

(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 1	テーマコード (参考)	
C07D 239/557 (2006.01)	C07D 239/54	A	4C063
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	C S P	4C084
C07D 413/04 (2006.01)	C07D 413/04		4C086
C07D 417/04 (2006.01)	C07D 417/04		
C07D 403/10 (2006.01)	C07D 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 バイエル ファーマ アクチエングゼルシ ヤフト ドイツ連邦共和国 テーー 13353 ベ ルリン ミューラーシュトラーゼ 178
(86) (22) 出願日	平成26年11月5日 (2014.11.5)	(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(85) 翻訳文提出日	平成28年6月27日 (2016.6.27)	(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教
(86) 國際出願番号	PCT/EP2014/073800	(74) 代理人	100124855 弁理士 坪倉 道明
(87) 國際公開番号	W02015/067651	(74) 代理人	100129713 弁理士 重森 一輝
(87) 國際公開日	平成27年5月14日 (2015.5.14)	(74) 代理人	100137213 弁理士 安藤 健司
(31) 優先権主張番号	13192183.5		
(32) 優先日	平成25年11月8日 (2013.11.8)		
(33) 優先権主張国	歐州特許庁 (EP)		

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】

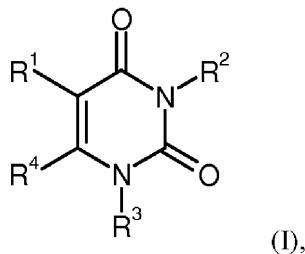
本出願は、新規な置換されているウラシル誘導体、それらを製造する方法、疾患を治療及び／又は予防するためのそれらの単独での使用若しくは併用における使用、並びに、疾患を治療及び／又は予防するための医薬を製造するためのそれらの使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔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；

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；

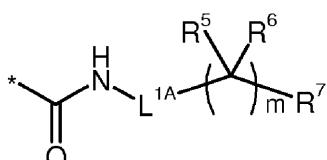
及び、

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

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

ここで、($C_1 - C_4$) - アルカンジイルは、フッ素、トリフルオロメチル、($C_1 - C_4$) - アルキル、($C_3 - C_7$) - シクロアルキル、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^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；

40

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、3～7員の炭素環を形成しており；

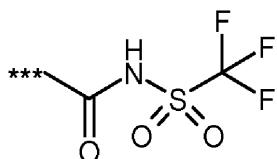
R^7 は、水素、シアノ、($C_3 - C_7$) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は($C_1 - C_4$) - アルコキシカルボニルを表し；

又は、

 R^1 は、式

50

【化3】



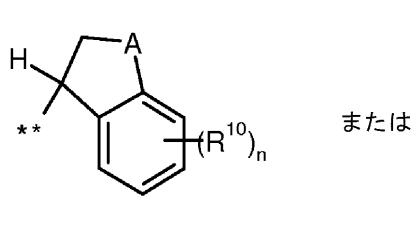
で表される基を表し；

ここで、 *** は、ウラシル基への結合点を表し；

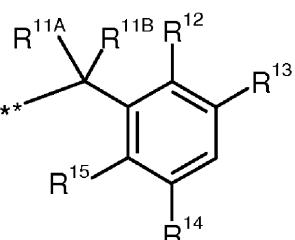
R² は、式

【化4】

10



または



20

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、 - C H₂ - 、 - C H₂ - C H₂ - 、 - O - C H₂ - # # 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^{1 0} は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - 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(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

R^{1 1 A} は、水素又は重水素を表し；

R^{1 1 B} は、水素、重水素又は(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

R^{1 2} は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - 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；

30

R^{1 3} は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - 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；

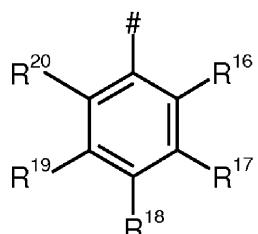
R^{1 4} は、水素又はハロゲンを表し；

R^{1 5} は、水素又はハロゲンを表し；

R³ は、

【化5】

30



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^{1 6} は、水素を表し；

R^{1 7} は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

R^{1 8} は、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、(C₁ - C₄) -

50

) - アルキルチオ、(C₁ - C₄) - アルキルスルフィニル、(C₁ - C₄) - アルキルスルホニル又は-N(R²₁R²₂)を表し；

ここで、(C₁ - C₄) - アルコキシは、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ-(C₁ - C₄) - アルキルアミノ、アミノカルボニル、モノ-(C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニル及びジ-(C₁ - C₄) - 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、

R²₁は、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル又は(C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニルを表し；

ここで、(C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ又は(C₁ - C₄) - アルコキシで置換されていてもよく；

R²₂は、水素又は(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

又は、

R¹₈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、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アミノ及び(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び-N(R²₃R²₄)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、R²₃は、水素、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、R²₄は、水素又は(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び-N(R²₃R²₄)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、R²₃は、水素、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、R²₄は、水素又は(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

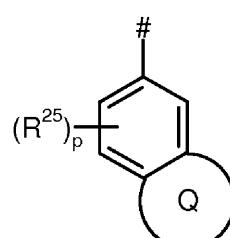
R¹₉は、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

R²₀は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

又は、

R³は、

【化6】



を表し；

ここで、

#は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

10

20

30

40

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、(C₁～C₆)～アルキル、(C₃～C₇)～シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシリル、(C₁～C₄)～アルキルカルボニル、(C₁～C₄)～アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び(C₁～C₄)～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、(C₁～C₆)～アルキル、(C₃～C₇)～シクロアルキル、ヒドロキシ、(C₁～C₄)～アルキルカルボニル、(C₁～C₄)～アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び(C₁～C₄)～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(C₁～C₆)～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；

R²～R⁵は、ハロゲン、(C₁～C₄)～アルキル又は(C₁～C₄)～アルコキシを表し；

pは、数0、1、2又は3を表し；

R⁴は、水素又は(C₁～C₄)～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。

【請求項2】

R¹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；

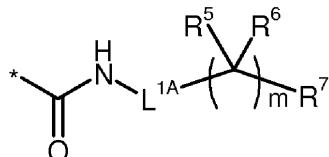
及び、

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、

R¹は、式

【化7】



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(C₁～C₄)～アルカンジイルを表し；

R⁵は、水素又は(C₁～C₄)～アルキルを表し；

R⁶は、水素又は(C₁～C₄)～アルキルを表し；

ここで、(C₁～C₄)～アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C₁～C₄)～アルキル、ヒドロキシ及び(C₁～C₄)～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、

R⁵とR⁶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；

R⁷は、水素、(C₁～C₄)～アルキル、シアノ、(C₃～C₆)～シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は(C₁～C₄)～アルコキシカルボニルを表し；

又は、

R¹は、式

10

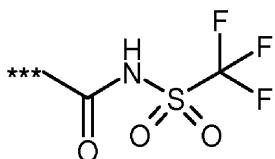
20

30

40

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；

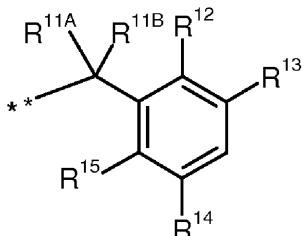
R² は、式

10

【化 9】



または



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、-CH₂- 又は -CH₂-CH₂- を表し；

n は、数 0、1 又は 2 を表し；

R^{1 0} 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^{1 1 A} は、水素又は重水素を表し；

R^{1 1 B} は、水素又は重水素を表し；

R^{1 2} は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

R^{1 3} は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

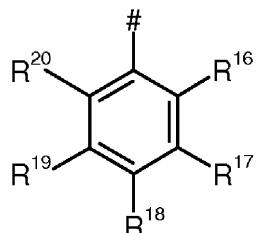
R^{1 4} は、水素を表し；

R^{1 5} は、水素を表し；

30

R³ 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^{1 6} は、水素を表し；

R^{1 7} は、水素、ハロゲン、メトキシ又はエトキシを表し；

R^{1 8} は、(C₁ - C₄) - アルキル、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R^{1 8} は、5 員若しくは 6 品のヘテロシクリルを表し；

ここで、5 品若しくは 6 品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

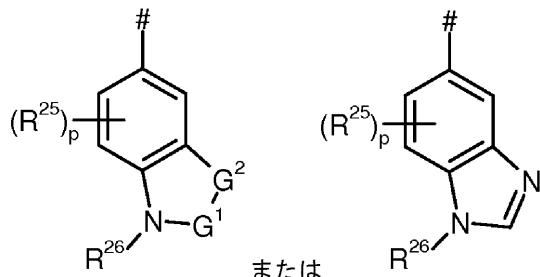
< ;

R¹~⁹ は、水素を表し；R²~⁰ は、水素を表し；

又は、

R³ は、式

【化11】



10

20

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；

G¹ は、C=O 又は SO₂ を表し；G² は、CR²₇^A R²₇^B、NR²₈、O 又は S を表し；

ここで、

R²₇^A は、水素、フッ素、(C₁-C₄) - アルキル又はヒドロキシを表し；R²₇^B は、水素、フッ素、塩素、(C₁-C₄) - アルキル又はトリフルオロメチルを表し；

又は、

R²₇^A と R²₇^B 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；R²₈ は、水素、(C₁-C₆) - アルキル又は(C₃-C₇) - シクロアルキルを表し；R²₅ は、フッ素又はメチルを表し；

p は、数0又は1を表し；

R²₆ は、水素、(C₁-C₆) - アルキル又は(C₃-C₆) - シクロアルキルを表し；R⁴ 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。

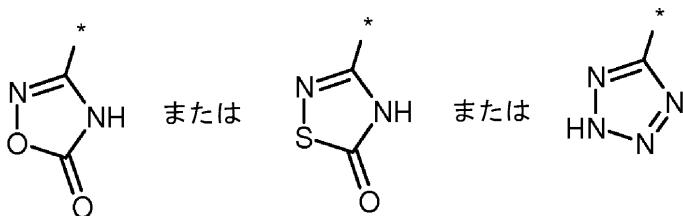
【請求項3】

R¹ は、シアノを表し；

又は、

R¹ は、式

【化12】



で表される基を表し；

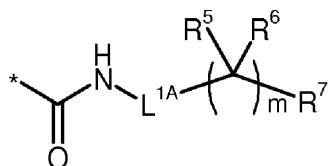
ここで、

* は、ウラシル炭素原子への結合点を表し；

又は、

50

R¹ は、式
【化13】



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；

R⁵ は、水素を表し；

R⁶ 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；

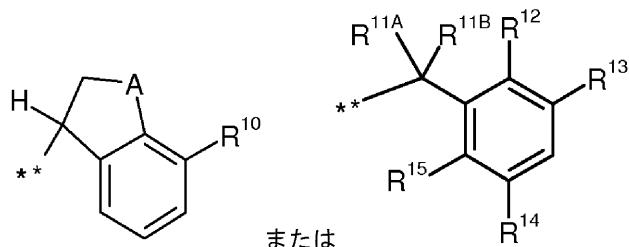
又は、

R⁵ と R⁶ 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ます；

R⁷ 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；

R² は、式

【化14】



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、-CH₂- 又は -CH₂-CH₂- を表し；

R¹⁰ は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

R^{11A} は、水素を表し；

R^{11B} は、水素を表し；

R¹² は、塩素又はメチルを表し；

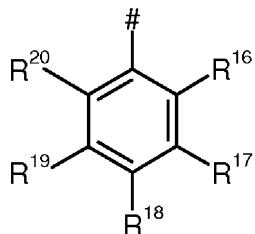
R¹³ は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；

R¹⁴ は、水素を表し；

R¹⁵ は、水素を表し；

R³ は、

【化15】



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^{1~6}は、水素を表し；

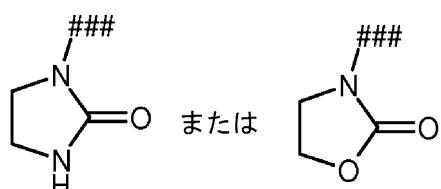
R^{1~7}は、水素又はメトキシを表し；

R^{1~8}は、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R^{1~8}は、式

【化16】



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^{1~9}は、水素を表し；

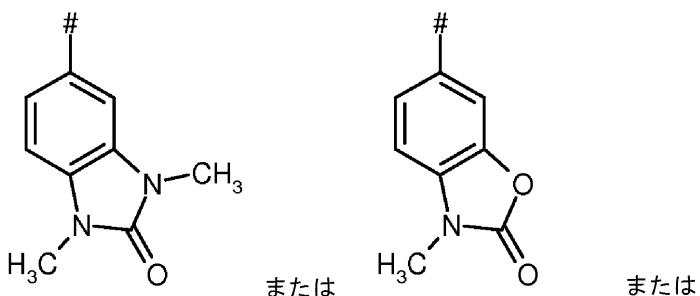
R^{2~0}は、水素を表し；

20

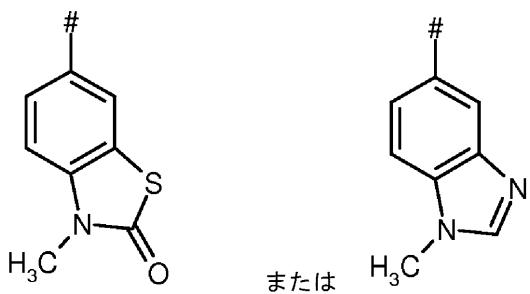
又は、

R³は、式

【化17】



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；

R⁴は、水素を表す；

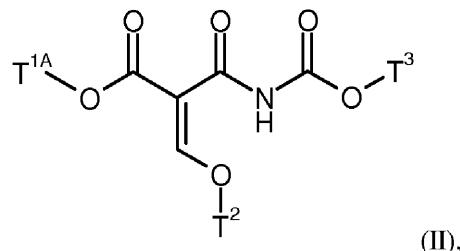
請求項1又は2に記載の式(I)で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物。

【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18】



〔式中、

10

T^{1A}は、(C₁-C₄)-アルキルを表し；T²は、(C₁-C₄)-アルキルを表し；T³は、(C₁-C₄)-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)。

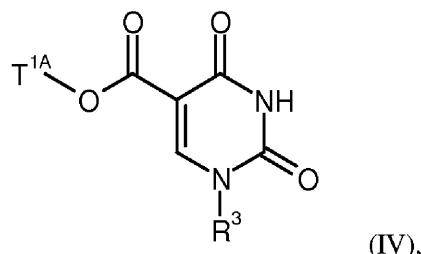
【化19】

〔式中、R³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20】

20

〔式中、T^{1A}及びR³は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

30

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21】



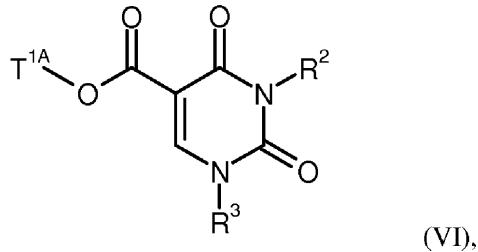
〔式中、

R²は、上記で与えられている意味を有し；及び、X¹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22】

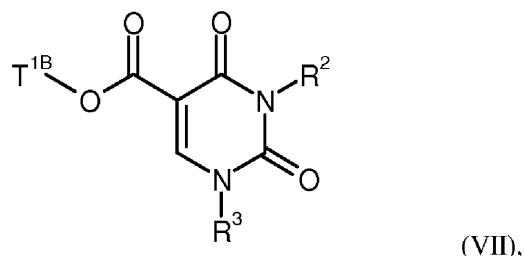
40

〔式中、T^{1A}、R²及びR³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)

50

【化23】



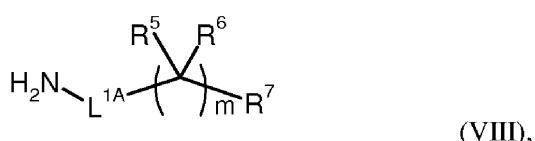
〔式中、

10

T^{1B}は、水素を表し；及び、R²及びR³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)の

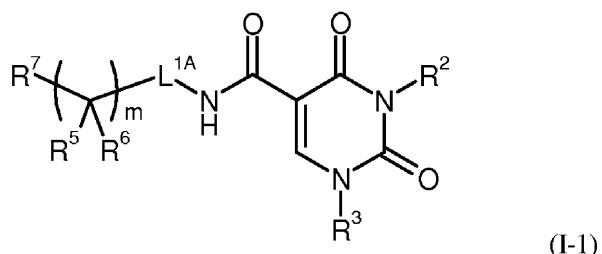
【化24】



で表される化合物を用いて、式(I-1)

20

【化25】

〔式中、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、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〕

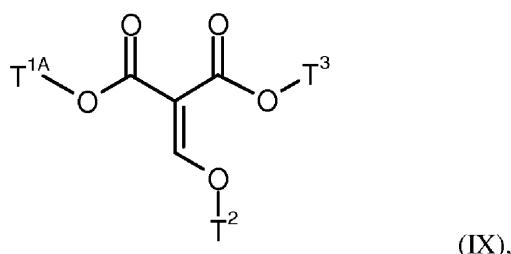
30

で表される化合物に変換し；

又は、

[B] 式(I-X)

【化26】

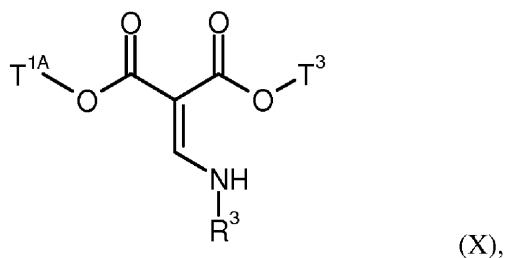


40

〔式中、T^{1A}、T²及びT³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-II)で表される化合物を用いて、式(X)

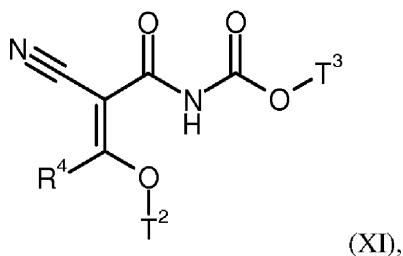
【化27】



[式中、R³、T^{1A}及びT³は、それぞれ上記で与えられている意味を有する] 10
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(I-V)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、

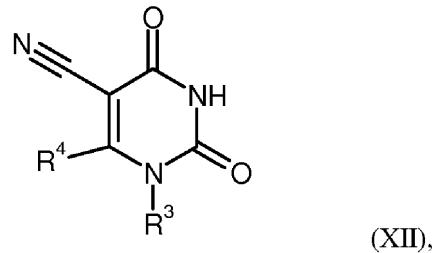
[C] 式(XI)

【化28】

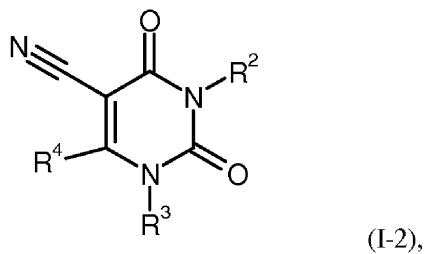


[式中、
T²は、(C₁-C₄)-アルキルを表し；
T³は、(C₁-C₄)-アルキルを表し；
R⁴は、上記で与えられている意味を有する]
で表される化合物を、不活性溶媒の中で、場合により適切な塩基の存在下、式(I-II)で表される化合物と反応させて、式(XII)]

【化29】



[式中、R³及びR⁴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)] 40
【化30】



[式中、R²、R³及びR⁴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；

10

20

30

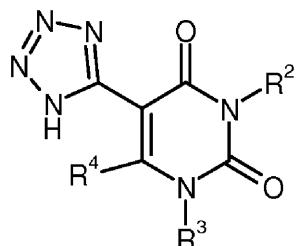
40

50

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31】



(I-3),

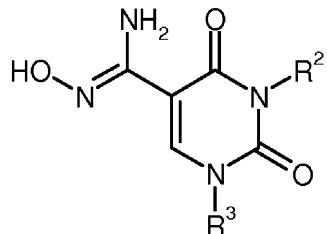
10

[式中、R²、R³及びR⁴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、ヒドロキシリルアミンを用いて、式(XIII)

【化32】

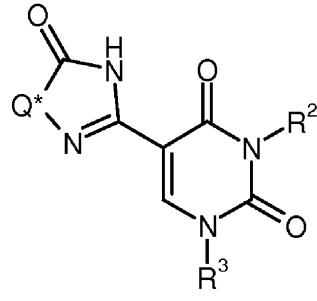


(XIII),

20

[式中、R²及びR³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33】



(I-4),

30

[式中、

R²及びR³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、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AII拮抗薬、ACE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、ミネラロコルチコイド受容体拮抗薬、rhο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(Kovancen et al., Circulation 92(1995), 1084-1088; Libby and Shi, Circulation 115(2007), 2555-2558; Bacanis 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

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囊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, Cardiovasc. 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 (Dogrelis S. A., Expert Opin. Ther. Patents 18 (2008), 485 - 499)。

10

20

30

40

【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)。

30

【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

50

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。JP 10195063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】JP 10195063

【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】Dogrelil 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

【0010】

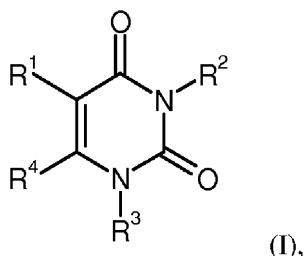
本発明の目的は、キマーゼの阻害薬として作用し、そして、疾患（特に、心臓血管疾患）を治療及び／又は予防するのにそれ自体適している、新規物質を提供することであった。

【課題を解決するための手段】

【0011】

本発明は、一般式（I）

【化1】



10

【0012】

〔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；

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；

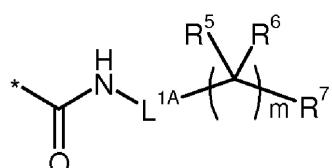
及び、

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

【化2】



30

【0013】

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；

ここで、(C_1 - C_4) - アルカンジイルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C_1 - C_4) - アルキル、(C_3 - C_7) - シクロアルキル、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^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、

40

50

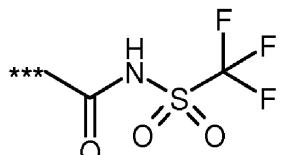
R⁵ と R⁶ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員の炭素環を形成しております；

R⁷ は、水素、シアノ、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルを表し；

又は、

R¹ は、式

【化 3】



10

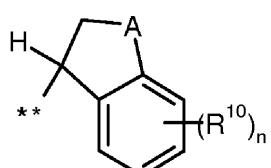
【0014】

で表される基を表し；

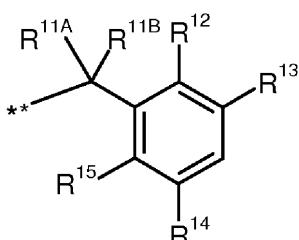
ここで、**は、ウラシル基への結合点を表し；

R² 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、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂- # # 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；

30

R¹⁰ は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - 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(C₁ - C₄) - 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(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

R¹² は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - 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；

R¹³ は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - 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；

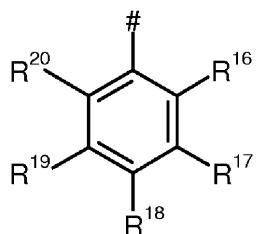
R¹⁴ は、水素又はハロゲンを表し；

R¹⁵ は、水素又はハロゲンを表し；

R³ は、

40

【化5】



【0016】

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<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>は、水素を表し；

R<sup>1</sup>-R<sup>7</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>1</sup>-R<sup>8</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</sup>-R<sup>1</sup>)-N(R<sup>2</sup>-R<sup>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</sup>-R<sup>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；

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

又は、

30

R<sup>1</sup>-R<sup>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</sup>-R<sup>3</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；

ここで、R<sup>2</sup>-R<sup>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</sup>-R<sup>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</sup>-R<sup>3</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；

ここで、R<sup>2</sup>-R<sup>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</sup>-R<sup>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</sup>-R<sup>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>) -

