7 員のヘテロシクリル又は 5 ~ 6 員のヘテロアリールを表し；

ここで、4 ~ 7 員のヘテロシクリルは、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アミノ及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び  $-N(R^{23}R^{24})$  からなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、 $R^{23}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニルを表し；

ここで、 $R^{24}$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表し；

40

ここで、5 ~ 6 員のヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び  $-N(R^{23}R^{24})$  からなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、 $R^{23}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニルを表し；

ここで、 $R^{24}$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表し；

$R^{19}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$

50

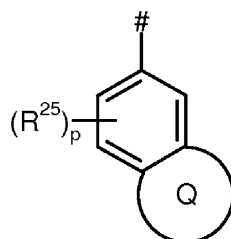
- アルコキシを表し；

$R^{20}$  は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

又は、

$R^3$  は、

【化 6】



10

【0017】

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

環 Q は、5～7 員のヘテロシクリル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールを表し；

ここで、5～7 員のヘテロシクリルは、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルホニルからなる群から独立して選択される 1～4 の置換基で置換されていてもよく；

20

ここで、5 員若しくは 6 員のヘテロアリールは、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルホニルからなる群から互いに独立して選択される 1～2 の置換基で置換されていてもよく；

及び、

ここで、5～7 員のヘテロシクリルの炭素原子に結合している 2 つの  $(C_1 - C_6)$  - アルキルラジカルは、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～6 員の炭素環を形成してもよく；

30

$R^{25}$  は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

p は、数 0、1、2 又は 3 を表し；

$R^4$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物に関する。

【0018】

本発明は、一般式 (I) [式中、

$R^1$  は、シアノ、5～7 員のヘテロシクリル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロアリールを表し；

40

ここで、5～7 員のヘテロシクリルは、オキソ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル及びハロゲンからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

及び、

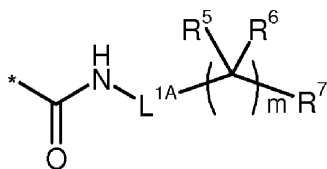
ここで、5 員若しくは 6 員のヘテロアリールは、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ及びハロゲンからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

又は、

$R^1$  は、式

50

## 【化 7】



## 【 0 0 1 9 】

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0 又は 1 を表し；

L<sup>1A</sup> は、結合又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルを表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される 1 ~ 3 の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>5</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>6</sup> は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

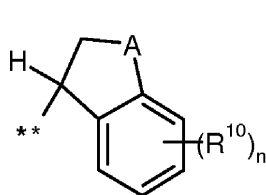
又は、

R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員の炭素環を形成しており；

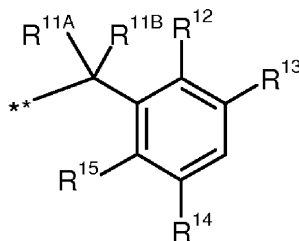
R<sup>7</sup> は、水素、シアノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルを表し；

R<sup>2</sup> は、式

## 【化 8】



または



## 【 0 0 2 0 】

で表される基を表し；

ここで、

\*\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-O-CH<sub>2</sub>- ## 又は酸素を表し；

ここで、## は、フェニル環への結合点を表し；

n は、数 0、1 又は 2 を表し；

R<sup>10</sup> は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシを表し；

R<sup>11A</sup> は、水素又は重水素を表し；

R<sup>11B</sup> は、水素、重水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

R<sup>12</sup> は、水素、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>13</sup> は、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオ

10

20

30

40

50

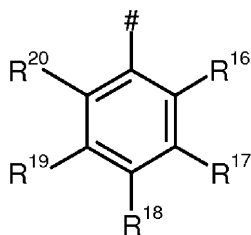
ロメチルを表し；

$R^{14}$  は、水素又はハロゲンを表し；

$R^{15}$  は、水素又はハロゲンを表し；

$R^3$  は、

【化 9】



10

【0021】

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$R^{16}$  は、水素を表し；

$R^{17}$  は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

$R^{18}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルチオ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルフィニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルホニル又は  $-N(R^{21}R^{22})$  を表し；

20

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシは、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノ、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、ジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノ、アミノカルボニル、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニル及びジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルからなる群から互いに独立して選択される置換基で置換されていてもよく；

ここで、

$R^{21}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルを表し；

30

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシで置換されていてもよく；

$R^{22}$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表し；

又は、

$R^{18}$  は、4～7員のヘテロシクリル又は5～6員のヘテロアリールを表し；

ここで、4～7員のヘテロシクリルは、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アミノ及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される1～3の置換基で置換されていてもよく；

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び  $-N(R^{23}R^{24})$  からなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

40

ここで、 $R^{23}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニルを表し；

ここで、 $R^{24}$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表し；

ここで、5～6員のヘテロアリールは、ハロゲン、トリフルオロメチル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニルからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

ここで、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び  $-N(R^{23}R^{24})$  からなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

50

ここで、 $R^{2\ 3}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニルを表し；

ここで、 $R^{2\ 4}$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表し；

$R^{1\ 9}$  は、水素、ハロゲン、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

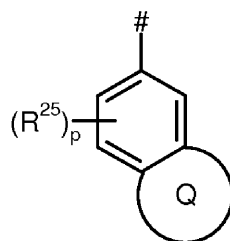
$R^{2\ 0}$  は、水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

又は、

$R^3$  は、

【化 10】

10



【0022】

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

環 Q は、5 ~ 7 員のヘテロシクリル又は 5 員若しくは 6 員のヘテロアリアルを表し；

ここで、5 ~ 7 員のヘテロシクリル及び 5 員若しくは 6 員のヘテロアリアルは、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素メチル、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルホニルからなる群から互いに独立して選択される 1 ~ 4 の置換基で置換されていてもよく；

ここで、5 員若しくは 6 員のヘテロアリアルは、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル、 $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル、ヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び  $(C_1 - C_4)$  - アルキルスルホニルからなる群から互いに独立して選択される 1 ~ 2 の置換基で置換されていてもよく；

及び、

ここで、5 ~ 7 員のヘテロシクリルの炭素原子に結合している 2 つの  $(C_1 - C_6)$  - アルキルラジカルは、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環を形成してもよく；

$R^{2\ 5}$  は、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又は  $(C_1 - C_4)$  - アルコキシを表し；

p は、数 0、1、2 又は 3 を表し；

$R^4$  は、水素又は  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物に関する。

【0023】

本発明の化合物は、式 (I) で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物、式 (I) に包含され且つ以下に記載されている式で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物、並びに、式 (I) に包含され且つ以下で実施形態として言及されている化合物並びに (式 (I) に包含され且つ以下で言及されている化合物が既に塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物であるというわけではない場合) その塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0024】

50

本発明の化合物は、それらの構造に応じて、種々の立体異性体形態で、即ち、立体配置的な異性体の形態で、又は、適切な場合には、立体配座的な異性体（エナンチオマー、及び／又は、ジアステレオマー、これは、アトロブ異性体である場合も包含する）としても、存在することができる。従って、本発明は、エナンチオマー及びジアステレオマー、並びに、それらのそれぞれの混合物を包含する。立体異性的に均一な成分は、エナンチオマー及び／又はジアステレオマーの上記混合物から既知方法で単離することができる。

【0025】

本発明の化合物が互変異性体形態で存在し得る場合、本発明は、全ての互変異性体形態を包含する。

【0026】

本発明に関連して、好ましい塩は、本発明化合物の生理学的に許容される塩である。それら自体は製薬用途には適していないが、例えば本発明化合物の単離又は精製に関して使用することが可能な塩も、包含される。

【0027】

本発明化合物の生理学的に許容される塩としては、鉱酸、カルボン酸及びスルホン酸の酸付加塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸及び安息香酸の塩などがある。

【0028】

本発明化合物の生理学的に許容される塩としては、さらに、慣習的な塩基の塩、例として、好ましくは、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩及びカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩及びマグネシウム塩）、及び、アンモニア又は1～16個の炭素原子を有している有機アミン類（例として、好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リシン、エチレンジアミン及びN-メチルピペリジン）から誘導されたアンモニウム塩などがある。

【0029】

本発明に関連して、溶媒和物は、溶媒分子と配位することによって固体又は液体の状態で錯体を形成する本発明化合物のそのような形態として記載される。水和物は、当該配位が水と成されている、溶媒和物の特定の形態である。本発明に関連して好ましい溶媒和物は、水和物である。

【0030】

本発明は、さらに、本発明化合物のプロドラッグも包含する。用語「プロドラッグ」は、それら自体は生物学的に活性でも不活性でもよいが、体内に滞留している間に（例えば、代謝又は加水分解により）、本発明化合物に変換される化合物を包含する。

【0031】

本発明に関連して、別途特定されていない限り、置換基は以下のように定義される。

【0032】

本発明に関連して、アルキルは、1～4個の炭素原子を有している直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及び、tert-ブチル。

【0033】

本発明に関連して、アルキルカルボニルオキシは、アルキル鎖内に1～4個の炭素原子を有し且つ酸素原子を介して結合している直鎖又は分枝鎖のアルキルカルボニルラジカルである。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、n-プロピルカルボニルオキシ、イソ

10

20

30

40

50



プロピルカルボニルオキシ、*n*-ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、及び、*tert*-ブチルカルボニルオキシ。

【0034】

本発明に関連して、アルコキシは、1～4個の炭素原子を有している直鎖又は分枝鎖のアルコキシラジカルである。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、及び、*tert*-ブトキシ。

【0035】

本発明に関連して、アルコキシカルボニルは、1～4個の炭素原子及び酸素に結合したカルボニル基を有している直鎖又は分枝鎖のアルコキシラジカルである。アルコキシ基内に1～4個の炭素原子を有している直鎖又は分枝鎖のアルコキシカルボニルラジカルが好ましい。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げるができる：メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、及び、*tert*-ブトキシカルボニル。

【0036】

本発明に関連して、アルコキシカルボニルアミノは、アルキル鎖内に1～4個の炭素原子を有し且つカルボニル基を介して窒素原子に結合している直鎖又は分枝鎖のアルコキシカルボニル置換基を有しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げるができる：メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、*n*-ブトキシカルボニルアミノ、イソブトキシカルボニルアミノ、及び、*tert*-ブトキシカルボニルアミノ。

【0037】

本発明に関連して、アルキルチオは、硫黄原子を介して結合した1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、1-メチルプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソブチルチオ、及び、*tert*-ブチルチオ。

【0038】

本発明に関連して、アルキルスルフィニルは、スルホキシド基を介して結合した1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルである。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、*n*-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、*n*-ブチルスルフィニル、及び、*tert*-ブチルスルフィニル。

【0039】

本発明に関連して、アルキルスルホニルは、スルホニル基を介して結合した1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルである。好ましい例として、以下のものを挙げることができる：メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、及び、*tert*-ブチルスルホニル。

【0040】

本発明に関連して、モノアルキルアミノは、1～4個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル置換基を有しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチルアミノ、エチルアミノ、*n*-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、及び、*tert*-ブチルアミノ。

【0041】

本発明に関連して、ジアルキルアミノは、それぞれが1～4個の炭素原子を有する同一であるか又は異なっている2つの直鎖又は分枝鎖のアルキル置換基を有しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：N,N-ジメチルアミノ、N,N-ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-メチル-N-*n*-プロピルアミノ、N-イソプロピル-N-*n*-プロピルアミノ、及び、

N - t e r t - ブチル - N - メチルアミノ。

【 0 0 4 2 】

本発明に関連して、モノアルキルアミノカルボニルは、1 ~ 4 個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖のアルキル置換基を有し且つカルボニル基を介して結合しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、n - プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、n - ブチルアミノカルボニル、及び、t e r t - ブチルアミノカルボニル。

【 0 0 4 3 】

本発明に関連して、ジアルキルアミノカルボニルは、それぞれが1 ~ 4 個の炭素原子を有する同一であるか又は異なっている2つの直鎖又は分枝鎖のアルキル置換基を有し且つカルボニル基を介して結合しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：N , N - ジメチルアミノカルボニル、N , N - ジエチルアミノカルボニル、N - エチル - N - メチルアミノカルボニル、N - メチル - N - n - プロピルアミノカルボニル、N - n - ブチル - N - メチルアミノカルボニル、及び、N - t e r t - ブチル - N - メチルアミノカルボニル。

【 0 0 4 4 】

本発明に関連して、モノアルキルアミノカルボニルアミノは、アルキル鎖内に1 ~ 4 個の炭素原子を有し且つカルボニル基を介して結合している直鎖又は分枝鎖のアルキルアミノカルボニル置換基を有しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：メチルアミノカルボニルアミノ、エチルアミノカルボニルアミノ、n - プロピルアミノカルボニルアミノ、イソプロピルアミノカルボニルアミノ、n - ブチルアミノカルボニルアミノ、及び、t e r t - ブチルアミノカルボニルアミノ。

【 0 0 4 5 】

本発明に関連して、ジアルキルアミノカルボニルアミノは、同一であるか又は異なっていることが可能なアルキル鎖内にいずれの場合にも1 ~ 4 個の炭素原子を有し且つカルボニル基を介して結合している直鎖又は分枝鎖のジアルキルアミノカルボニル置換基を有しているアミノ基である。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：N , N - ジメチルアミノカルボニルアミノ、N , N - ジエチルアミノカルボニルアミノ、N - エチル - N - メチルアミノカルボニルアミノ、N - メチル - N - n - プロピルアミノカルボニルアミノ、N - n - ブチル - N - メチルアミノカルボニルアミノ、及び、N - t e r t - ブチル - N - メチルアミノカルボニルアミノ。

【 0 0 4 6 】

本発明に関連して、ヘテロシクリル又はヘテロ環 ( h e t e r o c y c l u s )は、N、O及びSからなる群から選択される1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を含む全体で4 ~ 7 個の環原子を有し、環炭素原子を介して結合しているか又は場合により環窒素原子を介して結合していてもよい飽和又は部分的な飽和のヘテロ環である。例としては、以下のものを挙げることができる：アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、イミダゾリジニル、ジヒドロイミダゾリル、ピラゾリジニル、ジヒドロトリアゾリル、オキサゾリジニル、ジヒドロオキサゾリル、チアゾリジニル、ジヒドロオキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、オキサジナニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、及び、アゼパニル。好ましいのは、1 ~ 3 個の環ヘテロ原子を有している5員又は6員のヘテロシクリルラジカルである。以下のものを、例として、及び、好ましいものとして、挙げることができる：イミダゾリジニル、ジヒドロイミダゾリル、ピラゾリジニル、ジヒドロトリアゾリル、オキサゾリジニル、ジヒドロオキサゾリル、ピペラジニル、及び、モルホリニル。

【 0 0 4 7 】

本発明に関連して、ヘテロアリールは、全体で5 個又は6 個の環原子を有し、N、O及びSの群から選択される同一であるか又は異なっている3 個以下の環ヘテロ原子を含み、

環炭素原子を介して結合しているか又は環窒素原子を介して結合している単環式芳香族ヘテロ環（ヘテロ環式芳香族化合物）である。例としては、以下のものを挙げることができる：フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、及び、トリアジニル。好ましいのは、N、O及びSからなる群から選択される2個又は3個の環ヘテロ原子を有している単環式5員ヘテロアリアルラジカル、例えば、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル及びチアジアゾリルである。

【0048】

本発明に関連して、ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素を包含する。好ましいのは、塩素又はフッ素である。

【0049】

本発明に関連して、オキソ基は、二重結合を介して炭素原子に結合している酸素原子である。

【0050】

A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^{1-8}$ が表すことができる基の式において、記号\*又は\*\*又は\*\*\*又は#又は##又は###による印が付された線の終端は、炭素原子又は $CH_2$ 基を表すのではなく、いずれの場合にも記載されている原子への結合の一部分である。

【0051】

本発明の化合物におけるラジカルが置換されている場合、該ラジカルは、別途特定されていない限り、1置換又は多置換され得る。本発明に関連して、2回以上出現するラジカルは、全て、互いに独立して定義される。1の置換基又は同一であるか若しくは異なっている2の置換基による置換が好ましい。極めて特に好ましいのは、1の置換基による置換である。

【発明を実施するための形態】

【0052】

本発明に関連して、好ましいのは、式(I)〔式中、

$R^1$ は、シアノ、5員ヘテロシクリル又は5員ヘテロアリアルを表し；

ここで、5員ヘテロシクリルは、オキソで置換されていてもよく；

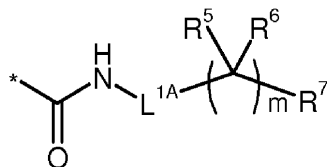
及び、

ここで、5員ヘテロアリアルは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

又は、

$R^1$ は、式

【化11】



【0053】

で表される基を表し；

ここで、

\*は、ウラシル基への結合点を表し；

mは、0又は1を表し；

$L^{1A}$ は、結合又は( $C_1 - C_4$ ) - アルカンジイルを表し；

$R^5$ は、水素又は( $C_1 - C_4$ ) - アルキルを表し；

$R^6$ は、水素又は( $C_1 - C_4$ ) - アルキルを表し；

ここで、( $C_1 - C_4$ ) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、ヒドロキシ及び( $C_1 - C_4$ ) - アルコキシからなる群から互いに独立

10

20

30

40

50

して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

又は、

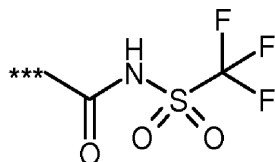
$R^5$  と  $R^6$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ～ 6 員の炭素環を形成しており；

$R^7$  は、水素、( $C_1 - C_4$ ) - アルキル、シアノ、( $C_3 - C_6$ ) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は ( $C_1 - C_4$ ) - アルコキシカルボニルを表し；

又は、

$R^1$  は、式

【化 1 2】



10

【0054】

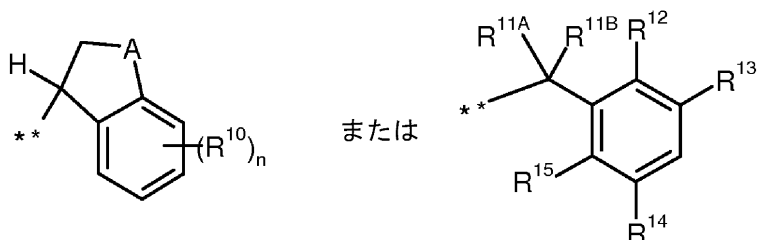
で表される基を表し；

ここで、

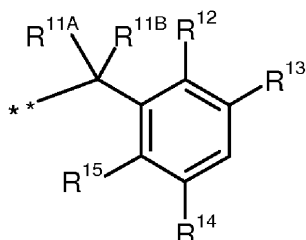
\*\*\* は、ウラシル基への結合点を表し；

$R^2$  は、式

【化 1 3】



または



20

【0055】

で表される基を表し；

ここで、

\*\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

n は、数 0、1 又は 2 を表し；

$R^{10}$  は、水素、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

$R^{11A}$  は、水素又は重水素を表し；

$R^{11B}$  は、水素又は重水素を表し；

$R^{12}$  は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

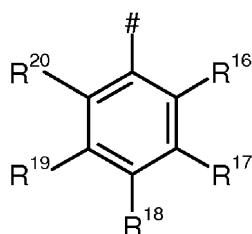
$R^{13}$  は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

$R^{14}$  は、水素を表し；

$R^{15}$  は、水素を表し；

$R^3$  は、

【化 1 4】



30

40

50

## 【 0 0 5 6 】

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$R^{16}$  は、水素を表し；

$R^{17}$  は、水素、ハロゲン、メトキシ又はエトキシを表し；

$R^{18}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

$R^{18}$  は、5員若しくは6員のヘテロシクリルを表し；

ここで、5員若しくは6員のヘテロシクリルは、トリフルオロメチル、メチル及び  
オキソからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよ  
く；

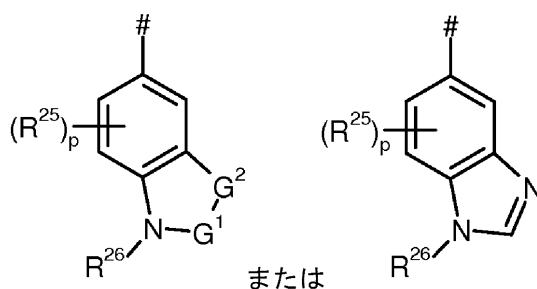
$R^{19}$  は、水素を表し；

$R^{20}$  は、水素を表し；

又は、

$R^3$  は、式

## 【 化 1 5 】



20

## 【 0 0 5 7 】

で表される基を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$G^1$  は、 $C=O$  又は  $SO_2$  を表し；

$G^2$  は、 $CR^{27A}R^{27B}$ 、 $NR^{28}$ 、 $O$  又は  $S$  を表し；

ここで、

$R^{27A}$  は、水素、フッ素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又はヒドロキシを表し；

$R^{27B}$  は、水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又はトリフルオロメ  
チルを表し；

又は、

$R^{27A}$  と  $R^{27B}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～6員の炭素  
環を形成しており；

$R^{28}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル又は  $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキル  
を表し；

$R^{25}$  は、フッ素又はメチルを表し；

p は、数0又は1を表し；

$R^{26}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル又は  $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルを  
表し；

$R^4$  は、水素又はメチルを表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

## 【 0 0 5 8 】

本発明に関連して、好ましいのは、式 (I) [式中、

$R^1$  は、シアノ、5員ヘテロシクリル又は5員ヘテロアリールを表し；

ここで、5員ヘテロシクリルは、オキソで置換されていてもよく；

50

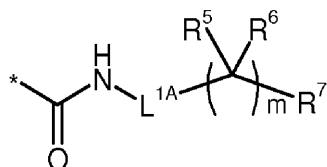
及び、

ここで、5員ヘテロアリールは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

又は、

$R^1$  は、式

【化16】



10

【0059】

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0 又は 1 を表し；

$L^{1A}$  は、結合又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルカンジイルを表し；

$R^5$  は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

$R^6$  は、水素又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルを表し；

ここで、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、ヒドロキシ及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシからなる群から互いに独立して選択される 1 又は 2 の置換基で置換されていてもよく；

20

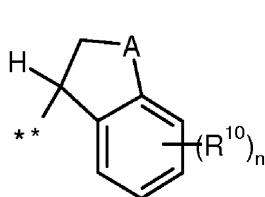
又は、

$R^5$  と  $R^6$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環を形成しており；

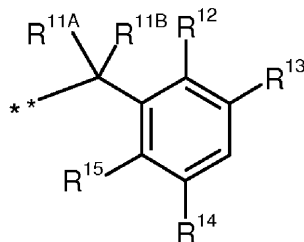
$R^7$  は、水素、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルキル、シアノ、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) - アルコキシカルボニルを表し；

$R^2$  は、式

【化17】



または



30

【0060】

で表される基を表し；

ここで、

\*\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

40

n は、数 0、1 又は 2 を表し；

$R^{10}$  は、水素、フッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル又はメチルを表し；

$R^{11A}$  は、水素又は重水素を表し；

$R^{11B}$  は、水素又は重水素を表し；

$R^{12}$  は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

$R^{13}$  は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

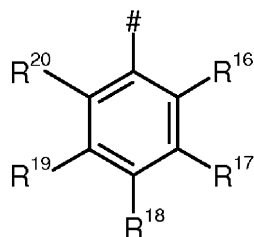
$R^{14}$  は、水素を表し；

$R^{15}$  は、水素を表し；

$R^3$  は、

50

## 【化 18】



## 【0061】

を表し；

10

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$R^{16}$  は、水素を表し；

$R^{17}$  は、水素、ハロゲン、メトキシ又はエトキシを表し；

$R^{18}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

$R^{18}$  は、5員若しくは6員のヘテロシクリルを表し；

ここで、5員若しくは6員のヘテロシクリルは、トリフルオロメチル、メチル及びオキソからなる群から互いに独立して選択される1又は2の置換基で置換されていてもよく；

20

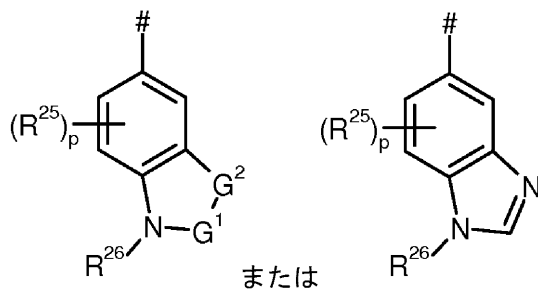
$R^{19}$  は、水素を表し；

$R^{20}$  は、水素を表し；

又は、

$R^3$  は、式

## 【化 19】



30

## 【0062】

で表される基を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$G^1$  は、 $C=O$  又は  $SO_2$  を表し；

$G^2$  は、 $CR^{27A}R^{27B}$ 、 $NR^{28}$ 、O 又は S を表し；

ここで、

40

$R^{27A}$  は、水素、フッ素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又はヒドロキシを表し；

$R^{27B}$  は、水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル又はトリフルオロメチルを表し；

又は、

$R^{27A}$  と  $R^{27B}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3～6員の炭素環を形成しており；

$R^{28}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル又は  $(C_3 - C_7)$  - シクロアルキルを表し；

$R^{25}$  は、フッ素又はメチルを表し；

p は、数 0 又は 1 を表し；

50

$R^{26}$  は、水素、 $(C_1 - C_6)$  - アルキル又は  $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルを表し；

$R^4$  は、水素又はメチルを表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0063】

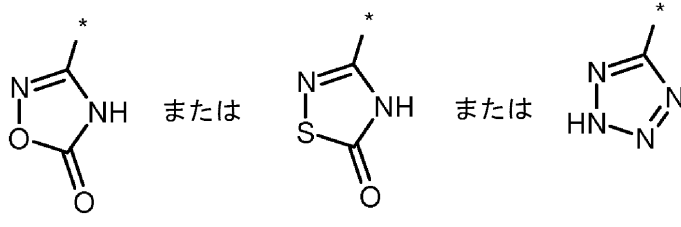
本発明に関連して、特に好ましいのは、式 (I) [式中、

$R^1$  は、シアノを表し；

又は、

$R^1$  は、式

【化20】



10

【0064】

で表される基を表し；

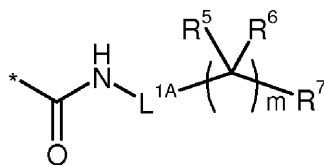
ここで、

\* は、ウラシル炭素原子への結合点を表し；

又は、

$R^1$  は、を式

【化21】



20

【0065】

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0 又は 1 を表し；

$L^{1A}$  は、結合、メタンジイル又はエタンジイルを表し；

$R^5$  は、水素を表し；

$R^6$  は、水素又はメチルを表し；

ここで、メチルは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

又は、

$R^5$  と  $R^6$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 5 員の炭素環を形成しており；

$R^7$  は、水素、シアノ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルを表し；

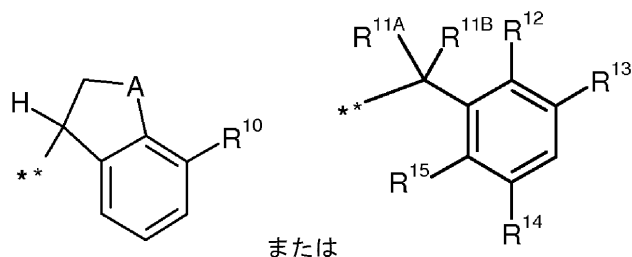
$R^2$  は、式

30

40



## 【化 2 2】



## 【 0 0 6 6 】

10

で表される基を表し；

ここで、

\*\* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、-CH<sub>2</sub>- 又は -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- を表し；

R<sup>10</sup> は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

R<sup>11A</sup> は、水素を表し；

R<sup>11B</sup> は、水素を表し；

R<sup>12</sup> は、塩素又はメチルを表し；

R<sup>13</sup> は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

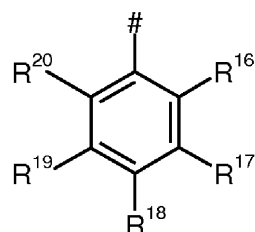
R<sup>14</sup> は、水素を表し；

R<sup>15</sup> は、水素を表し；

R<sup>3</sup> は、

20

## 【化 2 3】



30

## 【 0 0 6 7 】

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

R<sup>16</sup> は、水素を表し；

R<sup>17</sup> は、水素又はメトキシを表し；

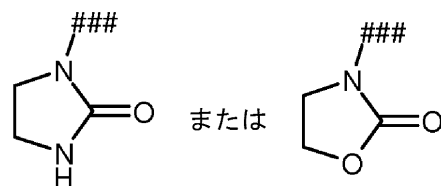
R<sup>18</sup> は、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R<sup>18</sup> は、式

40

## 【化 2 4】



## 【 0 0 6 8 】

で表される基を表し；

ここで、

### は、フェニル環への結合点を表し；

50

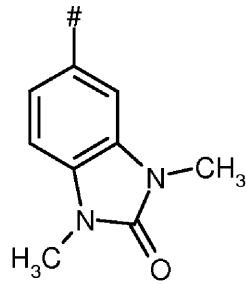
$R^{19}$  は、水素を表し；

$R^{20}$  は、水素を表し；

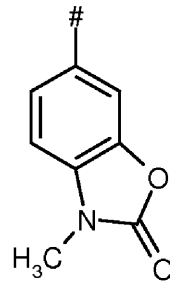
又は、

$R^3$  は、式

【化 2 5】

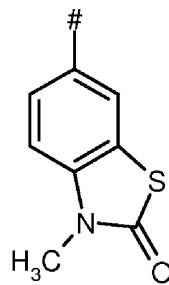


または

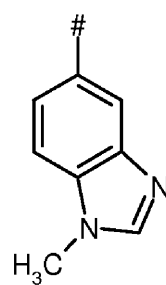


または

10



または



20

【0069】

で表される基を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$R^4$  は、水素を表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0070】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式 (I) [式中、 $R^1$  は、シアノを表す]

30

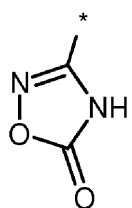
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0071】

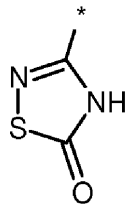
本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式 (I) [式中、

$R^1$  は、式

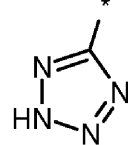
【化 2 6】



または



または



40

【0072】

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル炭素原子への結合点を表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

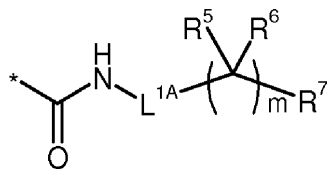
【0073】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式 (I) [式中、

50

R<sup>1</sup> は、式

【化 2 7】



【 0 0 7 4 】

で表される基を表し；

ここで、

\* は、ウラシル基への結合点を表し；

m は、0 又は 1 を表し；

L<sup>1A</sup> は、結合、メタンジイル又はエタンジイルを表し；

R<sup>5</sup> は、水素を表し；

R<sup>6</sup> は、水素又はメチルを表し；

ここで、メチルは、ヒドロキシで置換されていてもよく；

又は、

R<sup>5</sup> と R<sup>6</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ～ 5 員の炭素環を形成しており；

R<sup>7</sup> は、水素、シアノ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニルを表す]

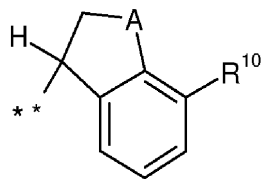
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【 0 0 7 5 】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式 ( I ) [ 式中、

R<sup>2</sup> は、式

【化 2 8】



【 0 0 7 6 】

で表される基を表し；

ここで、

\* \* は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

A は、- CH<sub>2</sub> - 又は - CH<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub> - を表し；

R<sup>10</sup> は、塩素又はトリフルオロメチルを表す]

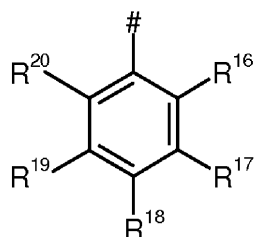
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【 0 0 7 7 】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式 ( I ) [ 式中、

R<sup>3</sup> は、

【化 2 9】



【 0 0 7 8 】

10

20

30

40

50

を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

R<sup>1 6</sup> は、水素を表し；

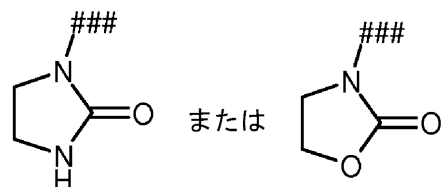
R<sup>1 7</sup> は、水素を表し；

R<sup>1 8</sup> は、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R<sup>1 8</sup> は、式

【化 3 0】



10

【0 0 7 9】

で表される基を表し；

ここで、

### は、フェニル環への結合点を表し；

R<sup>1 9</sup> は、水素を表し；

R<sup>2 0</sup> は、水素を表す]

20

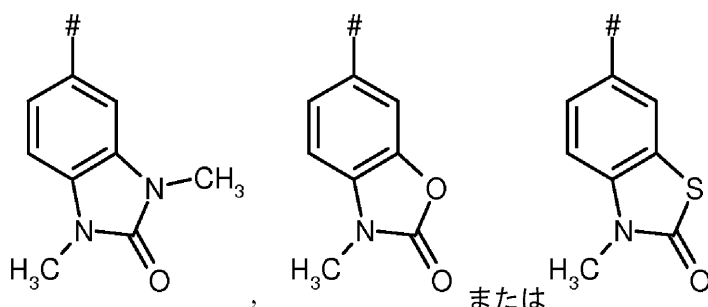
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0 0 8 0】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式 (I) [式中、

R<sup>3</sup> は、式

【化 3 1】



30

【0 0 8 1】

で表される基を表し；

ここで、

# は、ウラシル窒素原子への結合点を表す]

で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

40

【0 0 8 2】

ラジカルの特定の組合せ又は好ましい組合せの中で示されているラジカルの個々の定義は、示されているラジカルの特定の組合せには関係なく、同様に、望ましい場合には、別の組合せのラジカルで置き換えられる。

【0 0 8 3】

極めて特に好ましいのは、上記で記載されている好ましい範囲の 2 つ以上の組合せである。

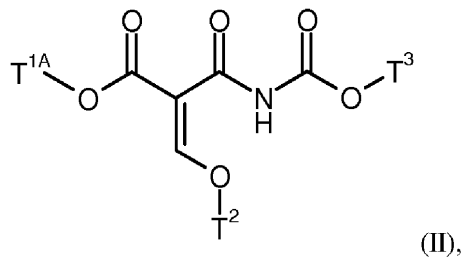
【0 0 8 4】

本発明は、さらに、本発明による式 (I) で表される化合物を調製する方法も提供し、ここで、該調製方法は、

50

[ A ] 式 ( I I )

【化 3 2】



10

【 0 0 8 5 】

〔 式中、

T<sup>1A</sup> は、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルを表し；T<sup>2</sup> は、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルを表し；T<sup>3</sup> は、( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) - アルキルを表す〕

で表される化合物を、不活性溶媒の中で、場合により適切な塩基の存在下、式 ( I I I )

【化 3 3】



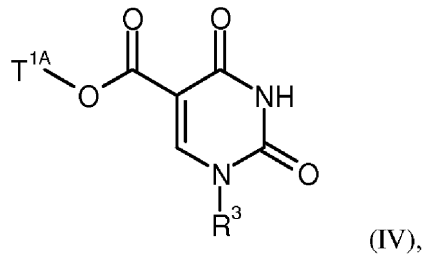
【 0 0 8 6 】

20

〔 式中、R<sup>3</sup> は、上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物と反応させて、式 ( I V )

【化 3 4】



30

【 0 0 8 7 】

〔 式中、T<sup>1A</sup> 及び R<sup>3</sup> は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物を生成させ、次いで、これを、不活性溶媒の中で、適切な塩基の存在下、式 ( V )

【化 3 5】



【 0 0 8 8 】

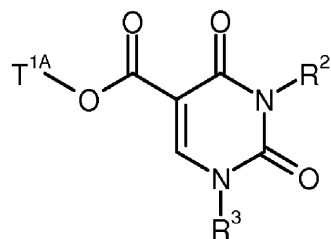
40

〔 式中、

R<sup>2</sup> は、上記で与えられている意味を有し；及び、X<sup>1</sup> は、ヒドロキシ又は適切な脱離基（特に、塩素、臭素又はヨウ素）を表す〕

で表される化合物と反応させて、式 ( V I )

【化 3 6】



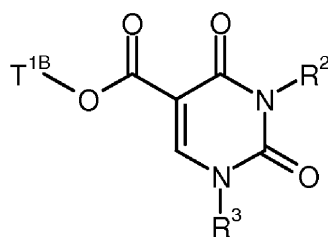
(VI),

【 0 0 8 9 】

10

〔式中、 $T^{1A}$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
で表される化合物を生成させ、次いで、式 (VI) で表される化合物を、不活性溶媒の中  
で、適切な酸又は塩基の存在下で、加水分解して、式 (VII) で表される化合物を、

【化 3 7】



(VII),

20

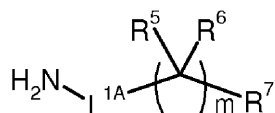
【 0 0 9 0 】

〔式中、

 $T^{1B}$  は、水素を表し；及び、 $R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物を生成させ、次いで、不活性溶媒の中で、式 (VIII) で表される化合物を、

【化 3 8】



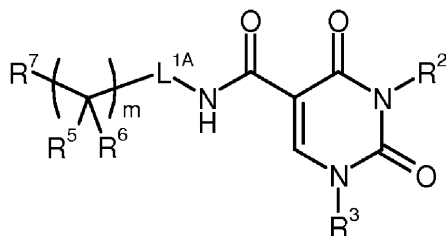
(VIII),

30

【 0 0 9 1 】

で表される化合物を用いて、式 (I-1) で表される化合物を生成させ、

【化 3 9】



(I-1)

40

【 0 0 9 2 】

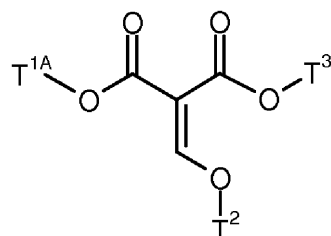
〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $L^{1A}$  及び  $m$  は、それぞれ上記で与えられている  
意味を有する〕

で表される化合物に変換し；

又は、

〔B〕 式 (IX)

【化 4 0】



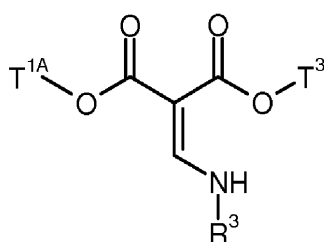
(IX),

【 0 0 9 3】

10

〔式中、 $T^{1A}$ 、 $T^2$  及び  $T^3$  は、それぞれ上記意味を有する〕  
 で表される化合物を、不活性溶媒の中で又は溶媒無しで、式 (III) で表される化合物を用いて、式 (X)

【化 4 1】



(X),

20

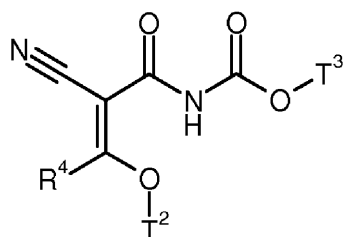
【 0 0 9 4】

〔式中、 $R^3$ 、 $T^{1A}$  及び  $T^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
 で表される化合物に変換し、次いで、これを、不活性溶媒の中で、クロロスルホニルイソシアネートと反応させて、式 (IV) で表される化合物を生成させ、次いで、これを、調製方法 [A] と同様にして、式 (I - 1) で表される化合物に変換し；  
 又は、

〔C〕 式 (XI)

【化 4 2】

30



(XI),

【 0 0 9 5】

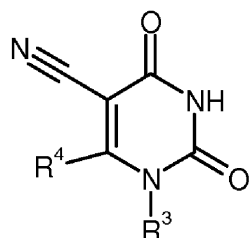
40

〔式中、

 $T^2$  は、( $C_1 - C_4$ ) - アルキルを表し； $T^3$  は、( $C_1 - C_4$ ) - アルキルを表し； $R^4$  は、上記で与えられている意味を有する〕