50

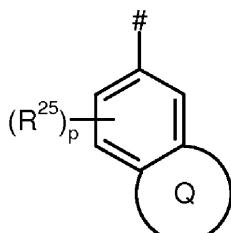
- アルコキシを表し；

R^{20} は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシリル、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び(C₁ - C₄) - 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(C₁ - C₆) - 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^{25} は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - 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(C₁ - C₄) - 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；

ここで、5～7員のヘテロシクリルは、オキソ、(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - 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

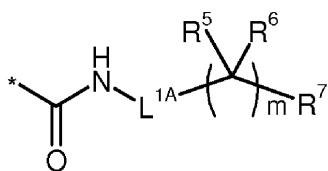
20

30

40

50

【化7】



【0019】

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(C₁-C₄) - アルカンジイルを表し；

ここで、(C₁-C₄) - アルカンジイルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C₁-C₄) - アルキル、(C₃-C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシ及び(C₁-C₄) - 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もよく；

R⁵は、水素又は(C₁-C₄) - アルキルを表し；

R⁶は、水素又は(C₁-C₄) - アルキルを表し；

ここで、(C₁-C₄) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C₁-C₄) - アルキル、ヒドロキシ及び(C₁-C₄) - 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もよく；

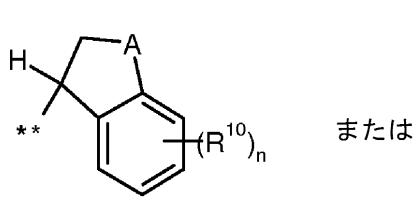
又は、

R⁵とR⁶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；

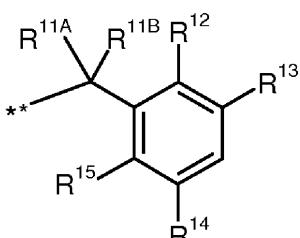
R⁷は、水素、シアノ、(C₃-C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は(C₁-C₄) - アルコキシカルボニルを表し；

R²は、式

【化8】



または



【0020】

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、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-##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；

R¹⁰は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁-C₄) - 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(C₁-C₄) - 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(C₁-C₄) - アルキルを表し；

R¹²は、水素、ハロゲン、(C₁-C₄) - 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；

R¹³は、ハロゲン、(C₁-C₄) - アルキル、ジフルオロメチル又はトリフルオ

10

20

30

40

50

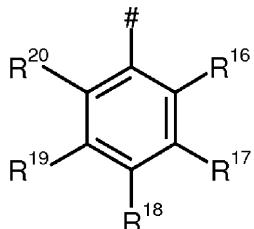
ロメチルを表し；

R^{1-4} は、水素又はハロゲンを表し；

R^{1-5} 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^{1-6} は、水素を表し；

R^{1-7} は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

R^{1-8} は、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₄) - アルコキシ、(C₁ - C₄) - アルキルチオ、(C₁ - C₄) - アルキルスルフィニル、(C₁ - C₄) - アルキルスルホニル又は-N(R²⁻¹R²⁻²)を表し；

ここで、(C₁ - C₄) - アルコキシは、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノ、モノ-(C₁ - C₄) - アルキルアミノ、ジ-(C₁ - C₄) - アルキルアミノ、アミノカルボニル、モノ-(C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニル及びジ-(C₁ - C₄) - 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^{2-1} は、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル又は(C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニルを表し；

ここで、(C₁ - C₄) - アルキルアミノカルボニルは、ヒドロキシ又は(C₁ - C₄) - アルコキシで置換されていてもよく；

R^{2-2} は、水素又は(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

又は、

R^{1-8} 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、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アミノ及び(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び-N(R²⁻³R²⁻⁴)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^{2-3} は、水素、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、 R^{2-4} は、水素又は(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - アルキル、ヒドロキシ、アミノ及び(C₁ - C₄) - 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、(C₁ - C₄) - アルキルは、ハロゲン、ヒドロキシ及び-N(R²⁻³R²⁻⁴)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

30

40

50

ここで、 $R^{2\sim 3}$ は、水素、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルキルカルボニルを表し；

ここで、 $R^{2\sim 4}$ は、水素又は(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

$R^{1\sim 9}$ は、水素、ハロゲン、シアノ、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

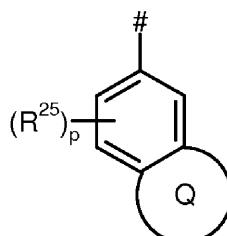
$R^{2\sim 0}$ は、水素、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

又は、

R^3 は、

【化10】

10



【0022】

を表し；

ここで、

20

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及び5員若しくは6員のヘテロアリールは、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、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシリ、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び(C₁ - C₄) - 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員のヘテロアリールは、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシ、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニル及び(C₁ - C₄) - 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；

30

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(C₁ - C₆) - 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；

$R^{2\sim 5}$ は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキル又は(C₁ - C₄) - アルコキシを表し；

40

p は、数0、1、2又は3を表し；

R^4 は、水素又は(C₁ - C₄) - 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、ジシクロヘキシリルアミン、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 - プ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、挙げることができる：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。

10

【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、挙げることができる：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。

20

【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。

30

【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。

40

【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、

50

N - t e r t - プチル - 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。

10

【 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。

20

【 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。

30

【 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くよい飽和又は部分的不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。

40

【 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る3個以下の環ヘテロ原子を含み、

50

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单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单環式5員ヘテロアリールラジカル、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、R¹、R²、R³及びR¹⁻⁸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CH₂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、

R¹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；

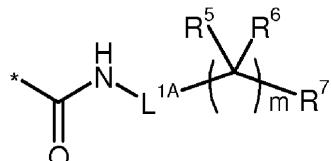
及び、

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、

R¹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(C₁-C₄) - アルカンジイルを表し；

R⁵は、水素又は(C₁-C₄) - アルキルを表し；

R⁶は、水素又は(C₁-C₄) - アルキルを表し；

ここで、(C₁-C₄) - アルキルは、フッ素、トリフルオロメチル、(C₁-C₄) - アルキル、ヒドロキシ及び(C₁-C₄) - 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、

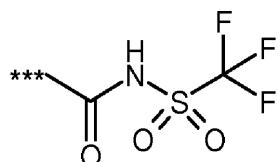
R⁵ と R⁶ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環を形成しております；

R⁷ は、水素、(C₁ - C₄) - アルキル、シアノ、(C₃ - C₆) - シクロアルキル、ヒドロキシカルボニル又は(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルを表し；

又は、

R¹ は、式

【化 1 2】



10

【0054】

で表される基を表し；

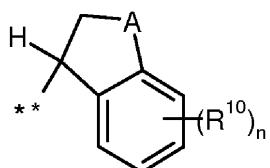
ここで、

*** は、ウラシル基への結合点を表し；

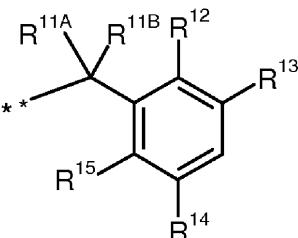
R² は、式

【化 1 3】

20



または



【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、-CH₂- 又は -CH₂-CH₂- を表し；

n は、数 0、1 又は 2 を表し；

R¹⁰ 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；

R¹² は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

R¹³ は、フッ素、塩素、メチル又はトリフルオロメチルを表し；

R¹⁴ は、水素を表し；

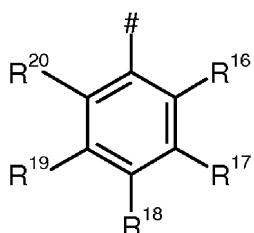
R¹⁵ は、水素を表し；

30

R³ は、

【化 1 4】

40



50

【0056】

を表し；

ここで、

#は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；

$R^{1 \sim 6}$ は、水素を表し；

$R^{1 \sim 7}$ は、水素、ハロゲン、メトキシ又はエトキシを表し；

$R^{1 \sim 8}$ は、(C₁ - C₄) - アルキル、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

$R^{1 \sim 8}$ 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；

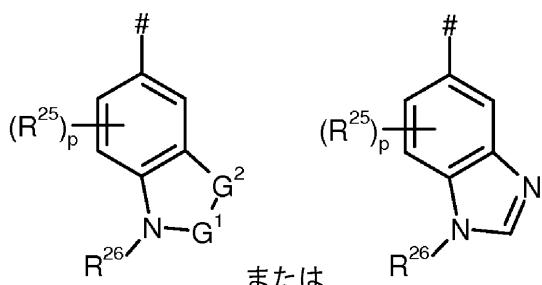
$R^{1 \sim 9}$ は、水素を表し；

$R^{2 \sim 0}$ は、水素を表し；

又は、

R^3 は、式

【化15】



【0057】

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SO₂を表し；

G^2 は、CR²_{7A}R²_{7B}、NR²₈、O又はSを表し；

ここで、

$R^{2 \sim 7A}$ は、水素、フッ素、(C₁ - C₄) - アルキル又はヒドロキシを表し；

$R^{2 \sim 7B}$ は、水素、フッ素、塩素、(C₁ - C₄) - アルキル又はトリフルオロメチルを表し；

又は、

$R^{2 \sim 7A}$ と $R^{2 \sim 7B}$ 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；

$R^{2 \sim 8}$ は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル又は(C₃ - C₇) - シクロアルキルを表し；

$R^{2 \sim 5}$ は、フッ素又はメチルを表し；

pは、数0又は1を表し；

$R^{2 \sim 6}$ は、水素、(C₁ - C₆) - アルキル又は(C₃ - C₆) - 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。

【0058】

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；

10

20

30

40

50

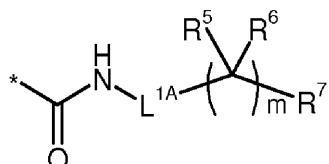
及び、

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 ($C_1 - C_4$) - 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；

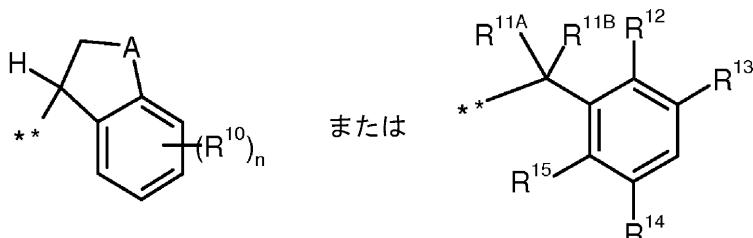
又は、

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；

R^2 は、式

【化17】



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、-CH₂- 又は -CH₂-CH₂- 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；

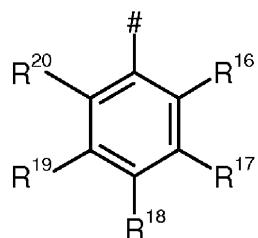
R^{15} は、水素を表し；

R^3 は、

40

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<sup>1</sup>-R<sup>6</sup>は、水素を表し；

R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>は、水素、ハロゲン、メトキシ又はエトキシを表し；

R<sup>1</sup>-R<sup>8</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>1</sup>-R<sup>8</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く；

20

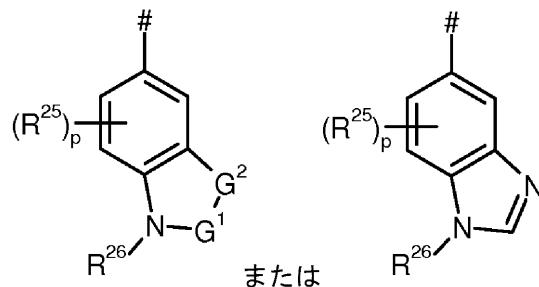
R<sup>1</sup>-R<sup>9</sup>は、水素を表し；

R<sup>2</sup>-R<sup>0</sup>は、水素を表し；

又は、

R<sup>3</sup>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<sup>1</sup>は、C=O又はSO<sub>2</sub>を表し；

G<sup>2</sup>は、CR<sup>2</sup>-R<sup>7</sup><sup>A</sup>、NR<sup>2</sup>-R<sup>7</sup><sup>B</sup>、O又はSを表し；

40

ここで、

R<sup>2</sup>-R<sup>7</sup><sup>A</sup>は、水素、フッ素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル又はヒドロキシを表し；

R<sup>2</sup>-R<sup>7</sup><sup>B</sup>は、水素、フッ素、塩素、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-アルキル又はトリフルオロメチルを表し；

又は、

R<sup>2</sup>-R<sup>7</sup><sup>A</sup>とR<sup>2</sup>-R<sup>7</sup><sup>B</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>2</sup>-R<sup>8</sup>は、水素、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-アルキル又は(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)-シクロアルキルを表し；

R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>は、フッ素又はメチルを表し；

pは、数0又は1を表し；

50

R²~R⁶は、水素、(C₁~C₆)~アルキル又は(C₃~C₆)~シクロアルキルを表し；

R⁴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】

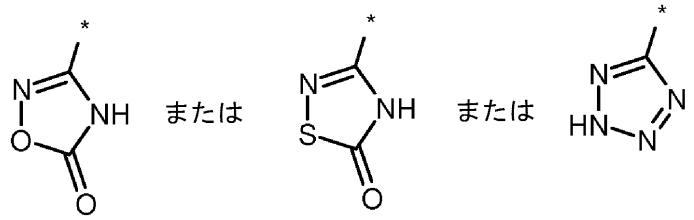
本発明に関連して、特に好ましいのは、式(I)〔式中、

R¹は、シアノを表し；

又は、

R¹は、式

【化20】



10

【0064】

で表される基を表し；

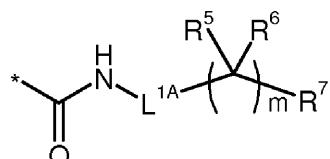
ここで、

*は、ウラシル炭素原子への結合点を表し；

又は、

R¹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；

R⁵は、水素を表し；

R⁶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、

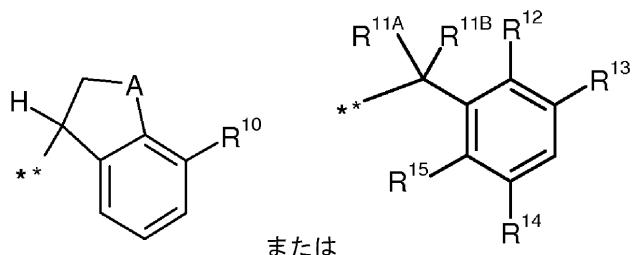
R⁵とR⁶は、それらが結合している炭素原子と一緒に、3~5員の炭素環を形成しております；

R⁷は、水素、シアノ、ヒドロキカルボニル、メトキカルボニル又はエトキカルボニルを表し；

R²は、式

40

【化22】



【0066】

10

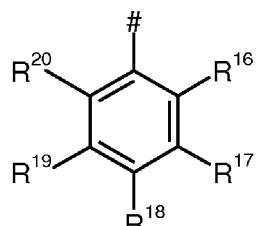
で表される基を表し；

ここで、

- * * は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；
- A は、-CH₂- 又は -CH₂-CH₂- を表し；
- R¹⁰ は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；
- R^{11A} は、水素を表し；
- R^{11B} は、水素を表し；
- R¹² は、塩素又はメチルを表し；
- R¹³ は、塩素又はトリフルオロメチルを表し；
- R¹⁴ は、水素を表し；
- R¹⁵ は、水素を表し；
- R³ は、

20

【化23】



30

【0067】

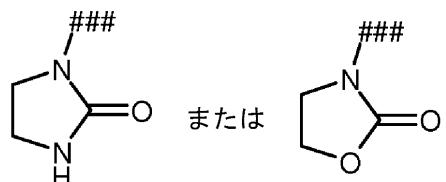
を表し；

ここで、

- # は、ウラシル窒素原子への結合点を表し；
- R¹⁶ は、水素を表し；
- R¹⁷ は、水素又はメトキシを表し；
- R¹⁸ は、メトキシ又はエトキシを表し；
- 又は、
- R¹⁸ は、式

40

【化24】



【0068】

50

で表される基を表し；

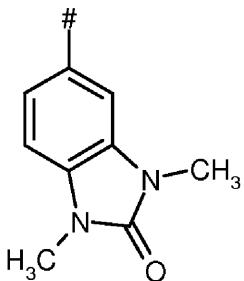
ここで、

- # # # は、フェニル環への結合点を表し；

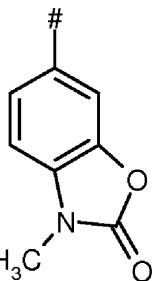
$R^{1\sim 9}$ は、水素を表し；
 $R^{2\sim 0}$ は、水素を表し；

又は、

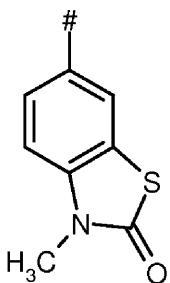
R^3 は、式
【化 2 5】



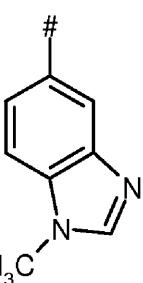
または



または



または



10

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〕

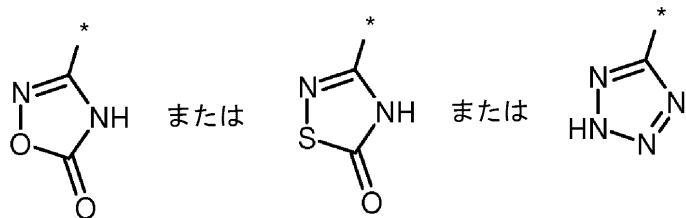
30

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】



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】

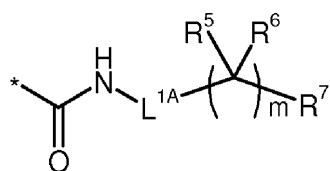
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【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

R¹ は、式
【化 27】



【0074】

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；R⁵ は、水素を表し；R⁶ 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、

R⁵ と R⁶ 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ます；R⁷ 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】

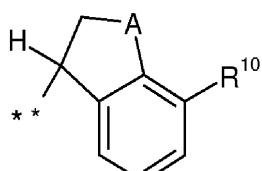
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0075】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式(I)〔式中、

R² は、式

【化 28】



30

【0076】

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、-CH₂- 又は -CH₂-CH₂- を表し；R¹⁰ は、塩素又はトリフルオロメチルを表す】

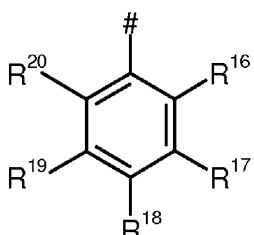
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0077】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式(I)〔式中、

R³ は、

【化 29】



40

【0078】

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^{1~6}は、水素を表し；

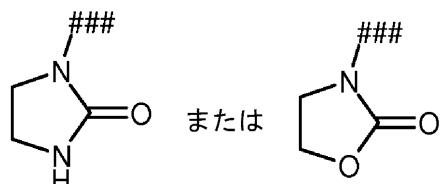
R^{1~7}は、水素を表し；

R^{1~8}は、メトキシ又はエトキシを表し；

又は、

R^{1~8}は、式

【化30】



10

【0079】

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^{1~9}は、水素を表し；

R^{2~0}は、水素を表す】

20

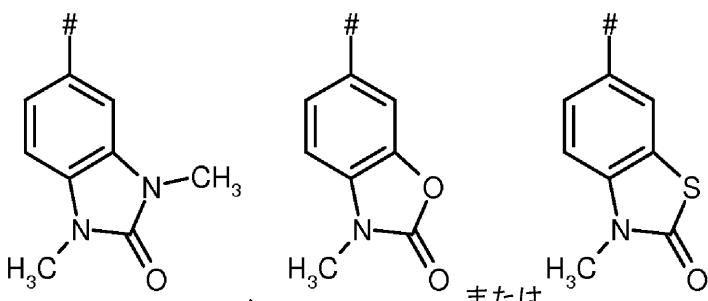
で表される化合物並びにその塩、溶媒和物及び塩の溶媒和物である。

【0080】

本発明に関連して、好ましいのは、さらにまた、式(I)〔式中、

R³は、式

【化31】



30

【0081】

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

【0082】

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の定義で置き換えられる。

【0083】

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。

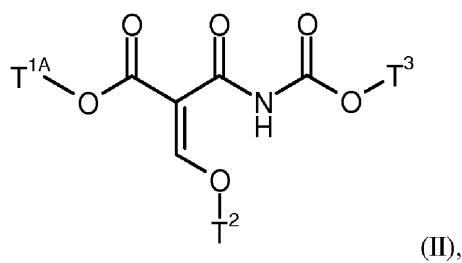
【0084】

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(II)

【化32】



10

【0085】

〔式中、

T^{1A} は、(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

T^2 は、(C₁ - C₄) - アルキルを表し；

T^3 は、(C₁ - C₄) - 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33】



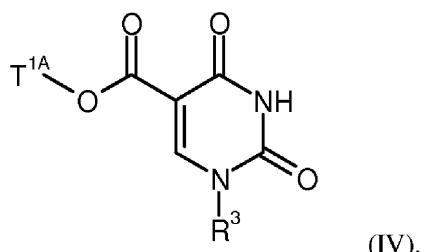
20

【0086】

〔式中、R³ 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34】



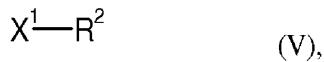
30

【0087】

〔式中、T^{1A} 及び R³ 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35】



40

【0088】

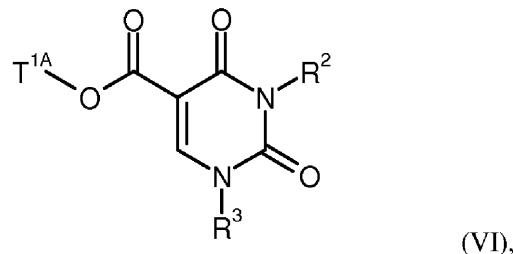
〔式中、

R² は、上記で与えられている意味を有し；及び、

X¹ 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36】

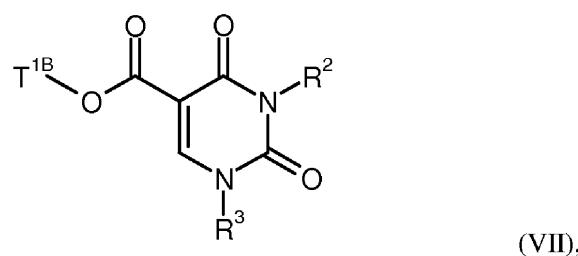


【0089】

10

[式中、T^{1A}、R²及びR³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)

【化37】



20

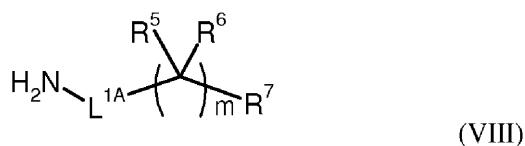
【0090】

[式中、

T^{1B}は、水素を表し；及び、R²及びR³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)

【化38】

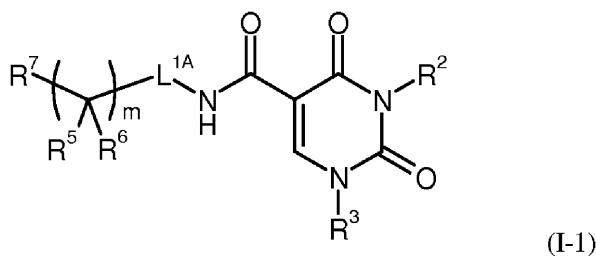


30

【0091】

で表される化合物を用いて、式(I-1)

【化39】



40

【0092】

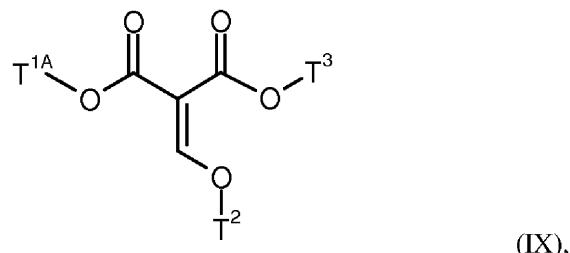
[式中、R²、R³、R⁵、R⁶、R⁷、L^{1A}及びmは、それぞれ上記で与えられている意味を有する]

で表される化合物に変換し；

又は、

[B] 式(I-X)

【化40】



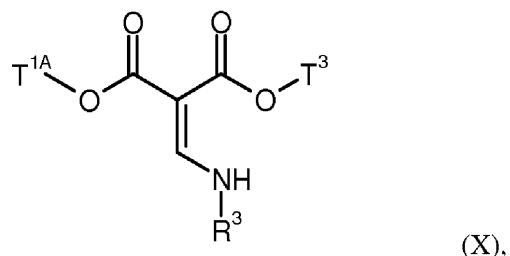
【0093】

10

〔式中、T^{1A}、T²及びT³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-II)で表される化合物を用いて、式(X)

【化41】



20

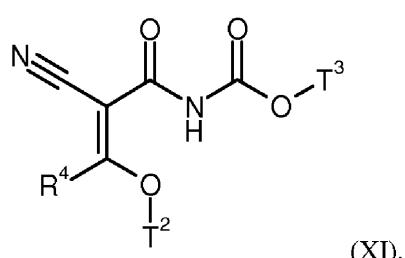
【0094】

〔式中、R³、T^{1A}及びT³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42】

30



【0095】

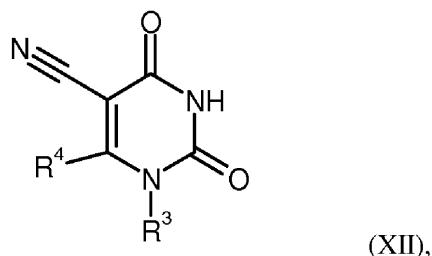
40

〔式中、

T²は、(C₁-C₄) - アルキルを表し；T³は、(C₁-C₄) - アルキルを表し；R⁴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(I-II)で表される化合物と反応させて、式(XII)

【化43】



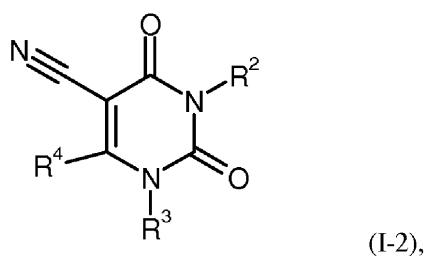
【0096】

10

〔式中、R³及びR⁴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44】



20

【0097】

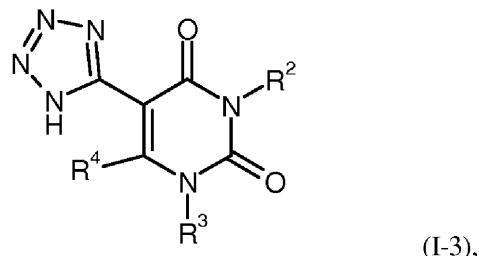
〔式中、R²、R³及びR⁴は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

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45】



30

【0098】

〔式中、R²、R³及びR⁴は、それぞれ上記で与えられている意味を有する〕

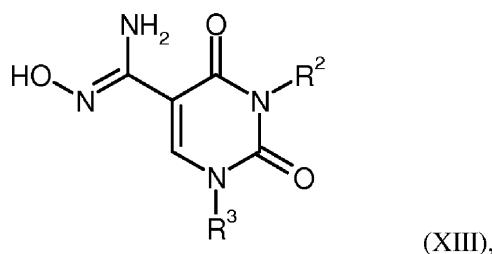
で表される化合物に変換し；

又は、

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

40

【化46】

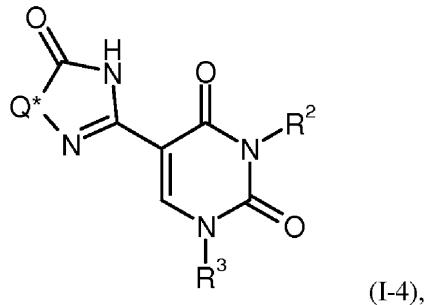


50

【0099】

[式中、R²及びR³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47】



10

【0100】

[式中、R²及びR³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

【0101】

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。

【0102】

上記調製方法の段階(I I) + (I I I) (I V)、(I X) + (I I I) (X)及び(X I) + (I I I) (X 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、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、イソブロパノール又は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

【0103】

上記調製方法の段階(I I) + (I I I) (I V)及び(X I) + (I I I) (X I I)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токシド又はカリウムtert-ブток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-tert-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”’-tert-ブチル-N，N，N’，N’-テトラメチル-N”-[トリス（ジメチルアミノ）-⁵-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tert-ブトキシド及びトリエチルアミンである。

【0104】

ここで、該塩基は、式（II）又は式（XI）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なわけではない。

【0105】

変換（II）+（III）（IV）、（IX）+（III）（X）及び（XI）+（III）（XI）は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、0～+200の温度範囲内で、好ましくは、+20～+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。

【0106】

$X^1 = OH$ である場合、変換（IV）+（V）（VI）及び（XI）+（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, 1992, vol. 42, p. 335; (b) Hughes, D. L. Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127]。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（DPPF）、ジフェニル（2-ピリジル）ホスフィン（Ph₂P-Py）、（p-ジメチルアミノフェニル）ジフェニルホスフィン（DAP-DP）、トリス（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン（トリス-DAP）、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（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、N,N,N',N'-テトラメチルアゾジカルボキサミド（TMAD）、1,1'-(アゾジカルボニル)ジペリジン（ADDP）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（DHTD））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（DIAD）を使用する。

【0107】

ミツノブ反応（IV）+（V）（VI）及び（XI）+（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（DMF））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、THF又はTHFとDMFの混合物を使用する。

【0108】

ミツノブ反応（IV）+（V）（VI）及び（XI）+（V）（I-2）は、場合によりマイクロ波オーブンの中で、一般に、-78～+180の温度範囲内で、好ましくは、0～+50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バール）で、実施することができる。

【0109】

X^1 が適切な脱離基を表す場合、変換（IV）+（V）（VI）及び（XI）+（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（IV）+（V）（VI）及び（XI）+（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(I V)+(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(I V)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(I V)+(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。

30

【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。

【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) + (VII) (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

30

40

50

【0120】

上記調製方法の段階 (VII) + (VII) (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'-ジシクロヘキシリカルボジイミド(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、ベンゾトリニアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスヒオニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリニアゾール-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-(ベンゾトリニアゾール-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-(ベンゾトリニアゾール-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-アザベンゾトリニアゾール-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-クロロベンゾトリニアゾール-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ニアゾール(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、例えは、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）と組み合わされる。好ましくは、N-メチルモルホリンと組み合

わされたTBTU、N,N-ジイソプロピルエチルアミンと組み合わされたHATU、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(VII)+(VII) (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。

【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鉛油留分)、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(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(II)、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プンの中で、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。

【0126】

上記調製方法の段階(I-2) (XIII)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鉛油留分)、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)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、DMF又はDMSOを使用する。

40

【0127】

変換(I-2) (XIII)は、場合によりマイクロ波オープンの中で、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（XII）（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（XII）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鉛油留分）、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（XII）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。

30

【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

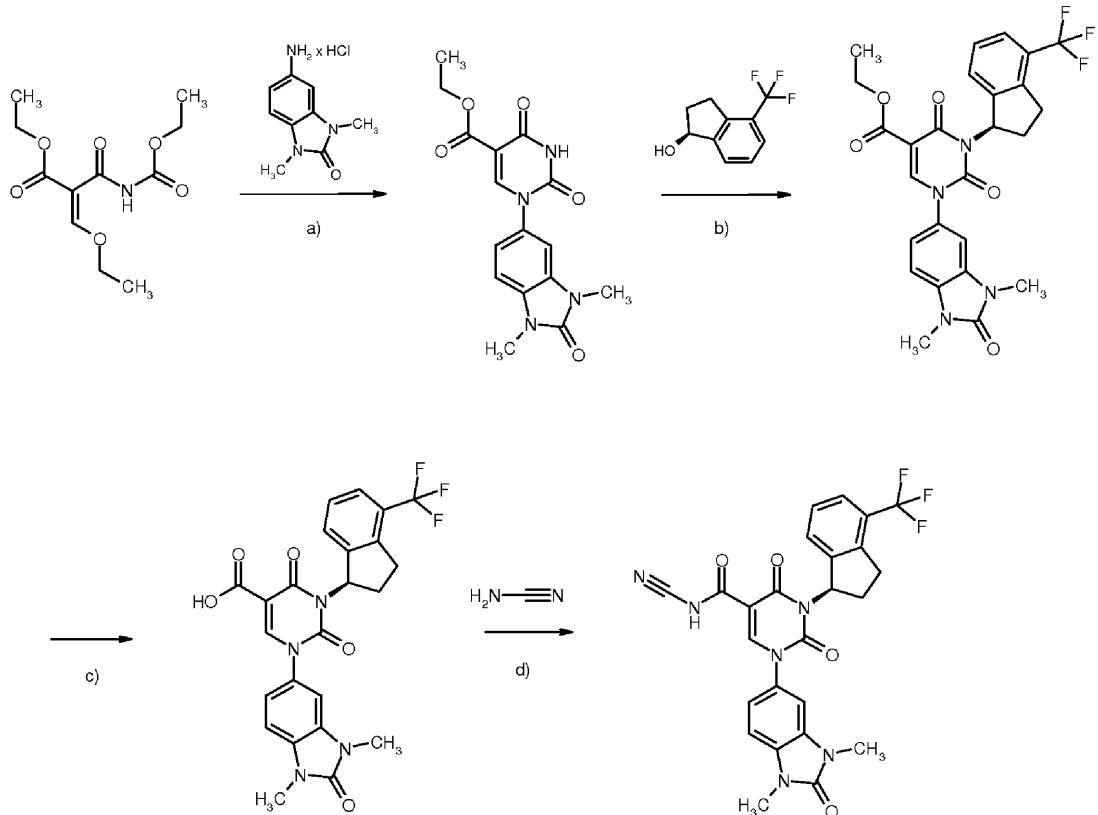
【0134】

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48】



【0136】

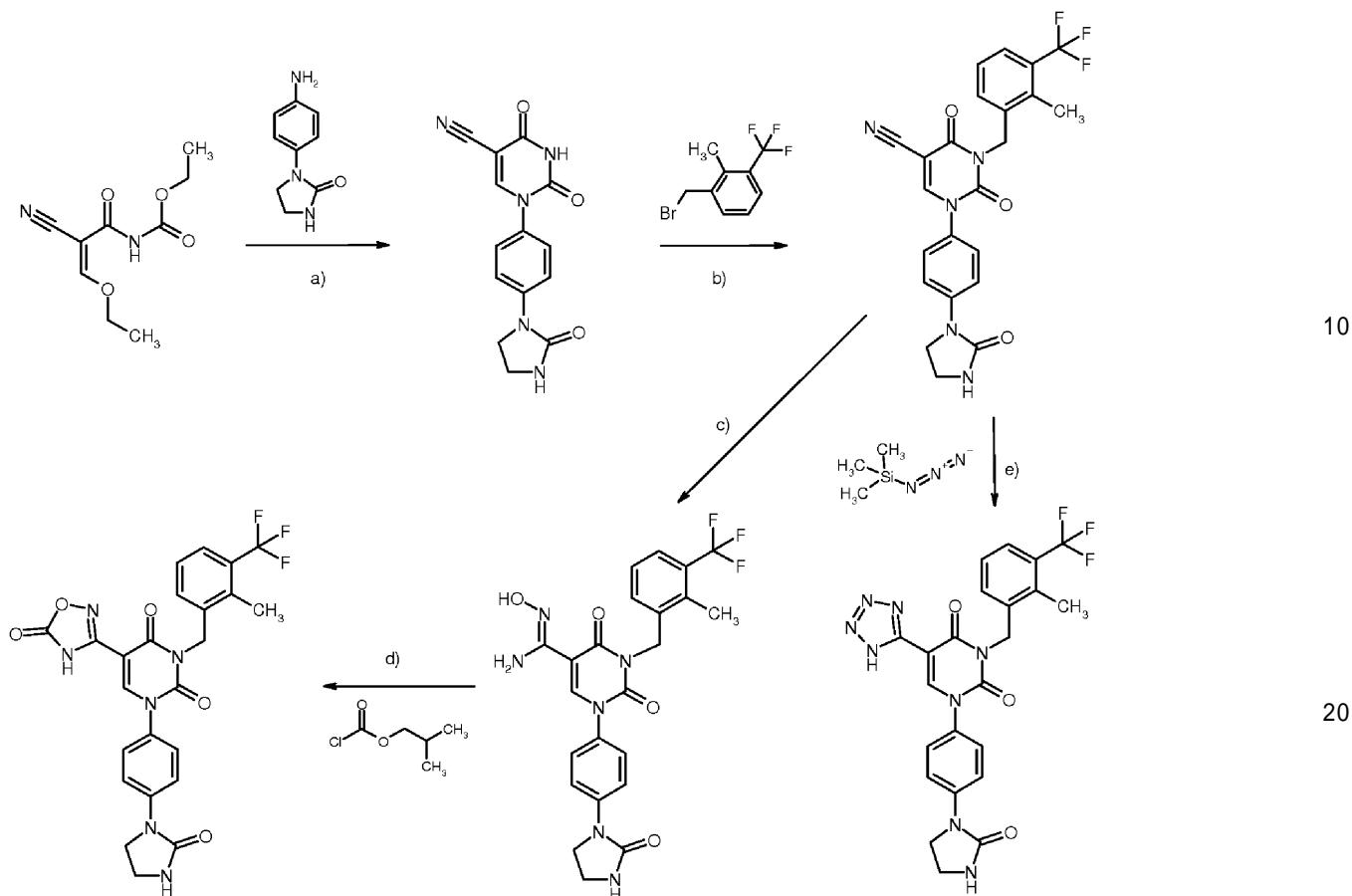
[a] : 1. トリエチルアミン、エタノール、80 ; 2. カリウムtert-ブトキシド、0 - 80 ; b) : トリフェニルホスフィン、DIAAD、THF / DMF (1 : 1)、0 - 室温 ; c) : 酢酸 / 塩酸 (2 : 1)、120 ; d) DCC、DMAP、ジクロロメタン、室温]。

【0137】

スキーム2:

30

【化49】



【0138】

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

30

【0139】

式(I)、式(II)、式(IV)、式(V)、式(VIII)、式(X)及び式(XI)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

40

50

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LDL、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（global）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。

20

【0145】

本発明の化合物はさらに、多発性囊胞腎（PCKD）及び異常ADH分泌の症候群（SIADH）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。

30

【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（HUS）、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ベンス・ジョーンズ腎臓、急性小胞上（supravesicular）若しくは小胞下（subvesicular）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（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、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徵候、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、腎孟腎炎、腎囊胞、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・シンドロ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)、-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）、囊胞性線維症 (CF)、急性冠症候群 (ACS)、心筋炎症（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 (valvitis)）、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)、肺炎、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。

20

【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、肥大型瘢痕（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、例えば縲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、脾臓、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、肛門搔痒、下痢、セリアック病、肝炎、慢性肝炎、肝線維症、肝硬変、脾炎及び胆嚢炎）、皮膚障害（アレルギー性皮膚障害、乾癬、アクネ、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・クリスチヤン症候群、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。

【0155】

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(AMD)、乾性すなわち非滲出性AMD、湿性すなわち滲出性又は血管新生AMD、脈絡膜血管新生(CNV)、網膜剥離、糖尿病性網膜症、網膜色素上皮(RPE)に対する萎縮性病変、網膜色素上皮(RPE)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

【0156】

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

【0157】

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。

【0158】

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。

30

【0159】

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。

【0160】

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。

30

【0161】

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;

40

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、マトリクスマタロプロテアーゼ(MMP)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、MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11及びMMP-13の阻害薬)及びメタロエラスター(MMP-12)の阻害薬;

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-HT_{2B}受容体の拮抗薬;

有機硝酸塩及びNO供与体、例えばニトロプロピド・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SIN-1、及び吸入NO;

NO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 WO 00 / 06568、WO 00 / 06569、WO 02 / 42301 及び WO 03 / 095451 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 WO 01 / 19355、WO 01 / 19776、WO 01 / 19778、WO 01 / 19780、WO 02 / 070462 及び WO 02 / 070510 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ポプロステロール；

可溶性エポキシド加水分解酵素 (sEH) を阻害する化合物、例えば N,N-ジシクロヘキシリ尿素、12-(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リ、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 (cGMP) 及び / 又は環状アデノシンーリン酸 (cAMP) の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ (PDE) 1、2、3、4 及び / 又は 5 の阻害薬、特別には PDE5 阻害薬、例えばシルデナフィル、バルデナフィル及びタadalafil；

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 AII 拮抗薬、ACE 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、ミネラロコルチコイド受容体拮抗薬、及び rhō キナーゼ阻害薬及び利尿薬の群からのもの；

パソプレシン受容体拮抗薬、例えば及び好ましくはコニバ普タン、トルバ普タン、リキシバ普タン (lixivaptan)、モザバ普タン、サタバ普タン、SR-121463、RWJ676070 又は BAY86-8050；

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、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、CETP 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、リバーゼ阻害薬、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。

【0162】

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、ラバチニブ、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、セマクサンニブ、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、チピファルニブ、バタラニブ、ファスジル、ロニダミン、レフルノミド、BMS-3354825 又は Y-27632 と併用される。

【0163】

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 PRX-08066 と併用される。

10

20

30

40

50

【 0 1 6 4 】

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。

【 0 1 6 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、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。

【 0 1 6 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、トロンピン阻害薬、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と併用して投与される。10

【 0 1 6 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、G P I I b / I I I a 拮抗薬、例として及び好ましくはチロフィバン又はアブシキシマブと併用して投与される。

【 0 1 6 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、因子 X a 阻害薬、例として及び好ましくはリバロキサバン、D U - 1 7 6 b 、フィデキサバン (f i d e x a b a n) 、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、P M D - 3 1 1 2 、Y M - 1 5 0 、K F A - 1 9 8 2 、E M D - 5 0 3 9 8 2 、M C M - 1 7 、m L N - 1 0 2 1 、D X 9 0 6 5 a 、D P C 9 0 6 、J T V 8 0 3 、S S R - 1 2 6 5 1 2 又はS S R - 1 2 8 4 2 8 と併用して投与される。20

【 0 1 6 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、ヘパリン又は低分子量 (L M W) ヘパリン誘導体と併用して投与される。

【 0 1 7 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、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。

【 0 1 7 1 】

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 A I I 拮抗薬、A C E 阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、 α -受容体遮断薬、 β -受容体遮断薬、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬、r h o 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

【 0 1 7 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、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、ベラバミル又はジルチアゼムと併用して投与される。

【 0 1 7 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、 α -1 受容体遮断薬、例として及び好ましくはプラゾシンと併用して投与される。

【 0 1 7 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、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、ベンブトロール、ブブラノロール、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 (c a r a z a l o l) 、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、ビソプロロール、カルテオロール、エスマロール、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

【 0 1 7 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、アンギオテンシン A I I 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 (e m b u r s a t a n) 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、 A C E 阻害薬、例として及び好ましくはエナラブリル、カブトブリル、リシノブリル、ラミブリル、デラブリル、ホシノブリル、キノブリル (q u i n o p r i l) 、ペリンドブリル又はトランドブリル (t r a n d o p r i l) 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、アンブリセンタン又はシタクス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、 S P P - 6 0 0 又は S P P - 8 0 0 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、 r h o キナーゼ阻害薬、例として及び好ましくはファスジル、 Y - 2 7 6 3 2 、 S L X - 2 1 1 9 、 B F - 6 6 8 5 1 、 B F - 6 6 8 5 2 、 B F - 6 6 8 5 3 、 K I - 2 3 0 9 5 、 S B - 7 7 2 0 7 7 、 G S K - 2 6 9 9 6 2 A 又は B A - 1 0 4 9 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、 C E T P 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 H M G - C o A レダクターーゼ阻害薬又はスクアレン合成阻害薬、 A C A T 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、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、 C E T P 阻害薬、例として及び好ましくはトルセトラピブ (C P - 5 2 9 4 1 4) 、 J J T - 7 0 5 又は C E T P ワクチン (A v a n t) 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 (T 3) 、 C G S 2 3 4 2 5 又はアキシチロム (C G S 2 6 2 1 4) と併用して投与される。

40

【 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 H M G - C o A レダクターーゼ阻害薬と併用して投与される。

【 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 B M S - 1 8 8 4 9 4 又は T A K - 4 7 5 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、 A C A T 阻害薬、例として及び好ましくはアバシミベ (a v a s i m i b e) 、メリナミド、パクチミベ、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。 10

【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、チクエ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、リバーゼ阻害薬、例として及び好ましくはオルリスト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(coleosolvam)、コレスタゲル又はコレスチミドと併用して投与される。 20

【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、リポタンパク質(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。 30

【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。 40

【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、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。 50

【0200】

非経口投与は、吸收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）、吸收を含む（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、フィルムノ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。30

【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。

【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	ジシクロヘキシリカルボジイミド	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-N,N-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	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	
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)-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	
HOEt	1-ヒドロキシ-1H-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(ヒドロジノ)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 _t	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)ビスジメチルアミノメチリウムフルオロホレート	
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 Acuity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 × 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。

【0210】

方法2(LC-MS): 機器: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acuity; カラム: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 × 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。

【0211】

方法3(LC-MS): 機器: Micromass Quattro Premier with Waters UPLC Acuity; カラム: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 × 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。

【0212】

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

10

20

30

40

50

t tro Micro : HPLC 機器の型 : Agilent 1100 シリーズ ; カラム : Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 × 4 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 100% A 3.0 分 10% A 4.0 分 10% A；オープン : 50；流量 : 2 mL / 分；UV 検出 : 210 nm。

【0213】

方法 5 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250 m \times 30 mm。移動相 A : ギ酸 (水中 0.1%)、移動相 B : アセトニトリル；流量 : 50 mL / 分；勾配 : 0 - 6 分 : 90% A / 10% B；6 分 - 27 分 : 95% Bまでの勾配；27 分 - 38 分 95% B；38 分 - 39 分 10% Bまでの勾配；39 分 - 43 分 (終了) : 60% A / 40% B。勾配における僅かな変更は可能である。

【0214】

方法 6 (分取HPLC) : 方法 4 と同様、但し、「Chromatorex C18 5 μ m、250 × 20 mm カラム」を使用。

【0215】

方法 7 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18 10 μ m、250 × 30、流量 50 mL / 分、検出 210 nm、移動相 アセトニトリル (A)、水 (B)；勾配 : 3 分 10% A、27 分 95% A、34 分 95% A、34 - 38 分 10% A。

【0216】

方法 8 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250 m \times 30 mm。移動相 A : ギ酸 (水中 0.1%)、移動相 B : メタノール；流量 : 50 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 - 17 分 100% Bまでの勾配；17 分 - 19.5 分 100% B；19.50 分 - 19.75 分 40% Bまでの勾配；19.75 分 - 22 分 (終了) : 60% A / 40% B。勾配における僅かな変更は可能である。

【0217】

方法 9 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250 m \times 30 mm。移動相 A : 水、移動相 B : メタノール；流量 : 50 mL / 分；プログラム : 0 - 4.25 分 : 50% A / 50% B；4.25 - 4.50 分 : 70% Bまでの勾配；4.50 分 - 11.5 分 90% Bまでの勾配；12.00 分 - 14.50 分 100% B；14.50 分 - 18.00 分 50% 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。

【0218】

方法 10 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250 m \times 30 mm。移動相 A : 水、移動相 B : メタノール；流量 : 50 mL / 分；プログラム : 0 - 4.25 分 : 70% A / 30% B；4.25 - 4.50 分 : 50% Bまでの勾配；4.50 分 - 11.5 分 70% Bまでの勾配；12.00 分 - 14.50 分 100% B；14.50 分 - 18.00 分 30% 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。

【0219】

方法 11 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250 m \times 30 mm。移動相 A : 水、移動相 B : メタノール；流量 : 50 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 - 17 分 100% Bまでの勾配；17 分 - 19.50 分 100% B；19.50 分 - 19.75 分 40% Bまでの勾配；19.75 分 - 22 分 (終了) : 60% A / 40% B。