で表される化合物を、不活性溶媒の中で、場合により適切な塩基の存在下、式 (III) で表される化合物と反応させて、式 (XII)

【化 4 3】



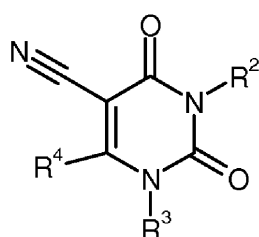
(XII),

【 0 0 9 6 】

10

〔式中、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
で表される化合物を生成させ、次いで、これを、不活性溶媒の中で、適切な場合には適切な塩基の存在下、式 (V) で表される化合物と反応させることによって、式 (I - 2)

【化 4 4】



(I-2),

20

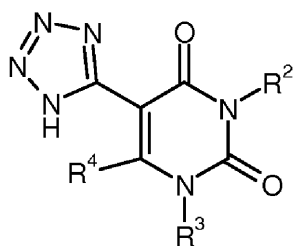
【 0 0 9 7 】

〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
で表される化合物に変換し；

又は、

〔D〕 式 (I - 2) で表される化合物を、不活性溶媒の中で、触媒の存在下、アジド源を用いて、式 (I - 3)

【化 4 5】



(I-3),

30

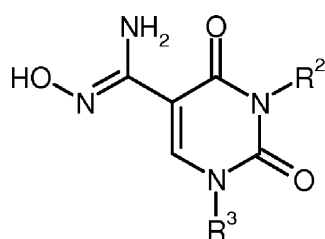
【 0 0 9 8 】

〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
で表される化合物に変換し；

又は、

〔E〕 式 (I - 2) で表される化合物を、ヒドロキシルアミンを用いて、式 (X I I I)

【化 4 6】



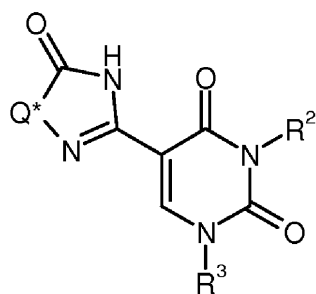
(XIII),

50



## 【 0 0 9 9 】

〔式中、 $R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕  
 で表される化合物に変換し、次いで、不活性溶媒の中で、適切な場合には塩基の存在下で、カルボニル供与体又はチオカルボニル供与体を用いて、式 (I - 4)  
 【化 4 7】



(I-4),

10

## 【 0 1 0 0 】

〔式中、  
 $R^2$  及び  $R^3$  は、それぞれ上記で与えられている意味を有し；及び、  
 $Q^*$  は、酸素又は硫黄を表す〕  
 で表される化合物生成させ；  
 任意の保護基を除去し、及び／又は、式 (I - 1)、式 (I - 2)、式 (I - 3) 及び式 (I - 4) で表される化合物を、適切な場合には、適切な (i) 溶媒及び／又は (ii) 塩基若しくは酸を用いて、その溶媒和物、塩及び／又は塩の溶媒和物に変換する；  
 ことを特徴とする。

20

## 【 0 1 0 1 】

式 (I - 1)、式 (I - 2)、式 (I - 3) 及び式 (I - 4) で表される化合物は、本発明による式 (I) で表される化合物の亜群を形成している。

## 【 0 1 0 2 】

上記調製方法の段階 (II) + (III) (IV)、(IX) + (III) (X) 及び (XI) + (III) (XII) に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類 (例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル)、炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油留分)、ハロ炭化水素類 (例えば、ジクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン)、アルコール類 (例えば、メタノール、エタノール、n - プロパノール、イソプロパノール又は n - ブタノール)、又は、別の溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、N - メチルピロリジノン (NMP)、ピリジン、アセトン、2 - ブタノン又はアセトニトリル) である。さらにまた、上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、エタノール又はアセトニトリルを使用する。

30

## 【 0 1 0 3 】

上記調製方法の段階 (II) + (III) (IV) 及び (XI) + (III) (XII) に関する適切な塩基は、アルカリ金属アルコキシド (例えば、ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシド、ナトリウム tert - ブトキシド又はカリウム tert - ブトキシド)、アルカリ金属水素化物 (例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム)、アミド類 (例えば、ナトリウムアミド、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、カリウムビス (トリメチルシリル) アミド又はリチウムジイソプロピルアミド)、又は、有機塩基 (例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1, 5 - ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノナ - 5 - エン (DBN)、1, 8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU) 又は 1, 4 - ジアザビシクロ [2. 2. 2] オクタン (DABCO (登録商標))、又は、ホスファゼン

40

50

塩基（例えば、1 - [ N - t e r t - ブチル - P , P - ジ（ピロリジン - 1 - イル）ホスホルイミドイル ] ピロリジン又は N " ' - t e r t - ブチル - N , N , N ' , N ' - テトラメチル - N " - [ トリス（ジメチルアミノ） - <sup>5</sup> - ホスファニリデン ] ホスホルイミドトリアミド）である。好ましいのは、ナトリウムエトキシド、カリウム t e r t - ブトキシド及びトリエチルアミンである。

#### 【 0 1 0 4 】

ここで、該塩基は、式（ I I ）又は式（ X I ）で表される化合物の 1 モルに基づいて、一般に、1 ~ 5 モルの量で、好ましくは、1 . 2 ~ 3 モルの量で、使用する。塩基は、すべての場合に必要わけではない。

#### 【 0 1 0 5 】

変換（ I I ） + （ I I I ）（ I V ） 、 （ I X ） + （ I I I ）（ X ）及び（ X I ） + （ I I I ）（ X I I ）は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、0 ~ + 2 0 0 の温度範囲内で、好ましくは、+ 2 0 ~ + 1 2 0 で、実施する。その反応は、大気圧下、高圧下又は減圧下（例えば、0 . 5 ~ 5 パール）で、実施することができる。一般に、該反応は、大気圧で実施する。

#### 【 0 1 0 6 】

X<sup>1</sup> = OHである場合、変換（ I V ） + （ V ）（ V I ）及び（ X I I ） + （ V ）（ I - 2 ）は、ミツノブ条件下で行う[ 以下のものを参照されたい：（ a ） Hughes , D . L . “ The Mitsunobu Reaction ” Organic Reactions ; John Wiley & Sons , Ltd , 1 9 9 2 , vol . 4 2 , p . 3 3 5 ; （ b ） Hughes , D . L . Org . Prep . Proceed . Int . 1 9 9 6 , 2 8 , 1 2 7 ] 。該ミツノブ反応は、トリフェニルホスフィン又はトリ - n - ブチルホスフィン、1 , 2 - ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（ D P P E ） 、 ジフェニル（ 2 - ビリジル）ホスフィン（ Ph<sub>2</sub>P - Py ） 、 （ p - ジメチルアミノフェニル）ジフェニルホスフィン（ D A P - D P ） 、 トリス（ 4 - ジメチルアミノフェニル）ホスフィン（トリス - D A P ） 、 及び、適切なアゾジカルボン酸ジアルキル（例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（ D E A D ） 、 アゾジカルボン酸ジイソプロピル（ D I A D ） 、 アゾジカルボン酸ジ - t e r t - ブチル、N , N , N ' N ' - テトラメチルアゾジカルボキサミド（ T M A D ） 、 1 , 1 ' - （アゾジカルボニル）ジピペリジン（ A D D P ）又は 4 , 7 - ジメチル - 3 , 5 , 7 - ヘキサヒドロ - 1 , 2 , 4 , 7 - テトラゾシン - 3 , 8 - ジオン（ D H T D ））を用いて行う。好ましくは、トリフェニルホスフィン及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル（ D I A D ）を使用する。

#### 【 0 1 0 7 】

ミツノブ反応（ I V ） + （ V ）（ V I ）及び（ X I I ） + （ V ）（ I - 2 ）に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類（例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル） 、 炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン） 、 ハロ炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン） 、 又は、別の溶媒（例えば、アセトニトリル又はジメチルホルムアミド（ D M F ））である。上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、T H F 又は T H F と D M F の混合物を使用する。

#### 【 0 1 0 8 】

ミツノブ反応（ I V ） + （ V ）（ V I ）及び（ X I I ） + （ V ）（ I - 2 ）は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、- 7 8 ~ + 1 8 0 の温度範囲内で、好ましくは、0 ~ + 5 0 で行う。その変換は、大気圧下、高圧下又は減圧下（例えば、0 . 5 ~ 5 パール）で、実施することができる。

#### 【 0 1 0 9 】

X<sup>1</sup> が適切な脱離基を表す場合、変換（ I V ） + （ V ）（ V I ）及び（ X I I ） + （ V ）（ I - 2 ）は、求核置換反応のための条件下で行う。その場合、上記調製方法の段階（ I V ） + （ V ）（ V I ）及び（ X I I ） + （ V ）（ I - 2 ）に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン

10

20

30

40

50

、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル)、炭化水素類(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油留分)、ハロ炭化水素類(例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン)、又は、別の溶媒(例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ピリジン、アセトン、2-ブタノン又はアセトニトリル)である。上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、アセトニトリル、DMF、又は、ジメチルホルムアミドと混合されたアセトニトリルを使用する。

#### 【0110】

上記調製方法の段階(IV)+(V) (VI)及び(XII)+(V) (I-2)に関する適切な塩基は、慣習的な無機塩基である。そのようなものとしては、特に、アルカリ金属炭酸塩又はアルカリ土類金属炭酸塩(例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム又は炭酸セシウム)などがあり、場合により、アルカリ金属ヨウ化物(例えば、ヨウ化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド(例えば、ナトリウムメトキシド若しくはカリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド若しくはカリウムエトキシド、又は、ナトリウムtert-ブトキシド若しくはカリウムtert-ブトキシド)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化ナトリウム又は水素化カリウム)、アミド(例えば、ナトリウムアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド若しくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミド、又は、リチウムジイソプロピルアミド)を加える。好ましくは、ヨウ化カリウム又は水素化ナトリウムと一緒に炭酸カリウムを使用する。

10

20

#### 【0111】

ここで、該塩基は、式(IV)又は式(XII)で表される化合物の1モルに基づいて、一般に、1~5モルの量で、好ましくは、1.2~3モルの量で使用する。

#### 【0112】

反応(IV)+(V) (VI)及び(XII)+(V) (I-2)は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、0~+100の温度範囲内で、好ましくは、+20~+80で実施する。その反応は、大気圧下、高圧下又は減圧下(例えば、0.5~5バール)で実施することができる。一般に、該反応は、大気圧で実施する。

#### 【0113】

式(VI)で表される化合物を加水分解して式(VII)で表される化合物とすることは、当該エステルを不活性溶媒中で酸又は塩基で処理することにより行い、後者の場合、形成された塩を、最初に、酸で処理することによって遊離カルボン酸に変換する。一般に、該エステル加水分解は、好ましくは、酸を用いて行う。

30

#### 【0114】

これらの反応に関して適切な不活性溶媒は、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン若しくはグリコールジメチルエーテル、又は、別の溶媒(例えば、アセトニトリル、酢酸、ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド)である。上記溶媒の混合物を用いることも可能である。塩基性エステル加水分解の場合、好ましくは、水とジオキサン、テトラヒドロフラン又はアセトニトリルの混合物を使用する。tert-ブチルエステルを加水分解する場合、トリフルオロ酢酸との反応の場合に使用される溶媒は、好ましくは、ジクロロメタンであり、及び、塩化水素との反応の場合には、好ましくは、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル又はジオキサンである。酸性条件下における別のエステルの加水分解に関しては、好ましいのは、酢酸又は酢酸と水の混合物である。

40

#### 【0115】

適切な塩基は、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸水素塩(例えば、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム)である。好ましいのは、炭酸水素ナトリウムである。

#### 【0116】

エステル切断に関して適切な酸は、一般に、硫酸、塩化水素/塩酸、臭化水素/臭化水素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸若しくはトリフルオロメタンスルホン酸、又は、これらの混合物であり、場合により、水を加え

50

る。好ましいのは、*tert*-ブチルエステルの場合には、塩化水素又はトリフルオロ酢酸であり、メチルエステル及びエチルエステルの場合には、酢酸と混合された塩酸並びに酢酸及び水と混合された硫酸である。

#### 【0117】

該エステル加水分解は、一般に、0 ~ 180 の温度範囲内で、好ましくは、+20 ~ 120 で行う。

#### 【0118】

これらの変換は、大気圧下、高圧下又は減圧下（例えば、0.5 ~ 5 バール）で行うことができる。一般に、該反応は、いずれの場合にも、大気圧で実施する。

#### 【0119】

上記調製方法の段階(VII) + (VIII) (I-1)に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル）、炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油留分）、ハロ炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、テトラクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン）、又は、別の溶媒（例えば、アセトン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N'-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)又はN-メチルピロリジノン(NMP))である。さらにまた、上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましいのは、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド又はこれらの溶媒の混合物である。

10

20

#### 【0120】

上記調製方法の段階(VII) + (VIII) (I-1)におけるアミド形成に関する適切な縮合剤は、例えば、カルボジイミド類（例えば、N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジプロピルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)又はN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)、ホスゲン誘導体（例えば、N,N'-カルボニルジイミダゾール(CDI)、1,2-オキサゾリウム化合物（例えば、2-エチル-5-フェニル-1,2-オキサゾリウム 3-硫酸塩又は2-*tert*-ブチル-5-メチルイソオキサゾリウム過塩素酸塩）、アシルアミノ化合物（例えば、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン）、又は、クロロギ酸イソブチル、プロパンホスホン酸無水物(T3P)、1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロパ-1-エン-1-アミン、シアノホスホン酸ジエチル、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホリルクロリド、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-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-(2-オキソ-1-(2H)-ピリジル)-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(TPTU)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-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(HATU)又はO-(1H-6-クロロ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(TCTU)などであり、これらは、場合により、さらなる補助剤（例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)又はN-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、及び、さらに、塩基としてのアルカリ金属炭酸塩（例えば、炭酸ナトリウム若しくは炭酸カリウム、又は、炭酸水素ナトリウム若しくは炭酸水素カリウム）又は有機塩基（例えば、トリアルキルアミン、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン又はN,N-ジイソプロピルエチルアミン）と組み合わせられる。好ましくは、N-メチルモルホリンと組み合

30

40

50

わされた T B T U、N, N - ジイソプロピルエチルアミンと組み合わせられた H A T U, 又は、1 - クロロ - N, N, 2 - トリメチルプロパ - 1 - エン - 1 - アミンを使用する。

【0121】

縮合 (V I I) + (V I I I) (I - 1) は、一般に、- 20 ~ + 100 の温度範囲内で、好ましくは、0 ~ + 60 で実施する。その縮合は、大気圧下、高圧下又は減圧下 (例えば、0.5 ~ 5 パール) で実施することができる。一般に、該反応は、大気圧で実施する。

【0122】

上記調製方法の段階 (I - 2) (I - 3) に関するアジド源は、例えば、トリメチルシリルアジド及びナトリウムアジドである。好ましくは、トリメチルシリルアジドを使用する。一般に、該アジド源は、特にトリメチルシリルアジドの場合には、過剰量で、例えば、式 (I - 2) で表される化合物の 1 モルに基づいて、1.3 モル ~ 100 モルの量で、使用する。

10

【0123】

トリメチルシリルアジドを使用する上記調製方法の段階 (I - 2) (I - 3) に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類 (例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル)、炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油留分)、又は、別の溶媒 (例えば、クロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (D M P U) 又は N - メチルピロリジノン (N M P)) である。さらにまた、上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、トルエンを使用する。ナトリウムアジドを使用する場合には、水、アルコール類 (例えば、エタノール、n - ブタノール、イソプロパノール) 又は上記溶媒のうちの 1 種類との混合物を使用することが適していることもあり得る。

20

【0124】

トリメチルシリルアジドを使用する場合の上記変換 (I - 2) (I - 3) に関する適切な触媒は、有機スズ酸化物 (好ましくは、酸化ジ - (n - ブチル) スズ) である。ナトリウムアジドを使用する場合の上記変換 (I - 2) (I - 3) に関する適切な触媒は、ルイス酸 (例えば、臭化亜鉛、塩化亜鉛、硫酸銅 (I I)、三塩化アルミニウム又は塩化トリブチルスズ) である。該触媒は、式 (I - 2) で表される化合物の 1 モルに基づいて、一般に、0.01 ~ 0.3 モルの量で、好ましくは、0.05 ~ 0.2 モルの量で、使用する。

30

【0125】

変換 (I - 2) (I - 3) は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、20 ~ + 180 の温度範囲内で、好ましくは、+ 80 ~ + 120 で実施する。その反応は、大気圧下、高圧下又は減圧下 (例えば、0.5 ~ 5 パール) で実施することができる。一般に、該反応は、大気圧で実施する。

【0126】

上記調製方法の段階 (I - 2) (X I I I) に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類 (例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル)、炭化水素類 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油留分)、ハロ炭化水素類 (例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、1, 2 - ジクロロエタン、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン)、又は、別の溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N, N' - ジメチルプロピレン尿素 (D M P U)、N - メチルピロリジノン (N M P) 又はピリジン) である。上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、トルエン、D M F 又は D M S O を使用する。

40

【0127】

変換 (I - 2) (X I I I) は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、20 ~ + 180 の温度範囲内で、好ましくは、+ 50 ~ + 110 で実施する。その

50

反応は、大気圧下、高圧下又は減圧下（例えば、0.5～5バール）で実施することができる。一般に、該反応は、大気圧で実施する。

【0128】

変換（XIII）（I-4）に関するカルボニル供与体は、例えば、カルボニルジイミダゾール、クロロギ酸エステル（例えば、クロロギ酸イソブチル）又はホスゲン誘導体（例えば、ジホスゲン及びトリホスゲン）である。好ましくは、クロロギ酸イソブチルを使用する。チオカルボニル供与体として使用するのに好ましいものは、チオカルボニルジイミダゾールである。

【0129】

式（XIII）で表される化合物とカルボニル供与体又はチオカルボニル供与体の反応に関する不活性溶媒は、例えば、エーテル類（例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテル）、炭化水素類（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサン又は鉱油留分）、ハロ炭化水素類（例えば、ジクロロメタン、トリクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレン又はクロロベンゼン）、又は、別の溶媒（例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N'-ジメチルプロピレン尿素（DMPU）、N-メチルピロリジノン（NMP）、アセトニトリル又はピリジン）である。上記溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、トルエン、THF又はDMFを使用する。

10

【0130】

塩素含有カルボニル供与体（例えば、クロロギ酸イソブチル）を使用する場合、該反応は、適切な塩基の存在下で行うのが有利である。適切な塩基は、例えば、ピリジン及び有機塩基（例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）又は1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU））である。好ましいのは、ピリジンである。

20

【0131】

カルボニル供与体又はチオカルボニル供与体を用いた式（XIII）で表される化合物の対応する中間体への変換は、一般に、0～80の温度範囲内で、好ましくは、室温で、実施する。

【0132】

カルボニル供与体との反応から得られた中間体を環化してオキサジアゾロンを生成させることは、場合によりマイクロ波オーブンの中で、殆どの場合、高温で、例えば、室温～200で、実施する。場合により、塩基（例えば、カリウムtert-ブトキシド又はナトリウムtert-ブトキシド）を使用するのが有利である。

30

【0133】

チオカルボニル供与体との反応から得られた中間体を環化してチアジアゾロンを生成させることは、三フッ化ホウ素/ジエチルエーテル錯体を用いて実施する。適切な溶媒は、エーテル類、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテル又はジエチレングリコールジメチルエーテルなどである。好ましいは、THFである。該変換は、0～70の温度範囲内で、好ましくは、室温で、実施する。

40

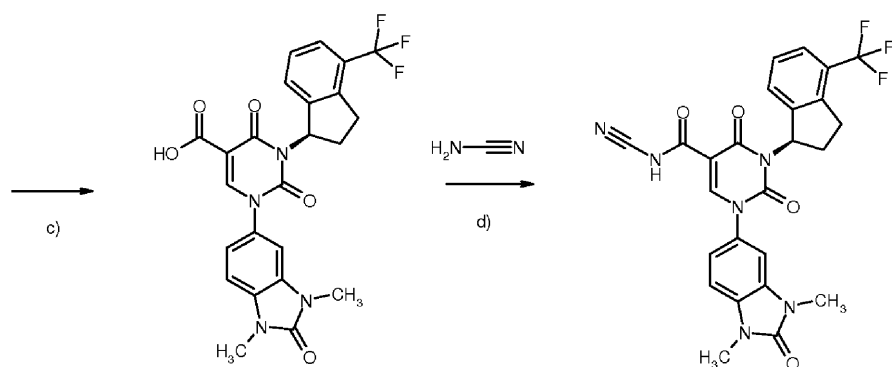
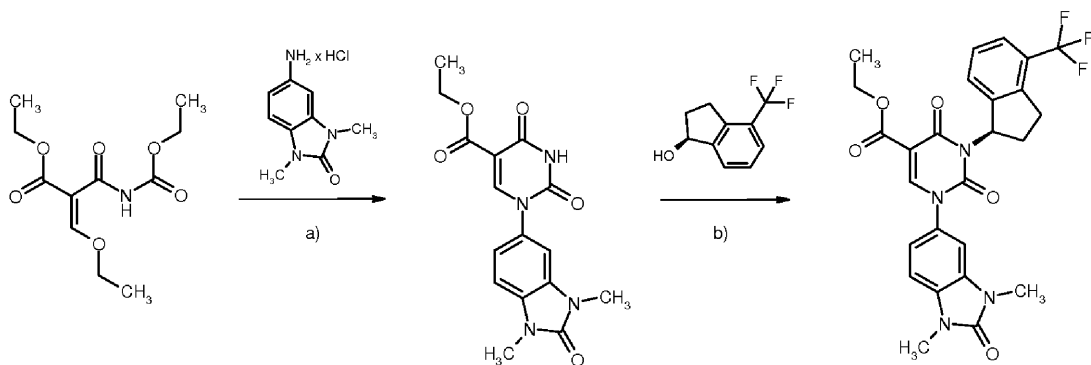
【0134】

本発明化合物の調製については、例として、以下の合成スキームによって、例証することができる。

【0135】

スキーム1：

【化 4 8】



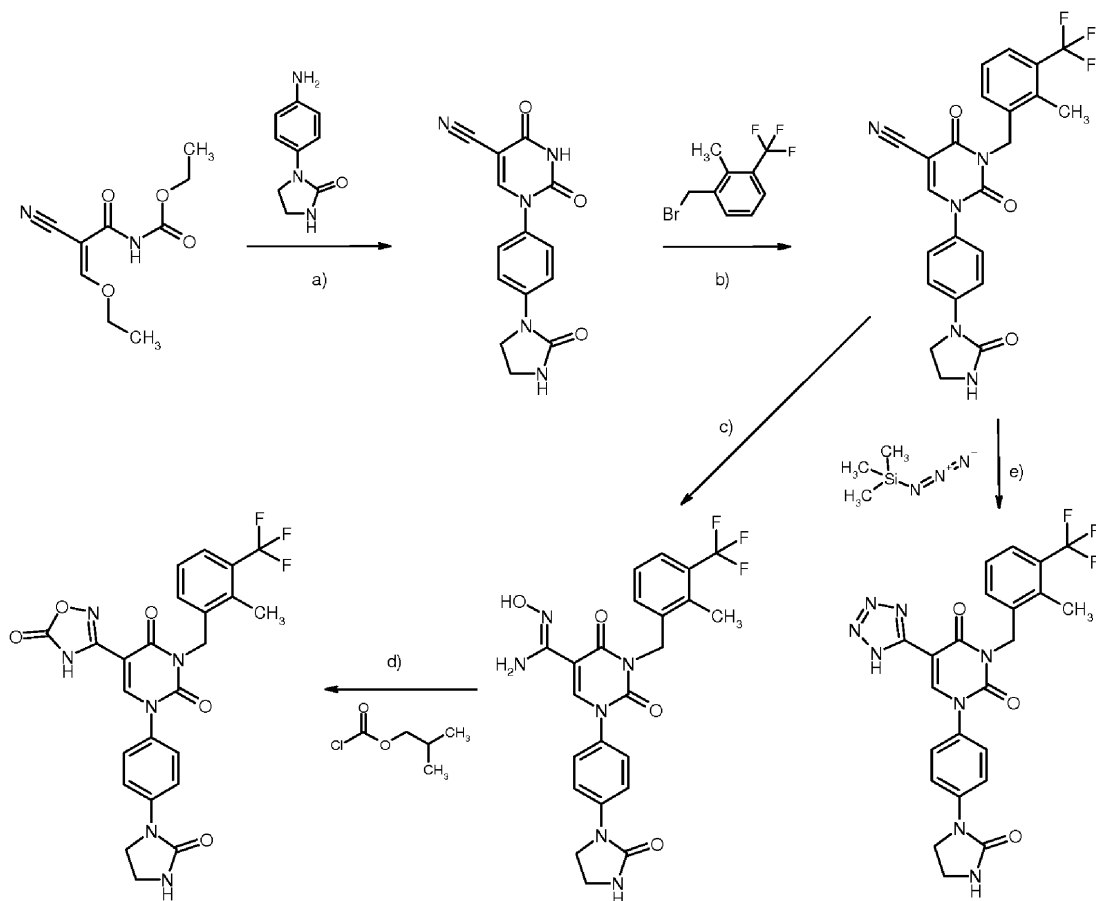
【 0 1 3 6 】

[ a ) : 1 . トリエチルアミン、エタノール、80 ; 2 . カリウム *tert* - ブトキシド、0 - 80 ; b ) : トリフェニルホスフィン、D I A D、T H F / D M F ( 1 : 1 )、0 - 室温 ; c ) : 酢酸 / 塩酸 ( 2 : 1 )、120 ; d ) D C C、D M A P、ジクロロメタン、室温 ]。

【 0 1 3 7 】

スキーム 2 :

## 【化 4 9】



10

20

30

40

50

## 【0138】

[ a ) : アセトニトリル、180℃、マイクロ波オーブン ; b ) :  $K_2CO_3$ 、KI、アセトニトリル、環流 ; c ) : ヒドロキシルアミン塩酸塩、トリエチルアミン、DMSO、75℃ ; d ) 1 . ピリジン、DMF、室温 ; 2 . アセトニトリル、180℃、マイクロ波オーブン ; e )  $nBu_2Sn=O$ 、トルエン、環流 ]。

## 【0139】

式 ( I I )、式 ( I I I )、式 ( V )、式 ( V I I I )、式 ( I X ) 及び式 ( X I ) で表される化合物は、市販されているか若しくは文献から知られており、又は、文献から知られている調製方法と同様にして調製することができる。

## 【0140】

本発明のさらなる化合物は、場合により、上記調製方法によって得られた式 ( I ) で表される化合物から出発して、個々の置換基の官能基を変換することによって調製することも可能である。これらの変換は、本明細書の実験セクションに記載されているように、当業者には既知の慣習的な方法によって行うが、そのような変換としては、例えば、求核置換及び求電子置換、酸化、還元、水素化、遷移金属が触媒するカップリング反応、脱離、アルキル化、アミノ化、エステル化、エステル加水分解、エーテル化、エーテル切断、カルボンアミドの形成、並びに、一時的な保護基の導入及び除去などの反応などがある。

## 【0141】

本発明の化合物は、貴重な薬理特性を有するものであり、ヒト及び動物における疾患の治療及び / 又は予防に用いることができる。

## 【0142】

本発明の化合物はキマーゼ阻害薬であることから、心血管障害、炎症障害、アレルギー障害及び / 又は線維障害の治療及び / 又は予防に好適である。

## 【0143】

本発明に関連して、心血管系の障害すなわち心血管障害は、例えば、次の障害：急性及



び慢性心不全、動脈性高血圧、冠動脈性心疾患、安定及び不安定狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、ショック、アテローム性動脈硬化、心臓肥大、心臓線維症、心房性及び心室性不整脈、一過性及び虚血性発作、卒中、子癇前症、炎症性心血管障害、末梢血管及び心血管障害、末梢灌流障害、動脈性肺高血圧、冠動脈及び末梢血管の痙攣、血栓症、血栓塞栓性疾患、浮腫発生、例えば肺浮腫、脳浮腫、腎臓浮腫又は心不全関連浮腫、及び血栓溶解後治療、経皮経管的血管形成術（P T A）、経腔的冠動脈再建術（P T C A）、心臓移植及びバイパス手術などの再狭窄、及び微小血管及び大血管損傷（血管炎）、再灌流損傷、動脈及び静脈血栓症、ミクロアルブミン尿症、心筋機能不全、内皮機能不全、高レベルのフィブリノーゲン及び低密度L D L、高濃度の活性剤/阻害薬1（P A I - 1）を意味するものと理解される。

10

**【0144】**

本発明に関連して、「心不全」という用語には、より特異的若しくは関連する種類の疾患、例えば急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全体（g l o b a l）不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心臓欠陥、心臓弁欠陥、心臓弁欠陥関連の心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄症、肺動脈弁閉鎖不全症、組み合わせ心臓弁欠陥、心筋炎（心筋炎）、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウィルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール中毒性心筋症、心臓貯蔵障害、並びに拡張期及び収縮期心不全などもある。

**【0145】**

本発明の化合物はさらに、多発性嚢胞腎（P C K D）及び異常A D H分泌の症候群（S I A D H）の予防及び/又は治療に好適である。

20

**【0146】**

さらに、本発明の化合物は、腎臓障害、特別には急性及び慢性腎機能不全、並びに急性及び慢性腎不全の治療及び/又は予防に好適である。

**【0147】**

本発明に関連して、急性腎機能不全という用語は、透析の必要がある及び透析の必要がない腎疾患、腎不全及び/又は腎臓機能不全の急性発現、さらには基礎腎臓障害又は関連する腎臓障害、例えば腎血流量の低下、透析中低血圧、体積不足（例えば、脱水、失血）、ショック、急性糸球体腎炎、溶血性尿毒症症候群（H U S）、血管破裂（動脈若しくは静脈血栓症若しくは塞栓症）、コレステロール塞栓症、プラズマ細胞腫の場合の急性ペンス・ジョーンズ腎臓、急性小胞上（s u p r a v e s i c u l a r）若しくは小胞下（s u b v e s i c u l a r）流出閉塞、腎臓移植拒絶反応などの免疫性腎臓障害、免疫複合体誘発腎臓障害、尿細管拡張、高リン酸塩血症及び/又は透析の必要性を特徴とする急性腎臓障害、例えば腎臓の部分切除術、強制利尿による脱水、悪性高血圧による管理不良血圧上昇、尿路閉塞及び感染及びアミロイドーシスの場合、及び糸球体因子（g l o m e r u l a r f a c t o r s）を有する全身性障害、例えばリウマチ-免疫系障害、例えば紅斑性狼瘡、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、鎮痛薬性腎症及び尿細管性アシドーシス、そしてX線造影剤誘発及び薬物誘発急性間質性腎臓障害も包含する。

30

**【0148】**

本発明に関連して、慢性腎機能不全という用語は、透析の必要がある又は透析の必要がない腎臓疾患、腎不全及び/又は腎機能不全の慢性徴候、さらには基礎若しくは関連する腎臓障害、例えば腎血流量の低下、透析中低血圧、閉塞性尿路疾患、糸球体症、糸球体性及び尿細管性タンパク尿、腎性浮腫、血尿、原発性、続発性及び慢性糸球体腎炎、膜性及び膜性増殖性糸球体腎炎、アルポート症候群、糸球体硬化症、尿細管間質障害、原発性及び先天性腎臓疾患などの腎症性障害、腎臓炎症、免疫性腎臓障害、例えば腎臓移植拒絶反応、免疫複合体誘発腎臓障害、糖尿病性及び非糖尿病性ネフロパシー、腎盂腎炎、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化症及びネフローゼ症候群（診断的に、例えばクレアチニン及び/又は水排泄の異常減少、尿素、窒素、カリウム及び/又はクレアチニンの血中濃度異常上昇、例えばグルタミル合成酵素などの腎臓酵素の活性変化、尿オスモル濃度若しくは尿体積の変化、微量アルブミン尿上昇、顕性アルブミン尿、糸球体及び細動脈病変、尿細管

40

50

拡張、高リン酸塩血症及び／又は透析の必要性を特徴とし得る。）、及び腎細胞癌、腎臓の部分切除後、強制利尿による脱水、悪性高血圧による管理不良血圧上昇、尿路閉塞及び感染及びアミロイドーシスの場合、及び糸球体因子（glomerular factors）を有する全身性障害、例えばリウマチ - 免疫系障害、例えば紅斑性狼瘡、さらには腎動脈狭窄、腎動脈血栓症、腎静脈血栓症、鎮痛薬性腎症及び尿細管性アシドーシスを包含する。さらに、X線造影剤誘発及び薬物誘発慢性間質性腎臓障害、メタボリック・シンδροーム及び異脂肪血症がある。本発明はさらに、腎機能不全の続発症、例えば肺浮腫、心不全、尿毒症、貧血、電解質平衡異常（例えば高カリウム血症、低ナトリウム血症）及び骨及び炭水化物代謝の異常の治療及び／又は予防のための本発明の化合物の使用を包含する。

10

#### 【0149】

さらに、本発明の化合物は、肺動脈性高血圧（PAH）及び他の形態の肺高血圧（PH）、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、急性肺損傷（ALI）、 $\alpha$ -1-抗トリプシン欠乏症（AATD）、肺線維症、肺気腫（例えば喫煙によって引き起こされる肺気腫）、嚢胞性線維症（CF）、急性冠症候群（ACS）、心筋炎（心筋炎）及び他の自己免疫性心臓障害（心外膜炎、心内膜炎、弁膜炎（valvulitis）、大動脈炎、心筋症）、心原性ショック、動脈瘤、敗血症（SIRS）、多臓器不全（MODS、MOF）、腎臓の炎症障害、慢性腸障害（IBD、クローン病、UC）、膵炎、腹膜炎、リウマチ様障害、炎症性皮膚障害及び炎症性眼球障害の治療及び／又は予防にも好適である。

20

#### 【0150】

本発明の化合物はさらに、間欠的又は持続的の特徴を有する多様な重度の喘息障害（難治性（refractive）喘息、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、薬物誘発性若しくは粉塵誘発性喘息）、各種形態の気管支炎（慢性気管支炎、感染性気管支炎、好酸球性気管支炎）、閉塞性細気管支炎、気管支拡張症、肺炎、特発性間質性肺炎、農夫肺及び関連障害、咳及び風邪（慢性炎症性咳、医原性咳）、鼻粘膜の炎症（薬物関連鼻炎、血管運動神経性鼻炎及び季節性アレルギー性鼻炎、例えば花粉症など）及びポリープの治療及び／又は予防に用いることができる。

#### 【0151】

さらに本発明の化合物は、内臓、例えば肺、心臓、腎臓、骨髄、特に肝臓の線維障害、さらには皮膚線維症及び線維性眼球障害の治療及び／又は予防に好適である。本発明に関連して、「線維障害」という用語は、特に次の用語：肝線維症、肝硬変、肺線維症、心内膜心筋線維症、心筋症、腎症、糸球体腎炎、間質性腎線維症、糖尿病によって生じる線維性損傷、骨髄線維症及び類似の線維性障害、強皮症、限局性強皮症、ケロイド、肥大性瘢痕（外科手術後のものも）、母斑、糖尿病性網膜症及び増殖性硝子体網膜症を包含するものである。

30

#### 【0152】

さらに本発明の化合物は、例えば緑内障手術が原因の術後瘢痕の抑制に好適である。

#### 【0153】

さらに本発明の化合物は同様に、加齢及び角皮の場合に美容的に用いることができる。

40

#### 【0154】

さらに本発明の化合物は、異脂肪血症（高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、食後血漿トリグリセリド濃度上昇、低リポタンパク質血症、複合型脂質異常症）、腎障害及び神経障害）、癌（皮膚癌、脳腫瘍、乳癌、骨髄腫瘍、白血病、脂肪肉腫、消化管、肝臓、膵臓、肺、腎臓、尿路、前立腺及び生殖管の癌、さらにはリンパ球増殖系における悪性腫瘍、例えばホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫）、消化管及び腹部の障害（舌炎、歯肉炎、歯周病、食道炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、結腸炎、直腸炎、肛門掻痒、下痢、セリアック病、肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、膵炎及び胆嚢炎）、皮膚障害（アレルギー性皮膚障害、乾癬、アケネ、湿疹、神経皮膚炎、各種形態の皮膚炎、さらには角膜炎、水疱症、血管炎、蜂窩織炎、皮下脂肪組織炎、紅斑性狼瘡

50

、紅斑、リンパ腫、皮膚癌、スイート症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、瘢痕、疣、しもやけ）、骨格の骨及び関節の障害、さらには骨格筋の障害（各種形態の関節炎、各種形態の関節症、強皮症及び炎症成分若しくは免疫成分を有するさらなる障害、腫瘍随伴症候群、例えば臓器移植後の拒絶反応の場合のもの、及び創傷治癒及び血管新生、特別には慢性創傷の場合のものの治療及び／又は予防に用いることもできる。

【 0 1 5 5 】

本発明の式（ I ）の化合物はさらに、眼科障害、例えば緑内障、正常眼圧緑内障、高眼圧及びこれらの組み合わせ、加齢性黄斑変性症（ A M D ）、乾性すなわち非滲出性 A M D 、湿性すなわち滲出性又は血管新生 A M D 、脈絡膜血管新生（ C N V ）、網膜剥離、糖尿病性網膜症、網膜色素上皮（ R P E ）に対する萎縮性病変、網膜色素上皮（ R P E ）に対する肥大性病変、糖尿病性黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、脈絡膜網膜静脈閉塞、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞による黄斑浮腫、眼球前部での血管新生、例えば角膜血管新生、例えば角膜炎、角膜移植若しくは角膜移植後のもの、低酸素による角膜血管新生（コンタクトレンズの長期装用）、翼状片結膜、網膜下浮腫及び網膜内浮腫の治療及び／又は予防に好適である。

10

【 0 1 5 6 】

さらに、本発明の式（ I ）の化合物は、外傷性前房出血、眼窩周囲浮腫、術後粘弾性保持、眼内炎、コルチコステロイドの使用、瞳孔ブロック又は特発性の原因によって生じる眼圧上昇及び高眼圧、並びに柵状組織切除後及び術前状態による眼圧上昇の治療及び／又は予防に用いられる。

20

【 0 1 5 7 】

本発明はさらに、障害、特別には上記の障害の治療及び／又は予防のための本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 1 5 8 】

本発明はさらに、障害、特別には上記の障害の治療及び／又は予防のための医薬製造における本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 1 5 9 】

本発明はさらに、心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性障害及び皮膚線維症の治療及び／又は予防方法で使用するための本発明の化合物を提供する。

30

【 0 1 6 0 】

本発明の化合物は、単独で、又は必要に応じて他の有効成分と組み合わせて用いることができる。従って本発明はさらに、特別には上記障害の治療及び／又は予防のための、少なくとも一つの本発明の化合物及び 1 以上のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。好適な活性化合物組み合わせの好ましい例には、下記のものなどがある。

【 0 1 6 1 】

例として及び好ましくは、キナーゼ阻害薬の群からの、特別にはチロシンキナーゼ及び／又はセリン／トレオニンキナーゼ阻害薬の群からのシグナル伝達カスケードを阻害する化合物；

細胞外基質の分解及び変化を阻害する化合物、例として及び好ましくは、マトリクスメタロプロテアーゼ（ M M P ）の阻害薬、特別にはストロメライシン、コラゲナーゼ類、ゼラチナーゼ類及びアグリカナーゼ類（この文脈では特に、 M M P - 1 、 M M P - 3 、 M M P - 8 、 M M P - 9 、 M M P - 1 0 、 M M P - 1 1 及び M M P - 1 3 の阻害薬）及びメタロエラスターゼ（ M M P - 1 2 ）の阻害薬；

40

セロトニンのその受容体への結合を遮断する化合物、例として及び好ましくは 5 - H T <sub>2b</sub> 受容体の拮抗薬；

有機硝酸塩及び N O 供与体、例えばニトロプルシド・ナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミン又は S I N - 1 、及び吸入 N O ；

N O 非依存性であるがヘム依存性の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤、例えば特別に

50

は W O 0 0 / 0 6 5 6 8、W O 0 0 / 0 6 5 6 9、W O 0 2 / 4 2 3 0 1 及び W O 0 3 / 0 9 5 4 5 1 に記載の化合物；

N O 及びヘム依存性の可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、例えば特別には W O 0 1 / 1 9 3 5 5、W O 0 1 / 1 9 7 7 6、W O 0 1 / 1 9 7 7 8、W O 0 1 / 1 9 7 8 0、W O 0 2 / 0 7 0 4 6 2 及び W O 0 2 / 0 7 0 5 1 0 に記載の化合物；

プロスタサイクリン類縁体、例として及び好ましくはイロプロスト、ベラプロスト、トレプロスチニル又はエボプロステロール；

可溶性エポキシド加水分解酵素 ( s E H ) を阻害する化合物、例えば N , N - ジシクロヘキシル尿素、1 2 - ( 3 - アダマンタン - 1 - イル - ウレイド ) ドデカン酸又は 1 - アダマンタン - 1 - イル - 3 - { 5 - [ 2 - ( 2 - エトキシエトキシ ) エトキシ ] ペンチル } 尿素；

心臓のエネルギー代謝に影響を与える化合物、例として及び好ましくはエトモキシル、ジクロロ酢酸塩、ラノラジン又はトリメタジジン；

環状グアノシンーリン酸 ( c G M P ) 及び / 又は環状アデノシンーリン酸 ( c A M P ) の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ ( P D E ) 1、2、3、4 及び / 又は 5 の阻害薬、特別には P D E 5 阻害薬、例えばシルデナフィル、バルデナフィル及びタダラフィル；

抗血栓剤、例として及び好ましくは血小板凝集阻害薬、抗凝血剤又は線維素溶解促進性物質の群からのもの；

降圧有効成分、例えば及び好ましくはカルシウム拮抗薬、アンギオテンシン A I I 拮抗薬、A C E 阻害薬、バソペプチダーゼ阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、  
- 受容体遮断薬、  
- 受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、及び r h o キナーゼ阻害薬及び利尿薬の群からのもの；

バソプレシン受容体拮抗薬、例えば及び好ましくはコニバプタン、トルバプタン、リキシバプタン ( l i x i v a p t a n )、モザバプタン、サタバプタン、S R - 1 2 1 4 6 3、R W J 6 7 6 0 7 0 又は B A Y 8 6 - 8 0 5 0；

気管支拡張剤、例として及び好ましくは  
- アドレナリン受容体作動薬の群からのもの、例えば特別にはアルブテロール、イソプロテレノール、メタプロテレノール、テルブタリン、フォルモテロール又はサルメテロール、又は抗コリン作用薬の群からのもの、例えば特別には臭化イプラトロピウム；

抗炎症剤、例として及び好ましくは糖質コルチコイドの群からのもの、例えば特別にはプレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、ブデソニド又はフルチカゾン；及び / 又は

脂質代謝を変える活性化合物、例として及び好ましくは甲状腺受容体作動薬、コレステロール合成阻害薬の群からのもの、例として及び好ましくは、H M G - C o A レダクターゼ阻害薬又はスクアレン合成阻害薬、A C A T 阻害薬、C E T P 阻害薬、M T P 阻害薬、P P A R - 、P P A R - 及び / 又は P P A R - 作動薬、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、高分子胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害薬及びリポタンパク質 ( a ) 拮抗薬。

#### 【 0 1 6 2 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、キナーゼ阻害薬、例として及び好ましくはボルテゾミブ、カネルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ロナファルニブ、ペガブタニブ、ペリチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、タンデュチニブ、チビファルニブ、バタラニブ、ファスジル、ロニダミン、レフルノミド、B M S - 3 3 5 4 8 2 5 又は Y - 2 7 6 3 2 と併用される。

#### 【 0 1 6 3 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、セロトニン受容体拮抗薬、例として及び好ましくは P R X - 0 8 0 6 6 と併用される。

## 【0164】

抗血栓剤は好ましくは、血小板凝集阻害薬、抗凝血剤又は線維素溶解促進性物質の群からの化合物を意味するものと理解される。

## 【0165】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、血小板凝集阻害薬、例として及び好ましくはアスピリン、クロピドグレル、チクロピジン又はジピリダモールと併用して投与される。

## 【0166】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、トロンビン阻害薬、例として及び好ましくはキシメラガトラン、メラガトラン、ビバリルジン又はクレキサント併用して投与される。

10

## 【0167】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、GPIIb/IIIa拮抗薬、例として及び好ましくはチロフィバン又はアブキシマブと併用して投与される。

## 【0168】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、因子Xa阻害薬、例として及び好ましくはリバロキサバン、DU-176b、フィデキサバン (fidexaban)、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、mLN-1021、DX9065a、DPC906、JTV803、SSR-126512又はSSR-128428と併用して投与される。

20

## 【0169】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ヘパリン又は低分子量 (LMW) ヘパリン誘導体と併用して投与される。

## 【0170】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ビタミンK拮抗薬、例として及び好ましくはクマリンと併用して投与される。

## 【0171】

降圧薬は好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンAII拮抗薬、ACE阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、 $\alpha$ -受容体遮断薬、 $\beta$ -受容体遮断薬、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬、rhoキナーゼ阻害薬、及び利尿剤の群からの化合物を意味するものと理解される。

30

## 【0172】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、カルシウム拮抗薬、例として及び好ましくはニフェジピン、アムロジピン、ベラパミル又はジルチアゼムと併用して投与される。

## 【0173】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、 $\alpha_1$ -受容体遮断薬、例として及び好ましくはブラゾシンと併用して投与される。

## 【0174】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、 $\alpha_1$ -受容体遮断薬、例として及び好ましくはプロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルプレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メチプラノロール、ナドロール、メピンドロール、カラザロール (carazalol)、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ビスプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロール又はブシンドロールと併用して投与される。

40

## 【0175】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、アンギオテンシンAII拮抗薬、例として及び好ましくはロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタ

50

ン又はエンブルサルタン ( embursatan ) と併用して投与される。

【 0 1 7 6 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ACE 阻害薬、例として及び好ましくはエナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、キノプリル ( quinopril )、ペリンドプリル又はトランドプリル ( tandopril ) と併用して投与される。

【 0 1 7 7 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、エンドテリン拮抗薬、例として及び好ましくはボセンタン、ダルセンタン、アンプリセンタン又はシタクセンタンと併用して投与される。

10

【 0 1 7 8 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、レニン阻害薬、例として及び好ましくはアリスキレン、SPP - 600 又は SPP - 800 と併用して投与される。

【 0 1 7 9 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬、例として及び好ましくはスピロノラクトン又はエプレレノンと併用して投与される。

【 0 1 8 0 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、rho キナーゼ阻害薬、例として及び好ましくはファスジル、Y - 27632、SLx - 2119、BF - 66851、BF - 66852、BF - 66853、KI - 23095、SB - 772077、GSK - 269962A 又は BA - 1049 と併用して投与される。

20

【 0 1 8 1 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明による化合物は、利尿薬、例として及び好ましくはフロセミドと併用して投与される。

【 0 1 8 2 】

脂質代謝を変える薬剤は好ましくは、CETP 阻害薬、甲状腺受容体作動薬、コレステロール合成阻害薬、例えば HMG - CoA レダクターゼ阻害薬又はスクアレン合成阻害薬、ACAT 阻害薬、MTP 阻害薬、PPAR - 、PPAR - 及び / 又は PPAR - 作動薬、コレステロール吸収阻害薬、高分子胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬及びリポタンパク質 ( a ) 拮抗薬の群からの化合物を意味するものと理解される。

30

【 0 1 8 3 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、CETP 阻害薬、例として及び好ましくはトルセトラピブ ( CP - 529414 )、JJT - 705 又は CETP ワクチン ( Avant ) と併用して投与される。

【 0 1 8 4 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、甲状腺受容体作動薬、例えば及び好ましくは D - チロキシン、3, 5, 3 - トリヨードサイロニン ( T3 )、CGS 23425 又はアキシチロム ( CGS 26214 ) と併用して投与される。

【 0 1 8 5 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、スタチン類、例として及び好ましくはロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン又はピタバスタチンからの HMG - CoA レダクターゼ阻害薬と併用して投与される。

40

【 0 1 8 6 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、スクアレン合成阻害薬、例として及び好ましくは BMS - 188494 又は TAK - 475 と併用して投与される。

【 0 1 8 7 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ACAT 阻害薬、例として及び好ましくはアバシミベ ( avasimibe )、メリナミド、バクチミベ、エフルシミ

50

ベ又はSMP-797と併用して投与される。

【0188】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、MTP阻害薬、例として及び好ましくはインプリタピド、BMS-201038、R-103757又はJTT-130と併用して投与される。

【0189】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、PPAR- 作動薬、例として及び好ましくはピオグリタゾン又はロシグリタゾンと併用して投与される。

【0190】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、PPAR- 作動薬、例として及び好ましくはGW501516又はBAY68-5042と併用して投与される。

【0191】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、コレステロール吸収阻害薬、例として及び好ましくはエゼチミベ、チクェシド又はパマクエシドと併用して投与される。

【0192】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、リパーゼ阻害薬、例として及び好ましくはオルリスタットと併用して投与される。

【0193】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、高分子胆汁酸吸着剤、例として及び好ましくはコレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム(c o l e s o l v a m)、コレスタゲル又はコレスチミドと併用して投与される。

【0194】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、胆汁酸再吸収阻害薬、例として及び好ましくはASBT(=IBAT)阻害薬、例えばAZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435又はSC-635と併用して投与される。

【0195】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、リボタンパク質(a)拮抗薬、例として及び好ましくはゲムカベンカルシウム(CI-1027)又はニコチン酸と併用して投与される。

【0196】

本発明はさらに、代表的には1以上の不活性で無毒性の医薬として好適な賦形剤とともに少なくとも一つの本発明の化合物を含む医薬、並びに上記の目的のためのその使用を提供する。

【0197】

本発明の化合物は、全身的に及び/又は局所的に作用し得る。これに関しては、それら化合物は、好適な方法で、例えば経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、口腔、直腸、皮膚、経皮、結膜、耳経路により、又はインプラント若しくはステントとして投与することができる。

【0198】

本発明の化合物は、これらの投与経路に好適な投与形態で投与することができる。

【0199】

経口投与に好適な投与形態は、先行技術に従って作用し、急速に及び/又は変更された方法で本発明の化合物を放出するもの、及び結晶型及び/又は非晶質化型及び/又は溶解型で本発明の化合物を含むものであり、例えば錠剤(素錠若しくはコート錠、例えば本発明の化合物の放出を制御する胃液抵抗性若しくは遅延溶解若しくは不溶性コーティング)、口腔内で急速に崩壊する錠剤又はフィルム/オブラート、フィルム/凍結乾燥物又はカプセル(例えば、硬又は軟ゼラチンカプセル)、糖衣錠、粒剤、ペレット、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾル又は液剤である。

10

20

30

40

50

## 【0200】

非経口投与は、吸収段階を回避することができるか（例えば、静脈経路、動脈経路、心臓内経路、髄腔内経路又は腰椎内経路）、吸収を含む（例えば、吸入経路、筋注経路、皮下経路、皮内経路、経皮経路又は腹腔内経路）ことができる。非経口投与の好適な投与形態には、液剤、懸濁液、乳濁液、凍結乾燥物又は無菌粉剤の形態での注射及び注入製剤などがある。

## 【0201】

他の投与経路について、好適な例は、吸入薬剤（粉末吸入剤、ネブライザー、エアロゾル）、点鼻剤、液剤若しくは噴霧剤；舌、舌下若しくは口腔投与用錠剤、フィルム／オブラート若しくはカプセル、坐剤、耳若しくは目製剤、膣カプセル、水系懸濁液（ローション、シェイク混合物）、脂溶性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療系（例えば、貼付剤）、乳液、ペースト、泡剤、汗取りパウダー、インプラント若しくはステントである。

10

## 【0202】

経口及び非経口投与が好ましく、特別には経口、静脈及び吸入投与である。

## 【0203】

本発明の化合物は、上記投与形態に変換することができる。これは、自体公知の方法で、不活性で無毒の医薬として好適な賦形剤と混合することによって行うことができる。これらの賦形剤には、担体（例えば、微結晶セルロース、乳糖、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール類）、乳化剤及び分散剤若しくは湿展剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、オレイン酸ポリオキシソルビタン）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成及び天然ポリマー（例えばアルブミン）、安定剤（例えば、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸）、色素（例えば無機顔料、例えば酸化鉄）、及び香味剤及び／又は矯臭剤などがある。

20

## 【0204】

概して、非経口投与の場合、約0.001から1mg/kg、好ましくは約0.01から0.5mg/体重kgの量を投与して有効な結果を得ることが有利であることが認められている。経口投与の場合、用量は約0.01から100mg/体重kg、好ましくは約0.01から20mg/体重kg、最も好ましくは0.1から10mg/体重kgである。

## 【0205】

それにもかかわらず、場合により、特に、体重、投与経路、有効成分に対する個体の応答性、製剤の種類、及び、投与を行う時刻又は間隔に応じて、示されている量から逸脱することも必要であり得る。かくして、場合により、前述の最少量よりも少ない量で充分であることもあり得るが、他方、他の場合においては、前述の上限を超える必要がある。より多い量を投与する場合、その量を、一日かけて数回の個々の用量に分割することが望ましいこともあり得る。

30

## 【0206】

以下の実施例によって、本発明について例証する。本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

## 【0207】

別途示されていない限り、下記の試験及び実施例におけるパーセントは、重量パーセントであり、部は重量部である。液体／液体溶液における溶媒比、希釈比及び濃度データは、別途示されていない限り、いずれの場合にも、体積基準である。

40

## 【0208】

## [ 実施例 ]

A. 実施例



【表 1】

Ac	アセチル	
aq.	水性、水溶液	
br.d	広幅二重線 (NMR)	
br.m	広幅多重線 (NMR)	
br.s	広幅一重線 (NMR)	
br.t	広幅三重線 (NMR)	
Ex.	実施例	10
c	濃度	
cat.	触媒の	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
DCI	直接化学イオン化 (MS)	
DCC	ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA	<i>N,N</i> -ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4- <i>N,N</i> -ジメチルアミノピリジン	20
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
d. Th.	理論値 (収率)	
EDC	<i>N'</i> -(3-ジメチルアミノプロピル)- <i>N</i> -エチルカルボジイミド塩酸塩	
ee	エナンチオマー過剰率	
eq.	当量 (s)	
ESI	エレクトロスプレーイオン化 (MS)	
Et	エチル	30
GC-MS	ガスクロマトグラフィー連結質量分析	
h	時間 (s)	
HATU	0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)- <i>N,N,N',N'</i> -テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
HOBt	1-ヒドロキシ-1 <i>H</i> -ベンゾトリアゾール水和物	
HPLC	高圧高性能液体クロマトグラフィー	
conc.	濃	
LC-MS	液体クロマトグラフィー連結質量分析	40
Me	メチル	
min	分 (s)	
MS	質量分析	

MTBE	メチル- <i>tert.</i> -ブチルエーテル	
NMR	核磁気共鳴分析法	
Pd/C	活性炭担持パラジウム	
Ph	フェニル	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ヒドロキシ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート	
quant.	定量的 (収量)	
quin	五重線 (NMR)	
rac	ラセミ化合物の、ラセミ化合物	10
RT	室温	
R <sub>t</sub>	保持時間 (HPLC)	
tBu	<i>tert.</i> -ブチル	
TBTU	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)ヒドロキシメチルアミノメチリウムフルオロホスフェート	
tert.	第三級	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	無水トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	20
TPPO	トリフェニルホスフィンオキシド	
UV	紫外分光法	
v/v	体積対体積比 (溶液)	

## 【0209】

HPLC法、GC-MS法及びLC-MS法：

方法1 (LC-MS)： 機器：Waters ACQUITY SQD UPLC system； カラム：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  50  $\times$  1 mm； 移動相A：1 Lの水+0.25 mLの99%強度ギ酸、移動相B：1 Lのアセトニトリル+0.25 mLの99%強度ギ酸； 勾配：0.0分 90% A 1.2分 5% A 2.0分 5% A； オープン：50； 流量：0.40 mL/分； UV検出：210-400 nm。 30

## 【0210】

方法2 (LC-MS)： 機器：Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity； カラム：Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50  $\times$  1 mm； 移動相A：1 Lの水+0.5 mLの50%強度ギ酸、移動相B：1 Lのアセトニトリル+0.5 mLの50%強度ギ酸； 勾配：0.0分 90% A 0.1分 90% A 1.5分 10% A 2.2分 10% A； オープン：50； 流量：0.33 mL/分； UV検出：210 nm。 40

## 【0211】

方法3 (LC-MS)： 機器：Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acquity； カラム：Thermo Hypersil GOLD 1.9  $\mu$  50  $\times$  1 mm； 移動相A：1 Lの水+0.5 mLの50%強度ギ酸、移動相B：1 Lのアセトニトリル+0.5 mLの50%強度ギ酸； 勾配：0.0分 97% A 0.5分 97% A 3.2分 5% A 4.0分 5% A； オープン：50； 流量：0.3 mL/分； UV検出：210 nm。 50

## 【0212】

方法4 (LC-MS)： MS機器の型：Waters (Micromass) Qua

t t r o M i c r o : H P L C 機 器 の 型 : A g i l e n t 1 1 0 0 シ リ ー ズ ; カ  
ラ ム : T h e r m o H y p e r s i l G O L D 3  $\mu$  2 0  $\times$  4 m m ; 移 動 相 A :  
1 L の 水 + 0 . 5 m L の 5 0 % 強 度 ギ 酸 、 移 動 相 B : 1 L の ア セ ト ニ ト リ ル + 0 . 5 m L  
の 5 0 % 強 度 ギ 酸 ; 勾 配 : 0 . 0 分 1 0 0 % A 3 . 0 分 1 0 % A 4 .  
0 分 1 0 % A ; オ ー プ ン : 5 0 ; 流 量 : 2 m L / 分 ; U V 検 出 : 2 1 0 n m .

### 【 0 2 1 3 】

方 法 5 ( 分 取 H P L C ) : カ ラ ム : R e p r o s i l C 1 8 、 1 0  $\mu$  m 、 2 5 0 m  
m  $\times$  3 0 m m . 移 動 相 A : ギ 酸 ( 水 中 0 . 1 % ) 、 移 動 相 B : ア セ ト ニ ト リ ル ; 流 量 :  
5 0 m L / 分 ; 勾 配 : 0 - 6 分 : 9 0 % A / 1 0 % B ; 6 分 - 2 7 分 : 9 5 % B ま で の  
勾 配 ; 2 7 分 - 3 8 分 9 5 % B ; 3 8 分 - 3 9 分 1 0 % B ま で の 勾 配 ; 3 9 分 - 4 3  
分 ( 終 了 ) : 6 0 % A / 4 0 % B . 勾 配 に お け る 僅 か な 変 更 は 可 能 で あ る .

10

### 【 0 2 1 4 】

方 法 6 ( 分 取 H P L C ) : 方 法 4 と 同 様 、 但 し 、 「 C h r o m a t o r e x C 1 8  
5  $\mu$  m 、 2 5 0  $\times$  2 0 m m カ ラ ム 」 を 使 用 .

### 【 0 2 1 5 】

方 法 7 ( 分 取 H P L C ) : カ ラ ム : R e p r o s i l C 1 8 1 0  $\mu$  m 、 2 5 0  $\times$   
3 0 、 流 量 5 0 m L / 分 、 検 出 2 1 0 n m 、 移 動 相 ア セ ト ニ ト リ ル ( A ) 、 水 ( B )  
; 勾 配 : 3 分 1 0 % A 、 2 7 分 9 5 % A 、 3 4 分 9 5 % A 、 3 4 - 3 8 分 1  
0 % A .

20

### 【 0 2 1 6 】

方 法 8 ( 分 取 H P L C ) : カ ラ ム : R e p r o s i l C 1 8 、 1 0  $\mu$  m 、 2 5 0 m  
m  $\times$  3 0 m m . 移 動 相 A : ギ 酸 ( 水 中 0 . 1 % ) 、 移 動 相 B : メ タ ノ ー ル ; 流 量 : 5 0  
m L / 分 ; プ ロ グ ラ ム : 0 - 4 . 2 5 分 : 6 0 % A / 4 0 % B ; 4 . 2 5 - 4 . 5 0 分  
: 6 0 % B ま で の 勾 配 ; 4 . 5 0 分 - 1 7 分 1 0 0 % B ま で の 勾 配 ; 1 7 分 - 1 9 . 5  
0 分 1 0 0 % B ; 1 9 . 5 0 分 - 1 9 . 7 5 分 4 0 % B ま で の 勾 配 ; 1 9 . 7 5 分 -  
2 2 分 ( 終 了 ) : 6 0 % A / 4 0 % B . 勾 配 に お け る 僅 か な 変 更 は 可 能 で あ る .

### 【 0 2 1 7 】

方 法 9 ( 分 取 H P L C ) : カ ラ ム : R e p r o s i l C 1 8 、 1 0  $\mu$  m 、 2 5 0 m  
m  $\times$  3 0 m m . 移 動 相 A : 水 、 移 動 相 B : メ タ ノ ー ル ; 流 量 : 5 0 m L / 分 ; プ ロ グ  
ラ ム : 0 - 4 . 2 5 分 : 5 0 % A / 5 0 % B ; 4 . 2 5 - 4 . 5 0 分 : 7 0 % B ま で の 勾  
配 ; 4 . 5 0 分 - 1 1 . 5 分 9 0 % B ま で の 勾 配 ; 1 2 . 0 0 分 - 1 4 . 5 0 分 1 0  
0 % B ; 1 4 . 5 0 分 - 1 8 . 0 0 分 5 0 % B ま で の 勾 配 ( 終 了 ) : 勾 配 に お け る 僅 か  
な 変 更 は 可 能 で あ る .

30

### 【 0 2 1 8 】

方 法 1 0 ( 分 取 H P L C ) : カ ラ ム : R e p r o s i l C 1 8 、 1 0  $\mu$  m 、 2 5 0 m  
m  $\times$  3 0 m m . 移 動 相 A : 水 、 移 動 相 B : メ タ ノ ー ル ; 流 量 : 5 0 m L / 分 ; プ ロ グ  
ラ ム : 0 - 4 . 2 5 分 : 7 0 % A / 3 0 % B ; 4 . 2 5 - 4 . 5 0 分 : 5 0 % B ま で の 勾  
配 ; 4 . 5 0 分 - 1 1 . 5 分 7 0 % B ま で の 勾 配 ; 1 2 . 0 0 分 - 1 4 . 5 0 分 1 0  
0 % B ; 1 4 . 5 0 分 - 1 8 . 0 0 分 3 0 % B ま で の 勾 配 ( 終 了 ) : 勾 配 に お け る 僅 か  
な 変 更 は 可 能 で あ る .

40

### 【 0 2 1 9 】

方 法 1 1 ( 分 取 H P L C ) : カ ラ ム : R e p r o s i l C 1 8 、 1 0  $\mu$  m 、 2 5 0  
m m  $\times$  3 0 m m . 移 動 相 A : 水 、 移 動 相 B : メ タ ノ ー ル ; 流 量 : 5 0 m L / 分 ; プ ロ  
グ ラ ム : 0 - 4 . 2 5 分 : 6 0 % A / 4 0 % B ; 4 . 2 5 - 4 . 5 0 分 : 6 0 % B ま で の  
勾 配 ; 4 . 5 0 分 - 1 7 分 1 0 0 % B ま で の 勾 配 ; 1 7 分 - 1 9 . 5 0 分 1 0 0 % B  
; 1 9 . 5 0 分 - 1 9 . 7 5 分 4 0 % B ま で の 勾 配 ; 1 9 . 7 5 分 - 2 2 分 ( 終 了 ) :  
6 0 % A / 4 0 % B .

### 【 0 2 2 0 】

方 法 1 2 ( M S ; D C I N H <sub>3</sub> ) : 機 器 : T h e r m o F i s h e r - S c i e  
n t i f i c D S Q ; 化 学 イ オ ン 化 ; 反 応 ガ ス N H <sub>3</sub> ; ソ ー ス 温 度 : 2 0 0

50

; イオン化エネルギー 70 eV。

【0221】

方法13: 機器: Waters ACQUITY SQD UPLC system  
; カラム: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8  $\mu$  30  
 $\times$  2 mm; 移動相 A: 1 Lの水 + 0.25 mLの99%強度ギ酸、移動相 B: 1 Lのア  
セトニトリル + 0.25 mLの99%強度ギ酸; 勾配: 0.0分 90% A 1.  
2分 5% A 2.0分 5% A; オープン: 50 ; 流量: 0.60 mL / 分  
; UV検出: 208 - 400 nm。

【0222】

方法14 (キラル分取 HPLC): カラム: Daicel Chiralpak O  
D-H 5  $\mu$ m、250 mm  $\times$  20 mm; 移動相: アセトニトリル中0.2%氷酢酸 /  
エタノール中0.2%氷酢酸 70:30 (v/v)。流量 20 mL / 分。UV検出:  
210 nm、室温。

10

【0223】

方法15 (キラル分析的 HPLC): カラム: Daicel Chiralpak  
AD-H 5  $\mu$ m、250 mm  $\times$  4.6 mm; 移動相: アセトニトリル中0.2%氷酢  
酸 / エタノール中0.2%氷酢酸 30:70 (v/v)。流量 1 mL / 分。UV検出  
: 230 nm、室温。

【0224】

方法16 (キラル分取 HPLC): カラム: Daicel Chiralpak A  
D-H 5  $\mu$ m、250 mm  $\times$  20 mm; 移動相: イソヘキサン / エタノール / トリフ  
ルオロ酢酸 / 水 49.4:49.4:0.2:1 (v/v/v/v)。流量 20 mL  
/ 分。UV検出: 220 nm、25 。

20

【0225】

方法17 (キラル分析的 HPLC): カラム: Daicel Chiralpak  
AD-H 5  $\mu$ m、250 mm  $\times$  4.6 mm; 移動相: イソヘキサン / エタノール / ト  
リフルオロ酢酸 / 水 49.4:49.4:0.2:1 (v/v/v/v)。流量 20  
mL / 分。UV検出: 220 nm、30 。

【0226】

方法18 (キラル分取 HPLC): カラム: Daicel Chiralpak A  
D-H 5  $\mu$ m、250 mm  $\times$  20 mm; 移動相: イソヘキサン / エタノール / トリフ  
ルオロ酢酸 / 水 29.6:69.2:0.2:1 (v/v/v/v)。流量 20 mL  
/ 分。UV検出: 210 nm、25 。

30

【0227】

方法19 (LC-MS): MS機器: Waters (Micromass) QM;  
HPLC機器: Agilent 1100シリーズ; カラム: Agilent ZOR  
BAX Extend-C18 3.0  $\times$  50 mm 3.5ミクロン; 移動相 A: 1 L  
の水 + 0.01 molの炭酸アンモニウム、移動相 B: 1 Lのアセトニトリル; 勾配:  
0.0分 98% A 0.2分 98% A 3.0分 5% A 4.5分 5  
% A; オープン: 40 ; 流量: 1.75 mL / 分; UV検出: 210 nm。

40

【0228】

方法20 (分取 HPLC): カラム: Chromatorex C18、10  $\mu$ m、  
250 mm  $\times$  30 mm。移動相 A: 水、移動相 B: メタノール; 流量: 75 mL / 分;  
プログラム: 0 - 4.25分: 60% A / 40% B; 4.25 - 4.50分: 60% B  
までの勾配; 4.50分 - 9.99分: 80% Bまでの勾配; 9.99 - 12.40分:  
100% Bまでの勾配; 12.40 - 17.21分: 100% B; 17.21 - 17.4  
6分: 40% Bまでの勾配; 17.46 - 18.22分 (終了): 60% A / 40% B。

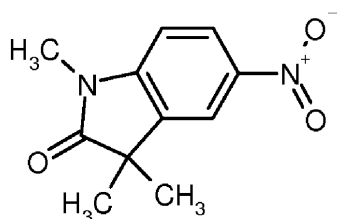
【0229】

出発物質及び中間体:

実施例 1 A

50

1, 3, 3 - トリメチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン  
 【化 5 0】



10

## 【0230】

12 mL の酢酸に、2.44 g (13.96 mmol) の 1, 3, 3 - トリメチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン [ 調製に関しては、以下のものを参照されたい: Journal of Organic Chemistry, 2000, vol. 65, 24, p. 8317 - 8325 ] を最初に装入し、次いで、室温で、0.96 mL (13.96 mmol) の硝酸 (65%) を滴下して加え、その反応混合物を室温で2週間撹拌した。その反応混合物を氷 - 水に添加し、形成された固体を吸引濾過し、水で洗浄し、減圧下、50℃で乾燥させた。これによって、2.32 g (理論値の72%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0231】

LC - MS (方法1):  $R_t = 0.89$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 221$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0232】

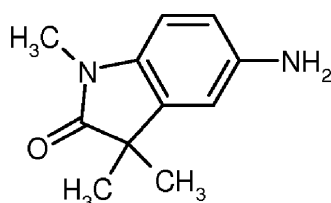
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.35 (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 7.25 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.33 (d, 1H)。

## 【0233】

実施例 2 A

5 - アミノ - 1, 3, 3 - トリメチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン  
 【化 5 1】

30



## 【0234】

71.5 mL のエタノールに、実施例 1 A からの 2.32 g (10.56 mmol) の 1, 3, 3 - トリメチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン を最初に装入し、330 mg (0.32 mmol) のパラジウム (活性炭担持 10%) を添加し、その混合物を水素標準圧力で2日間水素化した。次いで、その反応混合物をケイ藻土で濾過し、その残渣をエタノールで洗浄し、その濾液を濃縮した。その残渣を少量のエタノールと一緒に撹拌し、濾過し、少量のエタノールで洗浄し、吸引濾過し、乾燥させた。これによって、1.95 g (理論値の93%) の標題化合物が得られた。

40

## 【0235】

LC - MS (方法4):  $R_t = 0.76$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 191$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0236】

50

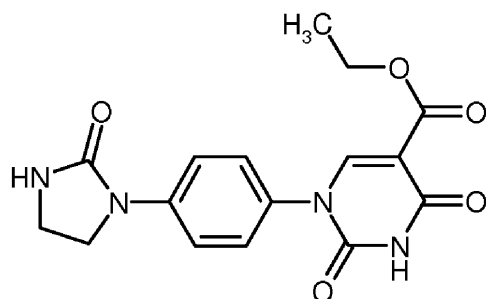
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 1.20 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H)。

【0237】

実施例 3 A

2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 5 2】



10

【0238】

724 mL のエタノールの中の 15.96 g (61.6 mmol) の 3 - エトキシ - 2 - [ ( エトキシカルボニル ) カルバモイル ] アクリル酸エチル ( 調製に関しては、以下のものを参照されたい: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8 ) 及び 12.0 g (67.7 mmol) の 1 - ( 4 - アミノフェニル ) イミダゾリジン - 2 - オン ( 調製に関しては、以下のものを参照されたい: P. Stabile et al., Tetrahedron Letters 2010, 51(24), 3232-3235 ) を撹拌しながら環流温度で 2 時間加熱した。その混合物を 20 °C まで冷却し、6.91 g (61.6 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを添加し、その混合物を 20 °C でさらに 18 時間撹拌した。1000 mL の水を添加し、その混合物を 1 N 水性塩酸を用いて酸性化して pH 3 とした。形成された固体を濾過し、水 (200 mL)、酢酸エチル (100 mL) 及びジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、13.54 g (理論値の 54%) の標題化合物が得られた。

20

30

【0239】

LC - MS (方法 1):  $R_t$  = 0.62 分;  $m/z$  = 345 ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0240】

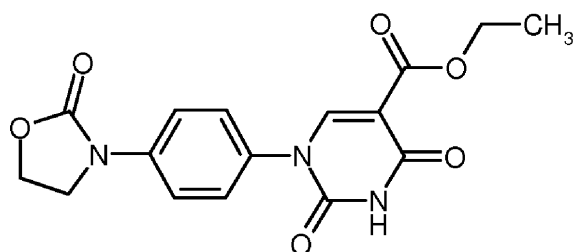
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): = 1.21 (t, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 4.19 (q, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 11.65 (br. s, 1H)。

【0241】

実施例 4 A

2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 5 3】



40

50

## 【0242】

170 mL のエタノールの中の 3.02 g (17 mmol) の 3 - (4 - アミノフェニル) - 1,3 - オキサゾリジン - 2 - オン (調製に関しては、以下のものを参照されたい: WO 2010/019903, p. 222, Method 38; 又は、「Farmaco Sci. Ed. (1969), 179」) 及び 4.0 g (15.4 mmol) の 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル (調製に関しては、以下のものを参照されたい: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) を環流温度で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、1.73 g (15.4 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを添加し、その混合物を、最初は室温で一晩攪拌し、次いで、50 で 5 時間攪拌した。その反応混合物を 1.4 L の 1 N 水性塩酸の中に注ぎ入れ、形成された固体を濾過することにより単離した。その固体をジメチルエーテルと一緒に攪拌し、次いで、高真空下で乾燥させた。これによって、4.2 g (理論値の 66%、純度 92%) の標題化合物が得られた。

10

## 【0243】

LC - MS (方法 1):  $R_t = 0.59$  分;  $m/z = 346$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0244】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.22 (t, 3H), 4.06 - 4.14 (m, 2H), 4.17 (q, 2H), 4.43 - 4.51 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H)。

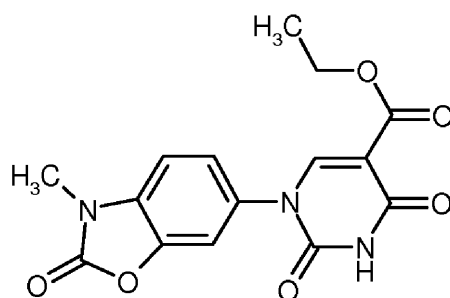
20

## 【0245】

## 実施例 5 A

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

## 【化 5 4】



30

## 【0246】

2.5 L のエタノールに 40.0 g (243.7 mmol) の 6 - アミノ - 3 - メチル - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3H) - オンを最初に装入し、63.2 g (243.7 mmol) の 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル (調製に関しては、以下のものを参照されたい: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) を添加した。数分間経過した後、濃厚な懸濁液が形成された。この混合物を環流温度で 1.5 時間加熱した。約 60 まで冷却した後、27.3 g (243.7 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを添加し、その反応混合物を環流温度でさらに 4.5 時間攪拌した。その混合物を約 60 まで冷却し、次いで、10 L の冷却した 1 N 水性塩酸に攪拌しながら入れた。固体を吸引濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥キャビネットの中で 70 で一晩乾燥させた。これによって、64.0 g (理論値の 79%) の標題化合物が得られた。

40

50

## 【0247】

LC-MS (方法1):  $R_t = 0.59$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 332$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0248】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.38 (s, 2H), 7.59 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 11.69 (s, 1H)。

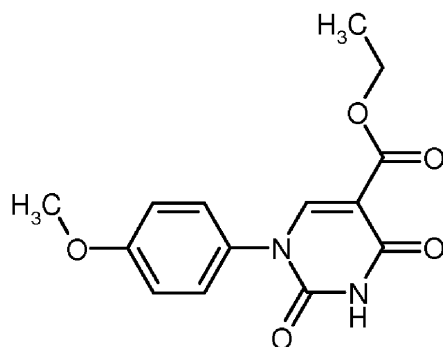
## 【0249】

## 実施例 6 A

1 - (4 - メトキシフェニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピ  
リミジン - 5 - カルボン酸エチル

10

## 【化55】



20

## 【0250】

30 mL のトルエンの中の 5.00 g (17.0 mmol) の { [ (4 - メトキシフェニル) アミノ ] メチレン } マロン酸ジエチル (「Bioorg. Med. Chem. Lett.», 16 (4) 1010 - 1013; 2006) に準じて調製したもの) 及び 2.65 g (18.8 mmol) のクロロスルホニルイソシアネートをマイクロ波装置 (CEM Discover、初期照射パワー 200 W、目標温度 120 ) の中で 45 分間攪拌した。濃縮した後、その粗製混合物をメタノール含有量を増加させながらジクロロメタン/メタノール混合物を使用する (50 : 1 - 30 : 1 - 10 : 1) シリカゲルクロマトグラフィーで分離させた。これによって、適切なフラクションを減圧下で濃縮及び乾燥させた後で、1.14 g (理論値の 23%) の目標化合物が得られた。

30

## 【0251】

LC-MS (方法2):  $R_t = 0.86$  分;  $m/z = 291$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0252】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): = 1.22 (t, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 7.38 - 7.44 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 11.63 (br. s, 1H)。

## 【0253】

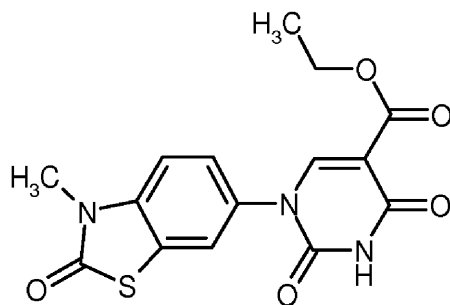
## 実施例 7 A

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

40



## 【化 5 6】



10

## 【0254】

19 mL のエタノールに、450 mg (2.50 mmol) の 6 - アミノ - 3 - メチル - 1,3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069 - 1076, Example 8b) 及び 647 mg (2.50 mmol) の 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチルを最初に装入し、その混合物を環流温度まで 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、280 mg (2.50 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを添加し、その反応混合物を、さらに、室温で一晩撹拌した。後処理のために、その反応混合物を水で希釈し、1 N 水性塩酸で酸性化し、形成された固体を濾過した。その固体を水及び酢酸エチルで洗浄し、減圧下、50 で一晩で乾燥させた。これによって、736 mg (理論値の 85%) の目標化合物が得られた。

20

## 【0255】

LC - MS (方法 1) :  $R_t = 0.70$  分 ; MS (ESI pos) :  $m/z = 348$  (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0256】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.22 (t, 3H), 3.45 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 1H), 7.83 - 7.86 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 11.71 (s, 1H)。

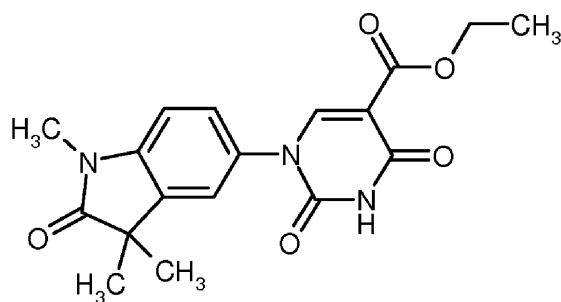
30

## 【0257】

## 実施例 8 A

2,4 - ジオキソ - 1 - (1,3,3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボ  
ン酸エチル

## 【化 5 7】



40

## 【0258】

目標化合物の調製及び精製は、実施例 7 A と同様であった。実施例 2 A からの 1.95 g (10.26 mmol) の 5 - アミノ - 1,3,3 - トリメチル - 1,3 - ジヒドロ - 2H - インドール - 2 - オン及び 2.66 g (10.26 mmol) の 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチルを用いて出発して、2.84 g (理論値の 77%) の標題化合物が得られた。

## 【0259】

50

LC-MS (方法4) :  $R_t = 1.62$  分 ; MS (ESI pos) :  $m/z = 358$  (M + H)<sup>+</sup>。

【0260】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.22 (t, 3H), 1.29 (s, 6H), 3.17 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 11.65 - 11.71 (m, 1H)。