【0220】

方法 12 (MS; DCI NH₃) : 機器 : Thermo Fisher - Scientific DSQ；化学イオン化；反応ガス NH₃；ソース温度 : 200

10

20

30

40

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 Acuity UPLC HSS T3 1.8 μ 30
 $\times 2\text{ mm}$ ； 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 OAD-H 5 μm、250 mm × 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 μm、250 mm × 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。 20

【0224】

方法16（キラル分取HPLC）： カラム：Daicel Chiralpak AD-H 5 μm、250 mm × 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 μm、250 mm × 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。 20

【0226】

方法18（キラル分取HPLC）： カラム：Daicel Chiralpak AD-H 5 μm、250 mm × 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 ZORBAX Extend-C18 3.0 × 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】

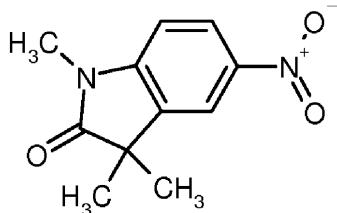
方法20（分取HPLC）： カラム：Chromatorex C18、10 μm、250 mm × 30 mm。移動相A：水、移動相B：メタノール； 流量：75 mL/分； プログラム：0 - 4.25分：60% A / 40% B； 4.25 - 4.50分：60% Bまでの勾配； 4.50分 - 9.99分：80% Bまでの勾配； 9.99 - 12.40分：100% Bまでの勾配； 12.40 - 17.21分：100% B； 17.21 - 17.46分：40% Bまでの勾配； 17.46 - 18.22分（終了）：60% A / 40% B。 40

【0229】

出発物質及び中間体：

実施例1A

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 週間攪拌した。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。

【0231】

20

LC - MS (方法 1) : R_t = 0.89 分; MS (ESIpos) : m/z = 221 (M + H)⁺。

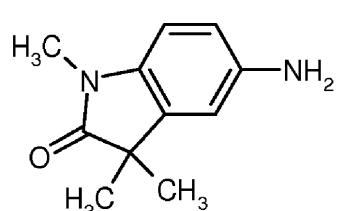
【0232】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.35 (s, 6 H), 3.22 (s, 3 H), 7.25 (d, 1 H), 8.26 (dd, 1 H), 8.33 (d, 1 H)。

【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下で 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攪拌し、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 (ESIpos) : m/z = 191 (M + H)⁺。

【0236】

50

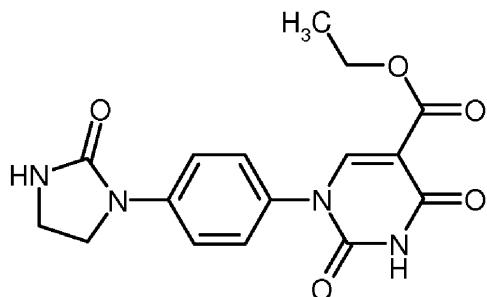
¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.20 (s, 6H), 3.04 (s, 3H), 4.70 - 4.80 (m, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.67 (d, 1H)。

【0237】

実施例3A

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52】



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. Stabilé et al., Tetrahedron Letters 2010, 51(24), 3232-3235)を攪拌しながら環流温度で2時間加熱した。その混合物を20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でさらに18時間攪拌した。1000 mLの水を添加し、その混合物を1N水性塩酸を用いて酸性化してpH3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、高真空中で乾燥させた。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)⁺。

【0240】

¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆): = 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)。

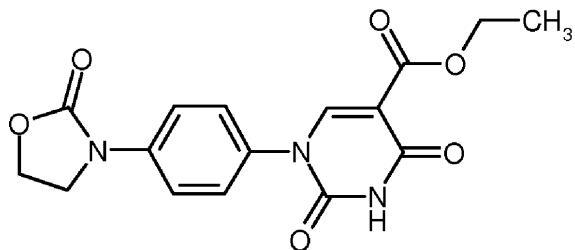
40

【0241】

実施例4A

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53】



50

【0242】

170mLのエタノールの中の3.02g(17mmol)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4.0g(15.4mmol)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、1.73g(15.4mmol)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度で5時間攪拌した。その反応混合物を1.4Lの1N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、高真空中で乾燥させた。これによって、4.2g(理論値の66%、純度92%)の標題化合物が得られた。

【0243】

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

【0244】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 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)。

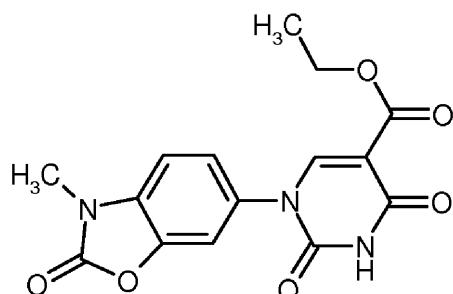
【0245】

実施例5A

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54】



【0246】

2.5Lのエタノールに40.0g(243.7mmol)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、63.2g(243.7mmol)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、27.3g(243.7mmol)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、10Lの冷却した1N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度で一晩乾燥させた。これによって、64.0g(理論値の79%)の標題化合物が得られた。

10

20

30

40

50

【0247】

L C - M S (方法1) : R_t = 0.59分; M S (E S I p o s) : m/z = 332 (M + H)⁺。

【0248】

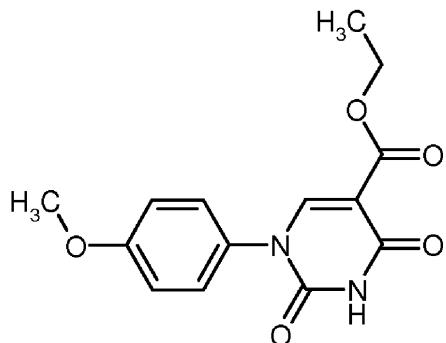
¹H - N M R (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.38(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.38(s, 2H), 7.59(s, 1H), 8.26(s, 1H), 11.69(s, 1H)。

【0249】

実施例6A

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55】



10

20

30

40

【0250】

30mLのトルエンの中の5.00g(17.0mmol)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(「B i o o r g . M e d . C h e m . L e t t . , 16(4) 1010 - 1013; 2006」に準じて調製したもの)及び2.65g(18.8mmol)のクロロスルホニルイソシアネートをマイクロ波装置(C E M D i s c o v e r、初期照射パワー200W、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、1.14g(理論値の23%)の目標化合物が得られた。

【0251】

L C - M S (方法2) : R_t = 0.86分; m/z = 291 (M + H)⁺。

【0252】

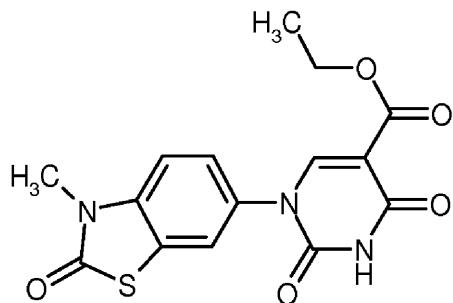
¹H - N M R (400MHz, DMSO-d₆) : = 1.22(t, 3H), 3.80(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.01 - 7.07(m, 2H), 7.38 - 7.44(m, 2H), 8.22(s, 1H), 11.63(b r . s , 1H)。

【0253】

実施例7A

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

【化56】



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 *t* e r t - ブトキシドを添加し、その反応混合物を、さらに、室温で一晩攪拌した。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 °C 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。

【0255】

LC - MS (方法 1) : R_t = 0.70 分 ; MS (ESIpos) : m/z = 348 (M + H)⁺。

【0256】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [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)。

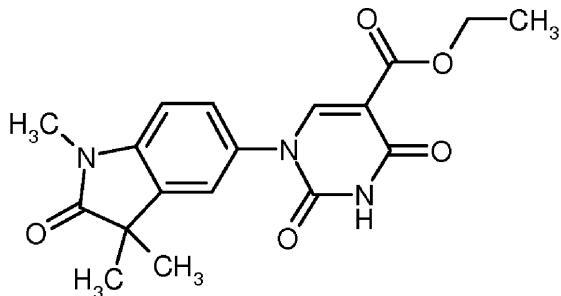
【0257】

30

実施例 8A

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57】



40

【0258】

目標化合物の調製及び精製は、実施例 7A と同様であった。実施例 2A 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 - 2 H - 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

L C - M S (方法4) : R_t = 1.62分; M S (E S I p o s) : m/z = 358 (M + H)⁺。

【0260】

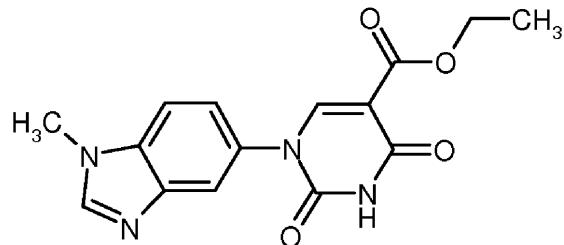
¹H-N M R (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22(t, 3H), 1.29(s, 6H), 3.17(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.13(d, 1H), 7.40(dd, 1H), 7.51(d, 1H), 8.25(s, 1H), 11.65-11.71(m, 1H)。

【0261】

実施例9A

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ate

【化58】



【0262】

51mLのエタノールの中の1.76g(6.79mmol)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1.00g(6.79mmol)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: U S 2008/0090856, Ex. B 23]を環流温度まで2時間加熱した。その後、室温で、0.76g(6.79mmol)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1N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、酢酸エチルで洗浄し、次いで、減圧下、50°で乾燥させた。これによって、1.55g(理論値の73%)の標題化合物が得られた。

【0263】

L C - M S (方法4) : R_t = 1.00分; M S (E S I p o s) : m/z = 315 (M + H)⁺。

【0264】

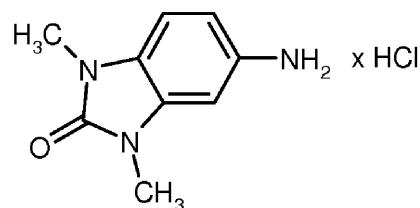
¹H-N M R (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22(t, 3H), 4.03(s, 3H), 4.18(q, 2H), 7.62-7.68(m, 1H), 7.94-8.00(m, 1H), 8.00-8.03(m, 1H), 8.35(s, 1H), 9.24(br.s, 1H), 11.73(s, 1H)。

【0265】

実施例10A

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】



10

20

30

40

50

【0266】

1790mLのエタノールの中の33.2g(160mmol)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、8.8g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45mLの塩化水素溶液(ジオキサン中4N)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。その残渣を高真空中で乾燥させた。これによって、31.8g(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)⁺。

【0268】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [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】

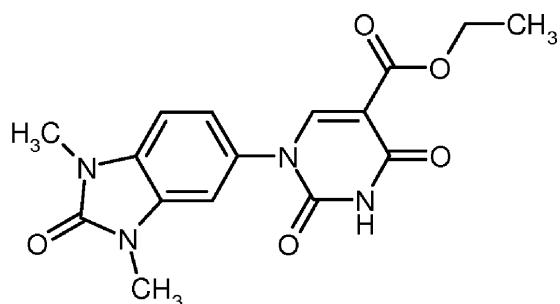
実施例11A

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

ボン酸エチル

【化60】



30

【0270】

2Lのエタノールに、実施例10Aからの52.80g(247.1mmol)の化合物及び64.07g(247.1mmol)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、51.7mL(370.7mmol)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、27.73g(247.1mmol)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時間攪拌した。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7.5Lの1N塩酸の中に注ぎ入れた。形成された固体を濾過し、800mLの水で洗浄し、高真空中で乾燥させた。これによって、71.7g(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)⁺。

【0272】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t, 3H), 3.30(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.17(q, 2H), 7.19(d

50

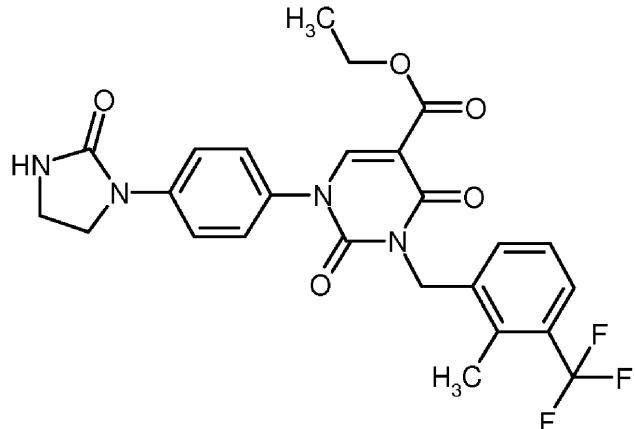
d, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 8.26 (s, 1 H)。

【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

20

【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) ベンジルプロミドと 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 度で 18 時間攪拌した。次いで、その混合物を 20 度まで冷却し、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、高真空中で乾燥させた。537 mg (理論値の 89 %) の目標化合物が得られた。

【0275】

L C - M S (方法 2) : R_t = 1.05 分 ; m/z = 517 (M + H)⁺。

30

【0276】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ = 1.22 (t, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.42 (m, 2 H), 3.87 (m, 2 H), 4.19 (q, 2 H), 5.08 (s, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 7.30 - 7.40 (m, 2 H), 7.46 (d, 2 H), 7.59 (d, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 8.39 (s, 1 H)。

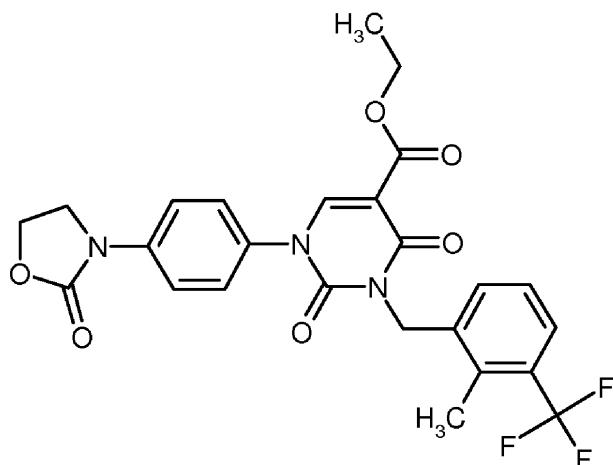
【0277】

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62】



10

【0278】

調製は、実施例4Aからの200mg(0.58mmol)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146.6mg(0.58mmol)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12Aと同様に実施した。収量：37mg(理論値の12%)。

20

【0279】

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

【0280】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)：δ = 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)。

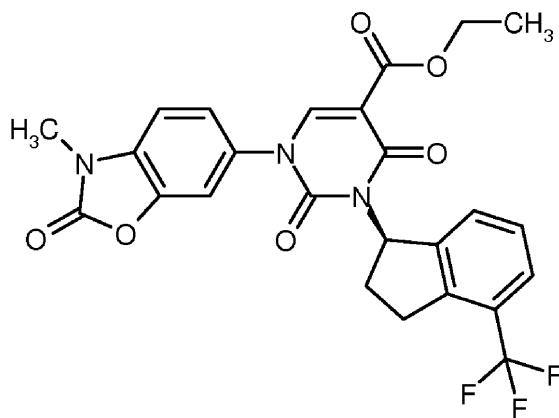
30

【0281】

実施例14A

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-カルボン酸エチル(R エナンチオマー)

【化63】



40

【0282】

アルゴン下、240mLのDMF/THF(2:1)(v/v)に、実施例5Aからの5.0g(15.1mmol)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 %)。

10

【 0283 】

LC - MS (方法 1) : R_t = 1 . 15 分 ; m/z = 516 (M + H)⁺.

【 0284 】

¹H - NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [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) 。

20

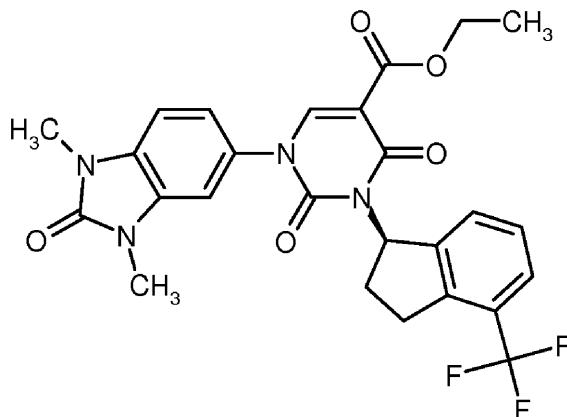
【 0285 】

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)

30

【 化 64 】



40

【 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) -

50

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 分間攪拌した。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 時間攪拌した。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、数分間強く攪拌した。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攪拌し、次いで、氷浴で冷却しながら 20 分間攪拌した。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)⁺.

【0288】

¹H - NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : δ = 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)。

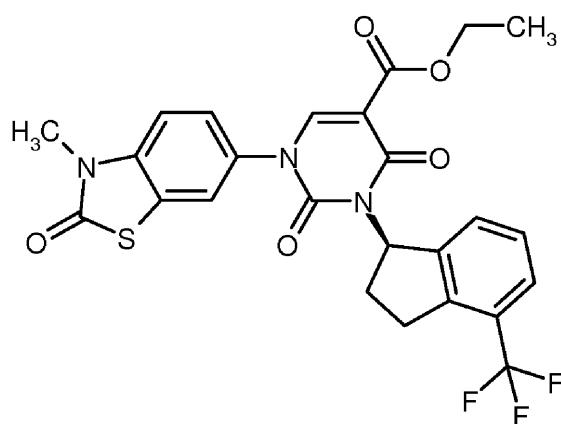
20

【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 時間攪拌した。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

間強く搅拌した。400mLの酢酸エチルを添加した。10分間強く搅拌した後、その有機相を除去した。その水相を再度400mLの酢酸エチルで抽出した。有機相を合して、毎回100mLの飽和炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄し、次いで、100mL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400mLのMTBEを添加し、その混合物を氷浴で冷却しながら30分間搅拌した。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、6.3g（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)⁺。

【0292】

¹H-NMR (400MHz, CD₂C₁₂) : [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)。

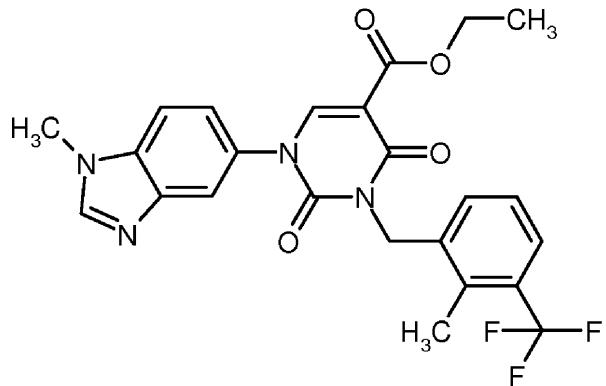
20

【0293】

実施例17A

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 (8mL)に、実施例9Aからの1.00g (3.18mmol)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、886mg (3.50mmol)の1-(ブロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン、879mg (6.36mmol)の炭酸カリウム及び53mg (0.32mmol)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℃で5時間搅拌した。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℃で乾燥させた。これによって、1.06g（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)⁺。

【0296】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)

50

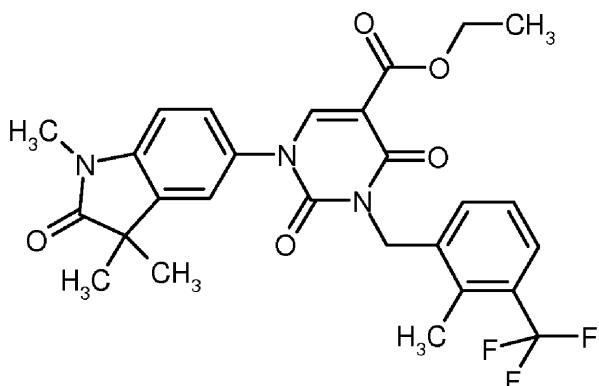
, 2 . 4 6 (s , 3 H) , 3 . 8 9 (s , 3 H) , 4 . 1 9 (q , 2 H) , 5 . 0 9 (s , 2 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 6 (m , 3 H) , 7 . 6 0 (d , 1 H) , 7 . 7 1 (d , 1 H) , 7 . 8 9 (d , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 4 6 (s , 1 H) 。

【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 - (プロモメチル) - 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】

L C - M S (方法 1) : R_t = 1 . 1 1 分 ; m / z = 530 (M + H)⁺ 。

【0300】

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d₆) : [p p m] = 1 . 2 9 (s , 6 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 3 . 1 8 (s , 3 H) , 3 . 3 0 (s , 3 H) , 4 . 2 0 (q , 2 H) , 5 . 0 8 (s , 2 H) , 7 . 1 5 (d , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 9 (m , 2 H) , 7 . 4 4 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) 。

30

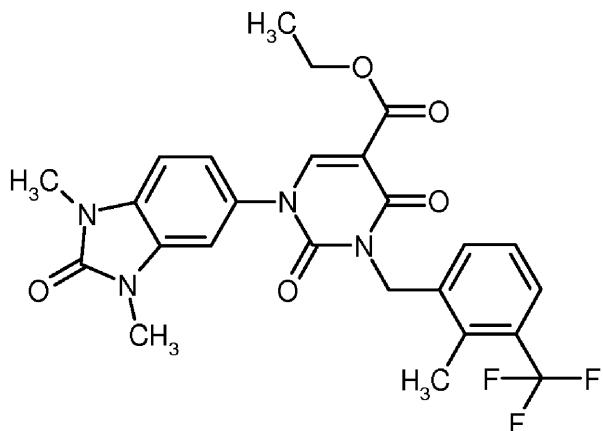
【0301】

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

40

【化68】



10

【0302】

実施例3Aからの14.95g(43.42mmol)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(200mL)に溶解させた溶液に、12.00g(86.84mmol)の炭酸カリウム、12.09g(47.76mmol)の2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロミド及び0.721g(4.34mmol)のヨウ化カリウムを添加し、その反応混合物を80℃で3時間攪拌した。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、21.04g(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)⁺。

【0304】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [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)。

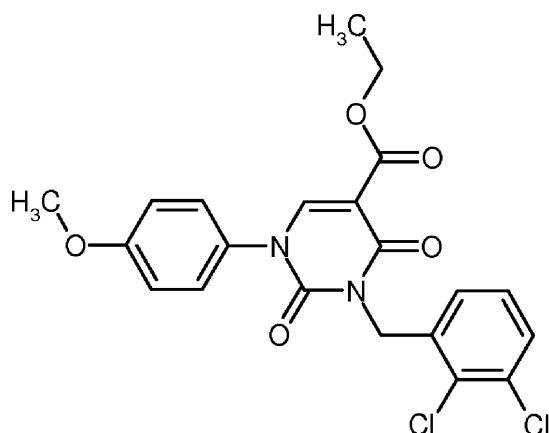
30

【0305】

実施例20A

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69】



40

【0306】

アセトニトリルの中の実施例6Aからの100mg(0.34mmol)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 - ジクロロベンジルプロミドを添加し、その反応混合物を60で一晩攪拌した。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)⁺.

【0308】

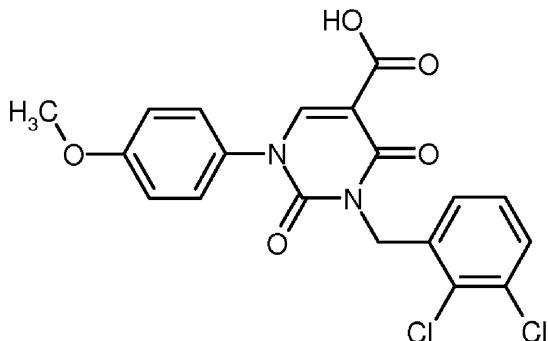
¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.23 (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.04 - 7.09 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 8.39 (s, 1H)。

【0309】

実施例21A

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】



【0310】

2.0 mL の酢酸と1.0 mL の濃塩酸の混合物の中の実施例20A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で一晩攪拌した。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)⁺.