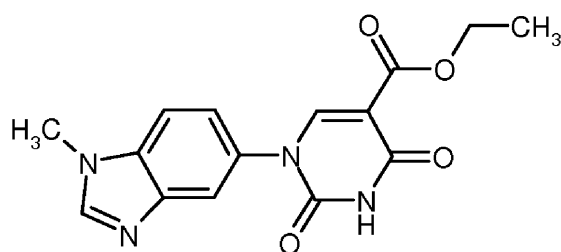
【0261】

実施例 9 A

1 - (1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル a t e

10

【化58】



【0262】

20

51 mL のエタノールの中の 1.76 g (6.79 mmol) の 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル及び 1.00 g (6.79 mmol) の 1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - アミン [調製に関しては、以下のものを参照されたい : US 2008/0090856, Ex. B23] を環流温度まで 2 時間加熱した。その後、室温で、0.76 g (6.79 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを添加し、その反応混合物を環流温度までさらに 3 時間加熱した。水を添加し、その反応混合物を 1 N 水性塩酸を用いて酸性化した。その水相を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール (1 : 1) を添加し、形成された固体を濾過した。その濾液を濃縮し、MTBE/酢酸エチル (1 : 1) を添加し、形成された固体を濾過し、酢酸エチルで洗淨し、次いで、減圧下、50 で乾燥させた。これによって、1.55 g (理論値の 73%) の標題化合物が得られた。

30

【0263】

LC-MS (方法4) :  $R_t = 1.00$  分 ; MS (ESI pos) :  $m/z = 315$  (M + H)<sup>+</sup>。

【0264】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.22 (t, 3H), 4.03 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 1H), 7.94 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 8.03 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.24 (br. s, 1H), 11.73 (s, 1H)。

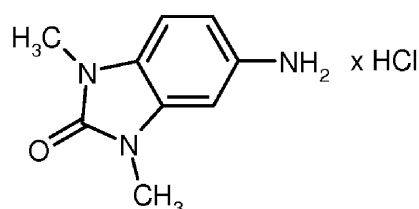
【0265】

40

実施例 10 A

5 - アミノ - 1, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン塩酸塩

【化59】



50

## 【0266】

1790 mLのエタノールの中の33.2 g (160 mmol)の1,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(調製に関しては、以下のものを参照されたい: WO 2007/120339, Example 2, page 33)(一部分のみ溶解している)を、8.8 gのパラジウム触媒(活性炭担持10%、含水量50%)の存在下、水素標準圧力下、室温で水素化した。変換が終了した後(6時間)、ケイ藻土で濾過することによって触媒を除去した。その濾液に45 mLの塩化水素溶液(ジオキサン中4 N)を添加し、その混合物をロータリーエバポレーターで蒸発乾燥させた。その残渣を高真空下で乾燥させた。これによって、31.8 g(理論値の91%)の標題化合物が得られた。

10

## 【0267】

LC-MS(方法1):  $R_t = 0.18$ 分;  $m/z = 178$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0268】

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.33(s, 3H), 3.34(s, 3H), 7.06-7.15(m, 2H), 7.23(d, 1H), 10.29(br. s, 3H)。

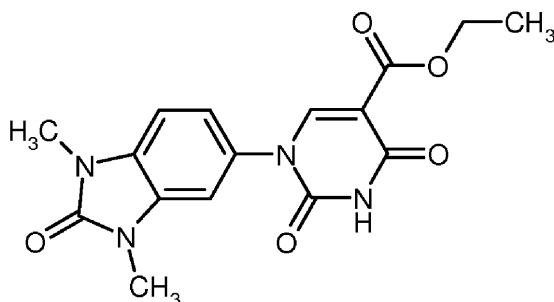
## 【0269】

## 実施例11A

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

20

## 【化60】



30

## 【0270】

2 Lのエタノールに、実施例10Aからの52.80 g (247.1 mmol)の化合物及び64.07 g (247.1 mmol) 3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル(調製に関しては、以下のものを参照されたい: Sendai, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8)を最初に装入し、51.7 mL (370.7 mmol)のトリエチルアミンを添加した。形成された濃厚な懸濁液を環流温度まで1.5時間加熱して、透明な溶液が形成された。約60℃まで冷却した後、27.73 g (247.1 mmol)のカリウムtert-ブトキシドを添加した。その反応混合物を環流温度まで再度加熱し、その温度でさらに7時間撹拌した。室温まで冷却した後、約半分の溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。次いで、その反応混合物を7.5 Lの1 N塩酸の中に注ぎ入れた。形成された固体を濾過し、800 mLの水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、71.7 g(理論値の85%)の標題化合物が得られた。

40

## 【0271】

LC-MS(方法1):  $R_t = 0.63$ 分;  $m/z = 345$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0272】

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.30(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.19(d

50

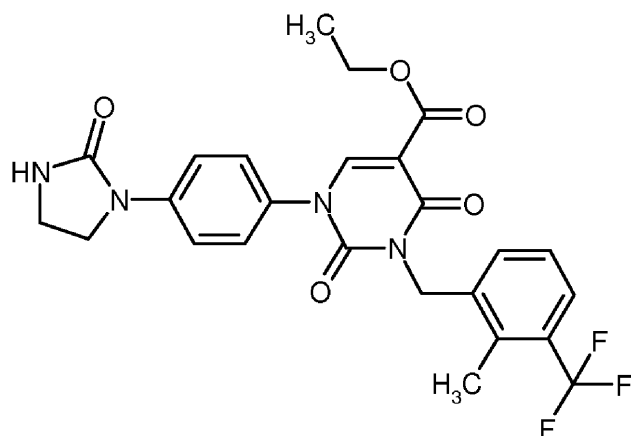
d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 8.26 (s, 1H)。

【0273】

実施例 12A

3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 -  
[ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ  
ドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化61】



10

【0274】

16 mL のアセトニトリルの中の実施例 3A からの 400 mg ( 1.16 mmol ) の 2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチルと 353 mg ( 1.39 mmol ) の 2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミドと 321 mg ( 2.32 mmol ) の炭酸カリウムと 193 mg ( 1.16 mmol ) のヨウ化カリウムの混合物を 60 で 18 時間攪拌した。次いで、その混合物を 20 まで冷却し、50 mL の水を添加した。形成された生成物を吸引濾過し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。537 mg ( 理論値の 89% ) の目標化合物が得られた。

20

【0275】

LC-MS (方法2) :  $R_t = 1.05$  分 ;  $m/z = 517$  (  $M+H$  )<sup>+</sup>。

30

【0276】

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 1.22 ( t, 3H ), 2.48 ( s, 3H ), 3.42 ( m, 2H ), 3.87 ( m, 2H ), 4.19 ( q, 2H ), 5.08 ( s, 2H ), 7.08 ( s, 1H ), 7.30 - 7.40 ( m, 2H ), 7.46 ( d, 2H ), 7.59 ( d, 1H ), 7.68 ( d, 2H ), 8.39 ( s, 1H )。

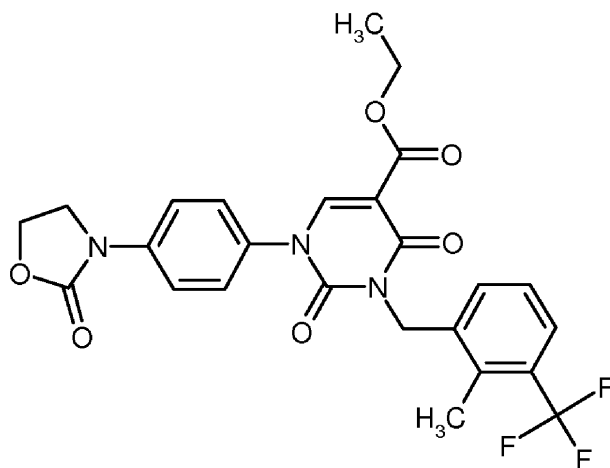
【0277】

実施例 13A

3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 -  
[ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4  
- テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

40

## 【化 6 2】



10

## 【 0 2 7 8 】

調製は、実施例 4 A からの 200 mg (0.58 mmol) の 2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1, 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル及び 146.6 mg (0.58 mmol) の 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロミドから、実施例 12 A と同様に実施した。収量：37 mg (理論値の 12%)。

20

## 【 0 2 7 9 】

LC - MS (方法 4) :  $R_t = 2.36$  分 ;  $m/z = 518$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【 0 2 8 0 】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 1.23 (t, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.30 - 7.40 (m, 2H), 7.52 - 7.62 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.41 (s, 1H)。

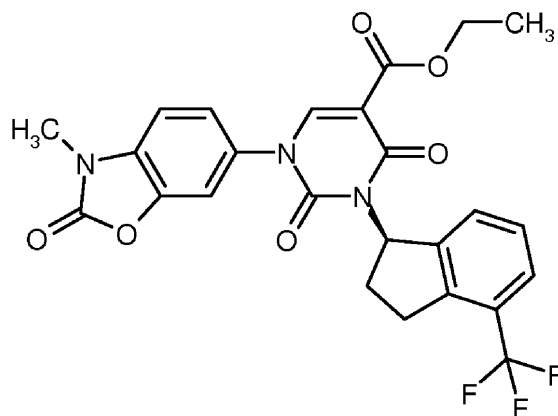
## 【 0 2 8 1 】

## 実施例 14 A

1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル ( R エナンチオマー )

30

## 【化 6 3】



40

## 【 0 2 8 2 】

アルゴン下、240 mL の DMF / THF (2 : 1) (v / v) に、実施例 5 A からの 5.0 g (15.1 mmol) の 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒ

50

ドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルと 6.73 g (25.7 mmol) のトリフェニルホスフィンと 3.66 g (18.1 mmol) の (1S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オールからなる溶液を最初に装入し、-15℃まで冷却した。4.76 mL (24.15 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを、その反応混合物の温度が -10℃を超えて上昇しないような速さで、ゆっくりと滴下して加えた。その添加の終わりに、その混合物を -10℃でさらに 1 時間攪拌し、次いで、室温まで昇温させ、1.3 L の水に注いだ。その混合物を毎回 300 mL の酢酸エチルで 2 回抽出した。その有機相を合して飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。その残渣 (18 g) を 2 段階のクロマトグラフィーで生成した：第 1 に、移動相としてジクロロメタン / アセトン (97.5 : 2.5) を使用する 200 g のシリカゲルカラムを用いた。得られた生成物含有フラクションを濃縮し、その残渣を、再度、200 g のシリカゲルカラムに加えた。2.5 L のシクロヘキサン / 酢酸エチル (1 : 1) を移動相として使用して、さらなる不純物を溶離させ、次いで、所望の生成物を、ジクロロメタン / メタノール (95 : 5) を用いてカラムから溶離させた。これによって、3.40 g (理論値の 44%) の標題化合物が純度 95% (NMR は約 5% の酢酸エチルを示した) で得られた。混合フラクションを新たな精製に付すことによって、追加の 920 mg が得られた。総収量：4.32 g (理論値の 56%)。

【0283】

LC-MS (方法 1) :  $R_t = 1.15$  分 ;  $m/z = 516$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0284】

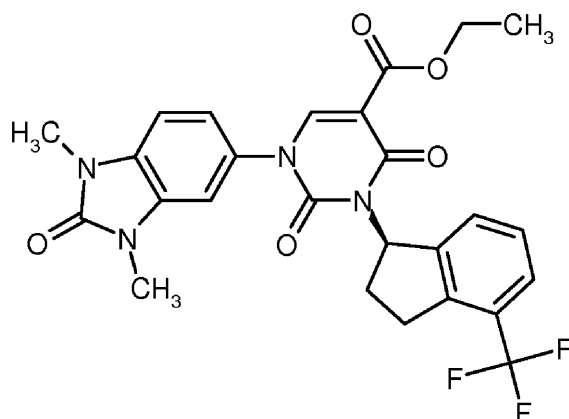
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 1.31 (t, 3H), 2.37 - 2.49 (m, 1H), 2.59 (dt, 1H), 3.14 (dt, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.42 - 3.53 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 6.54 - 6.68 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.26 - 7.36 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 8.28 (s, 1H)。

【0285】

#### 実施例 15 A

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (R エナンチオマー)

【化 6 4】



【0286】

アルゴン下、THF / DMF (1 : 1) (1.7 L) に、実施例 11 A からの 3.05 g (8.86 mmol) の 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル、2.15 g (10.63 mmol) の (1S) -

4 - (トリフルオロメチル)インダン - 1 - オール及び 6.97 g (26.6 mmol) のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、-15 に冷却した。3.48 mL (17.71 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルをゆっくりと添加した。次いで、その反応混合物を室温でさらに 30 分間撹拌した。氷で冷却しながら、追加の 0.8 当量 (1.39 mL、6.86 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを滴下して加え、その反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。その反応混合物を -40 に冷却し、1 M 塩酸を添加し、その混合物を酢酸エチルで希釈し、数分間強く撹拌した。その有機相を分離し、1 M 炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。その残渣に MTBE を添加し、その混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、氷浴で冷却しながら 20 分間撹拌した。形成された固体を吸引濾過し、冷 MTBE で洗浄した。全濾液を濃縮し、分取 HPLC (方法 5) を用いて濃縮した。これによって、2.90 g (理論値の 62%) の標題化合物が得られた。

10

## 【0287】

LC-MS (方法 1) :  $R_t = 1.05$  分 ;  $m/z = 529$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0288】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) :  $\delta$  = 1.36 (t, 3H), 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.57 - 2.71 (m, 1H), 3.12 - 3.24 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.43 - 3.58 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 4.33 (q, 2H), 6.60 - 6.73 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.30 - 7.42 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 8.36 (s, 1H)。

20

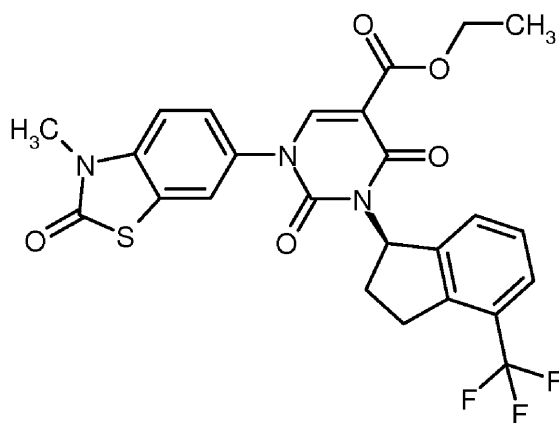
## 【0289】

実施例 16 A

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (R エナンチオマー)

## 【化 65】

30



40

## 【0290】

317 mL の THF と 317 mL の DMF に、実施例 7 A からの 8.00 g (23.03 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル、5.12 g (25.33 mmol) の (1S) - 4 - (トリフルオロメチル)インダン - 1 - オール及び 10.27 g (39.15 mmol) のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、5 に冷却した。7.25 mL (36.85 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを少量ずつ添加した。冷浴を除去し、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。後処理のために、200 mL の 1 N 塩酸を添加し、その混合物を 5 分

50

間強く撹拌した。400 mL の酢酸エチルを添加した。10 分間強く撹拌した後、その有機相を除去した。その水相を再度 400 mL の酢酸エチルで抽出した。有機相を合して、毎回 100 mL の飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、次いで、100 mL の飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。その残渣に 400 mL の MTBE を添加し、その混合物を氷浴で冷却しながら 30 分間撹拌した。形成された固体を吸引濾過し、冷 MTBE で 2 回洗浄した。その濾液を合して濃縮し、その残渣を、フラッシュクロマトグラフィー（シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 2 1 : 4）を用いて精製した。そのようにして得られた生成物をアセトニトリルから再結晶させ、高真空下で乾燥させた。これによって、6.3 g（理論値の 50 %）の標題化合物が得られた。

10

## 【0291】

LC-MS（方法 1）： $R_t = 1.18$  分； $m/z = 532$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>。

## 【0292】

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）：[ppm] = 1.31（t，3H），2.37 - 2.49（m，1H），2.53 - 2.65（m，1H），3.08 - 3.20（m，1H），3.40 - 3.52（m，1H），3.45（s，3H），4.29（q，2H），6.56 - 6.68（m，1H），7.09 - 7.18（m，1H），7.25 - 7.36（m，3H），7.44（s，1H），7.47 - 7.54（m，1H），8.29（s，1H）。

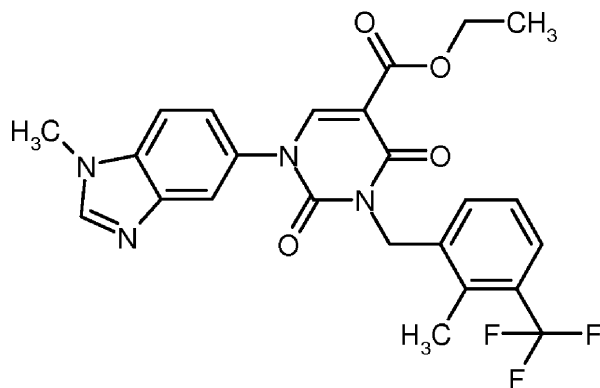
20

## 【0293】

## 実施例 17 A

1 - (1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

## 【化 66】



30

## 【0294】

DMF（8 mL）に、実施例 9 A からの 1.00 g（3.18 mmol）の 1 - (1 - メチル - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを最初に装入し、886 mg（3.50 mmol）の 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン、879 mg（6.36 mmol）の炭酸カリウム及び 53 mg（0.32 mmol）のヨウ化カリウムを添加した。次いで、その反応混合物を 60 °C で 5 時間撹拌した。その混合物を室温まで冷却し、水を添加し、沈澱物を吸引濾過し、水及びエタノール / MTBE で洗浄し、減圧下、50 °C で乾燥させた。これによって、1.06 g（理論値の 68 %）の標題化合物が得られた。

40

## 【0295】

LC-MS（方法 1）： $R_t = 0.93$  分； $m/z = 487$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>。

## 【0296】

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz，DMSO - d<sub>6</sub>）：[ppm] = 1.23（t，3H）

50



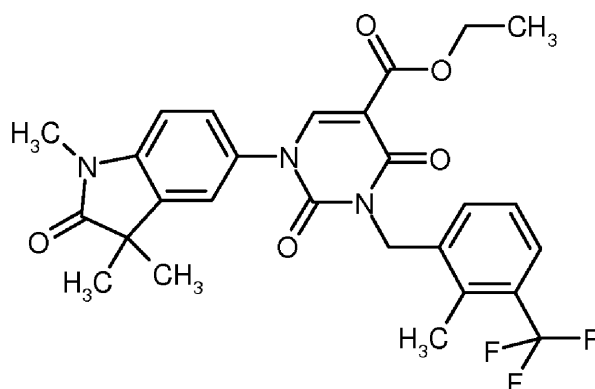
, 2.46 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.32 - 7.46 (m, 3H), 7.60 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.46 (s, 1H)。

【0297】

実施例 18 A

3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 67】



10

20

【0298】

標題化合物の調製及び精製は、実施例 17 A と同様であった。実施例 8 A からの 500 mg (1.39 mmol) の 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル及び 389 mg (1.53 mmol) の 1 - (ブromoメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼンを用いて出発して、571 mg (理論値の 77%) の標題化合物が得られた。

【0299】

LC - MS (方法 1) :  $R_t = 1.11$  分 ;  $m/z = 530$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0300】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.34 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 1H), 7.53 - 7.56 (m, 1H), 7.58 - 7.63 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

【0301】

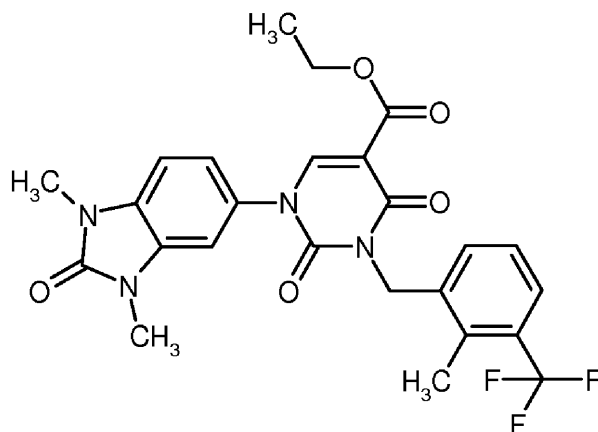
実施例 19 A

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

30

40

## 【化 6 8】



10

## 【0302】

実施例 3 A からの 14.95 g (43.42 mmol) の 1 - (1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを DMF (200 mL) に溶解させた溶液に、12.00 g (86.84 mmol) の炭酸カリウム、12.09 g (47.76 mmol) の 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロミド及び 0.721 g (4.34 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、その反応混合物を 80 で 3 時間撹拌した。次いで、その混合物を室温まで冷却し、水を添加し、形成された沈澱物を濾過した。その固体を、順次、水及び MTBE で洗浄し、減圧下、50 で乾燥させた。これによって、21.04 g (理論値の 94%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0303】

LC - MS (方法 1) :  $R_t = 1.07$  分 ;  $m/z = 517$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0304】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.23 - 7.30 (m, 2H), 7.32 - 7.43 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 8.42 (s, 1H)。

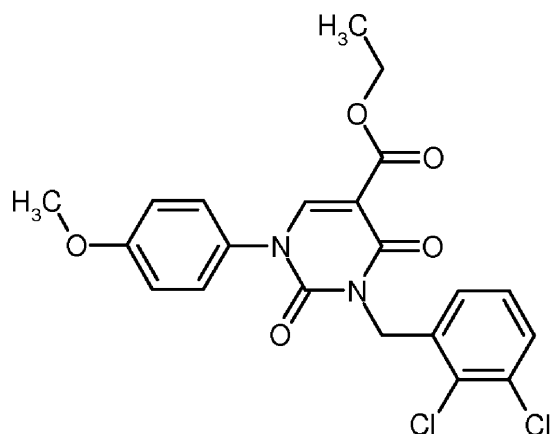
30

## 【0305】

## 実施例 20 A

3 - (2,3 - ジクロロベンジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

## 【化 6 9】



40

## 【0306】

アセトニトリルの中の実施例 6 A からの 100 mg (0.34 mmol) の 1 - (4 -

50

メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルに、95 mg (0.69 mmol) の炭酸カリウム及び91 mg (0.38 mmol) の2, 3 - ジクロロベンジルブロミドを添加し、その反応混合物を60 で一晩撹拌した。その混合物を濃縮し、その残渣を、2 : 1 の比率のシクロヘキサン / 酢酸エチルを使用して500 mg のシリカゲルを通して濾過することにより精製した。これによって、その溶出液を濃縮し減圧下で乾燥させた後、137 mg (理論値の88%) の目標化合物が得られた。

【0307】

LC - MS (方法1) :  $R_t = 1.19$  分 ;  $m/z = 449$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0308】

10

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) :  $\delta = 1.23$  (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H)。

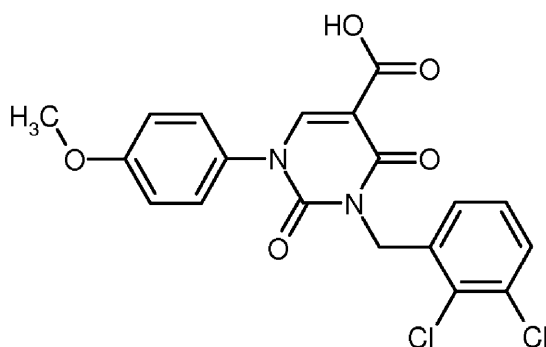
【0309】

#### 実施例 21 A

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化70】

20



【0310】

30

2.0 mL の酢酸と1.0 mL の濃塩酸の混合物の中の実施例 20 A からの135 mg (0.30 mmol) の3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを110 で一晩撹拌した。減圧下、その反応混合物を約3分の1になるまで濃縮し、そして、水を添加した後、固体が形成された。その固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させた。これによって、61 mg (理論値の48%) の目標化合物が得られた。

【0311】

LC - MS (方法2) :  $R_t = 1.28$  分 ;  $m/z = 421$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0312】

40

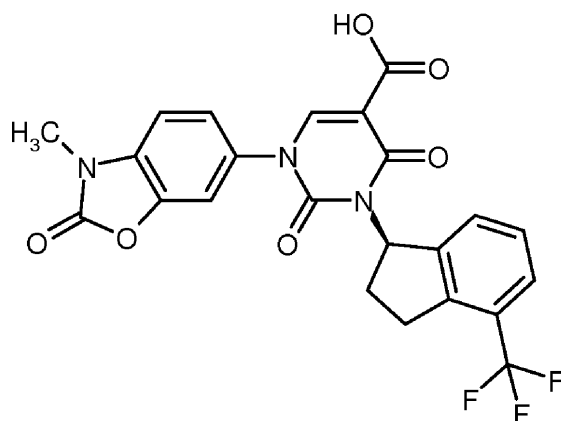
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) :  $\delta = 3.81$  (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.03 - 7.09 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.69 (br. s., 1H)。

【0313】

#### 実施例 22 A

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R エナンチオマー)

## 【化 7 1】



10

## 【0314】

44 mL の氷酢酸と 22 mL の濃塩酸の中の実施例 14 A からの 3.40 g (6.60 mmol) の化合物を環流温度で 1 時間撹拌した。僅かに冷却した後 (約 60 °C)、その混合物を減圧下で完全に濃縮した。そのアモルファスな残渣に 50 mL のイソプロパノールを添加し、その混合物を環流温度に 15 分間加熱し、その過程で固体が形成された。次いで、その懸濁液を 10 °C に冷却し、次いで、固体を吸引濾過した。その固体を、毎回 15 mL のイソプロパノールで 2 回洗浄し、吸引濾過し、HV 下で乾燥させた。これによっ

20

## 【0315】

LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.12$  分;  $m/z = 488$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0316】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.40 - 2.52 (m, 1H), 2.59 - 2.72 (m, 1H), 3.12 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.69 (m, 1H), 7.04 - 7.11 (m, 1H), 7.15 - 7.21 (m, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 12.39 (br. s, 1H)。

30

## 【0317】

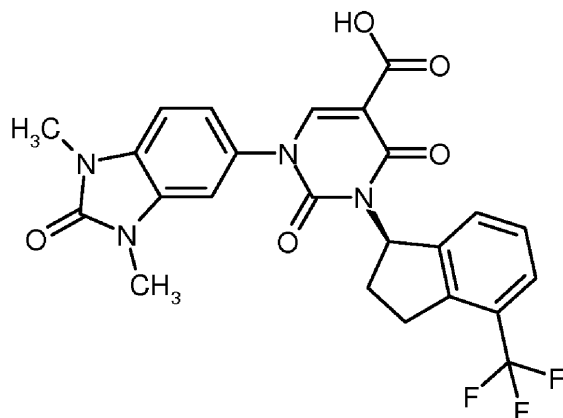
比旋光度  $D^{20} = +135.3^\circ$  (メタノール、 $c = 0.43$ )。

## 【0318】

## 実施例 23 A

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R エナンチオマー)

## 【化 7 2】



10

## 【0319】

実施例 15 A からの 4.20 g (7.79 mmol) の 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを 40 mL の氷酢酸及び 20 mL の濃塩酸と一緒に環流温度で 1 時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、300 mL の水で希釈した。形成された固体を吸引濾過し、少量の水で洗

20

## 【0320】

LC - MS (方法 1) :  $R_t = 1.06$  分 ;  $m/z = 501$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0321】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.38 - 2.46 (m, 1H), 2.46 - 2.60 (m, 1H DMSO シグナルの下に部分的に隠されている), 3.10 (dt, 1H), 3.23 - 3.35 (m, 1H DMSO シグナルの下に部分的に隠されている), 3.31 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 6.36 - 6.60 (m, 1H), 7.12 - 7.30 (m, 2H), 7.31 - 7.43 (m, 2H), 7.48 - 7.58 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 12.71 (br. s, 1H)。

30

## 【0322】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.42 - 2.53 (m, 1H), 2.60 - 2.72 (m, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.45 - 3.55 (m, 1H), 6.59 - 6.71 (m, 1H), 6.94 (br. s, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.45 (br. s, 1H)。

40

## 【0323】

類似した実験において、99% の純度を有するフラクションを単離することができた。このバッチに関し、測定された比旋光度は、以下の通りであった：

比旋光度 :  $D^{20} = +110.6^\circ$  (メタノール、 $c = 0.405$  g / 100 mL)。

## 【0324】

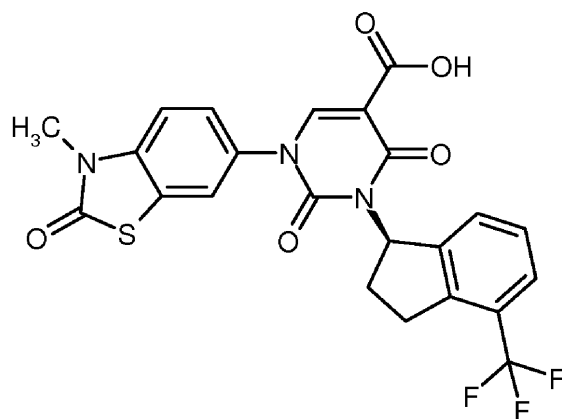
## 実施例 24 A

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジ

50

ヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 -  
カルボン酸 ( R エナンチオマー )

【化 7 3】



10

【 0 3 2 5 】

150 mL の氷酢酸 / 濃塩酸 ( 2 : 1 ) の中の実施例 16 A からの 6.20 g ( 11.3 mmol ) の化合物を 120 ( 浴温度 ) に 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、その反応混合物を 1 L の氷 - 水に注いだ。形成された生成物を吸引濾過した。その固体をジエチルエーテルと一緒に攪拌し、再度吸引濾過し、HV 下で乾燥させた。これによって、5.04 g ( 理論値の 88 % ) の標題化合物が得られた。

20

【 0 3 2 6 】

LC - MS ( 方法 1 ) :  $R_t = 1.14$  分 ;  $m/z = 504$  (  $M + H$  )  $^+$ 。

【 0 3 2 7 】

$^1H$  - NMR ( 400 MHz ,  $CD_2Cl_2$  ) : [ ppm ] = 2.39 - 2.53 ( m , 1H ) , 2.60 - 2.72 ( m , 1H ) , 3.12 - 3.24 ( m , 1H ) , 3.42 - 3.56 ( m , 4H ) , 6.58 - 6.71 ( m , 1H ) , 7.15 ( d , 1H ) , 7.26 - 7.38 ( m , 3H ) , 7.45 ( s , 1H ) , 7.50 - 7.58 ( m , 1H ) , 8.55 ( s , 1H ) 。

30

【 0 3 2 8 】

同様に調製された標題化合物のさらなるバッチに関し、以下の付加的な分析データが収集された :

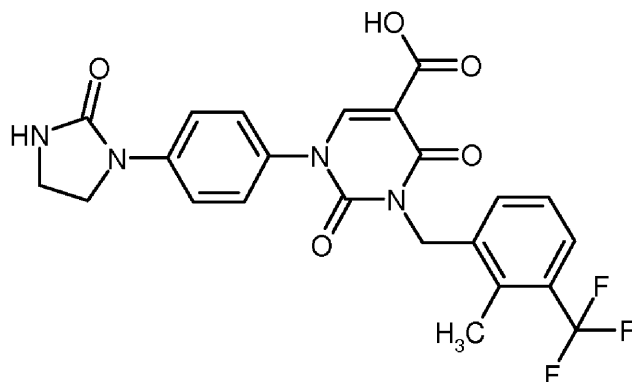
$D^{20}$  [ クロロホルム、 $c = 0.365$  ] = + 148.6 °。

【 0 3 2 9 】

実施例 25 A

3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 -  
[ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒ  
ドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 7 4】



40

50

## 【 0 3 3 0 】

実施例 1 2 A からの 5 3 2 m g ( 1 . 0 3 m m o l ) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを 1 4 m L の氷酢酸と 7 m L の濃塩酸に溶解させ、その混合物を 6 0 で攪拌した。その反応物が完全に変換したことが H P L C によって確認された後 ( 反応時間 5 . 5 時間 ) 、その混合物を 3 0 m L の水で希釈し、形成された沈澱物を吸引濾過した。次いで、その混合物を分取 H P L C ( 方法 1 1 ) で精製した。これによって、生成物を含有しているフラクションを減圧下で濃縮した後、3 3 8 m g ( 理論値の 6 6 % ) の生成物が得られた。

10

## 【 0 3 3 1 】

L C - M S ( 方法 4 ) :  $R_t = 2 . 1 9$  分 ;  $m / z = 4 8 9 ( M + H ) ^ +$ 。

## 【 0 3 3 2 】

$^1 H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d_6 )$  :  $\delta = 2 . 4 5 ( s , 3 H ) , 3 . 4 4 ( m , 2 H ) , 3 . 9 ( m , 2 H ) , 5 . 1 ( s , 2 H ) , 7 . 0 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 2 ( t , 1 H ) , 7 . 3 8 ( d , 1 H ) , 7 . 4 5 ( d , 2 H ) , 7 . 6 0 ( d , 1 H ) , 7 . 6 5 ( d , 2 H ) , 8 . 4 2 ( s , 1 H ) , 1 2 . 7 0 ( b r . s , 1 H )$ 。

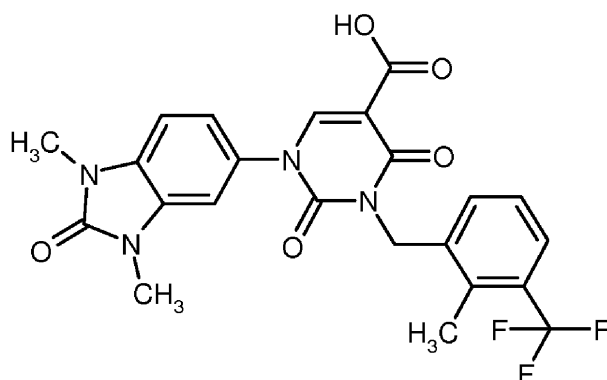
## 【 0 3 3 3 】

## 実施例 2 6 A

1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

20

## 【 化 7 5 】



30

## 【 0 3 3 4 】

7 8 m L の氷酢酸と 3 9 m L の濃塩酸に、実施例 1 9 A からの 5 . 6 0 g ( 1 0 . 8 4 m m o l ) の 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを最初に装入し、1 2 0 で 1 時間攪拌した。次いで、その混合物に水を添加し、室温まで冷却し、沈澱物を吸引濾過した。その固体を、順次、水及び M T B E で洗浄し、次いで、減圧下、5 0 で乾燥させた。これによって、5 . 1 1 g ( 理論値の 9 6 % ) の標題化合物が得られた。

40

## 【 0 3 3 5 】

L C - M S ( 方法 1 ) :  $R_t = 0 . 9 8$  分 ;  $m / z = 4 8 9 ( M + H ) ^ +$ 。

## 【 0 3 3 6 】

$^1 H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d_6 )$  :  $[ p p m ] = 2 . 4 7 ( s , 3 H ) , 3 . 3 1 ( s , 3 H ) , 3 . 3 7 ( s , 3 H ) , 5 . 1 1 ( s , 2 H ) , 7 . 2 2 - 7 . 3 0 ( m , 2 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 4 3 ( m , 3 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 6 3 ( m , 1 H ) , 8 . 4 5 ( s , 1 H ) , 1 2 . 7 3 ( b r . s , 1 H )$ 。

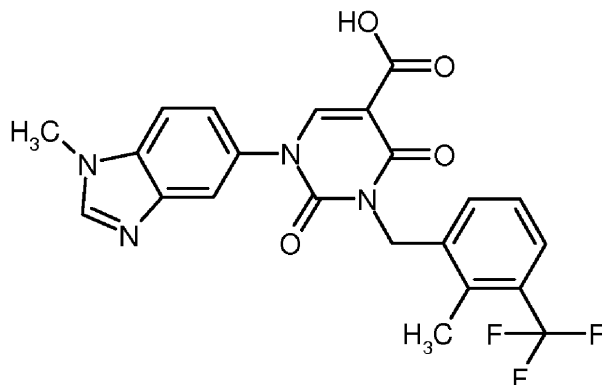
50

## 【 0 3 3 7 】

## 実施例 2 7 A

1 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ  
 ピリミジン - 5 - カルボン酸

## 【 化 7 6 】



10

## 【 0 3 3 8 】

標題化合物の調製及び精製は実施例 2 6 A と同様であった。実施例 7 7 からの 1 7 0 m g ( 0 . 3 5 m m o l ) の 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを用いて出発して、1 2 4 m g ( 理論値の 7 7 % ) の標題化合物が得られた。

20

## 【 0 3 3 9 】

L C - M S ( 方法 1 ) :  $R_t = 0.90$  分 ;  $m/z = 459 (M+H)^+$ 。

## 【 0 3 4 0 】

$^1H$ -NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O -  $d_6$  ) : [ p p m ] = 2 . 4 7 ( s , 3 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) , 5 . 1 2 ( s , 2 H ) , 7 . 3 3 - 7 . 4 0 ( m , 1 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 4 6 ( m , 2 H ) , 7 . 5 9 - 7 . 6 3 ( m , 1 H ) , 7 . 7 1 ( d , 1 H ) , 7 . 8 6 - 7 . 8 9 ( m , 1 H ) , 8 . 3 3 ( s , 1 H ) , 8 . 5 0 ( s , 1 H ) , 1 2 . 7 2 ( b r . s , 1 H ) 。

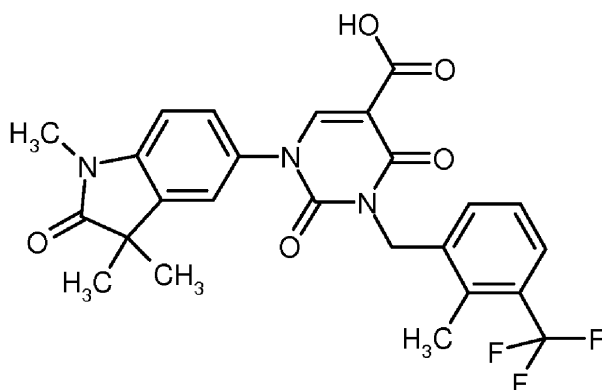
30

## 【 0 3 4 1 】

## 実施例 2 8 A

3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

## 【 化 7 7 】



40

## 【 0 3 4 2 】

標題化合物の調製及び精製は、実施例 2 6 A と同様であった。実施例 5 3 からの 2 0 0

50



mg (0.38 mmol) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルを用いて出発して、153 mg (理論値の80%) の標題化合物が得られた。

【0343】

LC - MS (方法1) :  $R_t = 1.07$  分 ;  $m/z = 502$  (  $M + H$  )  $^+$ 。

【0344】

$^1H$  - NMR (400 MHz , DMSO -  $d_6$ ) : [ ppm ] = 1.29 ( s , 6 H ) , 2.47 ( s , 3 H ) , 3.17 ( s , 3 H ) , 5.11 ( s , 2 H ) , 7.15 ( d , 1 H ) , 7.32 - 7.42 ( m , 2 H ) , 7.46 ( dd , 1 H ) , 7.54 ( d , 1 H ) , 7.58 - 7.64 ( m , 1 H ) , 8.45 ( s , 1 H ) , 12.73 ( br . s , 1 H ) 。

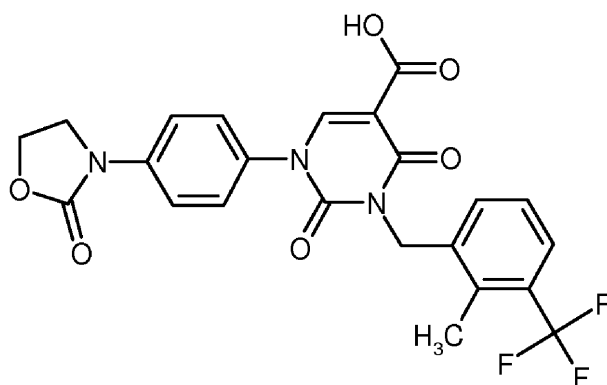
10

【0345】

#### 実施例 29 A

3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化78】



20

【0346】

調製及び精製は、実施例 13 A からの 37 mg (0.07 mmol) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルから、実施例 25 A と同様に実施した。収量 : 15 mg (理論値の42%) 。