【0312】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 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22A

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)

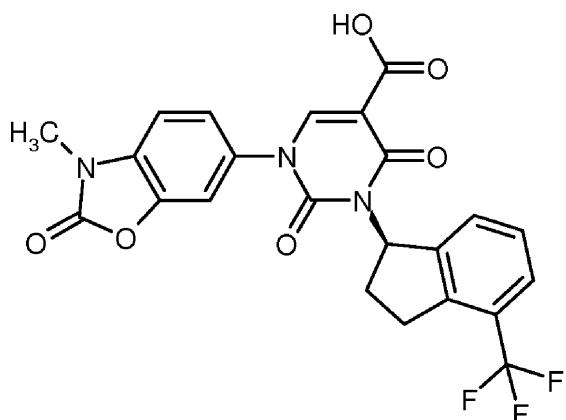
10

20

30

40

【化71】



10

【0314】

4.4 mL の冰酢酸と 2.2 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 時間攪拌した。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 5.0 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 1.0 °C に冷却し、次いで、固体を吸引濾過した。その固体を、毎回 1.5 mL のイソプロパノールで 2 回洗浄し、吸引濾過し、H V 下で乾燥させた。これによつて、2.53 g (理論値の 79%) の標題化合物が得られた。

20

【0315】

L C - M S (方法 1) : R_t = 1.12 分 ; m/z = 488 (M + H)⁺。

【0316】

¹H - N M R (400 MHz, CD₂Cl₂) : [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】

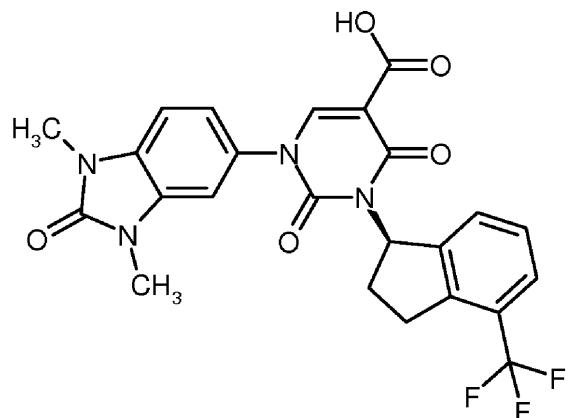
比旋光度 $D^{20} = +135.3^\circ$ (メタノール、c = 0.43)。

【0318】

実施例 23 A

1 - (1,3 -ジメチル - 2 -オキソ - 2 , 3 -ジヒドロ - 1 H -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 - 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)

【化72】



10

【0319】

実施例15Aからの4.20g(7.79mmol)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-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インден-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40mLの冰酢酸及び20mLの濃塩酸と一緒に環流温度で1時間攪拌した。その反応混合物を室温まで冷却し、次いで、300mLの水で希釈した。形成された固体を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、HV下で乾燥させた。そのようにして得られた固体を45mLのトルエンと一緒に攪拌した。最初、それは完全に溶解したが、数分後、結晶質固体が形成された。その混合物を0℃に冷却し、その温度で30分間攪拌した。次いで、その固体を濾過し、5mLのトルエンで洗浄し、HV下で乾燥させた。これによって、3.17g(理論値の81%)の標題化合物が得られた。

20

【0320】

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

【0321】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [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】

¹H-NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [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 = 0.405g / 100mL)。

【0324】

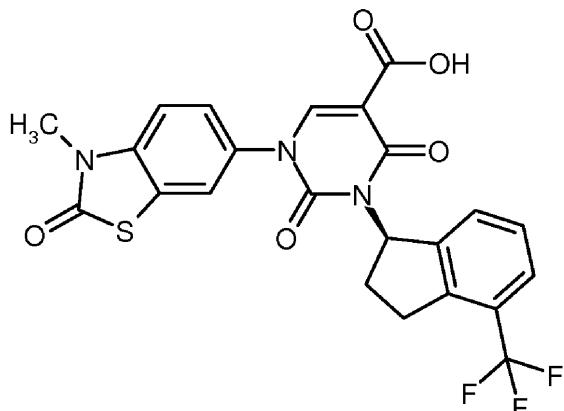
実施例24A

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 - 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)

【化 7 3】



10

【0325】

150 mL の冰酢酸 / 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

【0326】

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

【0327】

¹H - NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [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

【0328】

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：

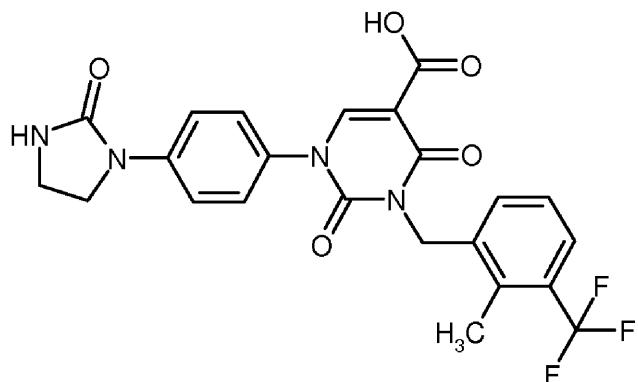
D²⁰ [クロロホルム、c = 0.365] = +148.6°。

【0329】

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

【0330】

実施例12Aからの532mg(1.03mmol)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14mLの冰酢酸と7mLの濃塩酸に溶解させ、その混合物を60で攪拌した。その反応物が完全に変換したことがHPLCによって確認された後(反応時間5.5時間)、その混合物を30mL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HPLC(方法11)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、338mg(理論値の66%)の生成物が得られた。

10

【0331】

LC-MS(方法4): $R_t = 2.19$ 分; $m/z = 489$ ($M + H$)⁺。

【0332】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 2.45(s, 3H), 3.44(m, 2H), 3.9(m, 2H), 5.1(s, 2H), 7.08(s, 1H), 7.32(t, 1H), 7.38(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.60(d, 1H), 7.65(d, 2H), 8.42(s, 1H), 12.70(br, s, 1H)。

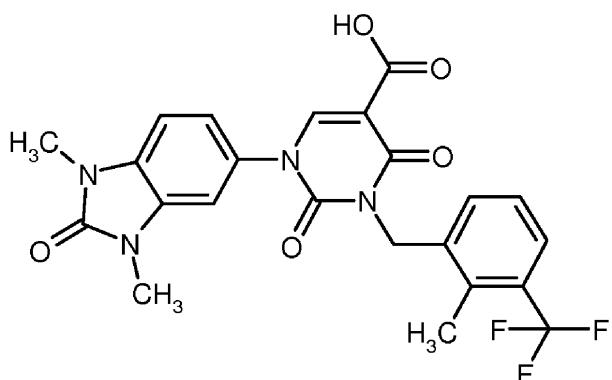
20

【0333】

実施例26A

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

【化75】



30

【0334】

78mLの冰酢酸と39mLの濃塩酸に、実施例19Aからの5.60g(10.84mmol)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-カルボン酸エチルを最初に装入し、120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MTBEで洗浄し、次いで、減圧下、50で乾燥させた。これによって、5.11g(理論値の96%)の標題化合物が得られた。

40

【0335】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.98$ 分; $m/z = 489$ ($M + H$)⁺。

【0336】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 2.47(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 5.11(s, 2H), 7.22-7.30(m, 2H), 7.33-7.43(m, 3H), 7.59-7.63(m, 1H), 8.45(s, 1H), 12.73(br, s, 1H)。

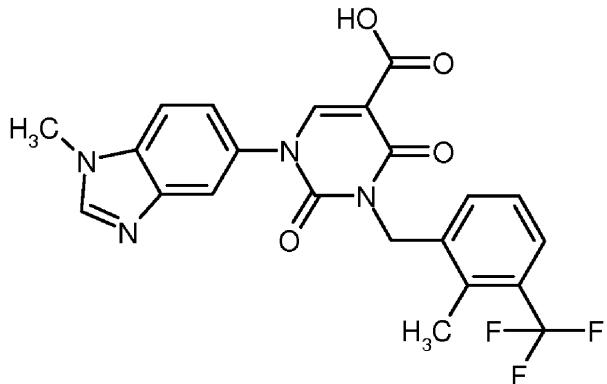
50

【0337】

実施例27A

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76】



10

【0338】

標題化合物の調製及び精製は実施例26Aと同様であった。実施例77からの170mg (0.35mmol) 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、124mg (理論値の77%) の標題化合物が得られた。

20

【0339】

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

【0340】

¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.47 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.12 (s, 2H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.59 - 7.63 (m, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.86 - 7.89 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 12.72 (br.s, 1H)。

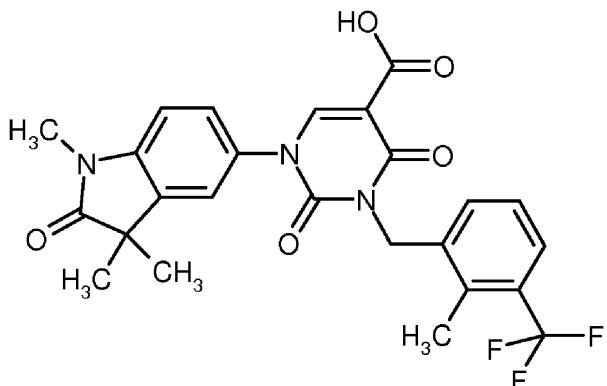
30

【0341】

実施例28A

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77】



40

【0342】

標題化合物の調製及び精製は、実施例26Aと同様であった。実施例53からの200

50

m g (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-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】

L C - M S (方法1) : R_t = 1.07分; m/z = 502 (M + H)⁺。

【0344】

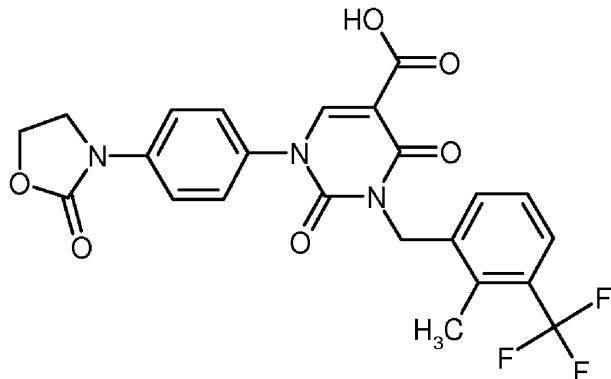
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.29 (s, 6H), 2.47 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.32-7.42 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.73 (br. s, 1H)。 10

【0345】

実施例29A

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13A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25Aと同様に実施した。収量：15 mg (理論値の42%)。

30

【0347】

L C - M S (方法1) : R_t = 1.08分; m/z = 490 (M + H)⁺。

【0348】

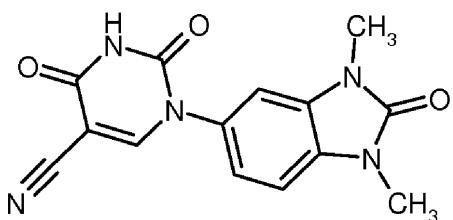
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : = 2.49 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.47 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.51-7.62 (m, 3H), 7.70 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 12.7 (br. s, 1H)。 40

【0349】

実施例30A

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

【化79】



【0350】

5 mL のアセトニトリルと 10 mL の D M F 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 (調製に関しては、以下のものを参照されたい: S enda , S hige o , H irota , K osak u , N otani , J iyo j i ; C hemical & P harmaceutica l 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 - 2 H - ベンゾイミダゾール - 2 - オン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、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攪拌し、固体を濾過し、少量のメタノール及びエーテルで洗浄し、高真空中で乾燥させた。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】

L C - M S (方法 1) : R_t = 0.53 分 ; m/z = 298 (M + H)⁺。

【0352】

¹ H - N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 3.30 (br. s, 3 H) , 3.36 (br. s, 3 H) , 7.17 (dd, 1 H) , 7.23 - 7.28 (m, 1 H) , 7.34 (d, 1 H) , 8.77 (s, 1 H)。

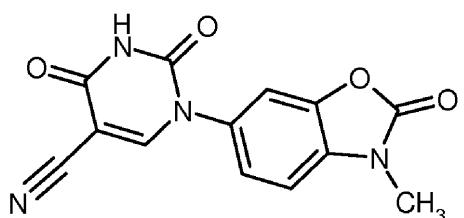
30

【0353】

実施例 31 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 - カルボニトリル

【化80】



【0354】

10 mL のアセトニトリルと 10 mL の D M F 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 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 (3 H) - オンの混合物を環流温度で晚攪拌した。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、H V 下で乾燥させた。この固体を取って 20 mL の D M F 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 度で 4 時間攪拌した。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 度で一晩放置し、再度、固体を沈澱させた。その固体を濾過し、高真空中で乾燥させた。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】

L C - M S (方法19) : R_t = 1.21分; m/z = 285 (M + H)⁺。

【0356】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.38 (s, 3H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.14 (br.s, 1H)。

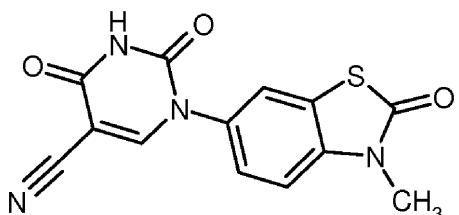
【0357】

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】

28mLのアセトニトリルの中の1.00g (4.71mmol) 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849mg (4.71mmol) 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10mLのメタノールと一緒に30分間攪拌した。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、859mg (理論値の49%、純度81%) の標題化合物が得られた。

20

【0359】

L C - M S (方法1) : R_t = 0.62分; E S neg : m/z = 299 (M - H)⁻。

30

【0360】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [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)。

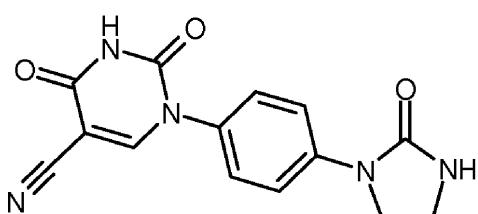
【0361】

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】

600mg (2.83mmol) 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501mg (2.83mmol) 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15mL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、高真空中で乾燥させた。そのようにして得られた粗製生成物(540mg、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)⁺.

【0364】

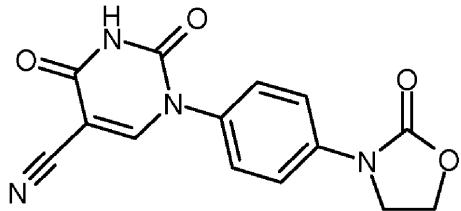
¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.40 - 3.48 (m, 2H), 3.84 - 3.93 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.66 (d, 2H), 8.76 (s, 1H), 12.09 (br. s, 1H)。

【0365】

実施例34A

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

【化83】



20

【0366】

500mg (2.36mmol)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420mg (2.36mmol)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15mL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、高真空中で乾燥させた。そのようにして得られた粗製生成物(470mg、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。

【0367】

LC - MS(方法1) : R_t = 0.50分; m/z = 299 (M + H)⁺.

【0368】

¹H - NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [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)。

【0369】

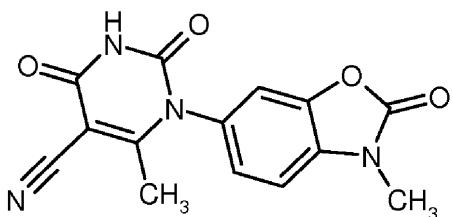
実施例35A

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

30

40

【化84】



【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 まで冷却した後、99 mg (0.88 mmol) のカリウム tert - プトキシドを添加し、その反応混合物を環流温度でさらに 1 時間攪拌した。次いで、その混合物を約 60 に冷却し、50 mL の冷 0.5 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、高真空中で乾燥させた。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 (ESIpos) : m/z = 299 (M + H)⁺。

【0372】

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [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)。

30

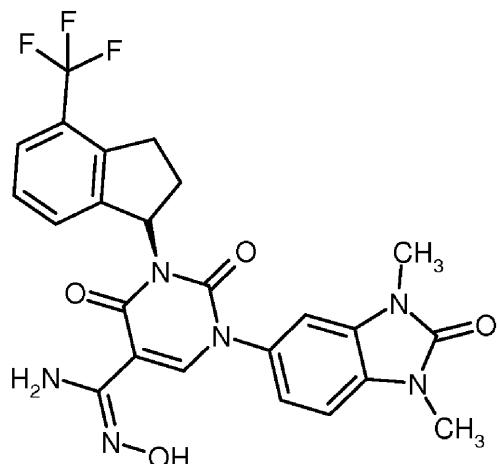
【0373】

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85】



40

【0374】

アルゴン下、29 mg (415 μmol) のヒドロキシリアルアミン塩酸塩を 1.1 mL の DMSO に溶解させた溶液に、58 μL (415 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、40mg(83μmol)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、15mg(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(ESIpos): m/z = 515(M+H)⁺。

10

【0376】

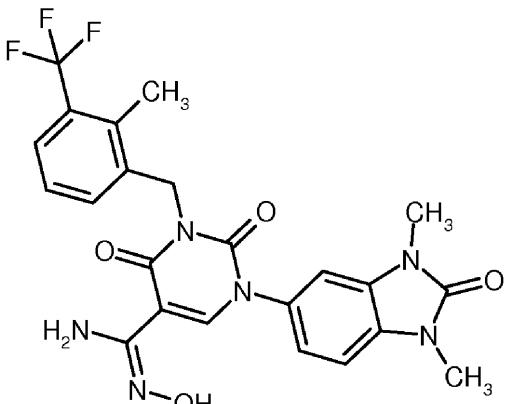
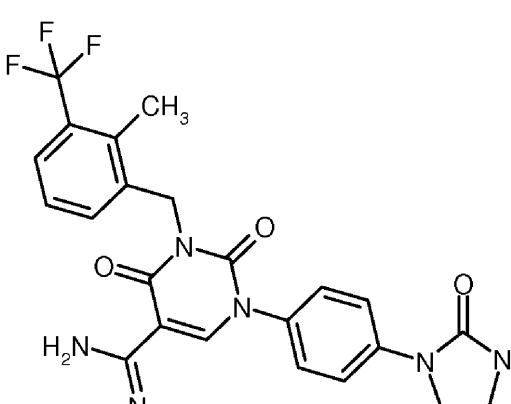
¹H-NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 2.39-2.51(m, 1H), 2.61(dd, 1H), 3.10-3.22(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.37(s, 3H), 3.42-3.54(m, 1H), 6.56-6.67(m, 1H), 6.98(d, 1H), 7.11(br. d, 1H), 7.19(br. s., 1H), 7.28-7.39(m, 2H), 7.52(d, 1H), 7.57(br. s., 2H), 8.97(br. s, 1H)。

【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	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-カルボキシミドアミド  収量: 285 mg (理論値の71%)	Ex. 6	LC/MS (方法1) : R _t = 0.88 分; m/z = 503 (M+H) ⁺
38A	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-カルボキシミドアミド 	Ex. 4	LC/MS (方法1) : R _t = 0.86 分; m/z = 503 (M+H) ⁺

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	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-カルボキシミドアミド 	Ex. 9	LC/MS (方法 1) : $R_t = 0.89$ 分; $m/z = 479 (M+H)^+$
40A	1-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-カルボキシミドアミド 	Ex. 11	LC/MS (方法 2) : $R_t = 1.12$ 分; $m/z = 449 (M+H)^+$

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) : R_t = 0.93 分; m/z = 502 (M+H)⁺</p> <p>¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [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

20

30

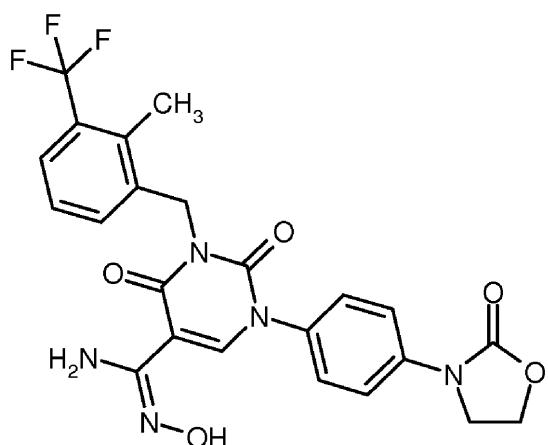
40

【0378】

実施例 42A

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

【化86】



【0379】

アルゴン下、650 mg (9.35 mmol) のヒドロキシリルアミン塩酸塩を 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 度で一晩加熱した。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】

L C / M S (方法 13) : R_t = 0.87 分 ; m/z = 504 (M + H)⁺.

【0381】

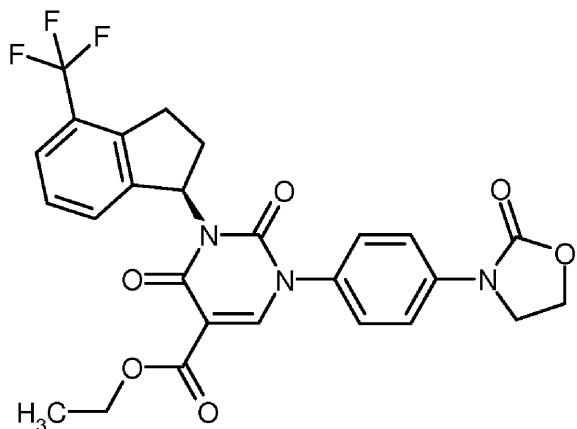
¹H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.47 (s, 3H), 4.11 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.32 - 7.44 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 8.60 (br, s, 1H)。

【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 4 A 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 度に冷却した。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、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、高真空中で乾燥させた。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シドを含有) が得られた。

【0384】

L C - M S (方法 1) : R_t = 1.11 分 ; M S (ESIpos) : m/z = 530 (M

10

20

30

40

50

+ H) + .

[0 3 8 5]

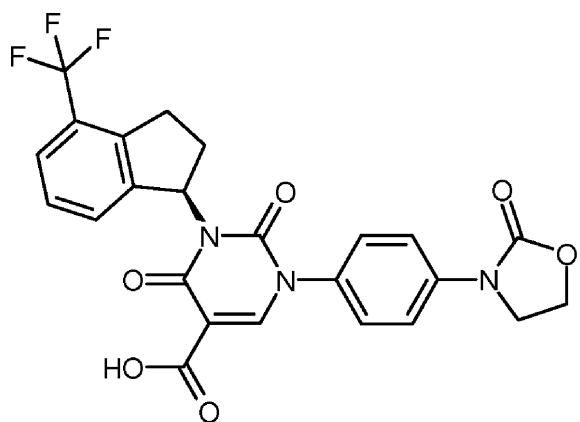
¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) : [p p m] = 1 . 2 3 (t , 3 H) ,
 2 . 2 9 - 2 . 4 1 (m , 1 H) , 2 . 5 0 (d t d , 1 H) , 3 . 0 0 - 3 . 1 2 (m
 , 1 H) , 3 . 3 3 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 3 . 9 3 - 4 . 0 2 (m , 2 H) , 4 . 2
 0 (q , 2 H) , 4 . 3 5 - 4 . 4 5 (m , 2 H) , 6 . 5 3 (b r . t , 1 H) , 7
 . 1 5 - 7 . 3 3 (m , 4 H) , 7 . 4 1 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (d , 2 H) , 8 . 2
 1 (s , 1 H) .

【 0 3 8 6 】

実施例 4-4-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
エニル] - 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)

【化 8 8】



【 0 3 8 7 】

実施例 4 3 A からの 7 . 6 g (1 3 . 1 m m o l) の化合物、8 2 . 7 mL の冰酢酸及び 4 1 . 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 1 5 0 0 mL の水に攪拌しながら入れた。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 D M S O に溶解させ、分取 H P L C (方法 5) で精製した。これによって、4 . 7 5 g (理論値の 7 2 %) の標題化合物が得られた。

【 0 3 8 8 】

L C - M S (方法 1) : R_t = 1.09 分 ; M S (E S I p o s) : m/z = 502 (M + H)⁺。

〔 0 3 8 9 〕

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) : [p p m] = 2 . 3 1 - 2 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 5 7 (d t d , 1 H) , 3 . 0 2 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 5 0 (m , 1 H) , 3 . 8 8 - 4 . 0 6 (m , 2 H) , 4 . 3 3 - 4 . 4 9 (m , 2 H) , 6 . 5 6 (b r . s . , 1 H) , 7 . 1 6 - 7 . 3 6 (m , 4 H) , 7 . 4 5 (d , 1 H) , 7 . 6 2 (d , 2 H) , 8 . 4 6 (s , 1 H) .

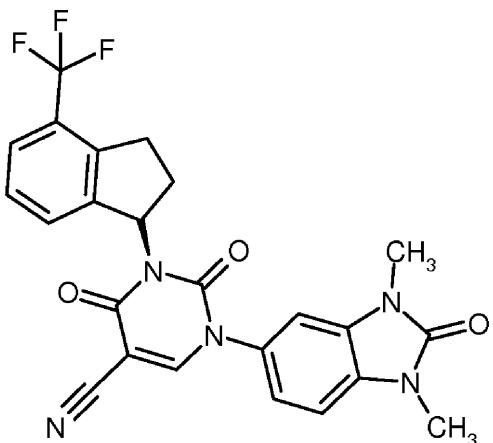
【 0 3 9 0 】

実施例：

実施例 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) - 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)

【化89】



10

【0391】

室温で、1 mLのTHFと2 mLのDMFに、実施例30Aからの4.9 mg (0.17 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、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時間攪拌した。次いで、0.15 mLの1N水性塩酸を添加し、その混合物をさらに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、3.4 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, $m/z = 482 (\text{M} + \text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CD₂C₁₂) : [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)。

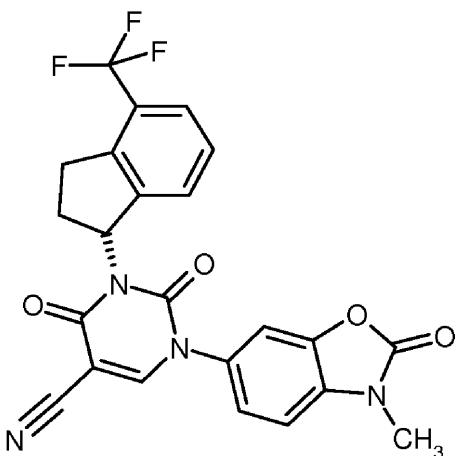
30

【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-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90】



10

【0394】

室温で、1 mL の THF と 2 mL の DMF に、実施例 31A からの 4.9 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) インダン - 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)⁺。

【0396】

¹H-NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [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

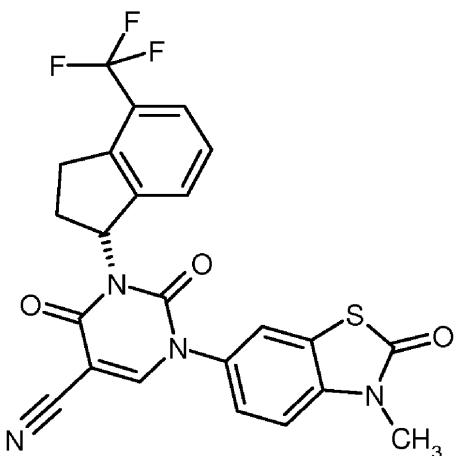
【0397】

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 - 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)

40

【化91】



【0398】

室温で、1 mLのTHFと2 mLのDMFに、実施例32A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)のアゾジカルボン酸ジイソプロピルを最初に装入し、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時間攪拌した。0.15 mLの1N水性塩酸を添加した。その混合物を15分間攪拌し、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)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [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)。

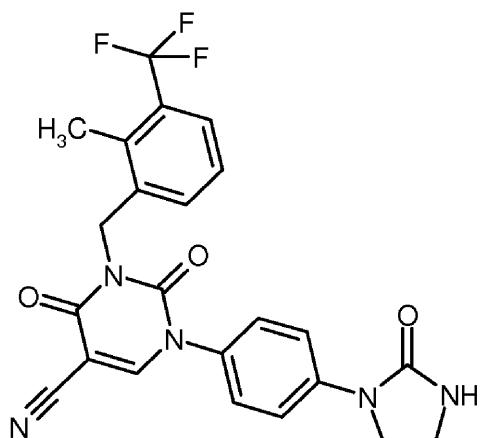
30

【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92】



【0401】

50

室温で、2 mLのアセトニトリルに、実施例33Aからの58mg(0.2mmol)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、54.3mg(0.22mmol)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、53.9mg(0.39mmol)の炭酸カリウム及び16.2mg(0.1mmol)のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で3時間攪拌した。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、36mg(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)⁺.

【0403】

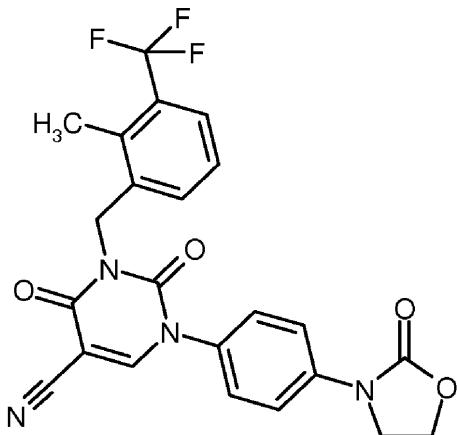
¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.46 - 2.55 (m, 2H), 2.88 - 3.02 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.35 - 6.55 (m, 4H), 6.62 - 6.82 (m, 3H), 8.02 (s, 1H)。

【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

【化93】



【0405】

室温で、5mLのアセトニトリルに、実施例34Aからの150mg(0.38mmol)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、145mg(0.57mmol)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、158.5mg(1.15mmol)の炭酸カリウム及び31.7mg(0.19mmol)のヨウ化カリウムを添加し、その混合物を環流温度で3時間攪拌した。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、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4mLのメタノールと一緒に攪拌し、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、126mg(理論値の69%)の標題化合物が得られた。

【0406】

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

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.45 (s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.97 - 5.24 (m, 2H), 7

10

20

30

40

50

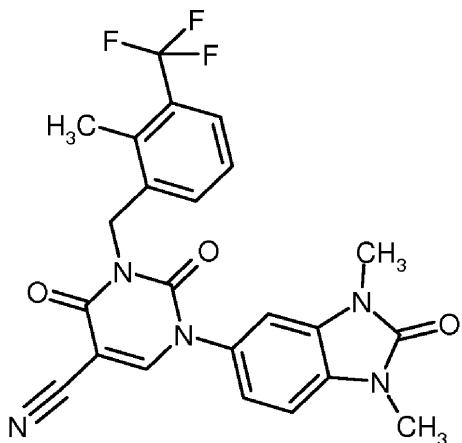
. 3 . 1 - 7 . 3 . 9 (m , 1 H) , 7 . 4 . 2 - 7 . 4 . 7 (m , 1 H) , 7 . 5 . 3 (d , 2 H) , 7 . 6 . 1 (d , 1 H) , 7 . 7 . 1 (d , 2 H) , 8 . 9 . 8 (s , 1 H) 。

【0407】

実施例 6

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 30 A 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 - 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 時間攪拌した。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攪拌し、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】

L C / M S (方法 1) : R_t = 1 . 26 分 ; m / z = 470 (M + H)⁺ 。

【0410】

¹ H - N M R (400 MHz , D M S O - d₆) : [p p m] = 2 . 45 (s , 3 H) , 3 . 34 (s , 3 H) , 3 . 37 (s , 3 H) , 5 . 04 - 5 . 15 (m , 2 H) , 7 . 17 - 7 . 24 (m , 1 H) , 7 . 25 - 7 . 30 (m , 1 H) , 7 . 31 - 7 . 40 (m , 2 H) , 7 . 41 - 7 . 49 (m , 1 H) , 7 . 61 (d , 1 H) , 8 . 96 (s , 1 H) 。

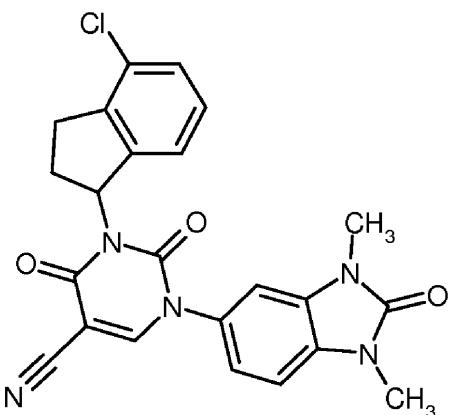
40

【0411】

実施例 7

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) - 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95】



10

【0412】

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 時間攪拌した。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、26 mg (理論値の 31%) の標題化合物が得られた。

【0413】

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

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) : [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)。

20

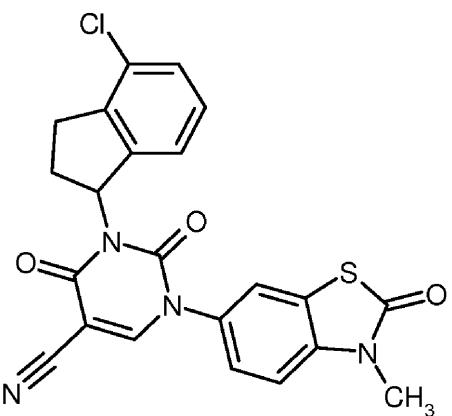
30

【0414】

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96】



40

【0415】

50

室温で、1.2 mLのT H Fと2.3 mLのD M F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時間攪拌した。次いで、0.15 mLの1N水性塩酸を添加し、その混合物を15分間攪拌した。その混合物を分取H P L C (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

L C / M S (方法3) : R_t = 2.54分, m/z = 451 (M + H)⁺

¹H - N M R (400 MHz, CD₂C₁₂) : [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】

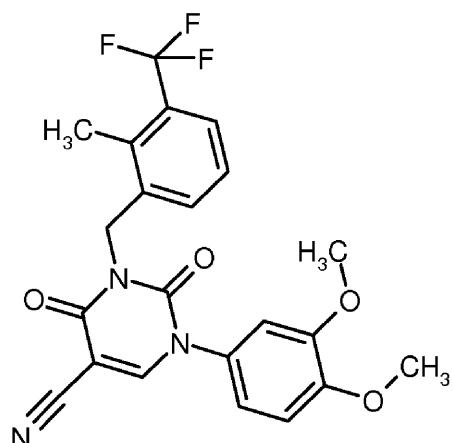
20

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: U S 4266056, Example 13, column 11)を最初に装入し、168.8 mg (0.67 mmol)の1-(ブロモメチル)-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時間攪拌した。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攪拌し、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】

L C / M S (方法1) : R_t = 1.12分, m/z = 446 (M + H)⁺。

50

【0420】

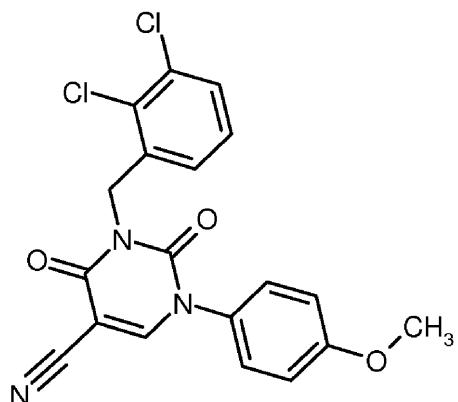
¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.45 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.99 - 7.09 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.30 - 7.46 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 8.93 (s, 1H)。

【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

30

【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 - (ブロモメチル) - 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時間攪拌した。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攪拌した。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。

【0423】

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

¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [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)。

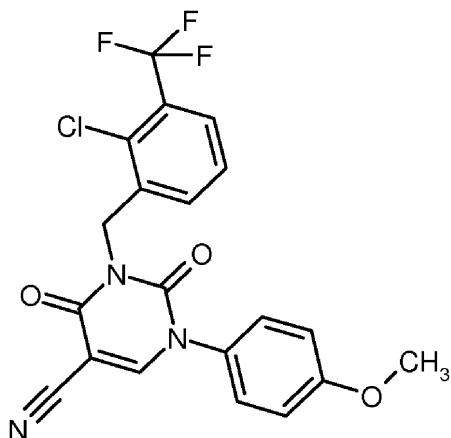
【0424】

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99】



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 時間攪拌した。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攪拌し、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】

L C / M S (方法 1) : $R_t = 1.16$ 分 ; $m/z = 436 (\text{M} + \text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 3.75 - 3.88 (m, 3 H), 5.06 - 5.24 (m, 2 H), 7.00 - 7.15 (m, 2 H), 7.39 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.56 (m, 1 H), 7.65 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 8.74 - 9.13 (m, 1 H)。

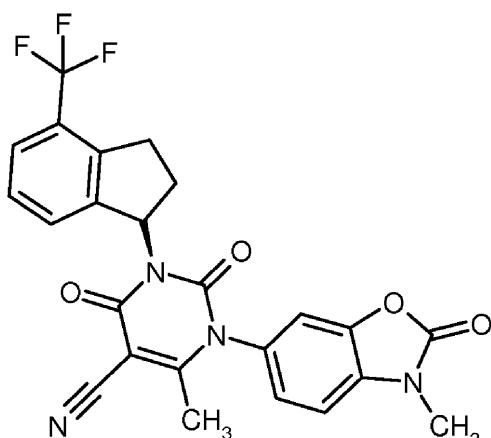
30

【0427】

実施例 1 2

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T H Fと6.6 mLのD M F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攪拌した。次いで、5 mLの1N水性塩酸を添加し、その混合物を室温で15分間攪拌し、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H P L C (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】

L C / M S (方法1) : R_t = 1.10分, m/z = 483 (M + H)⁺¹H - N M R (400 MHz, CD₂C₁₂) : [ppm] = 2.21 (s, 3 H), 2.31 - 2.44 (m, 1 H), 2.52 - 2.66 (m, 1 H), 3.05 - 3.18 (m, 1 H), 3.37 - 3.50 (m, 1 H), 3.41 (s, 3 H), 6.54 (br. s., 1 H), 6.94 - 7.16 (m, 3 H), 7.26 - 7.37 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 1 H)。

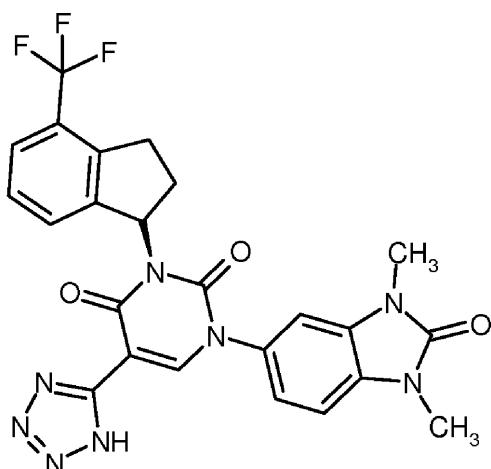
20

【0430】

実施例13

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) - 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] ピリミジン - 2,4 (1 H, 3 H) - 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 - 1 H - 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 - 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)のトリメチルシリラジドを添加し、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、2 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D M S O / アセトニトリル (1:1) (v/v) に溶解させ、分取H P L C (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。

50

【0432】

L C / M S (方法1) : R_t = 1.0分, m/z = 525 (M + H)⁺

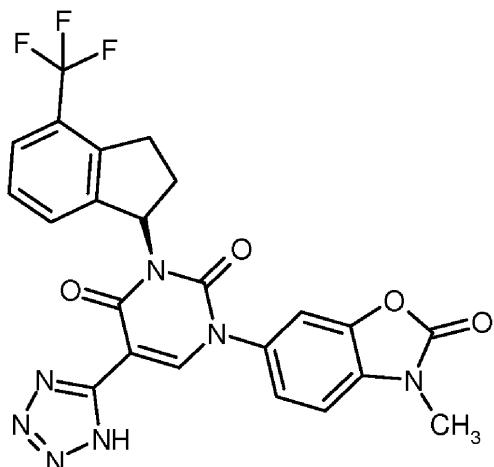
¹H - N M R (400MHz, CD₂C₁₂) : [ppm] = 2.45 - 2.58 (m, 1H), 2.60 - 2.74 (m, 2H), 3.09 - 3.29 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.46 - 3.58 (m, 1H), 6.61 - 6.76 (m, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 7.07 (br. s., 2H), 7.26 - 7.42 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 8.77 (s, 1H)。

【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】



10

20

【0434】

室温で、2mLのトルエンに、18mg (0.04mmol) 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。1mg (0.004mmol) の酸化ジ-n-ブチルスズ及び35.4mg (0.31mmol) 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、2mL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、11mg (理論値の56%) の標題化合物が得られた。

30

【0435】

L C / M S (方法1) : R_t = 1.04分, m/z = 512 (M + H)⁺

¹H - N M R (400MHz, CD₂C₁₂) : [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)。

40

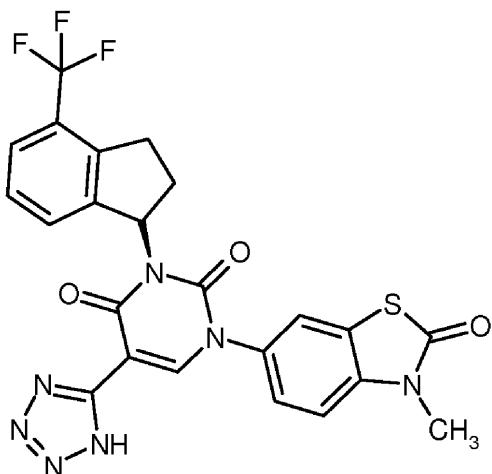
【0436】

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 ,

50

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 - [(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 3) を最初に装入した。0.72 mg (0.003 mmol)

20

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 時間攪拌した。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、10 mg (理論値の 62%) の標題化合物が得られた。

20

【0 4 3 8】

L C / M S (方法 1) : R_t = 1.08 分, m/z = 528 (M + H)⁺

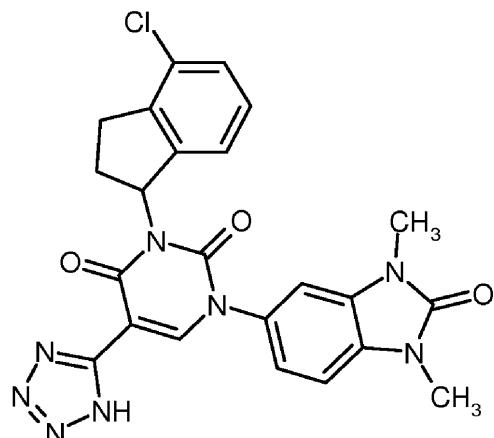
¹H - NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [ppm] = 2.42 - 2.57 (m, 1H), 2.59 - 2.77 (m, 1H), 3.10 - 3.28 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 6.69 (br. s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.27 - 7.41 (m, 3H), 7.45 - 7.61 (m, 2H), 8.74 (s, 1H), 13.42 (br. s, 1H)。

30

【0 4 3 9】実施例 1 6

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 (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)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [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)。

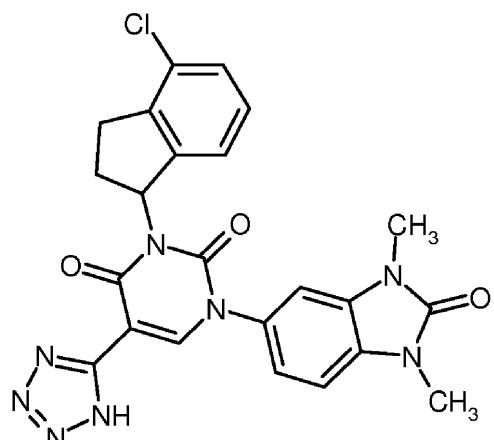
30

【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(エンチオマー-1)

【化105】



40

50

【0443】

キラル相上における実施例16からの13mg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。2.6mgのエナンチオマー1が得られた。

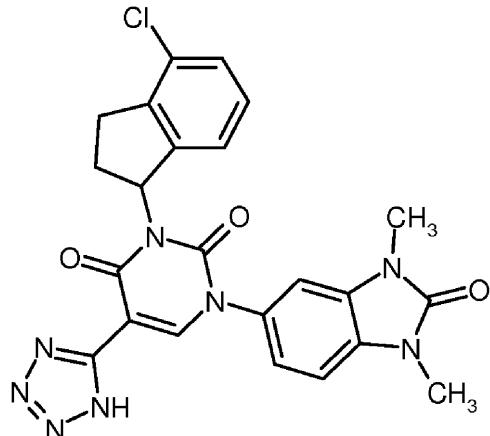
【0444】

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, $m/z = 491$ ($M + H$)⁺

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）

【化106】



【0445】

キラル相上における実施例16からの13mg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。1.9mgのエナンチオマー2が得られた。

【0446】

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; $m/z = 491$ ($M + H$)⁺。

【0447】

実施例19

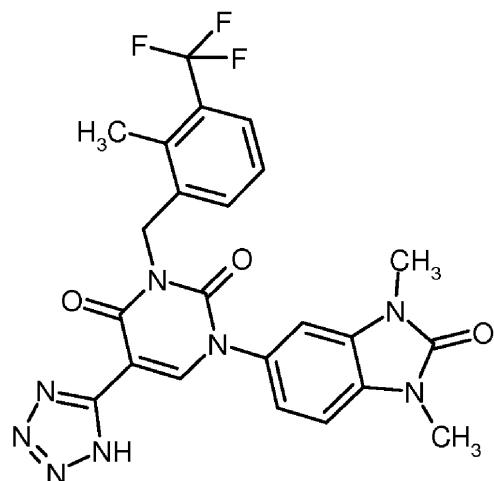
1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(1H-テトラゾール-5-イル)ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン

10

20

30

【化107】



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時間攪拌した。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時間攪拌した。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、26 mg(理論値の48%)の標題化合物が得られた。

20

【0449】

L C / M S (方法1) : R_t = 0.96 分 ; m/z = 513 (M + H)⁺

¹H - N M R (400 MHz, DMSO-d₆) : [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)。

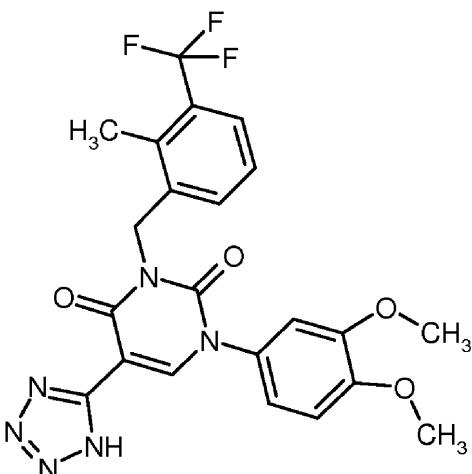
30

【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時間攪拌した。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時間攪拌した。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、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, $m/z = 489 (M + H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.78 (s, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 5.20 (s, 2 H), 7.07 - 7.16 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 16.12 - 16.49 (m, 1 H)。

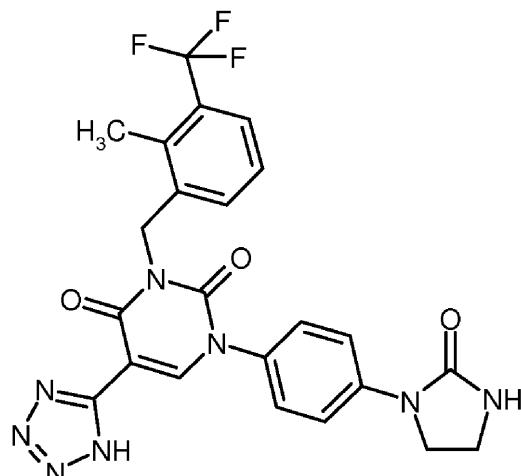
30

【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109】



10

【0454】

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攪拌した。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時間攪拌した。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、23 mg（理論値の65%）の標題化合物が得られた。

20

【0455】

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

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 3.44 (t, 2H), 3.81 - 4.02 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.45 - 7.55 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.67 - 7.76 (m, 2H), 8.37 - 8.80 (m, 1H), 16.04 - 16.39 (m, 1H)。

30

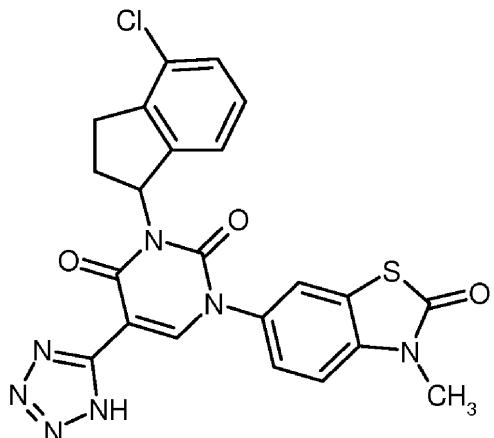
【0456】

実施例22

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) - 5 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 2 , 4 (1H, 3H) - ジオン（ラセミ化合物）

40

【化 1 1 0】



10

20

【 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-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)(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、22 mg(理論値の80%)の標題化合物が得られた。

【 0 4 5 8 】

L C / M S (方法 1) : $R_t = 1.04$ 分, $m/z = 494 (M + H)^+$

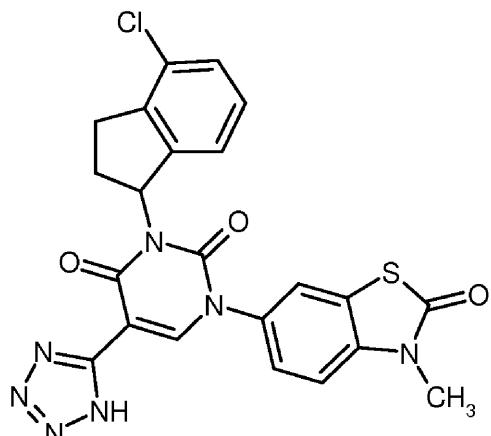
¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) : [p p m] = 2 . 3 9 - 2 . 5 3 (m , 1 H) , 2 . 5 7 - 2 . 7 2 (m , 1 H) , 2 . 9 8 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 3 . 2 4 - 3 . 4 1 (m , 1 H) , 3 . 4 7 (s , 3 H) , 6 . 7 1 (b r . s . , 1 H) , 7 . 0 3 - 7 . 1 0 (m , 1 H) , 7 . 1 1 - 7 . 2 0 (m , 2 H) , 7 . 2 5 (d , 1 H) , 7 . 3 6 (d , 1 H) , 7 . 5 1 (b r . s . , 1 H) , 8 . 6 9 - 8 . 8 0 (m , 1 H) , 1 3 . 2 7 - 1 3 . 6 3 (m , 1 H) .