30

【0347】

LC - MS (方法1) :  $R_t = 1.08$  分 ;  $m/z = 490$  (  $M + H$  )  $^+$ 。

【0348】

$^1H$  - NMR (400 MHz , DMSO -  $d_6$ ) : = 2.49 ( s , 3 H ) , 4.10 ( m , 2 H ) , 4.47 ( m , 2 H ) , 5.10 ( s , 2 H ) , 7.32 ( t , 1 H ) , 7.40 ( d , 1 H ) , 7.51 - 7.62 ( m , 3 H ) , 7.70 ( d , 2 H ) , 8.44 ( s , 1 H ) , 12.7 ( br . s , 1 H ) 。

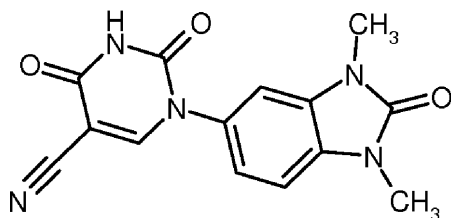
40

【0349】

#### 実施例 30 A

1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル

## 【化 7 9】



## 【0350】

5 mL のアセトニトリルと 10 mL の DMF 中の 1.00 g (4.71 mmol) の (2-シアノ-3-エトキシプロパ-2-エノイル)カルバミン酸エチル(調製に関しては、以下のものを参照されたい: Senda, Shigeo, Hirota, Kosaku, Notani, Jiyoji; Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8)と 835 mg (4.71 mmol) の 5-アミノ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オンの混合物を環流温度で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物を 150 mL のジエチルエーテルで希釈し、沈澱物を濾過した。その濾過残渣を 10 mL のメタノールと一緒に撹拌し、固体を濾過し、少量のメタノール及びエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、703 mg (理論値の 45%) の標題化合物が得られた。

10

20

## 【0351】

LC-MS (方法 1):  $R_t = 0.53$  分;  $m/z = 298$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0352】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.30 (br. s, 3H), 3.36 (br. s, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 7.34 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)。

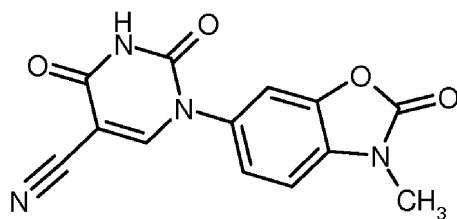
## 【0353】

## 実施例 31A

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

30

## 【化 8 0】



## 【0354】

10 mL のアセトニトリルと 10 mL の DMF 中の 1.00 g (4.71 mmol) の (2-シアノ-3-エトキシプロパ-2-エノイル)カルバミン酸エチルと 774 mg (4.71 mmol) の 6-アミノ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オンの混合物を環流温度で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、固体を濾過し、アセトニトリルで洗浄し、HV 下で乾燥させた。この固体を取って 20 mL の DMF の中に入れ、985 μL (7.07 mmol) のトリエチルアミンを添加し、その溶液を 80 °C で 4 時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物を 200 mL の水で希釈した。固体を濾過し、水で洗浄した。全濾液を 20 °C で一晩放置し、再度、固体を沈澱させた。その固体を濾過し、高真空下で乾燥させた。これによって、276 mg (理論値の 19%) の標題化合物が得られた。

40

50

## 【0355】

LC-MS (方法19):  $R_t = 1.21$  分;  $m/z = 285$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0356】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.38 (s, 3H), 7.34-7.40 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.14 (br. s, 1H)。

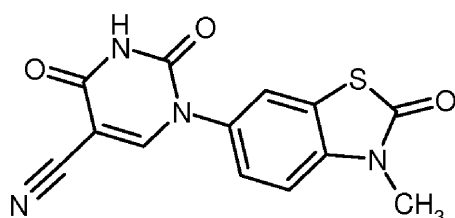
## 【0357】

## 実施例 32A

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

10

## 【化81】



## 【0358】

28 mL のアセトニトリルの中の 1.00 g (4.71 mmol) の (2-シアノ-3-エトキシプロパ-2-エノイル)カルバミン酸エチルと 849 mg (4.71 mmol) の 6-アミノ-3-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2(3H)-オン (調製に関しては、以下のものを参照されたい: J. Het. Chem. 1992, 29(5), 1069-1076, Example 8b) の混合物をマイクロ波オーブンの中で 180 ° で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒をロータリーエバポレーターで除去した。その残渣を 10 mL のメタノールと一緒に 30 分間撹拌した。次いで、固体を濾過し、少量のメタノール及びエーテルで洗浄し、次いで、HV 下で乾燥させた。これによって、859 mg (理論値の 49%、純度 81%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0359】

LC-MS (方法1):  $R_t = 0.62$  分; ES neg:  $m/z = 299$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>。

30

## 【0360】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.45 (s, 3H), 7.46 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.16 (br. s, 1H)。

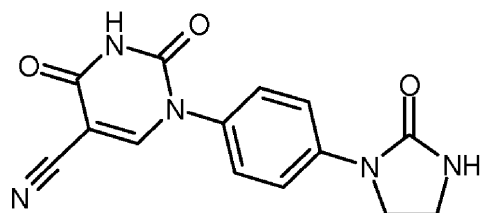
## 【0361】

## 実施例 33A

2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

40

## 【化82】



## 【0362】

600 mg (2.83 mmol) の (2-シアノ-3-エトキシプロパ-2-エノイル)カルバミン酸エチルと 501 mg (2.83 mmol) の 1-(4-アミノフェニル)イミダゾリジン-2-オン (調製に関しては、以下のものを参照されたい: P. Sta

50

bile et al., Tetrahedron Letters 2010, 51(24), 3232-3235)を15 mLのアセトニトリルに懸濁させた懸濁液を、マイクロ波オーブンの中で180℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、固体を吸引濾過し、アセトニトリルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。そのようにして得られた粗製生成物(540 mg、理論値の55%、純度約55%)は、さらに精製することなく使用した。

【0363】

LC-MS(方法1):  $R_t = 0.46$ 分;  $m/z = 298$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0364】

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.40-3.48(m, 2H), 3.84-3.93(m, 2H), 7.10(s, 1H), 7.39(d, 2H), 7.66(d, 2H), 8.76(s, 1H), 12.09(br. s, 1H)。

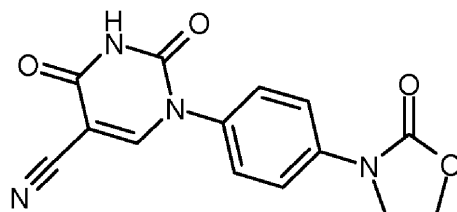
10

【0365】

実施例 34 A

2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フ  
エニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化 8 3】



20

【0366】

500 mg(2.36 mmol)の(2-シアノ-3-エトキシプロパ-2-エノイル)カルバミン酸エチルと420 mg(2.36 mmol)の3-(4-アミノフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(調製に関しては、以下のものを参照されたい: WO 2010/019903, p. 222, Method 38;又は、「Farmaco Sci. Ed. (1969), 179」)を15 mLのアセトニトリルに懸濁させた懸濁液をマイクロ波オーブンの中で180℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、溶媒の約2/3をロータリーエバポレーターで除去した。形成された固体を吸引濾過し、アセトニトリル及びエーテルで洗浄し、高真空下で乾燥させた。そのようにして得られた粗製生成物(470 mg、理論値の51%、純度約77%)は、さらに精製することなく使用した。

30

【0367】

LC-MS(方法1):  $R_t = 0.50$ 分;  $m/z = 299$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0368】

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 4.07-4.15(m, 2H), 4.44-4.52(m, 2H), 7.49(d, 2H), 7.68(d, 2H), 8.78(s, 1H), 12.12(br. s, 1H)。

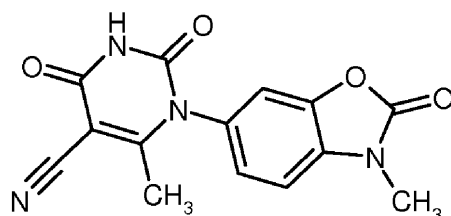
40

【0369】

実施例 35 A

6 - メチル - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサ  
ザール - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン -  
5 - カルボニトリル

## 【化 8 4】



## 【0370】

13 mL のエタノールに 145 mg (0.88 mmol) の 6 - アミノ - 3 - メチル - 1,3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3H) - オンを最初に装入し、200 mg (0.88 mmol) (2 - シアノ - 3 - エトキシブタ - 2 - エノイル) カルバミン酸エチル (調製に関しては、以下のものを参照されたい: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) を添加し、その混合物を環流温度で 2 時間加熱した。約 60 °C まで冷却した後、99 mg (0.88 mmol) のカリウム tert - ブトキシドを添加し、その反応混合物を環流温度でさらに 1 時間撹拌した。次いで、その混合物を約 60 °C に冷却し、50 mL の冷 0.5 N 水性塩酸に撹拌しながら入れた。固体を吸引濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、186 g (理論値の 65%) の標題化合物が得られた。

10

20

## 【0371】

LC - MS (方法 1):  $R_t = 0.59$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 299$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0372】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.08 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 7.31 - 7.36 (m, 1H), 7.37 - 7.43 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 12.11 (s, 1H)。

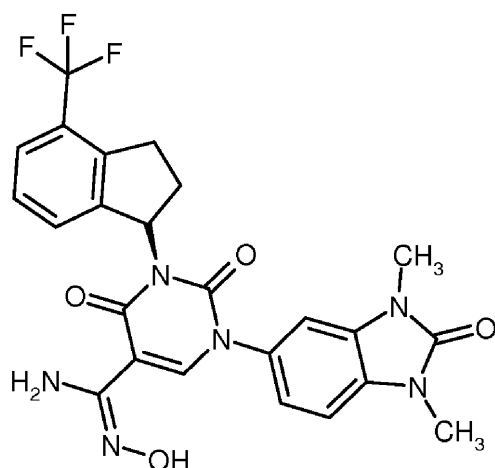
## 【0373】

実施例 36A

1 - (1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - N' - ヒドロキシ - 2,4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシイミドアミド (R エナンチオマー)

30

## 【化 8 5】



40

## 【0374】

アルゴン下、29 mg (41.5 μmol) のヒドロキシルアミン塩酸塩を 1.1 mL の DMSO に溶解させた溶液に、58 μL (41.5 μmol) のトリエチルアミンを添加し

50

た。その混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、濾過した。その濾液に、40 mg (83  $\mu\text{mol}$ ) の1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(実施例1)を添加し、その混合物を75 で一晩加熱した。室温まで冷却した後、その反応混合物を分取HPLC(方法6)で分離させた。これによって、15 mg(理論値の35%)の標題化合物が得られた。

【0375】

LC-MS(方法1):  $R_t = 0.90$  分; MS(ESI pos):  $m/z = 515$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

10

【0376】

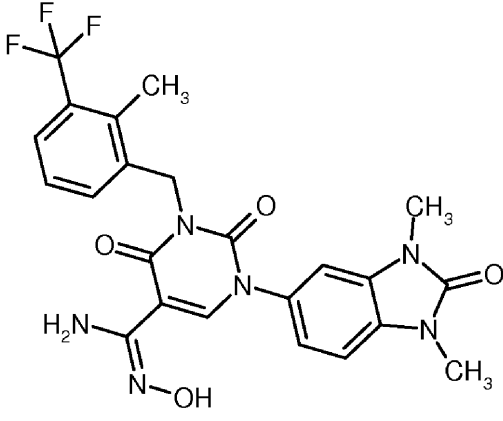
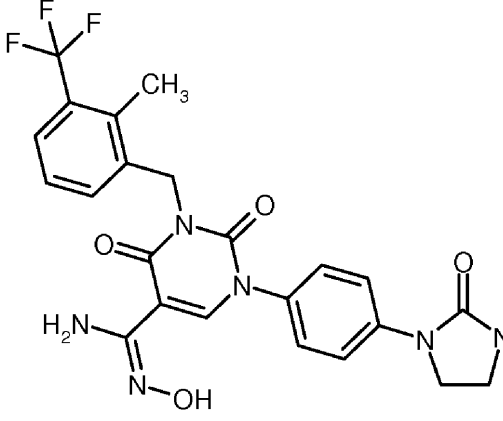
<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.39 - 2.51 (m, 1H), 2.61 (ddd, 1H), 3.10 - 3.22 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.42 - 3.54 (m, 1H), 6.56 - 6.67 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.11 (br. d, 1H), 7.19 (br. s, 1H), 7.28 - 7.39 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.57 (br. s, 2H), 8.97 (br. s, 1H)。

【0377】

実施例36Aと同様にして、対応するニトリルと5当量のヒドロキシルアミン塩酸塩から、以下の実施例37A~実施例41Aを調製した(表1)。

20

【表 2】

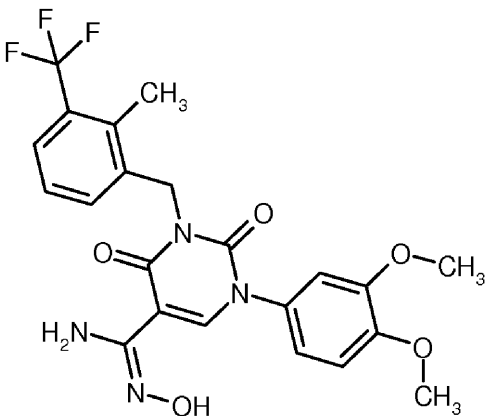
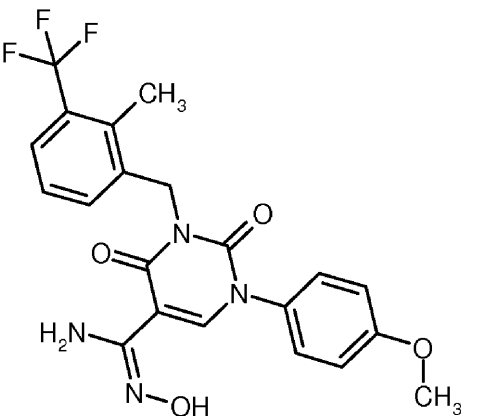
実施例	IUPAC 名/ 構造 (収量)	前駆物質	分析データ
37A	<p>1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミド</p>  <p>収量: 285 mg (理論値の71%)</p>	Ex. 6	<p>LC/MS (方法 1) : <math>R_t = 0.88</math> 分; <math>m/z = 503 (M+H)^+</math></p>
38A	<p>N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミド</p> 	Ex. 4	<p>LC/MS (方法 1) : <math>R_t = 0.86</math> 分; <math>m/z = 503 (M+H)^+</math></p>

10

20

30

40

実施例	IUPAC 名/ 構造 (収量)	前駆物質	分析データ
	収量 : 298 mg (理論値の65%)		
39A	<p>1-(3, 4-ジメトキシフェニル)-N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミド</p>  <p>収量 : 360 mg (理論値の74%)</p>	Ex. 9	<p>LC/MS (方法 1) : <math>R_t = 0.89</math> 分 ; <math>m/z = 479 (M+H)^+</math></p>
40A	<p>N'-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 4-ジオキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミド</p>  <p>収量 : 92 mg (理論値の72%)</p>	Ex. 11	<p>LC/MS (方法 2) : <math>R_t = 1.12</math> 分 ; <math>m/z = 449 (M+H)^+</math></p>

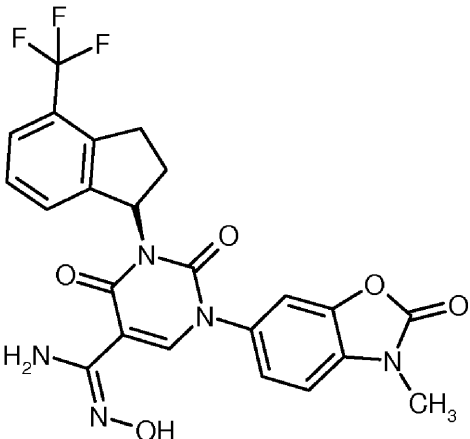
10

20

30

40



実施例	IUPAC 名/ 構造 (収量)	前駆物質	分析データ
41A	<p>N'-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミド</p>  <p>収量: 19 mg (理論値の42%)</p>	Ex. 2	<p>LC/MS (方法1) : <math>R_t = 0.93</math> 分; <math>m/z = 502 (M+H)^+</math></p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (400MHz, <math>\text{CD}_2\text{Cl}_2</math>): <math>\delta</math> [ppm]= 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.55 - 2.69 (m, 1H), 3.09 - 3.22 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 6.53 - 6.68 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 7.17 - 7.44 (m, 6H), 7.51 (d, 1H), 8.82 (br. s, 1H).</p>

10

20

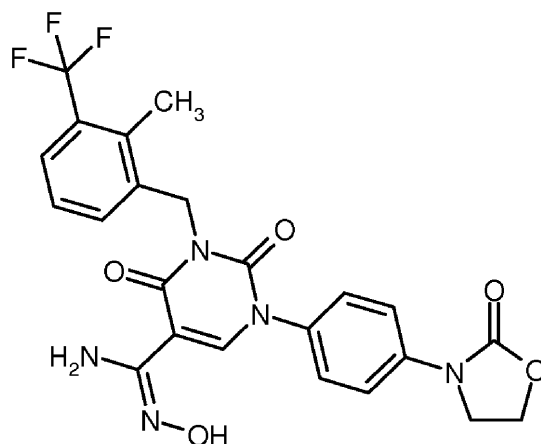
## 【 0 3 7 8 】

## 実施例 4 2 A

N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミド

30

## 【 化 8 6 】



40

## 【 0 3 7 9 】

アルゴン下、650 mg (9.35 mmol) のヒドロキシルアミン塩酸塩を 23 mL の DMSO に溶解させた溶液に、1.3 mL (9.35 mmol) のトリエチルアミンを添加した。その混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、濾過した。その濾液に、1.00 g (1.9 mmol、純度 90%) の 3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3

50

-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(実施例5)を添加し、その混合物を75 で一晩加熱した。冷却後、その反応混合物を100 mLの0.1 N水性塩酸の中に注ぎ入れた。沈澱した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させた。その固体を30 mLのアセトニトリルと一緒に攪拌し、それによって、当該生成物は溶解したが、不純物は溶解せずに残った。その不純物を濾過し、濾液を濃縮し、その残渣をHV下で乾燥させた。これによって、1.0 g(純度約95%、定量的な収量)の標題化合物が得られた。

【0380】

LC/MS(方法13):  $R_t = 0.87$  分;  $m/z = 504 (M+H)^+$ 。

【0381】

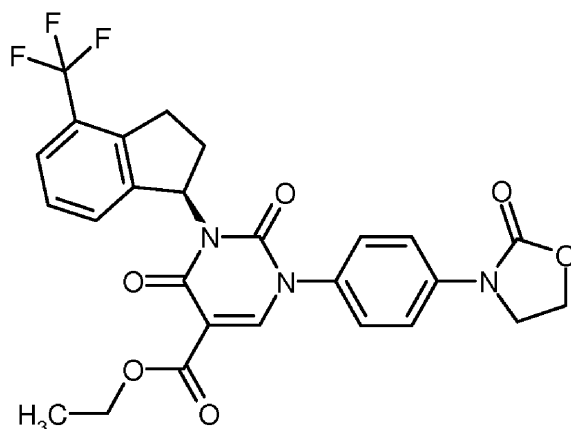
$^1H$ -NMR(400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 2.47(s, 3H), 4.11(t, 2H), 4.48(t, 2H), 5.13(s, 2H), 7.32-7.44(m, 2H), 7.54-7.65(m, 3H), 7.73(d, 2H), 8.60(br. s, 1H)。

【0382】

#### 実施例43A

2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(R エナンチオマー)

【化87】



【0383】

アルゴン下、359 mLの無水THFと359 mLの無水DMFの混合物に、実施例4Aからの9.00 g(26.1 mmol)の化合物、6.85 g(33.9 mmol)の(1S)-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オール及び12.31 g(46.9 mmol)のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、0 に冷却した。8.43 g(41.7 mmol)のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを滴下して加えた。次いで、その反応混合物を室温まで昇温させ、室温で1時間攪拌した。100 mLの1 N水性塩酸を添加した。その混合物をさらに15分間攪拌し、1 Lの酢酸エチルで希釈した。その有機相を分離し、いずれの場合にも800 mLの1 N水性塩酸で3回洗浄し、次いで、いずれの場合にも300 mLの1 N炭酸ナトリウム水溶液で2回洗浄し、及び、400 mLの飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残った固体を300 mLのMTBEと200 mLの2-プロパノールの混合物の中で攪拌し、濾過によって単離し、100 mLのMTBEで洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、8.2 g(理論値の54%、純度91%; 主要な不純物として、6%のトリフェニルホスフィンオキsidを含む)が得られた。

【0384】

LC-MS(方法1):  $R_t = 1.11$  分; MS(ESI pos):  $m/z = 530 (M$

+ H)<sup>+</sup>。

【0385】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.29 - 2.41 (m, 1H), 2.50 (dtd, 1H), 3.00 - 3.12 (m, 1H), 3.33 - 3.45 (m, 1H), 3.93 - 4.02 (m, 2H), 4.20 (q, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 2H), 6.53 (br. t, 1H), 7.15 - 7.33 (m, 4H), 7.41 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 8.21 (s, 1H)。

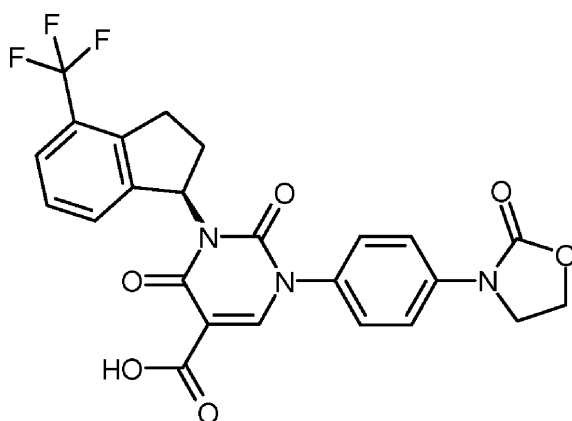
【0386】

実施例 44A

10

2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (R エナンチオマー)

【化88】



20

【0387】

実施例 43A からの 7.6 g (13.1 mmol) の化合物、82.7 mL の氷酢酸及び 41.4 mL の濃塩酸を環流温度で 1 時間加熱した。室温まで冷却した後、その反応混合物を 1500 mL の水に撹拌しながら入れた。形成された固体を濾過し、少量の水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。次いで、その残渣を少量の DMSO に溶解させ、分取 HPLC (方法 5) で精製した。これによって、4.75 g (理論値の 72%) の標題化合物が得られた。

30

【0388】

LC-MS (方法 1): R<sub>t</sub> = 1.09 分; MS (ESI pos): m/z = 502 (M + H)<sup>+</sup>。

【0389】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.31 - 2.45 (m, 1H), 2.57 (dtd, 1H), 3.02 - 3.18 (m, 1H), 3.31 - 3.50 (m, 1H), 3.88 - 4.06 (m, 2H), 4.33 - 4.49 (m, 2H), 6.56 (br. s., 1H), 7.16 - 7.36 (m, 4H), 7.45 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 8.46 (s, 1H)。

40

【0390】

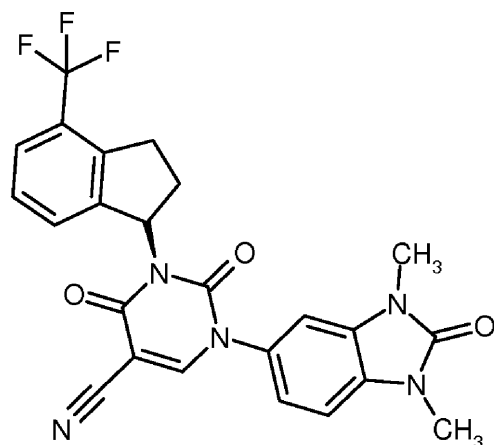
実施例:

実施例 1

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル (R エナンチオマー)

50

## 【化 8 9】



10

## 【0391】

室温で、1 mL の THF と 2 mL の DMF に、実施例 30 A からの 49 mg (0.17 mmol) の 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル、36.7 mg (0.18 mmol) の (1S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール及び 73.5 mg (0.28 mmol) のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、53.3 mg (0.26 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し、その反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次いで、0.15 mL の 1 N 水性塩酸を添加し、その混合物をさらに 15 分間撹拌した。その混合物を分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、34 mg (理論値の 43%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0392】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.06$  分間,  $m/z = 482$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.24 - 2.41 (m, 1H), 2.49 - 2.59 (m, 1H), 2.98 - 3.15 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.36 - 3.47 (m, 1H), 6.39 - 6.59 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.88 - 7.03 (m, 2H), 7.18 - 7.33 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.90 (s, 1H)。

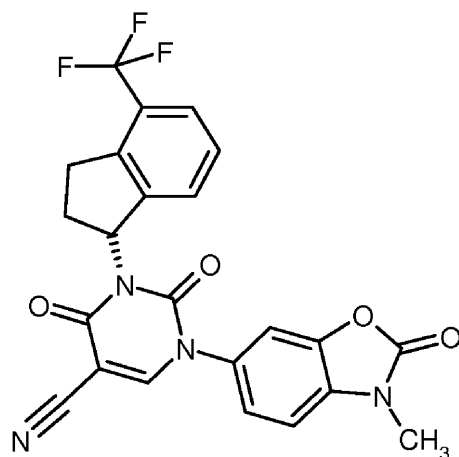
30

## 【0393】

## 実施例 2

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (R エナンチオマー)

【化 90】



10

【0394】

室温で、1 mL の THF と 2 mL の DMF に、実施例 31A からの 49 mg (0.17 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル、38.3 mg (0.19 mmol) の (1S) - 4 - (トリフルオロメチル) インデン - 1 - オール及び 76.9 mg (0.29 mmol) のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、55.8 mg (0.28 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌した。0.15 mL の 1 N 水性塩酸を添加し、その混合物を 15 分間攪拌した。その混合物を分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、38 mg (理論値の 47%) の標題化合物が得られた。

20

【0395】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.10$  分 ;  $m/z = 469$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0396】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.31 - 2.49 (m, 1H), 2.56 - 2.69 (m, 1H), 3.03 - 3.21 (m, 1H), 3.35 - 3.43 (s, 3H), 3.44 - 3.53 (m, 1H), 6.49 - 6.69 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.11 - 7.16 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.45 - 7.60 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)。

30

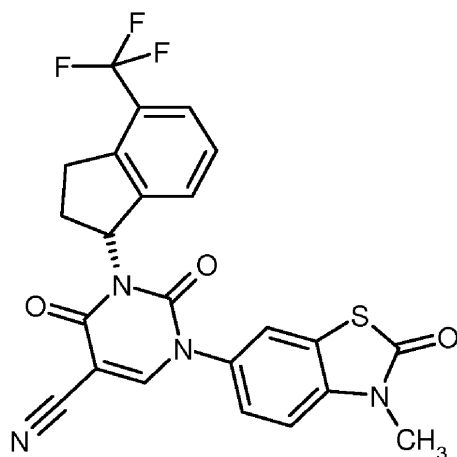
【0397】

### 実施例 3

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (R エナンチオマー)

40

【化 9 1】



10

【0398】

室温で、1 mL の THF と 2 mL の DMF に、実施例 32 A からの 49 mg (0.16 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル、36.3 mg (0.18 mmol) の (1S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール及び 72.8 mg (0.28 mmol) のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、52.8 mg (0.26 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。0.15 mL の 1 N 水性塩酸を添加した。その混合物を 15 分間撹拌し、次いで、分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、29 mg (理論値の 37%) の標題化合物が得られた。

20

【0399】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.17$  分 ;  $m/z = 485$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.32 - 2.48 (m, 1H), 2.53 - 2.74 (m, 1H), 3.02 - 3.23 (m, 1H), 3.41 - 3.54 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 6.57 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)。

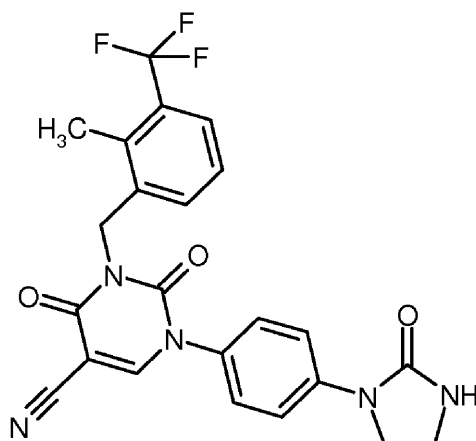
30

【0400】

実施例 4

3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [4 - (2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) フェニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化 9 2】



40

【0401】

50

室温で、2 mL のアセトニトリルに、実施例 33 A からの 58 mg (0.2 mmol) の 2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを最初に装入し、54.3 mg (0.22 mmol) の 1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン、53.9 mg (0.39 mmol) の炭酸カリウム及び 16.2 mg (0.1 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で 3 時間撹拌した。室温で、DMSO を添加し、その反応溶液を分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、36 mg (理論値の 39%) の標題化合物が得られた。

【0402】

LC/MS (方法 2):  $R_t = 1.21$  分;  $m/z = 470$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

10

【0403】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.88 - 3.02 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.35 - 6.55 (m, 4H), 6.62 - 6.82 (m, 3H), 8.02 (s, 1H)。

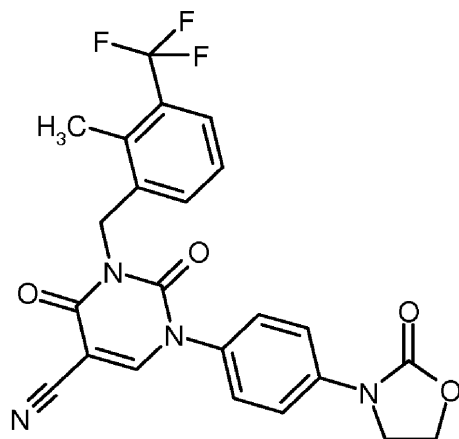
【0404】

#### 実施例 5

3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

20

【化 93】



30

【0405】

室温で、5 mL のアセトニトリルに、実施例 34 A からの 150 mg (0.38 mmol) の 2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリルを最初に装入し、145 mg (0.57 mmol) の 1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン、158.5 mg (1.15 mmol) の炭酸カリウム及び 31.7 mg (0.19 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で 3 時間撹拌した。室温で、その反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N 水性塩酸で抽出した。その有機相を、最初に飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。その残渣を 4 mL のメタノールと一緒に撹拌し、固体を吸引濾過し、メタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。これによって、126 mg (理論値の 69%) の標題化合物が得られた。

40

【0406】

LC-MS (方法 2):  $R_t = 1.26$  分;  $m/z = 471$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 2.45 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.97 - 5.24 (m, 2H), 7

50

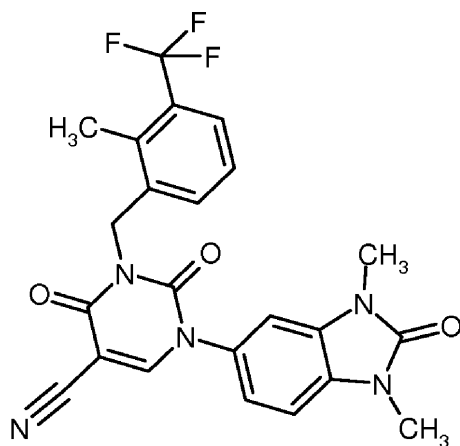
. 31 - 7.39 (m, 1H), 7.42 - 7.47 (m, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.98 (s, 1H)。

【0407】

実施例 6

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化94】



10

20

【0408】

室温で、5 mL のアセトニトリルに、実施例 30A からの 150 mg (0.45 mmol) の 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルを最初に装入し、171 mg (0.67 mmol) の 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、186 mg (1.35 mmol) の炭酸カリウム及び 37.3 mg (0.23 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で 3 時間撹拌した。室温で、その反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1 N 水性塩酸で抽出した。その有機相を飽和炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。その残渣を 3 mL のメタノールと一緒に撹拌し、固体を吸引濾過し、メタノール及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。これによって、160 mg (理論値の 76%) の標題化合物が得られた。

30

【0409】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.26$  分 ;  $m/z = 470$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

【0410】

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.45 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.04 - 5.15 (m, 2H), 7.17 - 7.24 (m, 1H), 7.25 - 7.30 (m, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.41 - 7.49 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.96 (s, 1H)。

40

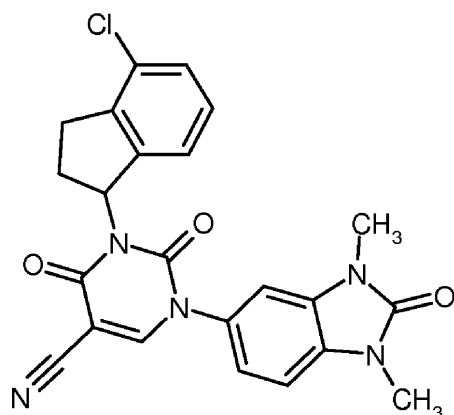
【0411】

実施例 7

3 - [4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (ラセミ化合物)



【化 9 5】



10

【0 4 1 2】

室温で、1.1 mL の THF と 2.2 mL の DMF に、実施例 30 A からの 60 mg (0.19 mmol) の 1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、34.8 mg (0.21 mmol) の 4-クロロインダン-1-オール(ラセミ化合物)及び 83.7 mg (0.32 mmol) のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、60.7 mg (0.30 mmol) のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し、その反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次いで、0.15 mL の 1 N 水性塩酸を添加し、その混合物をさらに 15 分間撹拌した。その混合物を分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、26 mg (理論値の 31%) の標題化合物が得られた。

20

【0 4 1 3】

LC/MS (方法 1):  $R_t = 1.05$  分;  $m/z = 448$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.34 - 2.45 (m, 1H), 2.52 - 2.66 (m, 1H), 2.95 - 3.07 (m, 1H), 3.26 - 3.37 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 6.52 - 6.66 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.94 - 7.09 (m, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.21 - 7.32 (m, 1H), 7.97 (s, 1H)。

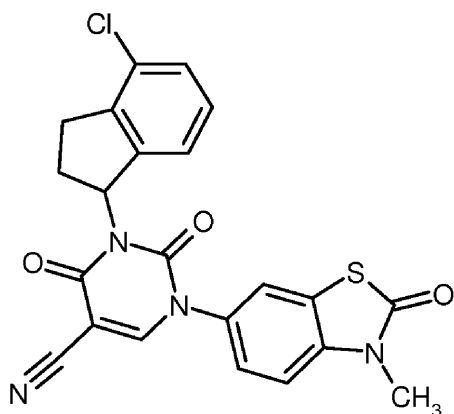
30

【0 4 1 4】

実施例 8

3-[4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(ラセミ化合物)

【化 9 6】



40

【0 4 1 5】

50

室温で、1.2 mLのTHFと2.3 mLのDMFに、実施例32Aからの60 mg (0.20 mmol)の1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、37.1 mg (0.22 mmol)の4-クロロインダン-1-オール(ラセミ化合物)及び89.1 mg (0.34 mmol)のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、64.6 mg (0.32 mmol)のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し、その反応混合物を室温で1時間撹拌した。次いで、0.15 mLの1N水性塩酸を添加し、その混合物を15分間撹拌した。その混合物を分取HPLC(方法6)で分離させた。これによって、26 mg(理論値の28%)の標題化合物が得られた。

【0416】

10

LC/MS(方法3):  $R_t = 2.54$ 分,  $m/z = 451$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.29 - 2.44 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.91 - 3.11 (m, 1H), 3.23 - 3.37 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 6.59 (br. s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.20 - 7.30 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.95 (s, 1H)。

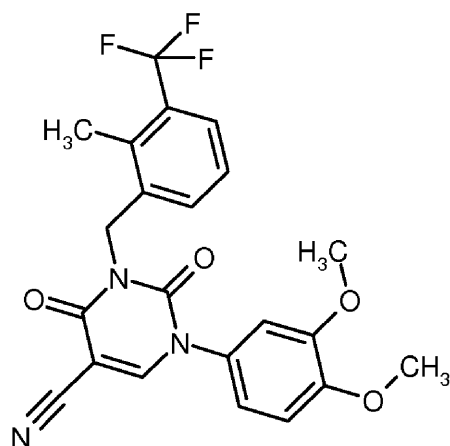
【0417】

#### 実施例 9

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル

20

【化97】



30

【0418】

室温で、5 mLのアセトニトリルに、150 mg (0.45 mmol)の1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(調製に関しては、以下のものを参照されたい: US 4266056, Example 13, column 11)を最初に装入し、168.8 mg (0.67 mmol)の1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン、184.4 mg (1.33 mmol)の炭酸カリウム及び36.9 mg (0.22 mmol)のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で3時間撹拌した。室温で、その反応溶液を酢酸エチルで希釈し、1N水性塩酸で抽出した。その有機相を飽和炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。その残渣を2 mLのメタノールと一緒に撹拌し、固体を吸引濾過し、少量のメタノールで洗浄し、次いで、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。これによって、126 mg(理論値の59%)の標題化合物が得られた。

40

【0419】

LC/MS(方法1):  $R_t = 1.12$ 分,  $m/z = 446$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0420】

50

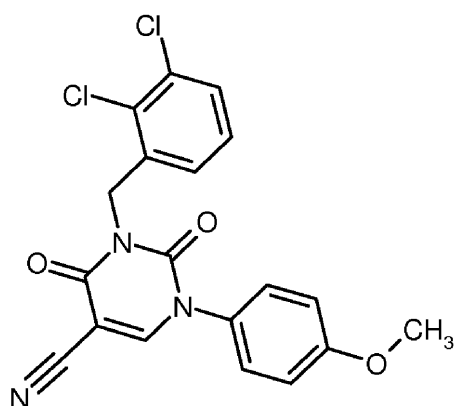
$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.99 - 7.09 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)。

【0421】

実施例 10

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル

【化98】



10

20

【0422】

室温で、12 mL のアセトニトリルに、300 mg (1.23 mmol) の 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルを最初に装入し、325.5 mg (1.36 mmol) の 1 - (プロモメチル) - 2, 3 - ジクロロベンゼン、340.9 mg (2.47 mmol) の炭酸カリウム及び102.4 mg (0.62 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で5時間撹拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮した。その残渣を2 mL の沸騰メタノールと一緒に撹拌した。室温まで冷却した後、沈澱物を吸引濾過し、少量のイソプロパノールで洗浄し、乾燥させた。これによって、423 mg (理論値の81%) の標題化合物が得られた。

30

【0423】

LC/MS (方法1):  $R_t$  = 1.15 分,  $m/z$  = 402 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 3.80 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.97 - 7.13 (m, 2H), 7.23 - 7.35 (m, 2H), 7.38 - 7.48 (m, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 1H), 8.87 - 9.09 (m, 1H)。

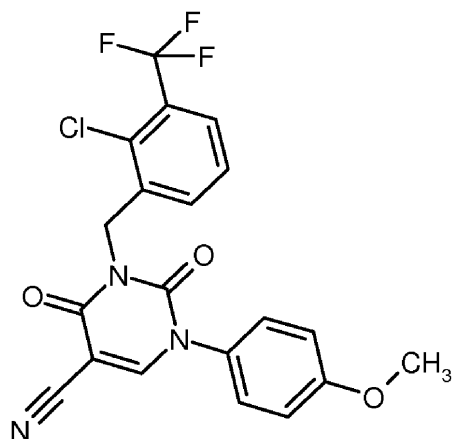
【0424】

実施例 11

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル

40

【化 9 9】



10

【0425】

室温で、12 mL のアセトニトリルに、300 mg (1.23 mmol) の 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルを最初に装入し、371.1 mg (1.36 mmol) の 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン、340.9 mg (2.47 mmol) の炭酸カリウム及び102.4 mg (0.62 mmol) のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で5時間撹拌した。水を添加し、その反応溶液を酢酸エチルで抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。その残渣を2 mL のイソプロパノールと一緒に撹拌し、固体を吸引濾過し、少量のイソプロパノールで洗浄し、乾燥させた。これによって、295.4 mg (理論値の54%) の標題化合物が得られた。