【 0 4 5 9 】

実施例 2 3

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111】



10

【0460】

キラル相上における実施例22からの17mgの化合物のクロマトグラフィー分離（方法16）から最初に溶離するエナンチオマー。7.2mgのエナンチオマー1が得られた。

【0461】

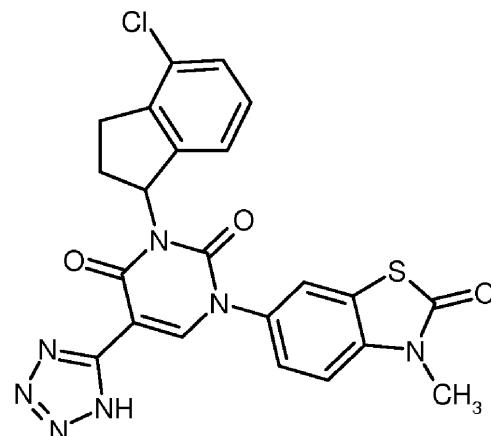
キラル分析的HPLC（方法17） $R_t = 9.25$ 分；100%ee
LC/MS（方法1）： $R_t = 1.05$ 分； $m/z = 494$ ($M + H$)⁺。

20

【0462】

実施例24
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 (1H, 3H) - ジオン（エナンチオマー2）

【化112】



30

【0463】

キラル相上における実施例22からの17mgの化合物のクロマトグラフィー分離（方法16）から最後に溶離するエナンチオマー。8.7mgのエナンチオマー2が得られた。

40

【0464】

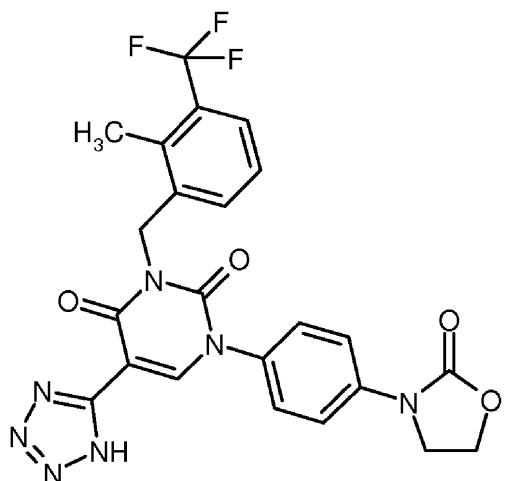
キラル分析的HPLC（方法17） $R_t = 10.38$ 分；94%ee
LC/MS（方法1）： $R_t = 1.05$ 分； $m/z = 494$ ($M + H$)⁺。

50

【0465】

実施例25
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 - (1H - テトラゾール - 5 - イ

ル) ピリミジン-2,4(1H,3H)-ジオン
【化113】



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攪拌した。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時間攪拌した。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、31 mg(理論値の57%)の標題化合物が得られた。

20

【 0 4 6 7 】

L C / M S (方法 1) : $R_t = 0.99$ 分 ; $m/z = 514 (M + H)^+$

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 4 . 1 2 (t , 2 H), 4 . 4 0 - 4 . 6 1 (m , 2 H) , 5 . 2 0 (s , 2 H) , 7 . 3 1 - 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 4 9 (d , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 5 (m , 3 H) , 7 . 7 3 (d , 2 H), 8 . 6 4 (s , 1 H) , 1 6 . 0 4 - 1 6 . 5 3 (m , 1 H) .

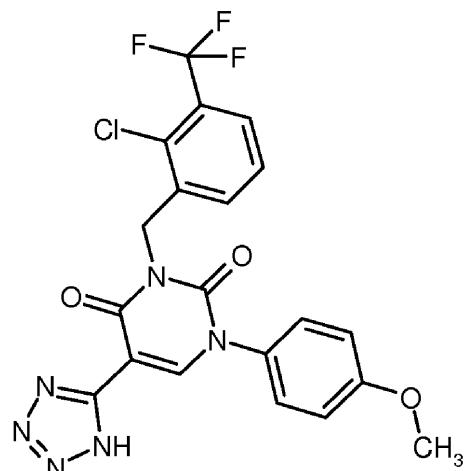
30

[0 4 6 8]

实施例 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114】



10

【0469】

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 11) 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

【0470】

L C / M S (方法 1) : R_t = 1.08 分 ; m/z = 479 (M + H)⁺

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 3.32 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.93 - 7.16 (m, 2H), 7.41 - 7.58 (m, 3H), 7.69 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 16.12 - 16.54 (m, 1H)。

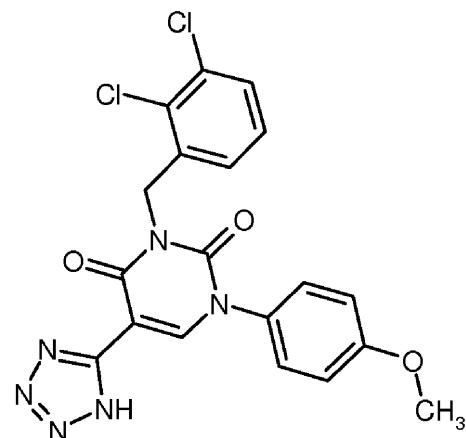
30

【0471】

実施例 27

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115】



40

【0472】

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攪拌した。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、75 mg（理論値の68%）の標題化合物が得られた。

【 0 4 7 3 】

L C / M S (方法 1) : $R_t = 1.02$ 分 ; $m/z = 445 (M + H)^+$

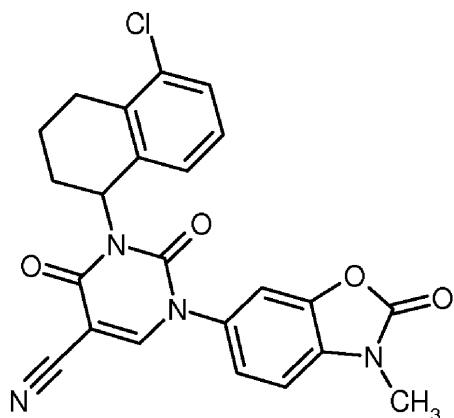
¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 3 . 3 2 (b r . s , 3 H) , 5 . 2 2 (s , 2 H) , 6 . 9 6 - 7 . 1 9 (m , 2 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 7 (m , 2 H) , 7 . 4 8 - 7 . 5 4 (m , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 8 . 6 0 (s , 1 H) , 1 6 . 2 1 - 1 6 . 4 3 (m , 1 H) .

[0 4 7 4]

实施例 2 8

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 1 1 6 】



【 0 4 7 5 】

標題化合物は、実施例 3-1A 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 2-9 の調製に使用した。

【 0 4 7 6 】

M S (D C I - N H₃ , 方法 12) : m / z = 466 [M + N H₃ + H]⁺

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) : [p p m] = 1 . 7 1 - 1 . 8 8 (m , 1 H) , 2 . 0 4 - 2 . 2 0 (m , 2 H) , 2 . 2 9 - 2 . 4 5 (m , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 7 8 (m , 1 H) , 3 . 0 2 (d , 1 H) , 3 . 4 0 (s , 3 H) , 6 . 2 0 (b r . s , 1 H) , 6 . 9 0 (d , 2 H) , 7 . 0 7 (m , 1 H) , 7 . 2 4 (d , 2 H , 7 . 9 8 (s , 1 H) .

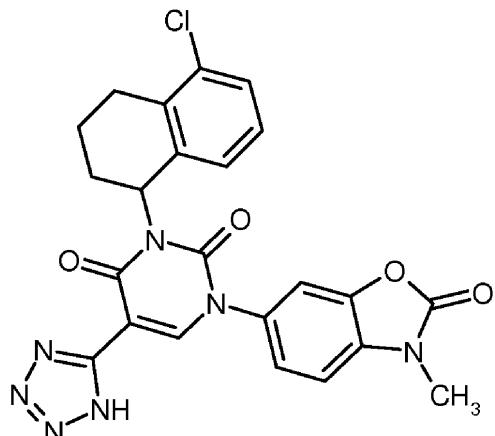
[0 4 7 7]

実施例 2 9

3 - (5 - クロ口 - 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 (ラ
セミ化合物)

【化 117】



10

20

40

【0478】

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28) 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時間攪拌した。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、42 mg (理論値の67%) の標題化合物が得られた。

【0479】

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

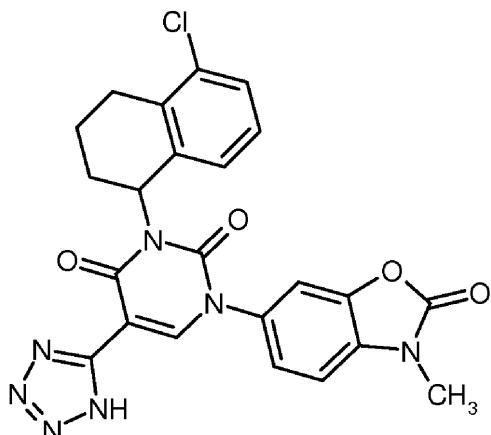
¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.81 - 1.96 (m, 1H), 2.12 - 2.31 (m, 2H), 2.42 - 2.60 (m, 1H), 2.80 (d, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.48 (s, 3H), 6.17 - 6.52 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.06 - 7.21 (m, 2H), 7.29 (d, 3H), 8.81 (s, 1H), 13.26 - 13.64 (m, 1H)。

【0480】

実施例30

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)

【化118】



10

【0481】

キラル相上における実施例29からの31mg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。7.0mgのエナンチオマー1が得られた。

【0482】

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； $m/z = 492$ ($M + H$)⁺。

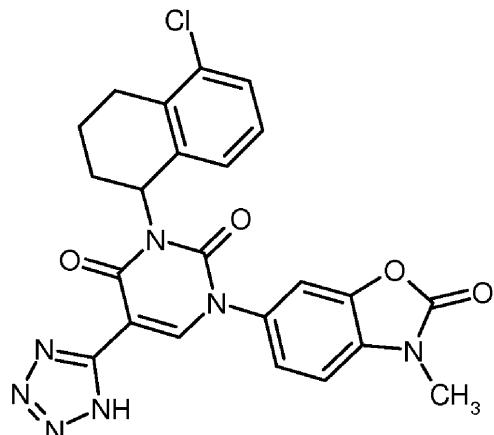
20

【0483】

実施例31

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119】



30

【0484】

キラル相上における実施例29からの31mg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。7.0mgのエナンチオマー2が得られた。

40

【0485】

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； $m/z = 492$ ($M + H$)⁺。

【0486】

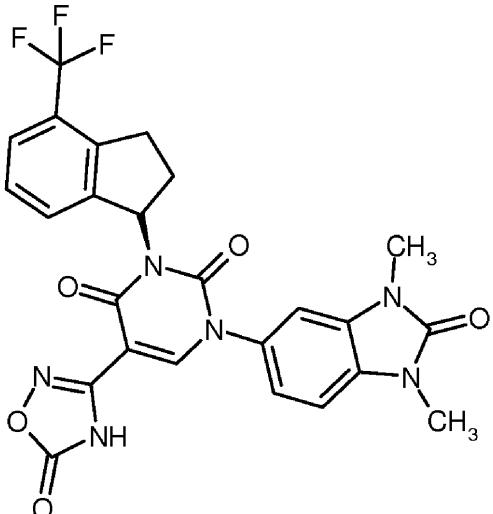
実施例32

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 - [(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] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (R エナンチオマー)

【化 120】



10

20

30

【0487】

室温で、0.5 mL の D M F 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 - 1 H - 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 - [(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 時間攪拌した。H P L C 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。その残渣を高真空中で乾燥させた。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 - 1 H - 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 D M S O / アセトニトリル (1 : 1) (v / v) に溶解させ、分取 H P L C (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。

30

40

【0488】

L C / M S (方法 1) : R_t = 1.02 分, m/z = 539 (M S / E S⁻)

¹ H - N M R (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.41 - 2.52 (m, 1 H), 2.58 - 2.71 (m, 1 H), 3.10 - 3.23 (m, 1 H), 3.39 (s, 3 H), 3.41 (s, 3 H), 3.47 (d, 1 H), 6.63 (br. s., 1 H), 6.91 - 6.99 (m, 1 H), 7.04 (s, 2 H), 7.28 - 7.40 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 9.43 - 9.74 (m, 1 H)。

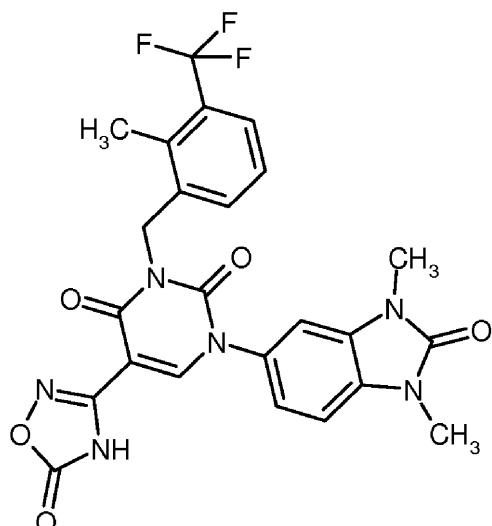
40

【0489】

実施例 33

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] - 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 (1 H , 3 H) - ジオン

【化121】



10

【0490】

室温で、10mLのDMFに、実施例37Aからの285mg(0.576mmol)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。49.4mg(0.624mmol)のピリジンを添加し、77.5mg(0.576mmol)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時間攪拌した。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100mL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。18mL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分間攪拌した。次いで、その反応混合物を濃縮した。その残渣を20mLの酢酸エチルと一緒に攪拌し、形成された固体を吸引濾過し、乾燥させた。これによって、205mg(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/E S⁻)

30

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [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)。

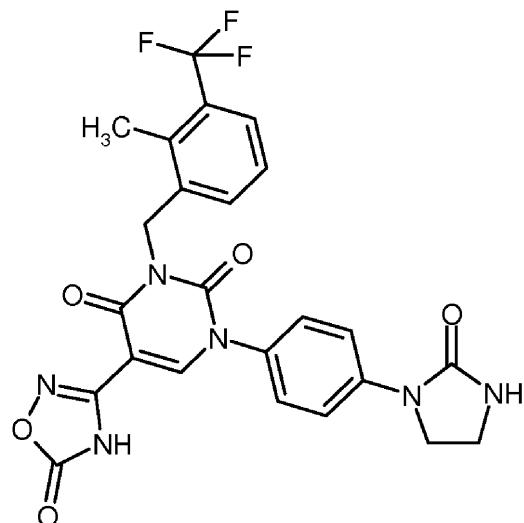
20

【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122】



10

【0493】

室温で、10mLのDMFの中の実施例38Aからの298mg(0.593mmol)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 - カルボキシイミドアミドに51.6mg(0.652mmol)のピリジンを添加し、81.0mg(0.593mmol)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時間攪拌した。HPLC対照は、中間体に完全に変換したことを見た。その混合物を100mL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。18mL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180で20分間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を20mLの酢酸エチルと一緒に攪拌し、形成された固体を吸引濾過し、乾燥させた。これによって、285mg(理論値の84%)の標題化合物が得られた。

20

【0494】

LC / MS (方法1) : R_t = 0.92分, m/z = 527 (MS / ESI⁺)

30

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [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)。

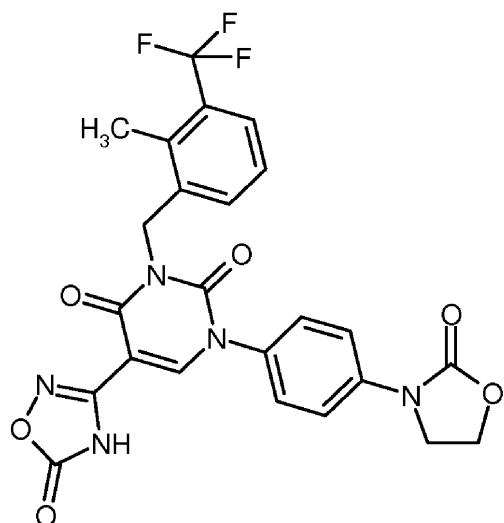
【0495】

実施例35

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123】



10

【0496】

室温で、1.4 mL の D M F に、実施例 42A からの 3.6 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 時間攪拌した。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 °C 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、マイクロ波オープン内で 200 W で 1 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を少量の DMSO に溶解察せ、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】

L C / M S (方法 1) : R_t = 1.0 分, m/z = 528 (M S / E S⁻)

30

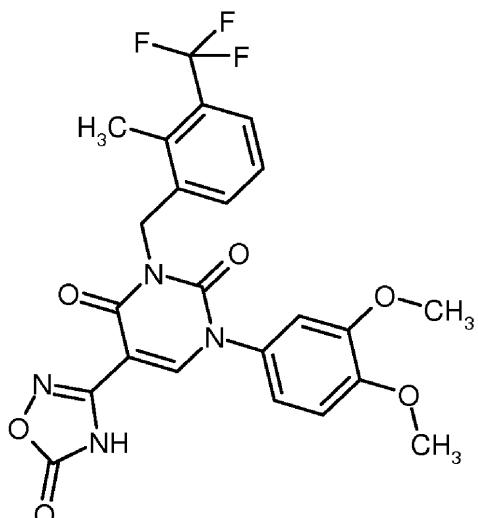
¹ H - N M R (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.11 (t, 2 H), 4.39 - 4.57 (m, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 7.30 - 7.39 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.72 (d, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 12.38 - 12.66 (m, 1 H)。

【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 (1 H , 3 H) - ジオン

【化124】



10

【0499】

室温で、1.45 mL の D M F 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 時間攪拌した。H P L C 対照は、中間体に完全に変換したことを見た。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 μ 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 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮し、その残渣を少量の D M S O に溶解させ、分取 H P L C (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】

L C / M S (方法 1) : R_t = 1.05 分, m/z = 505 (M + H)⁺

30

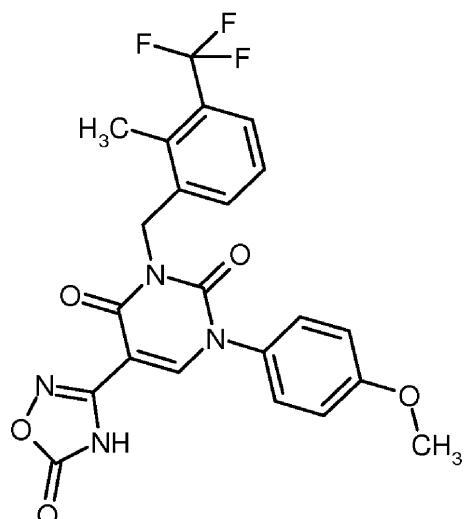
¹H - N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : [ppm] = 3.77 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 5.12 (s, 2 H), 7.03 - 7.13 (m, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 7.32 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.61 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 12.50 (br, s, 1 H)。

【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 (1 H, 3 H) - ディオン

【化125】



【0502】

室温で、2.8 mLのDMFに、実施例40A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 - カルボキシイミドア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分間攪拌した。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分間攪拌した。15 mLの1N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攪拌し、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。

【0503】

LC / MS (方法2) : R_t = 1.28分; m/z = 475 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [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)。

【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)

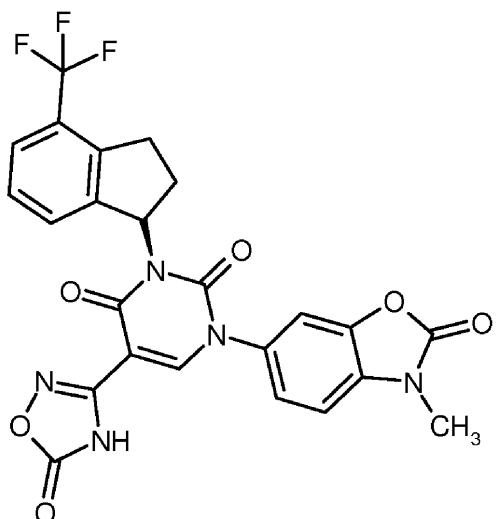
10

20

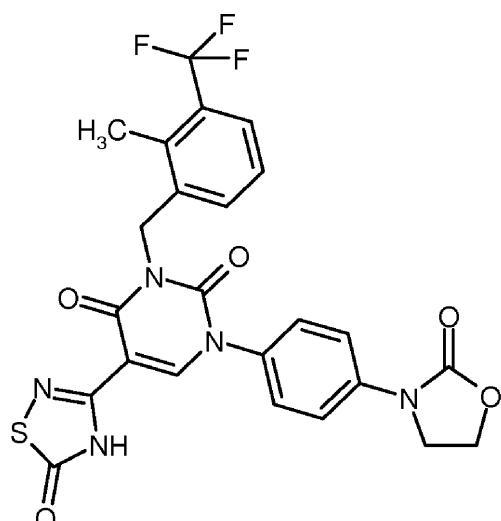
30

40

【化126】



【化127】



10

【0508】

実施例42Aからの1.00g(1.99mmol)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40mLの無水THFに溶解させた溶液に、531mg(2.98mmol)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分間攪拌した。得られた懸濁液を100mL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(810mg)。730mgのこの固体を取って29mLの無水THFの中に入れ、905μL(7.1mmol)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攪拌し、次いで、200mLの0.1N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、96mg(理論値の15%)の標題化合物が得られた。

20

【0509】

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

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : [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)。