20

【0426】

LC / MS (方法1) :  $R_t = 1.16$  分 ;  $m/z = 436$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.75 - 3.88 (m, 3H), 5.06 - 5.24 (m, 2H), 7.00 - 7.15 (m, 2H), 7.39 - 7.45 (m, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.74 - 9.13 (m, 1H)。

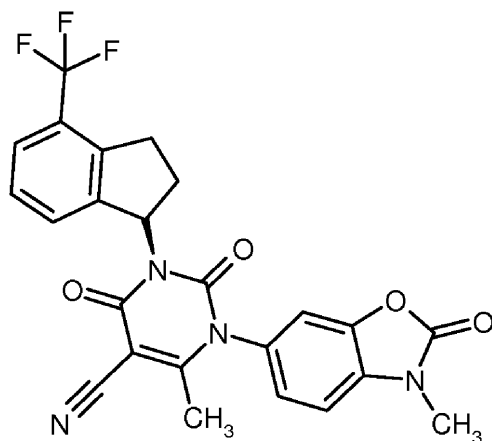
30

【0427】

実施例 12

6 - メチル - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (R エナンチオマー)

【化 100】



40

【0428】

50

室温で、3.3 mLのTHFと6.6 mLのDMFに、実施例35Aからの186 mg (0.62 mmol)の6-メチル-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル、151.3 mg (0.75 mmol)の(1S)-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オール及び278.1 mg (1.06 mmol)のトリフェニルホスフィンを最初に装入し、201.8 mg (1.0 mmol)のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを添加し、その反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、5 mLの1 N水性塩酸を添加し、その混合物を室温で15分間撹拌し、酢酸エチルで希釈し、相を分離させた。その有機相を、順次、水、0.5 M炭酸ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。その粗製生成物を分取HPLC(方法6)で精製した。これによって、50 mg(理論値の15%)の標題化合物が得られた。

10

## 【0429】

LC/MS(方法1):  $R_t = 1.10$ 分,  $m/z = 483$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.21(s, 3H), 2.31-2.44(m, 1H), 2.52-2.66(m, 1H), 3.05-3.18(m, 1H), 3.37-3.50(m, 1H), 3.41(s, 3H), 6.54(br. s., 1H), 6.94-7.16(m, 3H), 7.26-7.37(m, 2H), 7.46-7.58(m, 1H)。

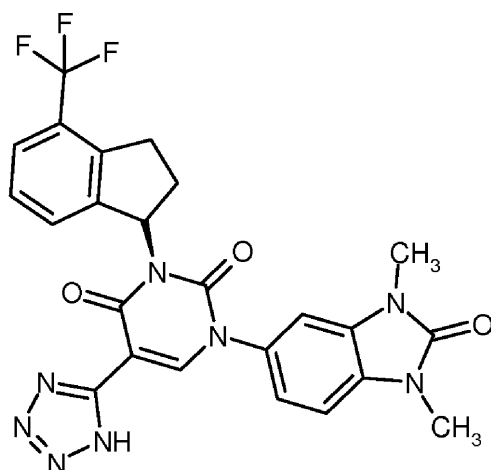
20

## 【0430】

## 実施例13

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-5-(1H-テトラゾール-5-イル)-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ピリミジン-2,4-(1H,3H)-ジオン(R エナンチオマー)

## 【化101】



30

## 【0431】

室温で、2 mLのトルエンに、15 mg (0.03 mmol)の1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(R エナンチオマー)(実施例1)を最初に装入した。0.78 mg (0.003 mmol)の酸化ジ-n-ブチルスズ及び28.7 mg (0.25 mmol)のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で5時間撹拌した。室温まで冷却した後、2 mLのエタノールを添加し、その混合物を室温で1時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量のDMSO/アセトニトリル(1:1)(v/v)に溶解させ、分取HPLC(方法6)で精製した。これによって、10 mg(理論値の61%)の標題化合物が得られた。

40

50

## 【0432】

LC / MS (方法1) :  $R_t = 1.0$  分,  $m/z = 525$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

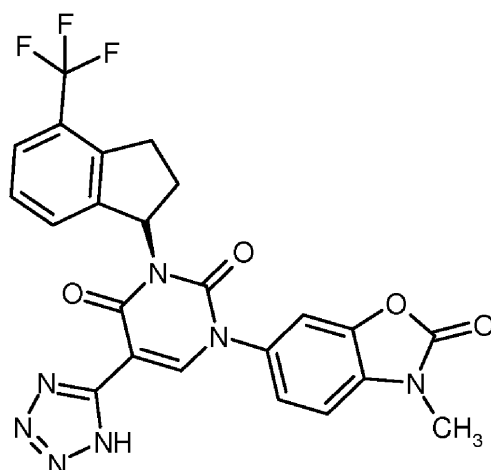
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.60 - 2.74 (m, 2H), 3.09 - 3.29 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 6.61 - 6.76 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 7.07 (br. s., 2H), 7.26 - 7.42 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)。

## 【0433】

## 実施例 14

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (R エナンチオマー)

## 【化102】



## 【0434】

室温で、2 mL のトルエンに、18 mg (0.04 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (R エナンチオマー) (実施例 2) を最初に装入した。1 mg (0.004 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 35.4 mg (0.31 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 5 時間撹拌した。室温まで冷却した後、2 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、11 mg (理論値の 56%) の標題化合物が得られた。

## 【0435】

LC / MS (方法1) :  $R_t = 1.04$  分,  $m/z = 512$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.42 - 2.55 (m, 1H), 2.65 (d, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.45 - 3.60 (m, 1H), 6.59 - 6.81 (m, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.19 - 7.41 (m, 4H), 7.53 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 13.17 - 13.67 (m, 1H)。

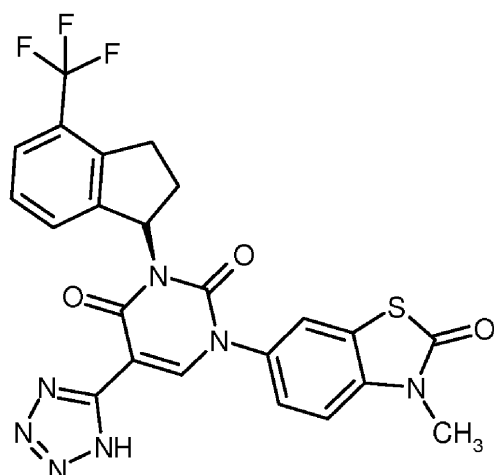
## 【0436】

## 実施例 15

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] ピリミジン - 2, 4 (1H,

3 H) - ジオン ( R エナンチオマー )

【化 1 0 3】



10

【 0 4 3 7 】

室温で、1.5 mL のトルエンに、14 mg (0.03 mmol) の 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル ( R エナンチオマー ) ( 実施例 3 ) を最初に装入した。0.72 mg (0.003 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 26.6 mg (0.23 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 5 時間撹拌した。室温まで冷却した後、1.5 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル ( 1 : 1 ) ( v / v ) に溶解させ、分取 HPLC ( 方法 6 ) で精製した。これによって、10 mg ( 理論値の 62 % ) の標題化合物が得られた。

20

【 0 4 3 8 】

LC / MS ( 方法 1 ) :  $R_t = 1.08$  分 ,  $m/z = 528$  (  $M + H$  )  $^+$

$^1H$  - NMR ( 400 MHz ,  $CD_2Cl_2$  ) : [ ppm ] = 2.42 - 2.57 ( m , 1 H ) , 2.59 - 2.77 ( m , 1 H ) , 3.10 - 3.28 ( m , 1 H ) , 3.47 ( s , 3 H ) , 6.69 ( br . s , 1 H ) , 7.17 ( d , 1 H ) , 7.27 - 7.41 ( m , 3 H ) , 7.45 - 7.61 ( m , 2 H ) , 8.74 ( s , 1 H ) , 13.42 ( br . s , 1 H ) 。

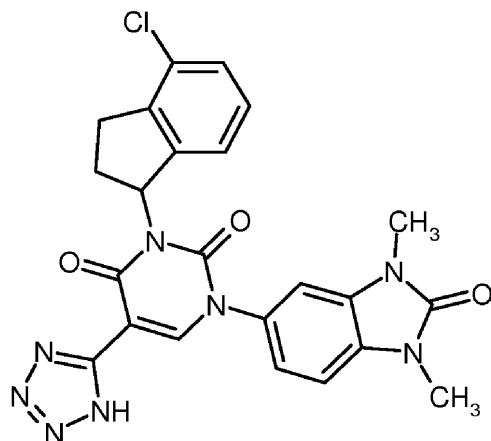
30

【 0 4 3 9 】

実施例 1 6

3 - ( 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( ラセミ化合物 )

## 【化 104】



10

## 【0440】

室温で、3 mL のトルエンに、実施例 7 からの 26 mg (0.06 mmol) の 3 - [4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリルを最初に装入し、1.45 mg (0.006 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 53.5 mg (0.46 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、3 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、20 mg (理論値の 70%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0441】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 0.96$  分 ;  $m/z = 491$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.37 - 2.56 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.95 - 3.15 (m, 1H), 3.32 - 3.37 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 6.64 - 6.80 (m, 1H), 6.95 - 7.19 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 13.19 - 13.66 (m, 1H)。

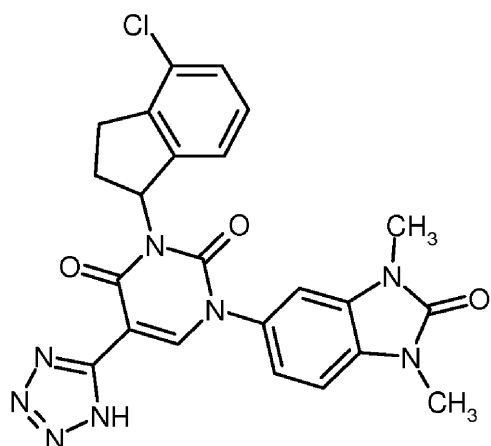
30

## 【0442】

## 実施例 17

3 - (4 - クロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (エナンチオマー 1)

## 【化 105】



40

50



## 【 0 4 4 3 】

キラル相上における実施例 16 からの 13 mg の化合物のクロマトグラフィー分離（方法 14）から最初に溶離するエナンチオマー。2.6 mg のエナンチオマー 1 が得られた。

## 【 0 4 4 4 】

キラル分析的 HPLC（方法 15） $R_t = 5.84$  分 100% ee

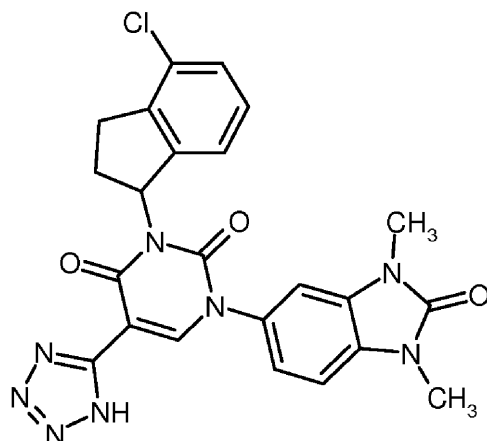
LC/MS（方法 1）： $R_t = 0.96$  分， $m/z = 491$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>

実施例 18

3 - (4 - クロロ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 1 - (1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2,4 (1H, 3H) - ジオン (エナンチオマー 2)

10

## 【化 106】



20

## 【 0 4 4 5 】

キラル相上における実施例 16 からの 13 mg の化合物のクロマトグラフィー分離（方法 14）から最後に溶離するエナンチオマー。1.9 mg のエナンチオマー 2 が得られた。

## 【 0 4 4 6 】

キラル分析的 HPLC（方法 15） $R_t = 6.42$  分 100% ee

LC/MS（方法 1）： $R_t = 0.96$  分； $m/z = 491$ （ $M+H$ ）<sup>+</sup>。

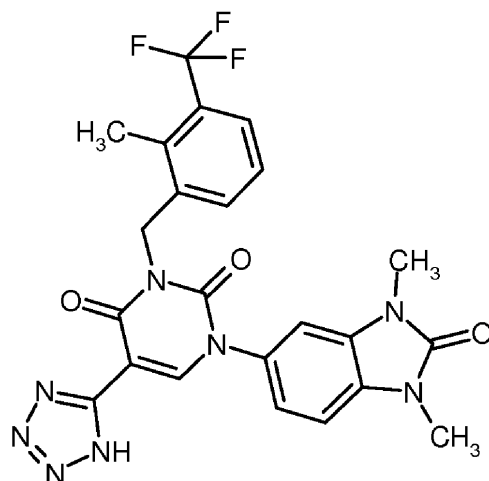
30

## 【 0 4 4 7 】

実施例 19

1 - (1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2,4 (1H, 3H) - ジオン

【化 1 0 7】



10

【0448】

室温で、1.5 mL のトルエンに、50 mg (0.11 mmol) の 1 - (1,3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (実施例 6) を最初に装入した。2.65 mg (0.011 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 36.8 mg (0.32 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 4 時間撹拌した。73.6 mg (0.64 mmol) のトリメチルシリルアジドを 2 回に分けて添加し、その混合物を環流温度で合計で 24 時間撹拌した。室温まで冷却した後、0.9 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、26 mg (理論値の 48%) の標題化合物が得られた。

20

【0449】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 0.96$  分 ;  $m/z = 513$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.35 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.95 - 5.45 (m, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.42 - 7.52 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 15.97 - 16.58 (m, 1H)。

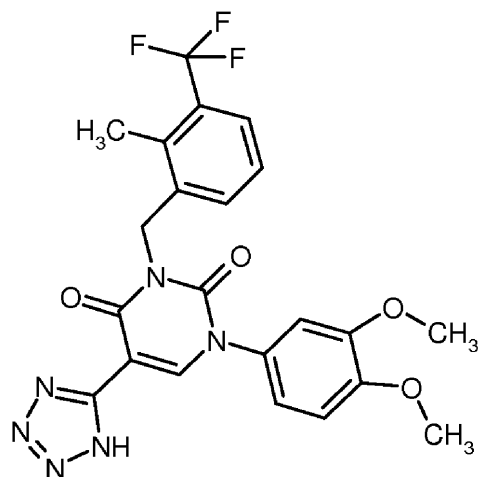
30

【0450】

実施例 20

1 - (3,4 - ジメトキシフェニル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル)ピリミジン - 2,4 (1H, 3H) - ジオン

## 【化 108】



10

## 【0451】

室温で、1.5 mL のトルエンに、47.2 mg (0.11 mmol) の 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボニトリル(実施例 9) を最初に装入した。2.64 mg (0.011 mmol) の酸化ジ-n-ブチルスズ及び 36.6 mg (0.32 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 4 時間撹拌した。さらに、73.2 mg (0.64 mmol) のトリメチルシリルアジドを 2 回に分けて添加し、その混合物を環流温度で合計で 24 時間撹拌した。室温まで冷却した後、0.9 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1:1) (v/v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、41 mg (理論値の 78%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0452】

LC/MS (方法 1):  $R_t = 1.0$  分,  $m/z = 489$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.78 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.32-7.39 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 16.12-16.49 (m, 1H)。

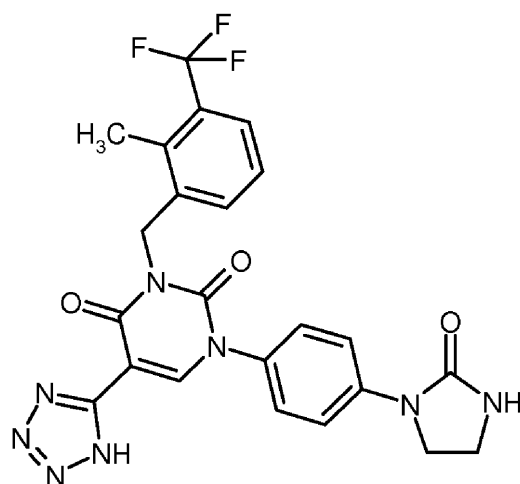
30

## 【0453】

実施例 21

3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

【化 1 0 9】



10

【 0 4 5 4】

室温で、1 mL のトルエンに、32 mg (0.07 mmol) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル ( 実施例 4 ) を最初に装入した。1.7 mg (0.007 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 23.6 mg (0.21 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で一晩撹拌した。47.2 mg (0.42 mmol) のトリメチルシリルアジドを 2 回に分けて添加し、その混合物を環流温度で合計で 48 時間撹拌した。室温まで冷却した後、0.6 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル ( 1 : 1 ) ( v / v ) に溶解させ、分取 HPLC ( 方法 6 ) で精製した。これによって、23 mg ( 理論値の 65 % ) の標題化合物が得られた。

20

【 0 4 5 5】

LC / MS ( 方法 2 ) :  $R_t = 1.11$  分 ;  $m/z = 513$  (  $M + H$  )  $^{+}$

$^1H$  - NMR ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : [ ppm ] = 3.44 ( t , 2 H ) , 3.81 - 4.02 ( m , 2 H ) , 5.20 ( s , 2 H ) , 7.11 ( s , 1 H ) , 7.31 - 7.40 ( m , 1 H ) , 7.45 - 7.55 ( m , 3 H ) , 7.61 ( d , 1 H ) , 7.67 - 7.76 ( m , 2 H ) , 8.37 - 8.80 ( m , 1 H ) , 16.04 - 16.39 ( m , 1 H ) 。

30

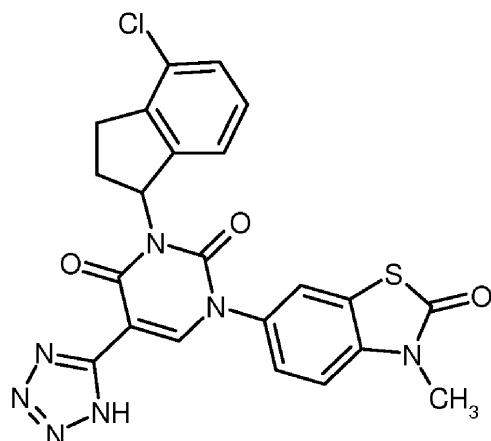
【 0 4 5 6】

#### 実施例 2 2

3 - ( 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( ラセミ化合物 )

40

【化 1 1 0】



10

【 0 4 5 7 】

室温で、3 mL のトルエンに、26 mg (0.06 mmol) の 3 - [ 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (ラセミ化合物) (実施例 8) を最初に装入した。1.39 mg (0.006 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 51.6 mg (0.45 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 5 時間撹拌した。室温まで冷却した後、3 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、22 mg (理論値の 80%) の標題化合物が得られた。

20

【 0 4 5 8 】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.04$  分,  $m/z = 494$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.57 - 2.72 (m, 1H), 2.98 - 3.11 (m, 1H), 3.24 - 3.41 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 6.71 (br. s., 1H), 7.03 - 7.10 (m, 1H), 7.11 - 7.20 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 8.69 - 8.80 (m, 1H), 13.27 - 13.63 (m, 1H)。

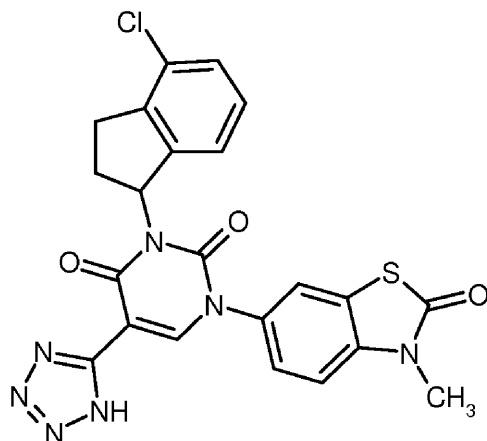
30

【 0 4 5 9 】

#### 実施例 23

3 - ( 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン (エナンチオマー 1)

## 【化 1 1 1】



10

## 【 0 4 6 0】

キラル相上における実施例 2 2 からの 1 7 m g の化合物のクロマトグラフィー分離（方法 1 6）から最初に溶離するエナンチオマー。7 . 2 m g のエナンチオマー 1 が得られた。

## 【 0 4 6 1】

キラル分析的 H P L C（方法 1 7） $R_t = 9 . 2 5$  分；1 0 0 % e e

L C / M S（方法 1）： $R_t = 1 . 0 5$  分； $m / z = 4 9 4$ （ $M + H$ ） $^+$ 。

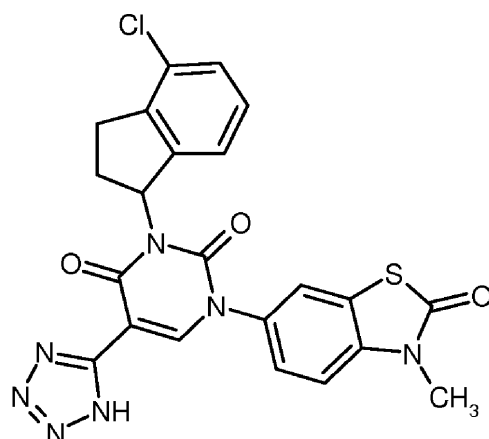
20

## 【 0 4 6 2】

実施例 2 4

3 - ( 4 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( エナンチオマー 2 )

## 【化 1 1 2】



30

## 【 0 4 6 3】

キラル相上における実施例 2 2 からの 1 7 m g の化合物のクロマトグラフィー分離（方法 1 6）から最後に溶離するエナンチオマー。8 . 7 m g のエナンチオマー 2 が得られた。

40

## 【 0 4 6 4】

キラル分析的 H P L C（方法 1 7） $R_t = 1 0 . 3 8$  分；9 4 % e e

L C / M S（方法 1）： $R_t = 1 . 0 5$  分； $m / z = 4 9 4$ （ $M + H$ ） $^+$ 。

## 【 0 4 6 5】

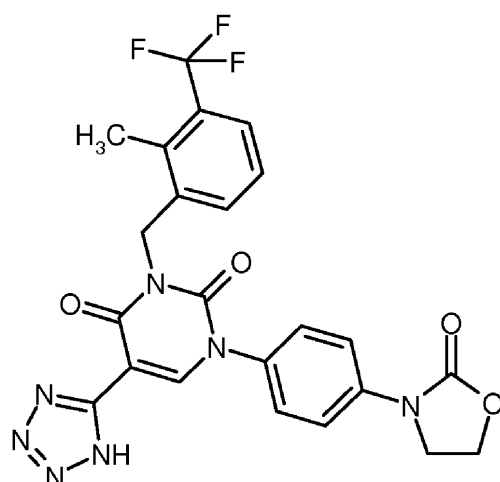
実施例 2 5

3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル )

50

ル) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン

【化 1 1 3】



10

【 0 4 6 6 】

室温で、1.5 mL のトルエンに、50 mg (0.11 mmol) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル ( 実施例 5 ) を最初に装入した。2.65 mg (0.011 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 36.7 mg (0.32 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で一晩撹拌した。73.4 mg (0.64 mmol) のトリメチルシリルアジドを 2 回に分けて添加し、その混合物を環流温度で合計で 30 時間撹拌した。室温まで冷却した後、0.9 mL のエタノールを添加し、その混合物を室温で 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル ( 1 : 1 ) ( v / v ) に溶解させ、分取 HPLC ( 方法 6 ) で精製した。これによって、31 mg ( 理論値の 57% ) の標題化合物が得られた。

20

【 0 4 6 7 】

LC / MS ( 方法 1 ) :  $R_t = 0.99$  分 ;  $m/z = 514$  (  $M + H$  )  $^+$

$^1H$  - NMR ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : [ ppm ] = 4.12 ( t , 2 H ) , 4.40 - 4.61 ( m , 2 H ) , 5.20 ( s , 2 H ) , 7.31 - 7.39 ( m , 1 H ) , 7.49 ( d , 1 H ) , 7.58 - 7.65 ( m , 3 H ) , 7.73 ( d , 2 H ) , 8.64 ( s , 1 H ) , 16.04 - 16.53 ( m , 1 H ) 。

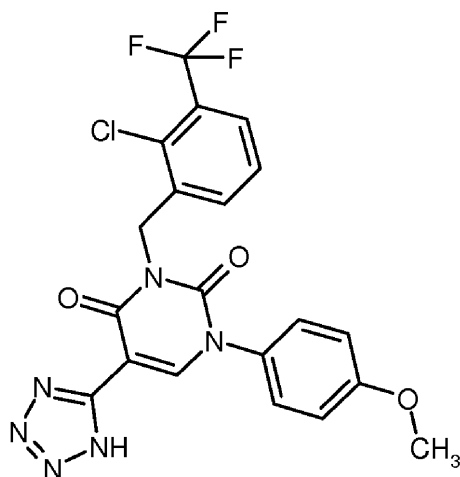
30

【 0 4 6 8 】

実施例 2 6

3 - [ 2 - クロロ - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン

## 【化 1 1 4】



10

## 【0 4 6 9】

室温で、2 mL のトルエンに、100 mg (0.23 mmol) の 3 - [ 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル ( 実施例 1 1 ) を最初に装入した。5.7 mg (0.023 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 79.31 mg (0.69 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、2 mL のエタノールを室温で添加し、その混合物を 1 時間攪拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル ( 1 : 1 ) ( v / v ) に溶解させ、分取 HPLC ( 方法 6 ) で精製した。これによって、69 mg ( 理論値の 59 % ) の標題化合物が得られた。

20

## 【0 4 7 0】

LC / MS ( 方法 1 ) :  $R_t = 1.08$  分 ;  $m/z = 479$  (  $M + H$  )  $^{+}$

$^1H$  - NMR ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) : [ ppm ] = 3.32 ( s , 3 H ) , 5.26 ( s , 2 H ) , 6.93 - 7.16 ( m , 2 H ) , 7.41 - 7.58 ( m , 3 H ) , 7.69 ( d , 1 H ) , 7.81 ( d , 1 H ) , 8.62 ( s , 1 H ) , 16.12 - 16.54 ( m , 1 H ) 。

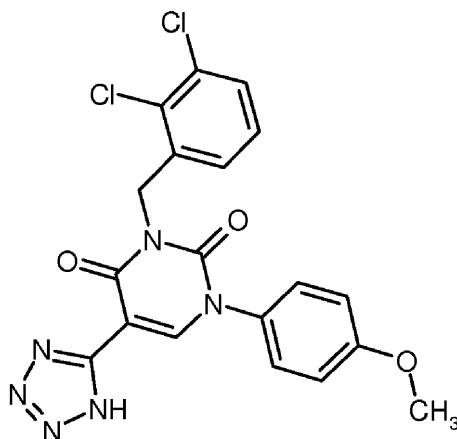
30

## 【0 4 7 1】

実施例 2 7

3 - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン

## 【化 1 1 5】



40

## 【0 4 7 2】

室温で、2 mL のトルエンに、100 mg (0.25 mmol) の 3 - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 -

50



テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (実施例 10) を最初に装入した。6.19 mg (0.025 mmol) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 85.93 mg (0.75 mmol) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、2 mL のエタノールを添加し、その混合物を 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、75 mg (理論値の 68%) の標題化合物が得られた。

【0473】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.02$  分 ;  $m/z = 445$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.32 (br. s, 3H), 5.22 (s, 2H), 6.96 - 7.19 (m, 2H), 7.29 - 7.37 (m, 2H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.56 - 7.63 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 16.21 - 16.43 (m, 1H)。

10

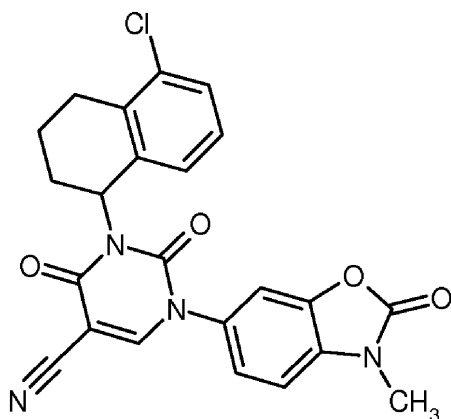
【0474】

実施例 28

3 - (5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル (ラセミ化合物)

【化 116】

20



30

【0475】

標題化合物は、実施例 31A からの 230.0 mg (0.81 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル及び 162.6 (0.89 mmol) の 5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オールから、実施例 2 と同様にして調製した。これによって、180 mg (理論値の 32%、純度約 64%) の標題化合物が得られた。これは、さらに精製することなく、実施例 29 の調製に使用した。

40

【0476】

MS (DCI - NH<sub>3</sub>, 方法 12) :  $m/z = 466$  [ $M + NH_3 + H$ ]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 1.71 - 1.88 (m, 1H), 2.04 - 2.20 (m, 2H), 2.29 - 2.45 (m, 1H), 2.62 - 2.78 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 3.40 (s, 3H), 6.20 (br. s, 1H), 6.90 (d, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.98 (s, 1H)。

【0477】

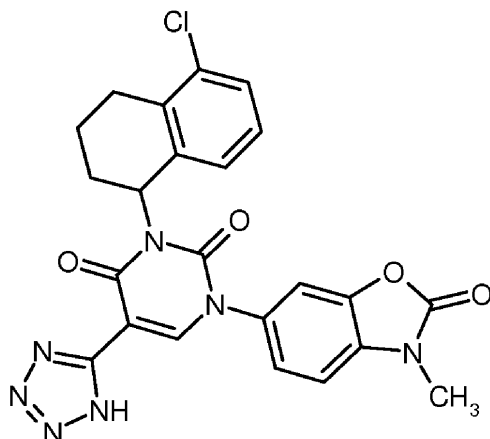
実施例 29

3 - (5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (3

50

- メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( ラセミ化合物 )

【化 1 1 7】



10

【 0 4 7 8 】

室温で、6.7 mL のトルエンに、90 mg ( 0.13 mmol ) の 3 - ( 5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボニトリル ( 実施例 2 8 ) を最初に装入した。3.19 mg ( 0.013 mmol ) の酸化ジ - n - ブチルスズ及び 118.27 mg ( 1.03 mmol ) のトリメチルシリルアジドを添加し、その混合物を環流温度で 5 時間撹拌した。室温まで冷却した後、6.7 mL のエタノールを添加し、その混合物を 1 時間撹拌し、濃縮した。その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル ( 1 : 1 ) ( v / v ) に溶解させ、分取 HPLC ( 方法 6 ) で精製した。これによって、42 mg ( 理論値の 67 % ) の標題化合物が得られた。

20

【 0 4 7 9 】

LC / MS ( 方法 1 ) :  $R_t = 1.03$  分 ;  $m/z = 492$  (  $M + H$  )  $^+$

$^1H$  - NMR ( 400 MHz ,  $CD_2Cl_2$  ) : [ ppm ] = 1.81 - 1.96 ( m , 1 H ) , 2.12 - 2.31 ( m , 2 H ) , 2.42 - 2.60 ( m , 1 H ) , 2.80 ( d , 1 H ) , 3.11 ( d , 1 H ) , 3.48 ( s , 3 H ) , 6.17 - 6.52 ( m , 1 H ) , 6.98 ( d , 1 H ) , 7.06 - 7.21 ( m , 2 H ) , 7.29 ( d , 3 H ) , 8.81 ( s , 1 H ) , 13.26 - 13.64 ( m , 1 H ) 。

30

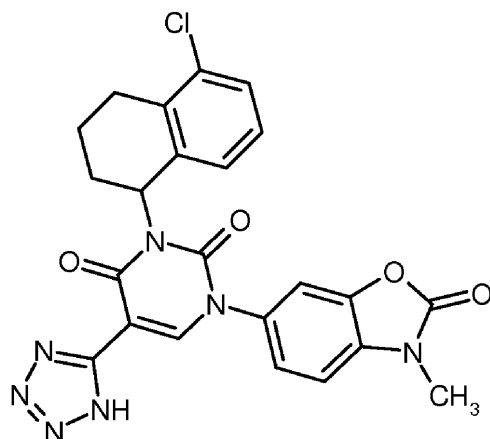
【 0 4 8 0 】

実施例 3 0

3 - ( 5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( エナンチオマー 1 )

40

## 【化 1 1 8】



10

## 【0 4 8 1】

キラル相上における実施例 29 からの 31 mg の化合物のクロマトグラフィー分離（方法 18）から最初に溶離するエナンチオマー。溶媒不純物のため、得られた生成物を分取 HPLC（方法 5）を用いて精製した。7.0 mg のエナンチオマー 1 が得られた。

## 【0 4 8 2】

キラル分析的 HPLC（方法 17） $R_t = 7.31$  分；100% ee

LC/MS（方法 1）： $R_t = 1.04$  分； $m/z = 492$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

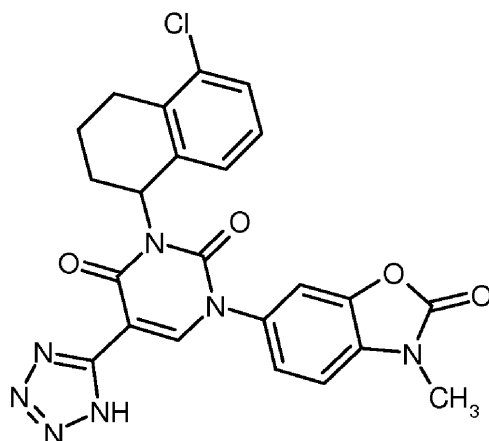
20

## 【0 4 8 3】

実施例 3 1

3 - ( 5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル ) - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン ( エナンチオマー 2 )

## 【化 1 1 9】



30

## 【0 4 8 4】

キラル相上における実施例 29 からの 31 mg の化合物のクロマトグラフィー分離（方法 18）から最後に溶離するエナンチオマー。溶媒不純物のため、得られた生成物を分取 HPLC（方法 5）を用いて精製した。7.0 mg のエナンチオマー 2 が得られた。

40

## 【0 4 8 5】

キラル分析的 HPLC（方法 17） $R_t = 11.8$  分；99% ee

LC/MS（方法 1）： $R_t = 1.04$  分； $m/z = 492$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0 4 8 6】

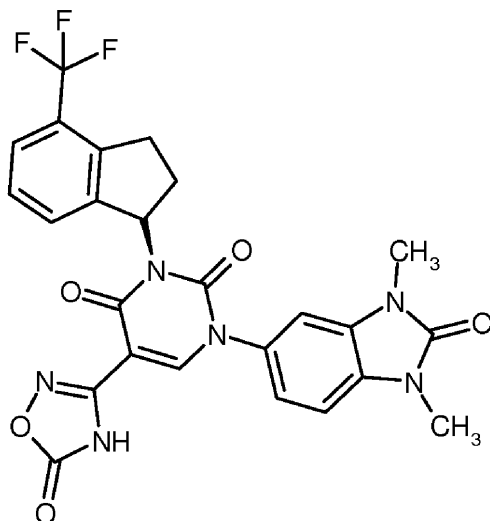
実施例 3 2

1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 5 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール -

50

3 - イル) - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル]ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (R エナンチオマー)

【化 120】



10

【0487】

室温で、0.5 mL の DMF に、実施例 36 A からの 10 mg (0.025 mmol) の 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - N' - ヒドロキシ - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシイミドアミドを最初に装入した。2.2 mg (0.028 mmol) のピリジンを添加し、3.5 mg (0.025 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。その混合物に酢酸エチル及び 1 N 水性塩酸を添加した。その有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。その残渣を高真空下で乾燥させた。得られた中間体を取って 2 mL のキシレンの中に入れ、1.3 mg (0.005 mmol) の 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - イミダゾール - 3 - イウムヘキサフルオロホスフェートを添加し、その混合物を、マイクロ波オーブンの中で、200 で 1 時間反応させた。その反応混合物を濃縮し、その残渣を少量の DMSO / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で精製した。これによって、7 mg (理論値の 51%) の標題化合物が得られた。

20

30

【0488】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.02$  分,  $m/z = 539$  (MS / ES<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.41 - 2.52 (m, 1H), 2.58 - 2.71 (m, 1H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47 (d, 1H), 6.63 (br. s, 1H), 6.91 - 6.99 (m, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.28 - 7.40 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 9.43 - 9.74 (m, 1H)。

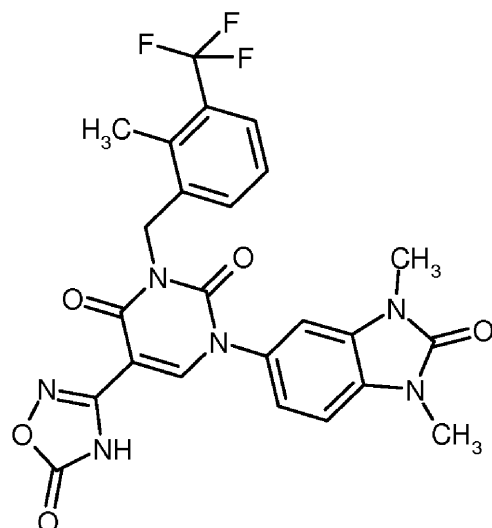
40

【0489】

実施例 33

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 5 - (5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル)ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【化 1 2 1】



10

【0490】

室温で、10 mL の DMF に、実施例 37A からの 285 mg (0.576 mmol) の 1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミドを最初に装入した。49.4 mg (0.624 mmol) のピリジンを添加し、77.5 mg (0.576 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で1時間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。その混合物を100 mL の水で希釈し、形成された固体を吸引濾過し、水で洗浄し、真空キャビネット内で60℃で乾燥させた。18 mL のアセトニトリルの中の該中間体をマイクロ波オーブン内で190℃で20分間撹拌した。次いで、その反応混合物を濃縮した。その残渣を20 mL の酢酸エチルと一緒に撹拌し、形成された固体を吸引濾過し、乾燥させた。これによって、205 mg (理論値の66%) の標題化合物が得られた。

20

【0491】

LC/MS (方法1):  $R_t = 0.94$  分,  $m/z = 527$  (MS/ES<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 4.95 - 5.31 (m, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.36 - 12.70 (m, 1H)。

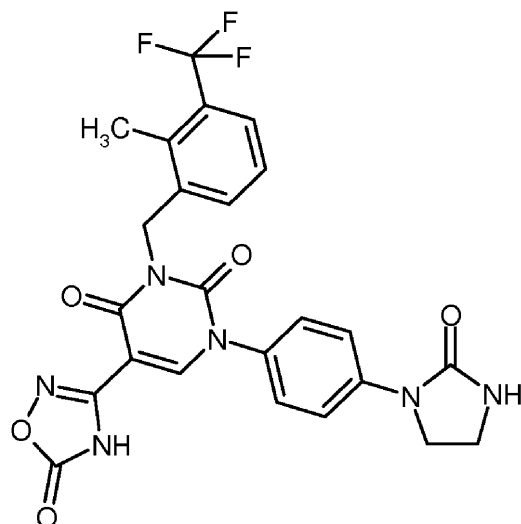
30

【0492】

実施例 34

3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## 【化 1 2 2】



10

## 【0 4 9 3】

室温で、10 mL の DMF の中の実施例 3 8 A から 298 mg (0.593 mmol) の N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドに 51.6 mg (0.652 mmol) のピリジンを添加し、81.0 mg (0.593 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。その混合物を 100 mL の水で希釈し、形成された固体を吸引濾過し、水で洗浄し、真空キャビネット内で 60 で乾燥させた。18 mL のアセトニトリルの中の該中間体をマイクロ波オープン内で 180 で 20 分間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を 20 mL の酢酸エチルと一緒に撹拌し、形成された固体を吸引濾過し、乾燥させた。これによって、285 mg (理論値の 84%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0 4 9 4】

LC/MS (方法 1):  $R_t = 0.92$  分,  $m/z = 527$  (MS/ES<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.43 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, 2H), 8.29-8.51 (m, 1H), 12.50 (br. s., 1H)。

30

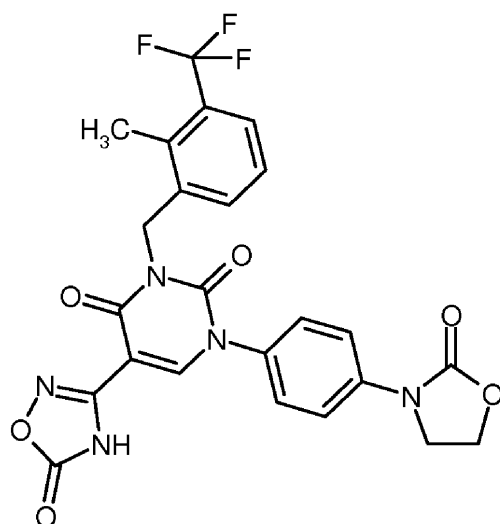
## 【0 4 9 5】

実施例 3 5

3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

40

## 【化 1 2 3】



10

## 【0496】

室温で、1.4 mL の DMF に、実施例 42A からの 36 mg (0.072 mmol) の N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミドを最初に装入し、6.2 mg (0.08 mmol) のピリジンを添加し、9.8 mg (0.072 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で1時間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。その混合物を20 mL の水で希釈し、形成された固体を吸引濾過し、水で洗浄し、真空キャビネット内で60 で乾燥させた。得られた中間体を、2 mL のキシレンと一緒に、マイクロ波オーブン内で200 で1時間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を少量のDMSOに溶解させ、分取HPLC (方法5) で精製した。これによって、11 mg (理論値の29%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0497】

30

LC/MS (方法1) :  $R_t = 1.0$  分,  $m/z = 528$  (MS/ES<sup>+</sup>)

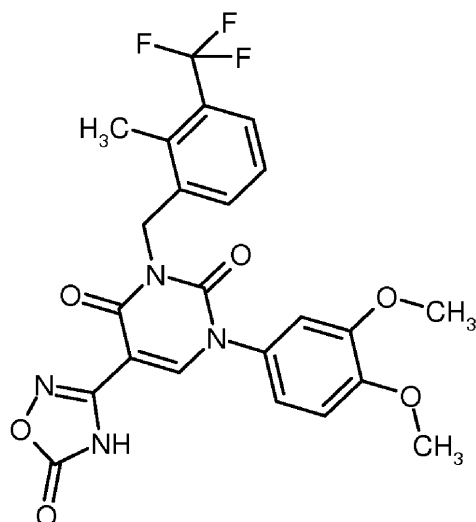
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 4.11 (t, 2H), 4.39-4.57 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.72 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.38-12.66 (m, 1H)。

## 【0498】

実施例 36

1-(3,4-ジメトキシフェニル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## 【化 1 2 4】



10

## 【0499】

室温で、1.45 mL の DMF に、実施例 39 A からの 36 mg (0.075 mmol) の 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミドを最初に装入し、6.6 mg (0.08 mmol) のピリジンを添加し、10.3 mg (0.075 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で 1 時間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。その混合物を 20 mL の水で希釈した。形成された固体を吸引濾過し、水で洗浄し、真空キャビネット内で 60 で乾燥させた。得られた中間体を、2 mL のキシレン及び 100  $\mu$ L の 1-n-ブチル-3-メチルイミダゾリウムヘキサフルオロホスフェートと一緒に、マイクロ波オーブン内で 200 で 1 時間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を少量の DMSO に溶解させ、分取 HPLC (方法 5) で精製した。これによって、20 mg (理論値の 53%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0500】

30

LC/MS (方法 1):  $R_t = 1.05$  分,  $m/z = 505$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.03 - 7.13 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.46 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 12.50 (br. s, 1H)。

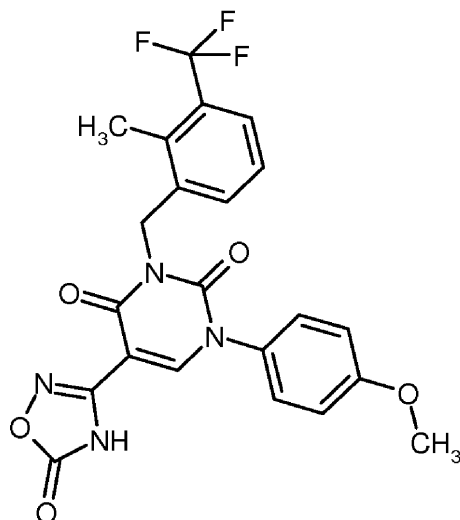
## 【0501】

実施例 37

1-(4-メトキシフェニル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン



## 【化 1 2 5】



10

## 【0502】

室温で、2.8 mL の DMF に、実施例 40 A からの 92 mg (0.168 mmol) の N'-ヒドロキシ-1-(4-メトキシフェニル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドを最初に装入した。14.6 mg (0.185 mmol) のピリジンを添加し、次いで、0 で、23.0 mg (0.168 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で 40 分間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。次いで、56.6 mg (0.59 mmol) のナトリウム tert-ブトキシドを添加し、その混合物を室温で 30 分間撹拌した。15 mL の 1 N 水性塩酸を添加した。形成された固体を吸引濾過し、水で洗浄し、10 mL のジエチルエーテルと一緒に撹拌し、再度吸引濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させた。これによって、20 mg (理論値の 23%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0503】

LC/MS (方法 2) :  $R_t = 1.28$  分 ;  $m/z = 475$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 3.81 (br. s, 3H), 5.12 (br. s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.41 - 7.52 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 8.27 - 8.54 (m, 1H), 12.35 - 12.62 (m, 1H)。

30

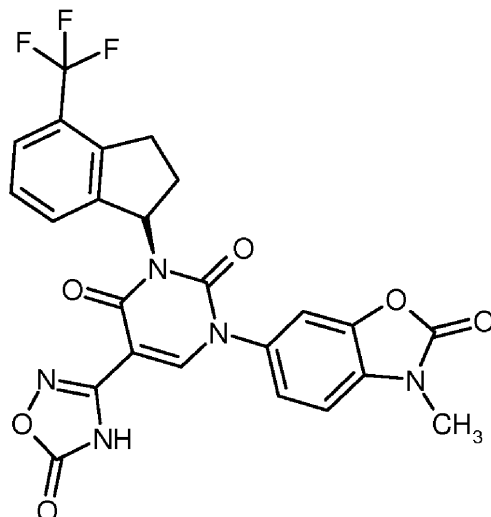
## 【0504】

## 実施例 38

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン(R エナンチオマー)

40

## 【化 1 2 6】



10

## 【0505】

室温で、0.7 mL の DMF に、実施例 41A からの 17 mg (0.03 mmol) の N'-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミドを最初に装入した。2.95 mg (0.04 mmol) のピリジンを添加し、4.4 mg (0.03 mmol) のクロロギ酸イソブチルを滴下して加え、その混合物を室温で1時間撹拌した。HPLC 対照は、中間体に完全に変換したことを示した。その混合物に酢酸エチル及び1N水性塩酸を添加した。その有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。その残渣を高真空下で乾燥させた。得られた中間体を取って2 mL のキシレンの中に入れ、1.74 mg (0.01 mmol) の1-エチル-3-メチル-1H-イミダゾール-3-イウムヘキサフルオロホスフェートを添加し、その混合物を、マイクロ波オーブン内で、200 で1時間反応させた。その反応混合物を濃縮し、その残渣を少量のDMSO/アセトニトリル(1:1)(v/v)に溶解させ、分取HPLC(方法6)で精製した。これによって、10 mg(理論値の56%)の標題化合物が得られた。

20

30

## 【0506】

LC/MS(方法1):  $R_t = 1.06$  分,  $m/z = 526$  (MS/ES<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.30 - 2.50 (m, 1H), 2.54 - 2.74 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.23 - 7.28 (m, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.36 - 9.66 (m, 1H)。

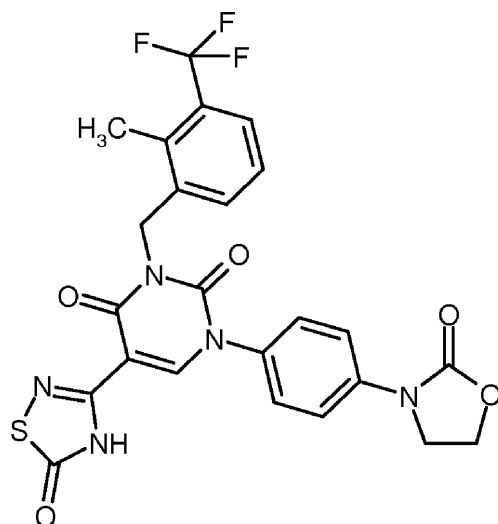
40

## 【0507】

## 実施例 39

3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(5-オキソ-4,5-ジヒドロ-1,2,4-チアジアゾール-3-イル)-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

## 【化 1 2 7】



10

## 【 0 5 0 8 】

実施例 4 2 A からの 1.00 g (1.99 mmol) の N' - ヒドロキシ - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソ - 1 , 3 - オキサゾリジン - 3 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキシイミドアミドを 40 mL の無水 THF に溶解させた溶液に、531 mg (2.98 mmol) のチオカルボニルジイミダゾールを添加し、得られた混合物を室温で 30 分間撹拌した。得られた懸濁液を 100 mL の水で希釈した。固体を吸引濾過し、水で洗浄し、次いで、ジクロロメタン / メタノール (10 : 1) に溶解させた。その溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。その残渣を高真空下で乾燥させた (810 mg)。730 mg のこの固体を取って 29 mL の無水 THF の中に入れ、905  $\mu$ L (7.1 mmol) の三フッ化ホウ素 / ジエチルエーテル錯体を添加した。その反応混合物を室温で一晩撹拌し、次いで、200 mL の 0.1 N 水性塩酸の中に注ぎ入れた。形成された固体を濾過し、少量の DMSO に溶解させ、分取 HPLC (方法 5) で精製した。これによって、96 mg (理論値の 15%) の標題化合物が得られた。

20

30

## 【 0 5 0 9 】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.04$  分,  $m/z = 546$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.48 (s, 3H), 4.11 (dd, 2H), 4.47 (dd, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.55 - 7.64 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 8.41 (s, 1H), 12.76 (s, 1H)。

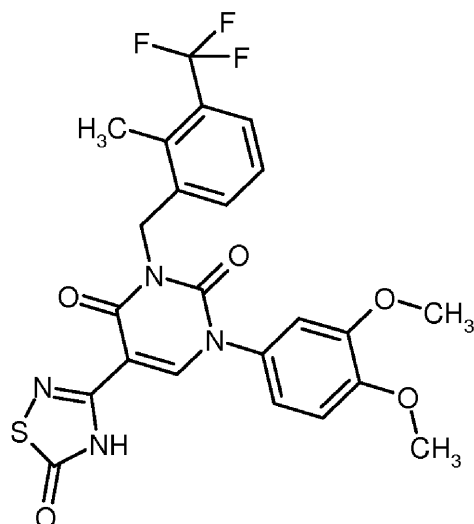
## 【 0 5 1 0 】

## 実施例 4 0

1 - ( 3 , 4 - ジメトキシフェニル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 5 - ( 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 , 2 , 4 - チアジアゾール - 3 - イル ) ピリミジン - 2 , 4 ( 1 H , 3 H ) - ジオン

40

## 【化 1 2 8】



10

## 【0511】

アルゴン下、実施例 39A からの 60 mg (0.125 mmol) の 1-(3,4-ジメトキシフェニル)-N'-ヒドロキシ-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキシイミドアミドを 2.3 mL の THF に溶解させた。33.5 mg (0.188 mmol) のチオカルボニルジイミダゾールを添加し、その混合物を室温で 30 分間撹拌した。53.4 mg (0.378 mmol) の三フッ化ホウ素/ジエチルエーテル錯体を添加した。その混合物を室温で 1 時間撹拌し、環流温度で 2 時間撹拌し、室温まで冷却し、DMSO で希釈し、分取 HPLC (方法 5) で完全に分離させた。これによって、6 mg (理論値の 9%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0512】

LC/MS (方法 2):  $R_t = 1.34$  分,  $m/z = 521$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 3.77 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.96 - 5.28 (m, 2H), 7.04 - 7.11 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 12.76 (br. s, 1H)。

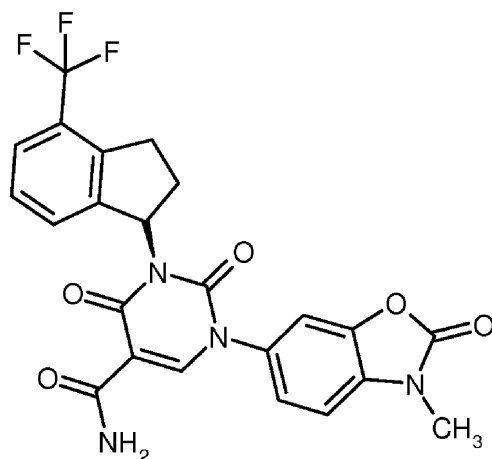
30

## 【0513】

## 実施例 41

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド (R エナンチオマー)

## 【化 1 2 9】



10

## 【0 5 1 4】

10 mL の DMF に、実施例 2 2 A からの 200 mg (0.41 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸及び 99.8 mg (0.74 mmol) の HOBt を最初に装入した。142 mg (0.74 mmol) の EDC を添加し、その混合物を室温で 20 分間攪拌した。次いで、2.1 mL のアンモニア (水中 35%) を添加し、その混合物を室温で 2 時間攪拌した。強く攪拌しながら、50 mL の水を添加し、生じた沈澱物を吸引濾過し、高真空下で乾燥させた。これによって、196 mg (理論値の 94%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0 5 1 5】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.03$  分 ;  $m/z = 487$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.61 (dtd, 1H), 3.07 - 3.22 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.41 - 3.53 (m, 1H), 5.70 (br. s, 1H), 6.51 - 6.71 (m, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.27 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.46 (br. s, 1H)。

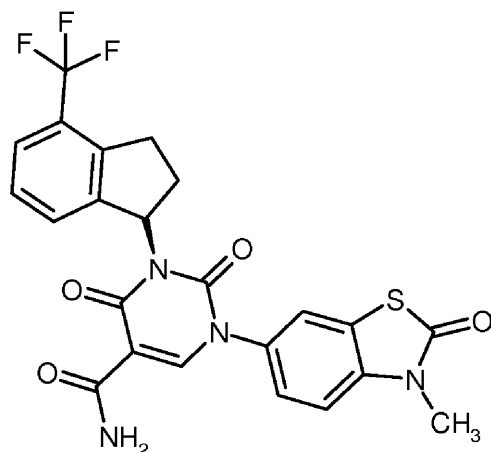
30

## 【0 5 1 6】

実施例 4 2

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド (R エナンチオマー)

## 【化 1 3 0】



10

## 【 0 5 1 7 】

標題化合物は、実施例 2 4 A からの 2 2 0 m g ( 0 . 4 1 m m o l ; 純度 9 4 % ) の化合物及びアンモニア水から、実施例 4 1 と同様にして調製した。収量：1 9 0 m g ( 理論値の 8 9 % ) 。

## 【 0 5 1 8 】

L C / M S ( 方法 1 ) : R t : 1 . 0 7 分 ; m / z = 5 0 3 ( M + H ) <sup>+</sup>

20

<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) : [ p p m ] = 2 . 4 0 - 2 . 5 3 ( m , 1 H ) , 2 . 5 6 - 2 . 6 8 ( m , 1 H ) , 3 . 1 0 - 3 . 2 2 ( m , 1 H ) , 3 . 4 2 - 3 . 5 3 ( m , 1 H ) , 3 . 4 5 ( s , 3 H ) , 5 . 7 0 ( b r . s , 1 H ) , 6 . 6 4 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 1 3 ( d , 1 H ) , 7 . 2 6 - 7 . 3 7 ( m , 3 H ) , 7 . 4 5 ( b r . s , 1 H ) , 7 . 5 1 ( d , 1 H ) , 8 . 4 8 ( b r . s , 1 H ) , 8 . 5 2 ( s , 1 H ) 。

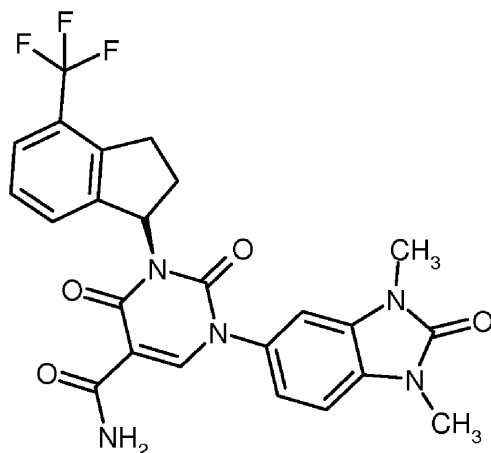
## 【 0 5 1 9 】

## 実施例 4 3

1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド ( R エナンチオマー )

30

## 【化 1 3 1】



40

## 【 0 5 2 0 】

5 m L の D M F に、実施例 2 3 A からの 1 0 0 m g ( 0 . 2 m m o l ) の 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ -

50

1 H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸及び 37.8 mg (0.28 mmol) の HOBt を最初に装入した。53.6 mg (0.28 mmol) の EDC を添加し、その混合物を室温で 20 分間撹拌した。次いで、1 mL のアンモニア (水中 35%) を添加した。その反応混合物を室温で 4 時間撹拌し、次いで、濃縮した。その残渣を少量の DMSO に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、40 mg (理論値の 40%) の標題化合物が得られた。

【0521】

LC/MS (方法 1):  $R_t = 0.95$  分;  $m/z = 500$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): [ppm] = 2.37 - 2.54 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.06 - 3.25 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 5.66 - 5.80 (m, 1H), 6.64 (br. s, 1H), 6.90 - 7.06 (m, 3H), 7.25 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.54 (s, 1H)。

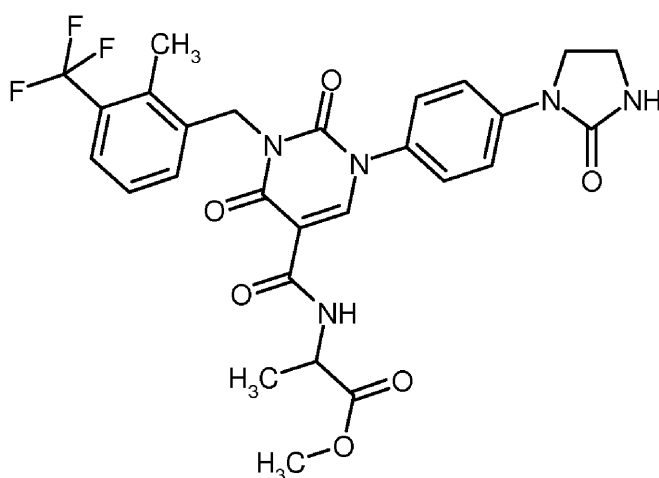
10

【0522】

#### 実施例 44

メチル N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニネート (ラセミ化合物)

【化 132】



20

30

【0523】

3.75 mL のジクロロメタンの中の 150 mg (0.31 mmol) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (実施例 25A) に、43 mg (0.31 mmol) のメチルアラニネート塩酸塩 (ラセミ化合物)、98.6 mg (0.31 mmol) の TBTU 及び 169  $\mu$ L (1.54 mmol) の N - メチルモルホリンを添加し、その混合物を室温で 22 時間撹拌した。その混合物をロータリーエバポレーターで濃縮乾燥させ、その残渣を取って 1 mL の DMF と 5 mL のアセトニトリルの中に入れた。形成された懸濁液を 50 mL の水で希釈し、5 分間撹拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、154 mg (理論値の 83%) の標題化合物が得られた。

40

【0524】

LC/MS (方法 1):  $R_t = 1.09$  分;  $m/z = 574$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): [ppm] = 1.38 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.85 - 3.92 (m, 2H), 4.52 (quin, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.38 (m, 1H), 7.39 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.66 - 7.72 (m, 2H)

50

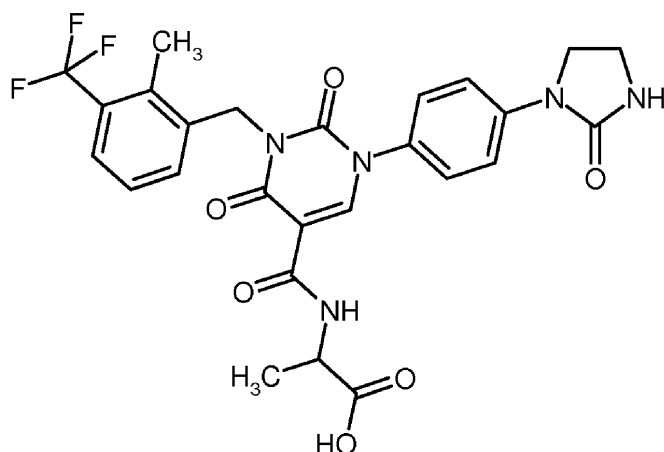
, 8.34 (s, 1H), 9.10 (d, 1H)。

【0525】

実施例 45

N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニン (ラセミ化合物)

【化 133】



10

【0526】

20

実施例 44 からの 116 mg (0.2 mmol) のメチル N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニネート (ラセミ化合物) を 2 mL の酢酸と 1 mL の濃塩酸と 1 mL の水に溶解させ、その混合物を 60 ° で 28 時間撹拌した。その混合物を 50 mL の水で希釈し、形成された沈澱物を吸引濾過した。生成物を溶解させ、分取 HPLC (方法 8) で分離させた。これによって、62 mg (理論値の 53%) の標題化合物が得られた。

【0527】

30

LC / MS (方法 4) :  $R_t = 2.14$  分 ;  $m/z = 560$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ppm] = 1.37 (d, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.83 - 3.96 (m, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.02 - 5.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.32 - 7.42 (m, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.27 - 8.40 (m, 1H), 9.13 (d, 1H), 12.93 (br. s., 1H)。

【0528】

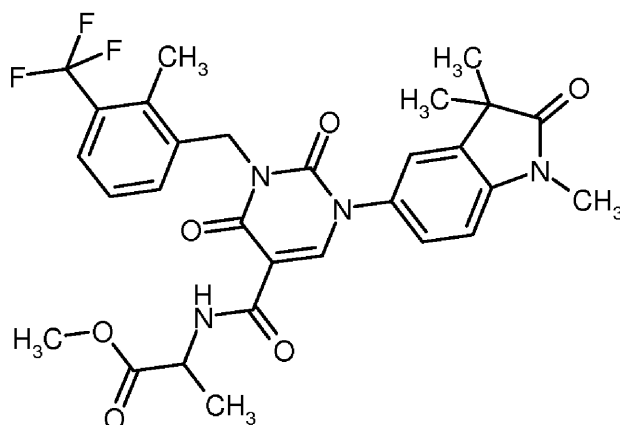
実施例 46

メチル N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニネート (ラセミ化合物)

40



## 【化 1 3 4】



10

## 【0 5 2 9】

2.2 mL の DMF 中の実施例 28 A からの 200 mg (0.40 mmol) の 3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸に、92 mg (0.48 mmol) の EDC 及び 73 mg (0.48 mmol) の HOBt を添加し、その反応混合物を室温で 10 分間撹拌した。次いで、62 mg (0.60 mmol) の DL-メチルアラニネート (ラセミ化合物) 及び 0.10 mL (0.60 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加し、その反応混合物を、さらに、室温で一晩撹拌した。次いで、水を添加し、その混合物を濾過した。その濾過残渣を水で洗浄し、高真空下、50 で乾燥させた。得られた残渣を Versafloash (登録商標) シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール勾配 120:1 から 20:1 まで) で精製した。これによって、適切なフラクションを濃縮し、減圧下で乾燥させた後、172 mg (理論値の 73%) の目標化合物が得られた。

20

## 【0 5 3 0】

LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.14$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 587$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

30

## 【0 5 3 1】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.30 (s, 6H), 1.38 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.43 - 4.57 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.96 - 9.28 (m, 1H)。

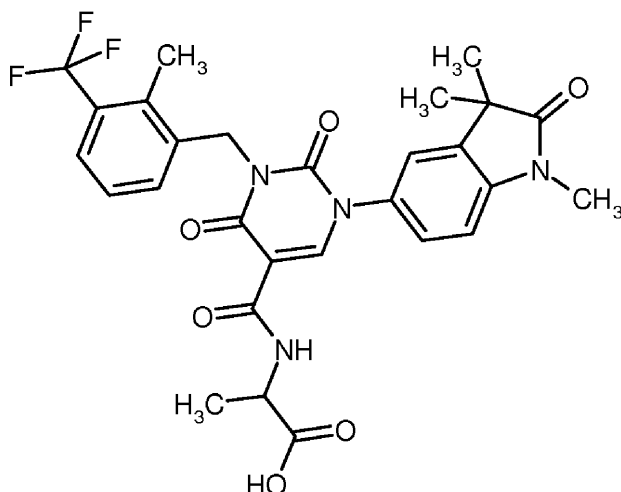
## 【0 5 3 2】

## 実施例 47

N-( { 3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル } カルボニル ) アラニン (ラセミ化合物)

40

## 【化 1 3 5】



10

## 【0 5 3 3】

実施例 4 6 からの 171 mg (0.29 mmol) のメチル N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - ( 1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル ) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニネートを、2 mL の酢酸と 1 mL の濃塩酸の中で、120 で 1 時間撹拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を水で希釈し、形成された沈澱物を吸引濾過し、少量の MTBE で洗浄し、減圧下で乾燥させた。これによって、145 mg (理論値の 85%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0 5 3 4】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.02$  分 ;  $m/z = 573$  (  $M + H$  )  $^{+}$

$^1H$  - NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ) :  $\delta$  = 1.30 (s, 6H), 1.37 (d, 3H), 2.47 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 4.39 - 4.48 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.33 - 7.42 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 1H), 7.54 - 7.57 (m, 1H), 7.59 - 7.64 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 12.83 - 13.01 (m, 1H)。

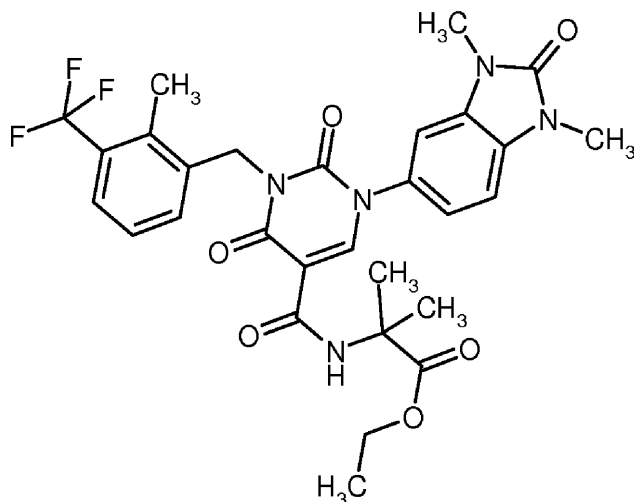
30

## 【0 5 3 5】

## 実施例 4 8

エチル N - ( { 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - 2 - メチルアラニネート

## 【化 1 3 6】



10

## 【0 5 3 6】

2.8 mL の DMF 中の実施例 26A からの 250 mg (0.51 mmol) の 1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸に、118 mg (0.61 mmol) の EDC 及び 94 mg (0.61 mmol) の HOBt を添加し、その反応混合物を室温で 10 分間撹拌した。次いで、129 mg (0.77 mmol) のエチル 2-メチルアラニネート塩酸塩及び 0.22 mL (1.28 mmol) の N,N-ジイソプロピルエチルアミンを添加し、その反応混合物を室温でさらに 3 日間撹拌した。次いで、水を添加し、その混合物を濾過した。その濾過残渣を水で洗浄し、高真空下、50 で乾燥させた。これによって、268 mg (理論値の 85%) の目標化合物が得られた。

20

## 【0 5 3 7】

LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.20$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 602$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>。

## 【0 5 3 8】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.15 (t, 3H), 1.47 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.07 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 7.24-7.30 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.11 (br. s, 1H)。

30

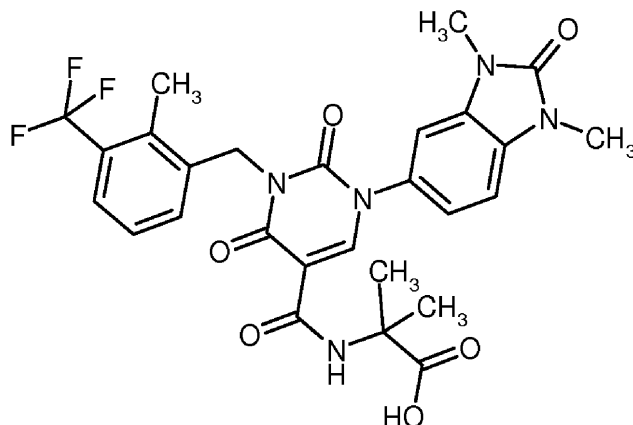
## 【0 5 3 9】

## 実施例 49

N-(1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル}カルボニル)-2-メチルアラニン

40

## 【化 1 3 7】



10

## 【0 5 4 0】

2 mL の酢酸と 1 mL の濃塩酸の中の実施例 48 からの 211 mg (0.35 mmol) のエチル N - ( { 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - 2 - メチルアラニネートを 120 で 45 分間加熱した。室温まで冷却した後、その反応混合物を水で希釈し、形成された沈澱物を吸引濾過し、高真空下で乾燥させた。これによって、180 mg (理論値の 87%) の目標化合物が得られた。

20

## 【0 5 4 1】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.00$  分 ;  $m/z = 574 (M+H)^+$

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : [ppm] = 1.49 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.24 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.44 (m, 3H), 7.54 - 7.65 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.07 - 9.33 (m, 1H), 12.68 (br. s, 1H)。

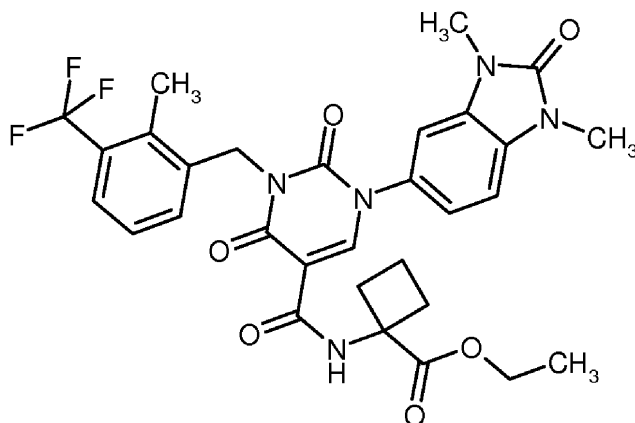
## 【0 5 4 2】

## 実施例 50

1 - [ ( { 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アミノ ] シクロブタンカルボン酸エチル

30

## 【化 1 3 8】



40

## 【0 5 4 3】

2.8 mL の DMF の中の実施例 26 A からの 250 mg (0.51 mmol) の 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 -

50

イル) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸に、118 mg ( 0 . 61 mmol ) の EDC 及び 94 mg ( 0 . 61 mmol ) の HOBt を添加し、その反応混合物を室温で 10 分間撹拌した。次いで、138 mg ( 0 . 77 mmol ) の 1 - アミノシクロブタンカルボン酸エチル塩酸塩及び 0 . 22 mL ( 1 . 28 mmol ) の N , N - ジイソプロピルエチルアミンを添加し、その反応混合物を室温で 3 日間撹拌した。次いで、水を添加し、その混合物を濾過した。その濾過残渣を水で洗浄し、高真空下、50 で乾燥させた。これによって、306 mg ( 理論値の 95 % ) の目標化合物が得られた。

【 0544 】

LC - MS ( 方法 1 ) :  $R_t = 1.21$  分 ; MS ( ESI pos ) :  $m/z = 614$  (  $M + H$  ) <sup>+</sup>。

10

【 0545 】

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 1.17 ( t , 3 H ) , 1.86 - 1.99 ( m , 2 H ) , 2.21 - 2.34 ( m , 2 H ) , 2.48 ( s , 3 H ) , 2.50 - 2.60 ( m , 2 H , partially obscured by DMSO signal ) , 3.31 ( s , 3 H ) , 3.37 ( s , 3 H ) , 4.10 ( q , 2 H ) , 5.15 ( s , 2 H ) , 7.23 - 7.30 ( m , 2 H ) , 7.32 - 7.40 ( m , 1 H ) , 7.41 - 7.46 ( m , 2 H ) , 7.62 ( d , 1 H ) , 8.34 ( s , 1 H ) , 9.23 ( s , 1 H ) 。

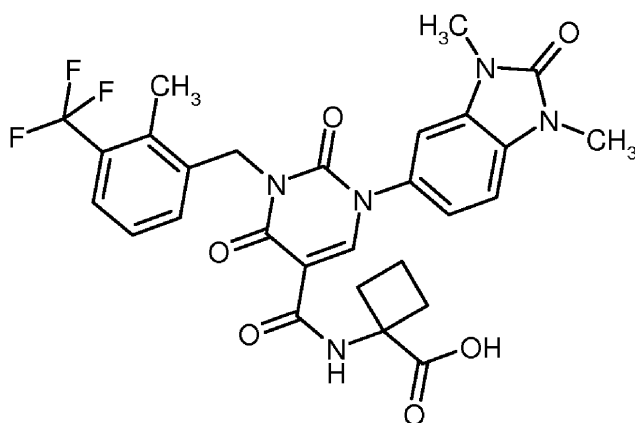
20

【 0546 】

#### 実施例 5 1

1 - [ ( { 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アミノ ] シクロブタンカルボン酸

【 化 139 】



30

【 0547 】

実施例 50 からの 50 mg ( 0 . 08 mmol ) の 1 - [ ( { 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アミノ ] シクロブタンカルボン酸エチルを、0.5 mL の酢酸と 0.25 mL の濃塩酸の中で、120 で 30 分間撹拌した。室温まで冷却した後、その反応混合物を水で希釈し、形成された固体を吸引濾過し、減圧下で乾燥させた。これによって、32 mg ( 理論値の 66 % ) の標題化合物が得られた。

40

【 0548 】

LC / MS ( 方法 1 ) :  $R_t$  : 1.02 分 ;  $m/z = 586$  (  $M + H$  ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) :  $\delta$  = 1.87 - 2.00 ( m , 2 H ) , 2.26 - 2.37 ( m , 2 H ) , 2.47 ( s , 3 H ) , 2.50 - 2.60 ( m ,

50

2 H, DMSOシグナルによって部分的に隠されている), 3.31 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 12.64 (br. s, 1 H)。

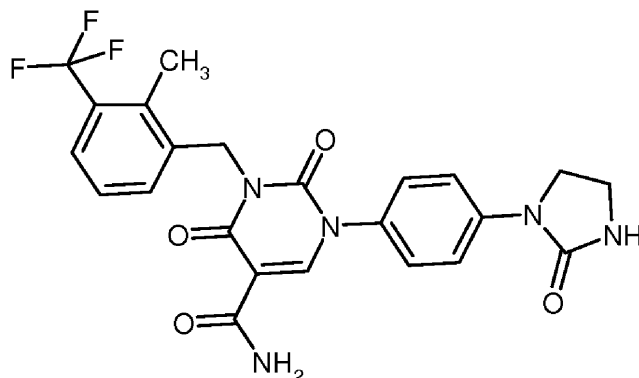
【0549】

実施例 5 2

3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド

【化 1 4 0】

10



20

【0550】

11 mL の DMF に、実施例 2 5 A から 300 mg ( 0.61 mmol ) の化合物及び 149.4 mg ( 1.11 mmol ) の HOBt を最初に装入した。212 mg ( 1.11 mmol ) の EDC を添加し、その混合物を室温で 20 分間撹拌した。次いで、2.3 mL のアンモニア溶液 ( 水中 35 % ) を添加した。その反応溶液を室温で 3 時間撹拌し、次いで、濃縮し、100 mL の 1 N 水性塩酸を添加した。形成された固体を吸引濾過し、高真空下で乾燥させた。LC - MS によれば反応が完了していなかったもので、得られた生成物を、再度、11 mL の DMF にヨウ化逸させ、109 mg ( 0.81 mmol ) の HOBt 及び 154.7 mg ( 0.81 mmol ) の EDC を添加した。室温で、20 分間経過した後、2 mL のアンモニア溶液 ( 水中 35 % ) を添加し、その混合物を室温で 2 時間撹拌した。その混合物を再度濃縮し、100 mL の 1 N 水性塩酸で希釈し、形成された固体を吸引濾過し、高真空下で乾燥させた。これによって、274 mg ( 理論値の 92 % ) の標題化合物が得られた。

30

【0551】

LC / MS ( 方法 1 ) : Rt : 0.98 分 ; m / z = 488 ( M + H ) <sup>+</sup>

<sup>1</sup> H - NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : [ ppm ] = 3.43 ( t, 2 H ), 3.80 - 4.01 ( m, 2 H ), 4.96 - 5.28 ( m, 2 H ), 7.11 ( s, 1 H ), 7.31 - 7.41 ( m, 2 H ), 7.45 - 7.50 ( m, 2 H ), 7.60 ( d, 1 H ), 7.67 - 7.72 ( m, 3 H ), 8.12 ( d, 1 H ), 8.33 ( s, 1 H )。

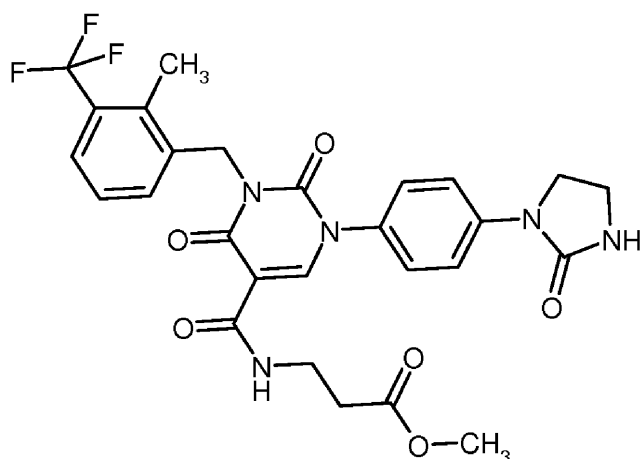
40

【0552】

実施例 5 3

メチル N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - アラニネート

## 【化 1 4 1】



10

## 【0 5 5 3】

アルゴン下、3.75 mL のジクロロメタンに、実施例 2 5 A からの 150 mg (0.31 mmol) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸を最初に装入した。42.9 mg (0.31 mmol) の - アラニンメチルエステル塩酸塩、98.6 mg (0.31 mmol) の (ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) ビスジメチルアミノメチリウムフルオロボレート及び 155.3 mg (1.54 mmol) の 4 - メチルモルホリンを添加し、その混合物を室温で 22 時間撹拌した。その混合物を濃縮し、分取 HPLC (方法 8) で分離させた。これによって、92 mg (理論値の 49%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0 5 5 4】

LC / MS (方法 1) : R t : 1.05 分 ; m / z = 574 (M + H) +

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : [ ppm ] = 2.47 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, 溶媒シグナルの下に部分的に隠されている), 3.43 (t, 2H), 3.51 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.76 - 3.96 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.72 (m, 2H), 8.22 - 8.42 (m, 1H), 8.90 (t, 1H)。

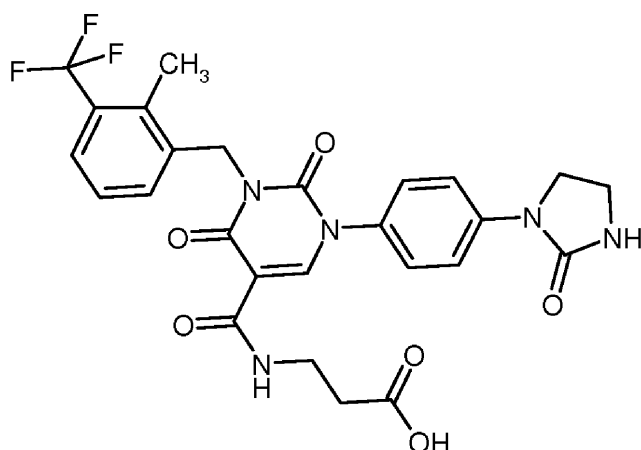
30

## 【0 5 5 5】

## 実施例 5 4

N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - - アラニン

## 【化 1 4 2】



40

50

## 【 0 5 5 6 】

実施例 5 3 からの 5 8 m g ( 0 . 1 0 m m o l ) のメチル N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - アラニネートを、 1 m L の氷酢酸と 0 . 5 m L の濃塩酸と 0 . 5 m L の水の混合物に溶解させ、次いで、その混合物を 6 0 で 4 時間撹拌した。室温まで冷却した後、その混合物を 5 0 m L の水で希釈した。数分間経過した後、沈澱物を吸引濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。その粗製生成物を分取 H P L C ( 方法 1 0 ) で精製した。これによって、 1 1 m g ( 理論値の 1 9 % ) の標題化合物が得られた。

## 【 0 5 5 7 】

L C - M S ( 方法 4 ) :  $R_t = 2 . 0 5$  分, M S ( E S I p o s ) :  $m / z = 5 6 0$  (  $M + H$  ) <sup>+</sup>。

## 【 0 5 5 8 】

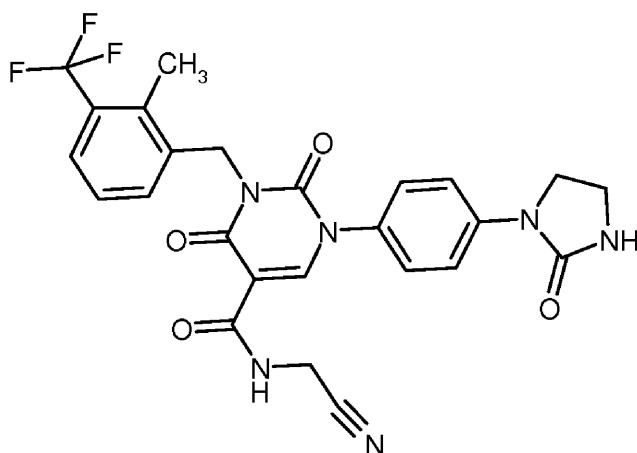
<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : = 2 . 4 - 2 . 6 ( D M S O シグナルによって部分的に隠されている ) , 3 . 3 9 - 3 . 5 0 ( m , 4 H ) , 3 . 8 2 - 3 . 9 2 ( m , 2 H ) , 4 . 4 1 - 4 . 4 5 ( m , 1 H ) , 5 . 1 2 ( s , 2 H ) , 7 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 3 1 - 7 . 4 1 ( m , 2 H ) , 7 . 4 5 ( d , 2 H ) , 7 . 5 9 ( d , 1 H ) , 7 . 6 8 ( d , 2 H ) , 8 . 3 2 ( s , 1 H ) 8 . 9 0 ( t , 1 H ) , 1 2 . 3 0 ( b r . s , 1 H ) 。

## 【 0 5 5 9 】

実施例 5 5

N - シアノメチル - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド

## 【 化 1 4 3 】



## 【 0 5 6 0 】

アルゴン下、 3 . 7 5 m L のジクロロメタンに、 1 5 0 m g ( 0 . 3 1 m m o l ) の 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( 実施例 2 5 A ) を最初に装入した。 3 4 . 4 m g ( 0 . 6 1 m m o l ) のアミノアセトニトリル、 9 8 . 6 m g ( 0 . 3 1 m m o l ) の ( ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) ビスジメチルアミノメチリウムフルオロボレート及び 1 5 5 . 3 m g ( 1 . 5 4 m m o l ) の 4 - メチルモルホリンを添加し、その混合物を室温で 2 2 時間撹拌した。その混合物を 1 m L の D M F と 5 m L のアセトニトリルで希釈し、 5 0 m L の水に添加した。形成された沈澱物を吸引濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。これによって、 1 3 2 m g ( 理論値の 7 6 % ) の標題化合物が得られた。

## 【 0 5 6 1 】

L C / M S ( 方法 1 ) :  $R_t : 1 . 0 1$  分 ;  $m / z = 5 2 7$  (  $M + H$  ) <sup>+</sup>



$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ppm] = 2.48 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.86 - 3.93 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 5.02 - 5.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 8.34 - 8.46 (m, 1H), 9.15 (t, 1H)。

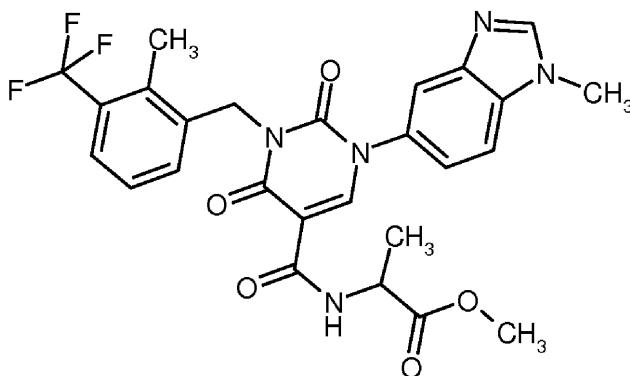
【0562】

実施例 56

メチル N - ( { 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニネート ( ラセミ化合物 )

10

【化 144】



20

【0563】

2.4 mL の DMF の中の実施例 27A からの 200 mg (0.44 mmol) の 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸に、100 mg (0.52 mmol) の EDC 及び 80 mg (0.52 mmol) の HOBt を添加し、その反応混合物を室温で 10 分間攪拌した。次いで、67 mg (0.65 mmol) の DL - メチルアラニネート (ラセミ化合物) 及び 0.11 mL (0.65 mmol) の N,N - ジイソプロピルエチルアミンを添加し、その反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、水を添加し、その混合物を濾過した。その濾過残渣を水で洗浄し、高真空下、50 で乾燥させた。得られた残渣を Versafloash (登録商標) シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 70:1) で精製した。これによって、適切なフラクションを濃縮し、減圧下で乾燥させた後、117 mg (理論値の 49%) の目標化合物が得られた。

30

【0564】

LC-MS (方法 2):  $R_t$  = 1.22 分; MS (ESI pos):  $m/z$  = 544 (M + H)<sup>+</sup>。

【0565】

40

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): = 1.38 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.13 (d, 1H)。

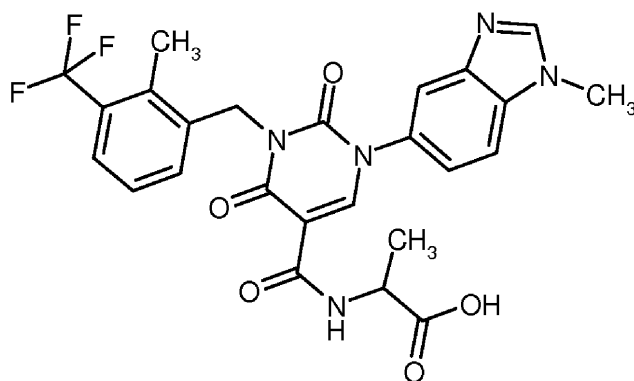
【0566】

実施例 57

N - ( { 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) アラニン (ラセミ化合物)

50

## 【化 1 4 5】



10

## 【0 5 6 7】

2.4 mL の酢酸 / 塩酸混合物 (2 : 1 v / v) に、実施例 5 6 からの 117 mg (0.22 mmol) のメチル N - ( { 1 - ( 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - D L - アラニネート (ラセミ化合物を最初に装入し、その混合物を 120 で 1 時間攪拌した。次いで、室温で、水を添加し、その混合物を濾過した。その濾過残渣を水及び M T B E で洗浄し、減圧下、50 で乾燥させた。これによって、75 mg (理論値の 64 %) の目標化合物

20

## 【0 5 6 8】

L C - M S (方法 1) :  $R_t = 0.85$  分 ; M S ( E S I p o s ) :  $m/z = 530$  ( M + H )  $^+$ 。

## 【0 5 6 9】

$^1\text{H} - \text{NMR}$  ( 400 MHz , DMSO -  $d_6$  ) :  $\delta = 1.37$  ( d , 3 H ) , 2.48 ( s , 3 H ) , 3.95 ( s , 3 H ) , 4.39 - 4.49 ( m , 1 H ) , 5.16 ( s , 2 H ) , 7.33 - 7.40 ( m , 1 H ) , 7.42 - 7.47 ( m , 1 H ) , 7.53 - 7.59 ( m , 1 H ) , 7.59 - 7.65 ( m , 1 H ) , 7.84 ( d , 1 H ) , 7.97 ( s , 1 H ) , 8.43 ( s , 1 H ) , 8.70 ( br . s , 1 H ) , 9.15 ( d , 1 H ) , 12.64 - 13.18 ( m , 1 H ) 。

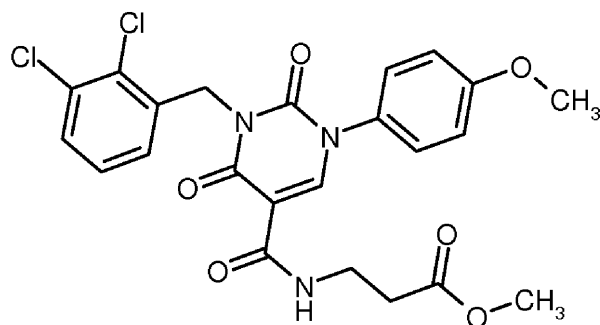
30

## 【0 5 7 0】

## 実施例 5 8

メチル N - { [ 3 - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル ] カルボニル } - アラニネート

## 【化 1 4 6】



40

## 【0 5 7 1】

実施例 4 4 と同様にして、実施例 2 1 A からの 300 mg (0.71 mmol) の 3 - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸を、T B T U 及び N - メチルモ

50

ルホリンを用いて、 $99.4\text{ mg}$  ( $0.71\text{ mmol}$ ) の  $\alpha$ -アラニンメチルエステル塩酸塩と反応させ、生成物を単離した。これによって、 $261\text{ mg}$  (理論値の  $72\%$ ) の標題化合物が得られた。

【0572】

LC/MS (方法1) :  $R_t = 1.18$  分 ;  $m/z = 506$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.56 - 2.60 (m, 2H, 部分的にDMSOシグナルの下), 3.51 (q, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 5.14 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.28 - 7.36 (m, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.86 (t, 1H)。

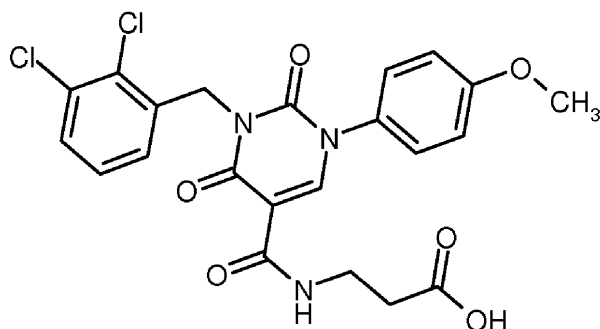
10

【0573】

実施例 59

N - { [ 3 - ( 2 , 3 - ジクロロベンジル ) - 1 - ( 4 - メトキシフェニル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル ] カルボニル } -  $\alpha$ -アラニン

【化147】



20

【0574】

実施例 58 からの  $227\text{ mg}$  ( $0.45\text{ mmol}$ ) の化合物を実施例 49 と同様にして加水分解した。その生成物を濾過し、分取 HPLC (方法7) でさらに精製した。これによって、 $149\text{ mg}$  (理論値の  $68\%$ ) の標題化合物が得られた。

【0575】

30

LC/MS (方法1) :  $R_t = 1.04$  分 ;  $m/z = 492$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : [ppm] = 2.46 (t, 2H), 3.47 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 5.13 (s, 2H), 7.04 - 7.10 (m, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.56 - 7.60 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.86 (t, 1H), 12.29 (br. s, 1H)。

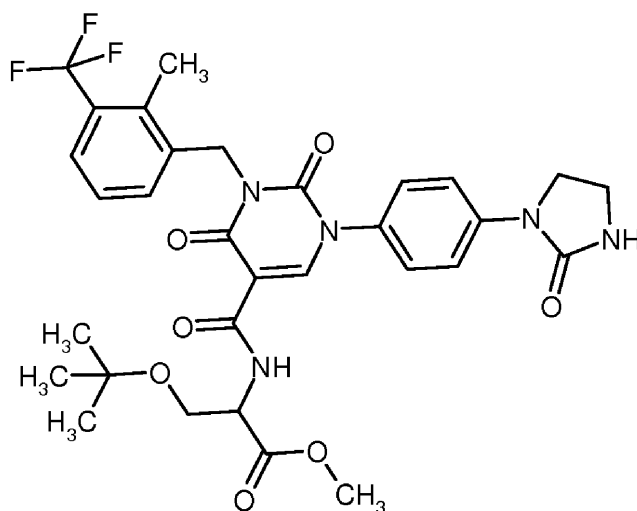
【0576】

実施例 60

メチル O - tert - ブチル - N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - ( トリフルオロメチル ) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) セリネート

40

## 【化 1 4 8】



10

## 【0577】

3.75 mL のジクロロメタンに、実施例 25A からの 150 mg (0.31 mmol) の 3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸を最初に装入した。53.8 mg (0.31 mmol) のメチル O-tert-ブチル-L-セリネート、98.6 mg (0.31 mmol) の TBTU 及び 155 mg (1.54 mmol) の 4-メチルモルホリンを添加し、その混合物を室温で 22 時間撹拌した。次いで、その反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、その残渣を分取 HPLC (方法 9) で精製した。これによって、151 mg (理論値の 75%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0578】

LC-MS (方法 1):  $R_t = 1.22$  分; MS (ESI pos):  $m/z = 646$  (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0579】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  = 1.09 (s, 9H), 2.55 (s, 3H), 3.40-3.48 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.73-3.80 (m, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 4.65-4.72 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.32 (s, 1H), 9.30 (d, 1H)。

30

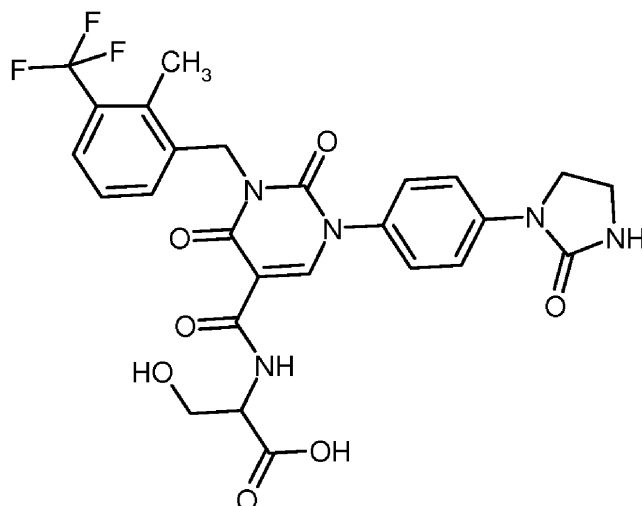
## 【0580】

## 実施例 61

N-( { 3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-イル } カルボニル ) セリン

40

## 【化 1 4 9】



10

## 【0581】

実施例 60 からの 117 mg (0.181 mmol) のメチル O - tert - ブチル - N - ( { 3 - [ 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル ] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - [ 4 - ( 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル ) フェニル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル ) - L - セリネートを、2 mL の氷酢酸と 1 mL の濃塩酸と 1 mL の水の混合物に溶解させ、次いで、その混合物を 60 で 4 時間 20 攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を 50 mL の水で希釈した。数分間経過した後、沈澱物を吸引濾過し、水で洗浄し、高真空下で乾燥させた。その粗製生成物を分取 HPLC (方法 10) で精製した。これによって、39 mg (理論値の 37%) の標題化合物が得られた。

## 【0582】

LC - MS (方法 4) :  $R_t = 1.96$  分 ; MS (ESI pos) :  $m/z = 576$  (M + H)<sup>+</sup>。

## 【0583】

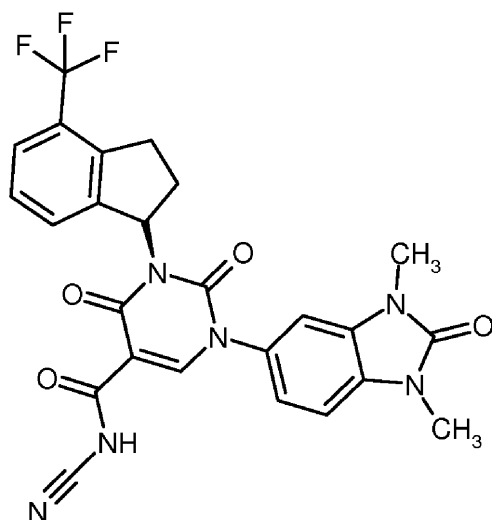
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) :  $\delta$  = 2.55 (s, 3H), 3.38 - 3.48 (m, 2H), 3.62 - 3.69 (m, 1H), 3.80 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.92 (m, 2H), 4.41 - 4.45 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.31 - 7.41 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.70 (d, 2H), 8.32 (s, 1H) 12.30 (br. s, 1H)。 30

## 【0584】

## 実施例 62

N - シアノ - 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド ( R エナンチオマー ) 40

【化 1 5 0】



10

【 0 5 8 5】

4 mL のジクロロメタンの中の実施例 2 3 A からの 1 0 0 m g ( 0 . 2 m m o l ) の 1 - ( 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R エナンチオマー ) と 9 . 2 m g ( 0 . 2 2 m m o l ) のシアナミドと 4 5 . 4 m g ( 0 . 2 2 m m o l ) の 1 , 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドと 2 6 . 9 m g ( 0 . 2 2 m m o l ) の 4 - ジメチルアミノピリジンを室温で一晩撹拌した。その反応溶液を 2 0 m L のジクロロメタンで希釈し、順次、1 0 m L の 1 N 水性塩酸で 2 回、次いで、1 0 m L の水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。その有機相を濃縮し、アセトニトリル / D M S O に溶解させ、分取 H P L C ( 方法 7 ) によって分離させた。これによって、2 6 . 4 m g ( 理論値の 2 5 % ) の標題化合物が得られた。

20

【 0 5 8 6】

L C / M S ( 方法 1 ) :  $R_t = 1.03$  分,  $m/z = 425$  (  $M + H$  )  $^+$

30

$^1H$  - N M R ( 4 0 0 M H z ,  $CD_2Cl_2$  ) : [ p p m ] = 1 . 4 1 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) , 2 . 3 6 - 2 . 5 2 ( m , 1 H ) , 2 . 6 5 ( d t d , 1 H ) , 3 . 1 0 - 3 . 2 3 ( m , 1 H ) , 3 . 3 9 ( s , 3 H ) , 3 . 4 1 ( s , 3 H ) , 3 . 4 7 ( d d , 1 H ) , 6 . 6 3 ( b r . s , 1 H ) , 6 . 8 8 - 7 . 1 7 ( m , 3 H ) , 7 . 2 7 - 7 . 3 9 ( m , 2 H ) , 7 . 4 3 - 7 . 6 4 ( m , 1 H ) , 8 . 4 6 - 8 . 8 3 ( m , 1 H ) 。

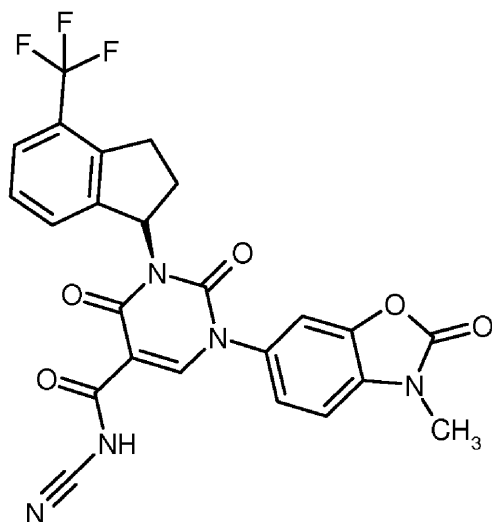
【 0 5 8 7】

実施例 6 3

N - シアノ - 1 - ( 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル ) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [ ( 1 R ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル ] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド ( R エナンチオマー )

40

【化 1 5 1】



10

【0588】

4 mL のジクロロメタンの中の実施例 22A からの 100 mg (0.21 mmol) の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R エナンチオマー) と 9.5 mg (0.23 mmol) のシアナミドと 46.6 mg (0.23 mmol) の 1, 3 - ジシクロヘキシルカルボジイミドと 27.6 mg (0.23 mmol) の 4 - ジメチルアミノピリジンを室温で一晩攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を DMSO に溶解させ、分取 HPLC (方法 6) で分離させた。これによって、54 mg (理論値の 51%) の標題化合物が得られた。

20

【0589】

LC / MS (方法 1) :  $R_t = 1.1$  分,  $m/z = 512$  ( $M + H$ )<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.23 - 2.41 (m, 1H), 2.49 - 2.67 (m, 1H), 3.00 - 3.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.35 - 3.45 (m, 1H), 6.40 - 6.64 (m, 1H), 6.97 - 7.04 (m, 1H), 7.08 - 7.19 (m, 2H), 7.21 - 7.29 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.67 - 10.99 (m, 1H)。

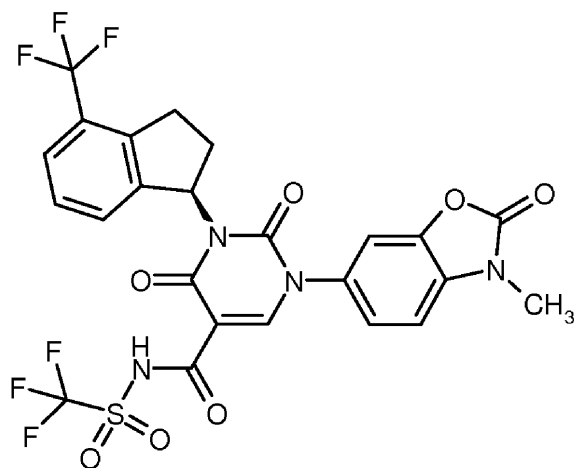
30

【0590】

#### 実施例 64

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - N - [(トリフルオロメチル)スルホニル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボキサミド (R エナンチオマー)

## 【化 1 5 2】



10

## 【0 5 9 1】

室温で、10.3 mL のジクロロメタンの中の実施例 2 2 A からの 160 mg (0.33 mmol) の化合物と 102 mg (0.49 mmol) の 1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドと 44 mg (0.36 mmol) の 4-ジメチルアミノピリジンの混合物に、59 mg (0.39 mmol) のトリフルオロメタンスルホンアミドを添加した。その反応混合物を室温で一晩撹拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M 水性塩酸で 2 回洗淨し、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗淨した。その有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた粗製生成物を分取 HPLC (方法 20) で精製した。これによって、52 mg (理論値の 24%) の標題化合物が得られた。

20

## 【0 5 9 2】

LC-MS (方法 1) :  $R_t = 1.15$  分 ;  $m/z = 619$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

## 【0 5 9 3】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.38 - 2.52 (m, 1H), 2.65 (dtd, 1H), 3.11 - 3.25 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.44 - 3.56 (m, 1H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 7.05 - 7.12 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.51 - 7.58 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 12.07 (br. s., 1H)。

30

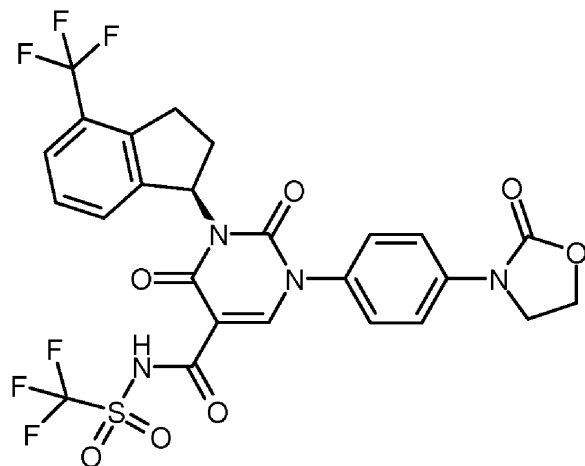
## 【0 5 9 4】

## 実施例 6 5

2,4-ジオキソ-1-[4-(2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-3-イル)フェニル]-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-N-[(トリフルオロメチル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボキサミド (R エナンチオマー)



## 【化 1 5 3】



10

## 【0595】

実施例 64 と同様にして、実施例 44A からの 160 mg (0.32 mmol) の化合物及び 57 mg (0.38 mmol) のトリフルオロメタンスルホンアミドから、標題化合物を調製した。これによって、42 mg (理論値の 20%) が得られた。

## 【0596】

LC-MS (方法 1) :  $R_t = 1.06$  分 ; ES (neg) :  $m/z = 631$  (M - H)<sup>-</sup>。

20

## 【0597】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : [ppm] = 2.37 - 2.53 (m, 1H), 2.65 (dtd, 1H), 3.11 - 3.24 (m, 1H), 3.42 - 3.57 (m, 1H), 4.06 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.58 - 6.70 (m, 1H), 7.28 - 7.41 (m, 4H), 7.50 - 7.58 (m, 1H), 7.71 (d, 2H), 8.61 (s, 1H), 12.10 (br. s., 1H)。

## 【0598】

## B. 薬理効力の評価

本発明による化合物の薬理活性は、以下に記載されているアッセイで示すことができる。

30

【表 3】

Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH <sub>2</sub>	1-[N-(3-アミノベンゾイル)ヒスチジルプロピルフェニルアラニルヒスチジルロイシル-N <sup>6</sup> -(2,4-ジニトロフェニル)リシン
AMC	7-アミノ-4-メチルマリリン
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BSA	ウシ血清アルブミン
CHAPS	3-[(3-クロロアミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート
HEPES	N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸
IC	阻害濃度
MeOSuc	メキシスクシニル
NADP	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート
PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PEG	ポリエチレングリコール
v/v	体積対体積比 (溶液)
w/v	重量対体積比 (溶液)

10

20

## 【0599】

## B - 1 . 酵素キマーゼアッセイ

使用される酵素源は、組換えヒトキマーゼ (HEK 293 細胞で発現) 又はハムスターの舌から精製したキマーゼである。キマーゼに使用される基質は、Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH<sub>2</sub> である。アッセイのために、DMSO 中の被験物質の 50 倍濃厚溶液 1 μL、酵素溶液 (希釈; ヒト 1:80000、又は、ハムスター 1:4000) 24 μL 及びアッセイ緩衝液 (Tris 50 mM (pH 7.5)、塩化ナトリウム 150 mM、BSA 0.10%、Chaps 0.10%、グルタチオン 1 mM、EDTA 1 mM) 中の基質溶液 (最終濃度 10 μM) 25 μL を、白色の 384 穴マイクロタイタープレート (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Germany) の中で合する。その反応物を、32 で 60 分間インキュベートし、340 nm で励起した後の 465 nm での蛍光発光を、蛍光リーダー (例えば、Tecan Ultra (Tecan, Mannedorf, Switzerland)) で測定する。

30

## 【0600】

1 種類の被験化合物について、30 μM から 1 nM までの 10 種類の異なる濃度で、同じマイクロタイタープレート上で、二重測定で試験する。データを正規化し (阻害薬無しでの酵素反応 = 0% 阻害、酵素無しでの全てのアッセイ成分 = 100% 阻害)、社内ソフトウェアを用いて IC<sub>50</sub> 値を計算する。このアッセイにおいて試験された本発明に関連する化合物は、10 μM 未満の IC<sub>50</sub> でキマーゼ活性を阻害した。

40

## 【0601】

本発明の化合物を代表する IC<sub>50</sub> 値が、下記の表 1 に示されている。

【表 4】

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC <sub>50</sub> [nM]
1	4.7
2	18
3	8.7
4	48
5	29
6	6.6
7	37
8	53
9	35
12	7.6

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC <sub>50</sub> [nM]
13	1.8
14	3.5
15	2.8
16	4.6
17	2.8
18	42
19	5.8
20	22
21	32
22	7.3

10

20

30

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC <sub>50</sub> [nM]
23	5.5
24	85
25	30
26	44
27	130
29	13
30	3.5
31	520
32	3.1
33	4.9
34	55
35	36
36	19
37	76

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC <sub>50</sub> [nM]
38	8.1
39	16
40	12
41	12
42	9.8
43	8.1
45	25
47	4.2
48	54
49	3.6
50	39
51	3
52	94
53	180

10

20

30

40

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC <sub>50</sub> [nM]
54	63.5
55	238
57	19
59	914

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC <sub>50</sub> [nM]
60	1590
61	17
62	5.6
63	2.6

10

## 【 0 6 0 2 】

B - 2 . ハムスターから単離された大動脈環における収縮の測定

雄シリアンハムスター ( 1 2 0 ~ 1 5 0 g ) を二酸化炭素を用いて安楽死させた。大動脈を準備し、氷冷したクレブス - ヘンゼライト緩衝液 ( 組成 ( m m o l / L ) : 塩化ナトリウム 1 1 2、塩化カリウム 5 . 9、塩化カルシウム 2 . 0、塩化マグネシウム 1 . 2、リン酸二水素ナトリウム 1 . 2、炭酸水素ナトリウム 2 5、グルコース 1 1 . 5 ) の中に入れた。その大動脈を切断して長さ 2 m m の環とし、5 m L のクレブス - ヘンゼライト緩衝液で満たされているオーガンバスに移し、ミオグラフ ( D M T , D e n m a r k ) に接続した。緩衝液を昇温させて 3 7 とし、9 5 % 酸素、5 % 二酸化炭素をスパージした。等尺性筋収縮を測定するため、大動脈環を 2 個のフックの間に取り付け、そのフックの一方を圧力変換器に接続した。第二のフックは可動性であり、そして、M u l v a n y 及び H a l p e r n ( C i r c u l a t i o n R e s e a r c h 1 9 7 7 ; 4 1 : 1 9 - 2 6 ) によって記載されているプロトコルによって、初期負荷の正確な設定を行った。

20

30

## 【 0 6 0 3 】

各実験の前に、カリウムを含有しているクレブス - ヘンゼライト溶液 ( 5 0 m m o l / L K C l ) を加えることにより、標本の応答性を調べた。合成ペプチドであるアンギオテンシン 1 - 1 8 を用いて、大動脈環の収縮を誘発した。アンギオテンシン 1 - 1 8 は、A C E とは独立に、アンギオテンシン I I に変換される。次いで、大動脈環を被験物質と一緒に 2 0 分間インキュベートし、収縮測定を繰り返し行った。キマーゼ阻害は、アンギオテンシン 1 - 1 8 によって誘発される収縮の低減として示される。

## 【 0 6 0 4 】

B - 3 . ハムスターにおけるイソプレナリン誘発心臓線維症モデル

実験には、体重 1 3 0 ~ 1 6 0 g の雄シリアンハムスターを用いた。2 0 m g / k g のイソプレナリンを、1 日 1 回、7 日間にわたって皮下注射することによって、心臓肥大及び心臓線維症を誘発した。イソプレナリンを注射する 2 時間前に、該動物に被験物質を経口投与した。対照群は、対応する方法で、皮下的及び経口的に溶媒で処理した。実験が終了した時点で、心臓を摘出し、秤量し、固定した。心臓から得た組織学的切片の表面の線維組織に、S i r i u s R e d 染色を用いて印を付けた。次いで、面積測定によって線維性面積を求めた。

40

## 【 0 6 0 5 】

C . 医薬組成物に関する実施例

本発明の化合物は、以下のように医薬製剤に変換することができる。

50

## 【0606】

錠剤：組成：

100mgの本発明化合物、50mgのラクトース（1水和物）、50mgのトウモロコシデンプン（天然）、10mgのポリビニルピロリドン（PVP25）（BASF, Ludwigshafen, Germany）、及び、2mgのステアリン酸マグネシウム。

## 【0607】

錠剤重量212mg、直径8mm、曲率半径12mm。

## 【0608】

製造：

本発明の化合物とラクトースとデンプンの混合物を、PVPの5%（w/w）水溶液を用いて造粒する。その顆粒を乾燥させ、次いで、ステアリン酸マグネシウムと5分間混和させる。この混合物を、慣習的な打錠機で圧縮する（錠剤の形態については、上記を参照されたい）。打錠に用いるガイド値は、押圧15kNである。

## 【0609】

経口投与用懸濁液剤：組成：

1000mgの本発明化合物、1000mgのエタノール（96%）、400mgのRhodigel（登録商標）（「FMC, Pennsylvania, USA」製キサンタンガム）、及び、99の水。

## 【0610】

10mLの経口用懸濁液剤は、本発明化合物100mgの単回投与量に相当する。

## 【0611】

製造：

Rhodigelをエタノールに懸濁させ；本発明の化合物をその懸濁液に添加する。攪拌しながら、水を加える。Rhodigelが完全に膨潤する前に、その混合物を約6時間攪拌する。

## 【0612】

経口投与用溶液剤：組成：

500mgの本発明化合物、2.5gのポリソルベート、及び、97gのポリエチレングリコール400。20gの経口用溶液剤は、本発明化合物100mgの単回投与量に相当する。

## 【0613】

製造：

ポリエチレングリコールとポリソルベートの混合物に、攪拌しながら、本発明の化合物を懸濁させる。本発明の化合物が完全に溶解するまで、攪拌操作を続ける。

## 【0614】

i.v. 溶液剤：

本発明の化合物を、飽和溶解度未満の濃度で、生理学的に許容される溶媒（例えば、等張性生理食塩水、グルコース溶液5%、及び/又は、PEG400溶液30%）に溶解させる。得られた溶液を滅菌濾過に付し、無菌で発熱物質を含まない注射容器の中に分配する。

10

20

30

40

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2014/073800

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D239/54 C07D403/12  
 C07D417/12 C07D413/12 C07D403/10 C07D413/10 A61K31/513  
 A61P9/00

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

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/33974 A1 (GREEN CROSS CORP [JP]; AKAHOSHI FUMIHIKO [JP]; YOSHIMURA TAKUYA [JP];) 31 October 1996 (1996-10-31) Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11
A	EP 0 936 216 A1 (NIPPON KAYAKU KK [JP]) 18 August 1999 (1999-08-18) siehe Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11

☐ 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

\*&amp;\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 2014

Date of mailing of the international search report

22/12/2014

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel: (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Traegler-Goeldel, M

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/073800

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9633974	A1	31-10-1996	CA 2219364 A1	31-10-1996
			CN 1188472 A	22-07-1998
			CN 1304931 A	25-07-2001
			DE 69634122 D1	03-02-2005
			EP 0826671 A1	04-03-1998
			KR 100400639 B1	31-12-2003
			US 5948785 A	07-09-1999
			WO 9633974 A1	31-10-1996
-----				
EP 0936216	A1	18-08-1999	AU 723234 B2	24-08-2000
			AU 4135697 A	26-03-1998
			BR 9712000 A	24-08-1999
			CA 2263198 A1	12-03-1998
			CN 1229405 A	22-09-1999
			EP 0936216 A1	18-08-1999
			IL 128514 A	06-07-2003
			JP 4199309 B2	17-12-2008
			MX PA99002203 A	15-09-2003
			RU 2181360 C2	20-04-2002
			TW 498068 B	11-08-2002
			US 6271238 B1	07-08-2001
			WO 9809949 A1	12-03-1998
-----				



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/073800

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07D403/04 C07D413/04 C07D417/04 C07D239/54 C07D403/12  
 C07D417/12 C07D413/12 C07D403/10 C07D413/10 A61K31/513  
 A61P9/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 C07D

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96/33974 A1 (GREEN CROSS CORP [JP]; AKAHOSHI FUMIHIKO [JP]; YOSHIMURA TAKUYA [JP];) 31. Oktober 1996 (1996-10-31) Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11
A	EP 0 936 216 A1 (NIPPON KAYAKU KK [JP]) 18. August 1999 (1999-08-18) siehe Struktur der Verbindungen nach Anspruch 1 und Aktivität als Chymase Inhibitoren -----	1-11

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

## \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,  
 aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach  
 dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-  
 scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer  
 anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden  
 soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie  
 ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,  
 eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach  
 dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum  
 oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der  
 Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der  
 Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden  
 Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung  
 kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf  
 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung  
 kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet  
 werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren  
 Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und  
 diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Dezember 2014

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/12/2014

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Traegler-Goeldel, M

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/073800

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9633974	A1	31-10-1996	CA 2219364 A1 31-10-1996
			CN 1188472 A 22-07-1998
			CN 1304931 A 25-07-2001
			DE 69634122 D1 03-02-2005
			EP 0826671 A1 04-03-1998
			KR 100400639 B1 31-12-2003
			US 5948785 A 07-09-1999
			WO 9633974 A1 31-10-1996
EP 0936216	A1	18-08-1999	AU 723234 B2 24-08-2000
			AU 4135697 A 26-03-1998
			BR 9712000 A 24-08-1999
			CA 2263198 A1 12-03-1998
			CN 1229405 A 22-09-1999
			EP 0936216 A1 18-08-1999
			IL 128514 A 06-07-2003
			JP 4199309 B2 17-12-2008
			MX PA99002203 A 15-09-2003
			RU 2181360 C2 20-04-2002
			TW 498068 B 11-08-2002
			US 6271238 B1 07-08-2001
			WO 9809949 A1 12-03-1998

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>C 0 7 D 413/10</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/10	
<b>C 0 7 D 403/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 403/14	
<b>C 0 7 D 413/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 413/14	
<b>C 0 7 D 417/14</b>	<b>(2006.01)</b>	C 0 7 D 417/14	
<b>A 6 1 K 31/513</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 31/513	
<b>A 6 1 K 45/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 9/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/04	
<b>A 6 1 P 9/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 9/12	
<b>A 6 1 P 11/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/00	
<b>A 6 1 P 11/06</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 11/06	
<b>A 6 1 P 13/12</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
<b>A 6 1 P 17/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 43/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 0 5
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

- (74)代理人 100143823  
弁理士 市川 英彦
- (74)代理人 100151448  
弁理士 青木 孝博
- (74)代理人 100183519  
弁理士 櫻田 芳恵
- (74)代理人 100196483  
弁理士 川崎 洋祐
- (74)代理人 100203035  
弁理士 五味渕 琢也
- (74)代理人 100185959  
弁理士 今藤 敏和
- (74)代理人 100160749  
弁理士 飯野 陽一
- (74)代理人 100160255  
弁理士 市川 祐輔
- (74)代理人 100146318  
弁理士 岩瀬 吉和
- (74)代理人 100127812  
弁理士 城山 康文
- (72)発明者 フユルシユトナー, シヤンタル  
ドイツ国、4 5 4 7 8・ミユールハイムノルール、アルノルトシユトラーセ・3 3
- (72)発明者 アツカーシユタツフ, イエンス  
ドイツ国、4 0 2 2 5・デユツセルドルフ、クリストフシユトラーセ・2 7

- (72)発明者 シュトラウブ, アレクサンダー  
ドイツ国、4 2 1 1 7・ヴツパータール、ヴォータンシュトラッセ・1 3
- (72)発明者 メイアー, ハインリツヒ  
ドイツ国、4 2 1 1 5・ヴツパータール、ヴィクトリアシュトラッセ・6 6
- (72)発明者 ティネル, ハンナ  
ドイツ国、4 2 1 1 3・ヴツパータール、イン・デア・ベーク・1 6
- (72)発明者 ツインマーマン, カティア  
ドイツ国、4 0 4 8 9・デュツセルドルフ、ボツクマー・シュトラッセ・3 7 0
- (72)発明者 ズーボフ, ドミトリー  
ドイツ国、4 2 8 5 7・レムシヤイト、キツプドルフ・7 8
- (72)発明者 シヤムベルガー, イエンス  
ドイツ国、4 2 5 5 5・フエルバート - ランゲンベルク、プリンカー・ヴェーク・1 7

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB06 CC34 CC47 CC52 CC58 CC62  
CC67 DD06 DD23 DD25 DD26 DD34 EE01  
4C084 AA19 NA05 ZA361 ZA421 ZA591 ZA811 ZA891 ZB211  
4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC43 BC62 BC69 BC70 BC71 BC84  
BC86 GA07 GA09 GA10 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14  
ZA36 ZA42 ZA59 ZA81 ZA89 ZB21 ZC20