30

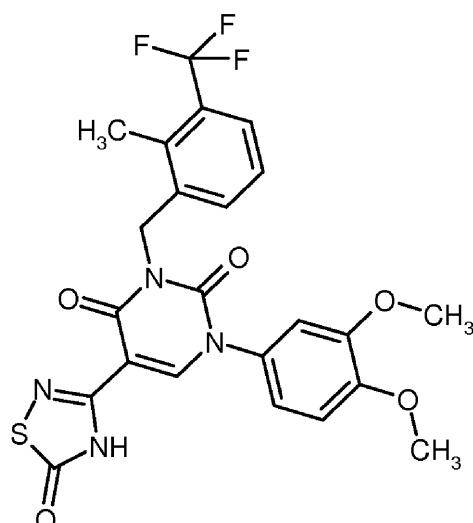
【0510】

実施例40

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 (1H, 3H) - ジオン

40

【化128】



10

【0511】

アルゴン下、実施例39Aからの60mg(0.125mmol)の1-(3,4-ジメトキシフェニル)-N'-[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2.3mLのTHFに溶解させた。33.5mg(0.188mmol)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分間攪拌した。53.4mg(0.378mmol)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時間攪拌し、環流温度で2時間攪拌し、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、6mg(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)⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): [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)。

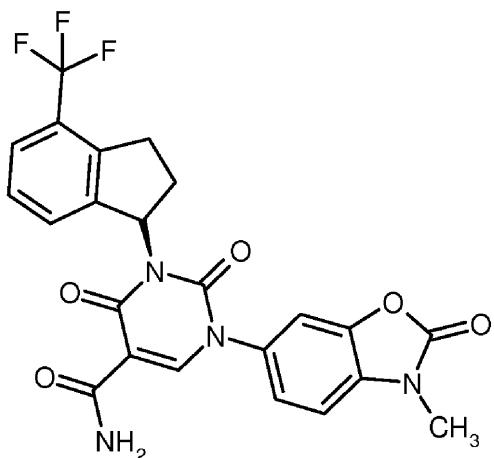
30

【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129】



10

【0514】

10 mL の DMF に、実施例 22 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 - 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 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

【0515】

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

¹H-NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H), 2.61 (dt, 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)。

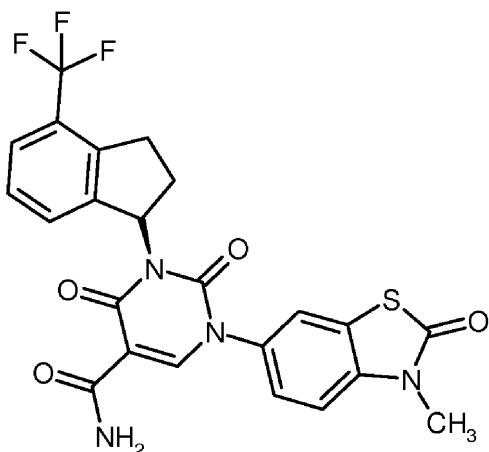
30

【0516】

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 - 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)

【化130】



10

【0517】

標題化合物は、実施例24Aからの220mg(0.41mmol;純度94%)の化合物及びアンモニア水から、実施例41と同様にして調製した。収量：190mg(理論値の89%)。

【0518】

LC/MS(方法1) : R t : 1.07分 ; m/z = 503 (M + H)⁺

¹H-NMR(400MHz, CD₂C₁₂) : [ppm] = 2.40 - 2.53(m, 1H), 2.56 - 2.68(m, 1H), 3.10 - 3.22(m, 1H), 3.42 - 3.53(m, 1H), 3.45(s, 3H), 5.70(br. s, 1H), 6.64(br. s, 1H), 7.13(d, 1H), 7.26 - 7.37(m, 3H), 7.45(br. s, 1H), 7.51(d, 1H), 8.48(br. s, 1H), 8.52(s, 1H)。

【0519】

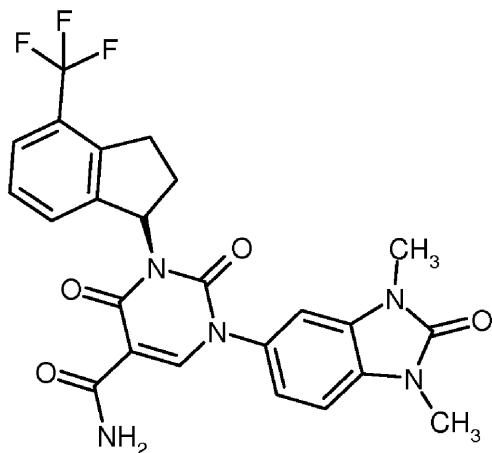
実施例43

1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-dihidro-1H-inden-1-イル]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide (R エナンチオマー)

20

30

【化131】



40

【0520】

5mLのDMFに、実施例23Aからの100mg(0.2mmol)の1-(1,3-dimethyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-5-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-dihidro-1H-inden-1-イル]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxamide (R エナンチオマー)

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 分間攪拌した。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 時間攪拌し、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)⁺

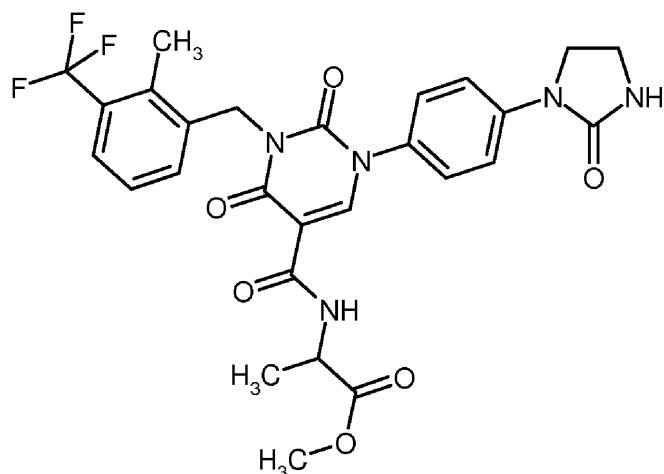
¹H-NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [ppm] = 2.37 - 2.54 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.06 - 3.25 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.46 (d, 1H), 5.66 - 5.80 (m, 1H), 6.64 (br. s, 1H), 6.90 - 7.06 (m, 3H), 7.25 - 7.36 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 8.54 (s, 1H)。

【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 μL (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 時間攪拌した。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 分間攪拌した。固体を濾過し、水で洗浄し、高真空中で乾燥させた。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)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [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

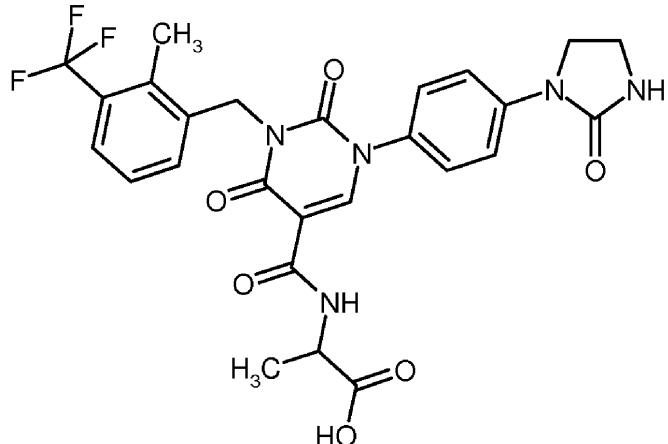
, 8.34 (s , 1 H) , 9.10 (d , 1 H) 。

【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

20

【0526】

実施例44からの116mg (0.2mmol) 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2mLの酢酸と1mLの濃塩酸と1mLの水に溶解させ、その混合物を60度で28時間攪拌した。その混合物を50mLの水で稀釈し、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、62mg (理論値の53%) の標題化合物が得られた。

【0527】

L C / M S (方法4) : R_t = 2.14分 ; m/z = 560 (M + H)⁺

30

¹H - NMR (400MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1.37 (d , 3 H) , 3.43 (t , 2 H) , 3.83 - 3.96 (m , 2 H) , 4.43 (s , 1 H) , 5.02 - 5.23 (m , 2 H) , 7.11 (s , 1 H) , 7.32 - 7.42 (m , 2 H) , 7.48 (d , 2 H) , 7.61 (d , 1 H) , 7.70 (d , 2 H) , 8.27 - 8.40 (m , 1 H) , 9.13 (d , 1 H) , 12.93 (br . s . , 1 H) 。

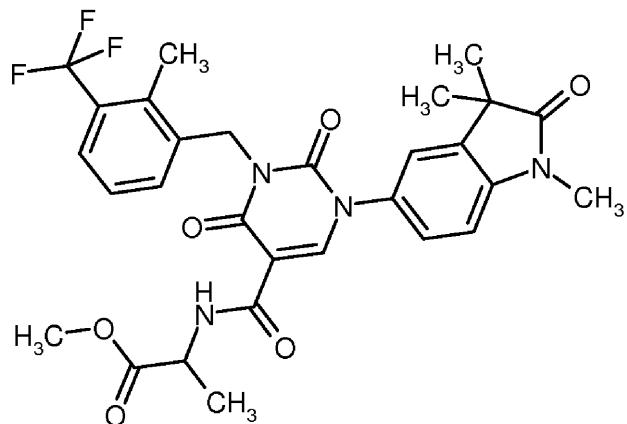
【0528】

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 - 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) アラニネート (ラセミ化合物)

40

【化134】



10

【0529】

2. 2 mL の D M F の中の実施例 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 - 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 - カルボン酸に、92 mg (0.48 mmol) の E D C 及び 73 mg (0.48 mmol) の H O B t 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、62 mg (0.60 mmol) の D L - 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 - デ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 °C で乾燥させた。得られた残渣を V e r s a f l a s h (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

【0530】

L C - M S (方法 1) : R_t = 1.14 分 ; M S (E S I p o s) : m/z = 587 (M + H)⁺。

30

【0531】

¹ H - N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : δ = 1.30 (s, 6 H) , 1.38 (d, 3 H) , 2.47 (s, 3 H) , 3.18 (s, 3 H) , 3.65 (s, 3 H) , 4.43 - 4.57 (m, 1 H) , 5.14 (s, 2 H) , 7.16 (d, 1 H) , 7.33 - 7.43 (m, 2 H) , 7.45 - 7.50 (m, 1 H) , 7.56 (d, 1 H) , 7.59 - 7.64 (m, 1 H) , 8.36 (s, 1 H) , 8.96 - 9.28 (m, 1 H)。

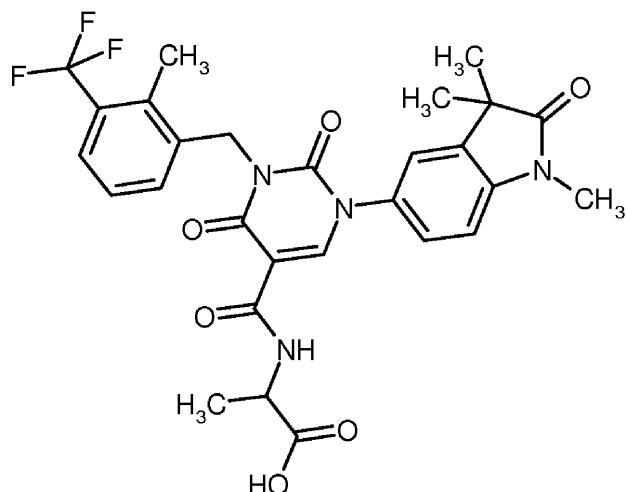
【0532】

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 - 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) アラニン (ラセミ化合物)

40

【化135】



10

【0533】

実施例46からの171mg(0.29mmol)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-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)アラニネートを、2mLの酢酸と1mLの濃塩酸の中で、120で1時間攪拌した。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、145mg(理論値の85%)の標題化合物が得られた。

20

【0534】

LC/MS(方法1): R_t = 1.02分; m/z = 573(M+H)⁺

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 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)。

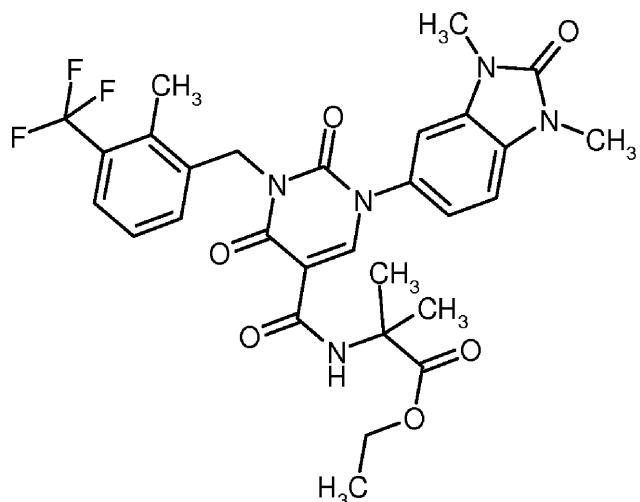
30

【0535】

実施例48

エチル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-メチルアラニネート

【化136】



10

【0536】

2.8 mL の D M F の中の実施例 26 A からの 250 mg (0.51 mmol) の 1 - (1,3 - デミチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - デヒドロ - 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 - デオキソ - 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 E D C 及び 94 mg (0.61 mmol) の H O B t 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、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 - デ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 °C 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。

【0537】

L C - M S (方法 1) : R_t = 1.20 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 602 (M + H)⁺。

【0538】

¹ H - N M R (400 MHz, D M S O - d₆) : δ = 1.15 (t, 3 H), 1.47 (s, 6 H), 2.47 (s, 3 H), 3.31 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 4.07 (q, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 7.24 - 7.30 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.11 (b r . s, 1 H)。

30

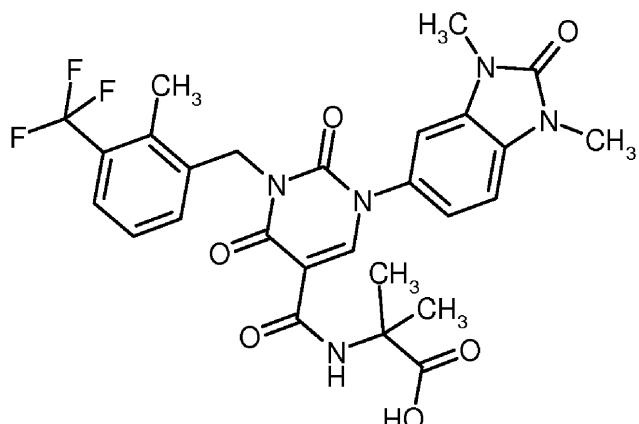
【0539】

実施例 49

N - {1 - (1 , 3 - デミチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - デヒドロ - 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 - デオキソ - 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137】



10

【0540】

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 - メチルアラニートを 120 度で 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

【0541】

LC / MS (方法 1) : R_t = 1.00 分 ; m/z = 574 (M + H)⁺

¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [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)。

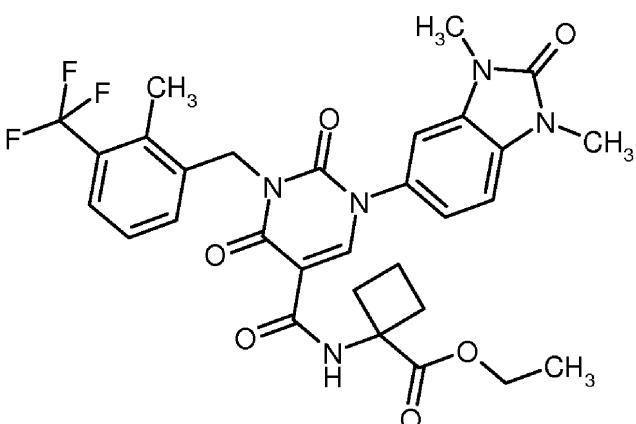
【0542】

実施例 50

30

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

【化138】



40

【0543】

2.8 mL の DMF の中の実施例 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 - 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 E D C 及び 94 mg (0 . 61 mmol) の H O B t 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、 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 - ディ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 °C 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】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 21 分 ; M S (E S I p o s) : m / z = 614 (M + H) + 10

【 0545】

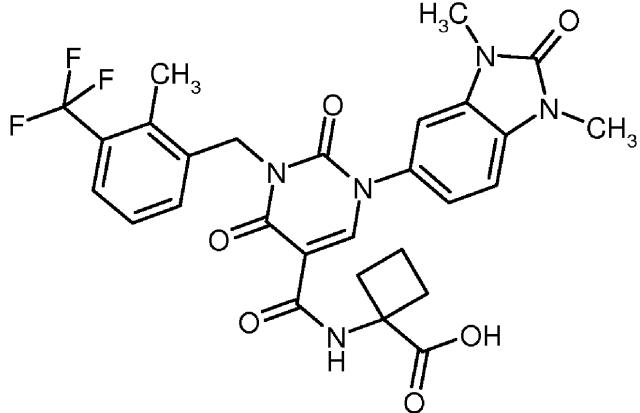
¹ H - N M R (400 MHz , D M S O - d₆) : δ = 1 . 17 (t , 3 H) , 1 . 86 - 1 . 99 (m , 2 H) , 2 . 21 - 2 . 34 (m , 2 H) , 2 . 48 (s , 3 H) , 2 . 50 - 2 . 60 (m , 2 H , partially obscured by D M S O signal) , 3 . 31 (s , 3 H) , 3 . 37 (s , 3 H) , 4 . 10 (q , 2 H) , 5 . 15 (s , 2 H) , 7 . 23 - 7 . 30 (m , 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】



【 0547】

実施例 5 0 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 °C で 30 分間攪拌した。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。

【 0548】

L C / M S (方法 1) : R t : 1 . 02 分 ; m / z = 586 (M + H) +

¹ H - N M R (400 MHz , D M S O - d₆) : δ = 1 . 87 - 2 . 00 (m , 2 H) , 2 . 26 - 2 . 37 (m , 2 H) , 2 . 47 (s , 3 H) , 2 . 50 - 2 . 60 (m ,

30

10

20

50

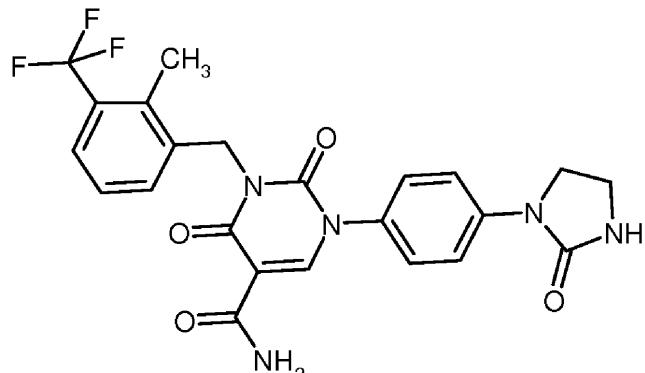
2 H, DMSOシグナルによって部分的に隠されている), 3.31 (s, 3 H), 3.37 (s, 3 H), 5.15 (s, 2 H), 7.28 (s, 2 H), 7.33 - 7.40 (m, 1 H), 7.40 - 7.45 (m, 2 H), 7.62 (d, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 12.64 (br. s, 1 H)。

【0549】

実施例52

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140】



10

20

【0550】

11 mLのDMFに、実施例25Aからの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分間攪拌した。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時間攪拌し、次いで、濃縮し、100 mLの1N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時間攪拌した。その混合物を再度濃縮し、100 mLの1N水性塩酸で稀釈し、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)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [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)。

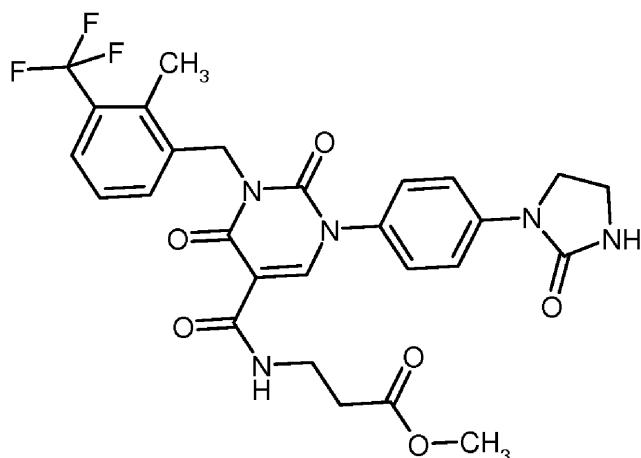
40

【0552】

実施例53

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141】



10

【0553】

アルゴン下、3.75 mL のジクロロメタンに、実施例 25 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 時間攪拌した。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

【0554】

L C / M S (方法 1) : R t : 1.05 分 ; m/z = 574 (M + H) ⁺

¹ H - N M R (400 MHz, DMSO - d₆) : [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)。

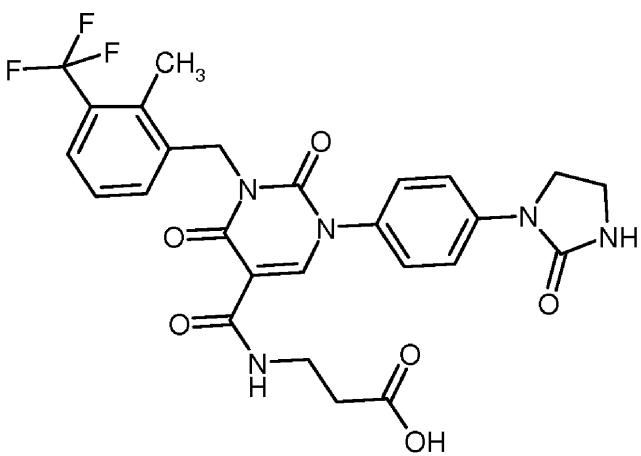
30

【0555】

実施例 54

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142】



40

50

【0556】

実施例53からの58mg(0.10mmol)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、1mLの冰酢酸と0.5mLの濃塩酸と0.5mLの水の混合物に溶解させ、次いで、その混合物を60で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を50mLの水で稀釀した。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、11mg(理論値の19%)の標題化合物が得られた。

【0557】

LC-MS(方法4): R_t = 2.05分, MS(ESIpos): m/z = 560(M+H)⁺。

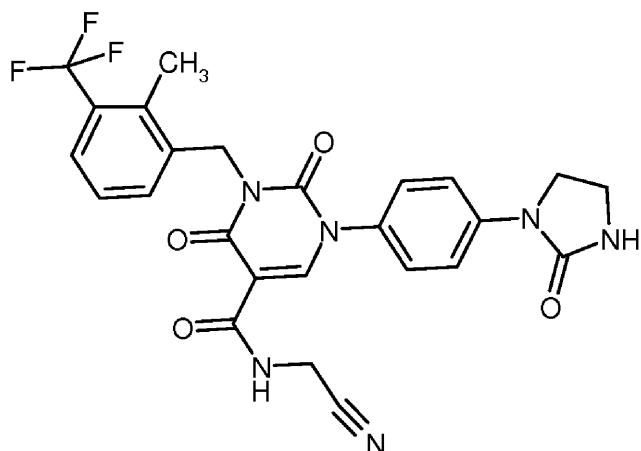
【0558】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 2.4-2.6(DMSOシグナルによって部分的に隠されている), 3.39-3.50(m, 4H), 3.82-3.92(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), 7.59(d, 1H), 7.68(d, 2H), 8.32(s, 1H) 8.90(t, 1H), 12.30(br, s, 1H)。

【0559】

実施例55
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143】



【0560】

アルゴン下、3.75mLのジクロロメタンに、150mg(0.31mmol)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)を最初に装入した。34.4mg(0.61mmol)のアミノアセトニトリル、98.6mg(0.31mmol)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155.3mg(1.54mmol)の4-メチルモルホリンを添加し、その混合物を室温で22時間攪拌した。その混合物を1mLのDMFと5mLのアセトニトリルで稀釀し、50mL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、132mg(理論値の76%)の標題化合物が得られた。

【0561】

LC/MS(方法1): R_t: 1.01分; m/z = 527(M+H)⁺

10

20

30

40

50

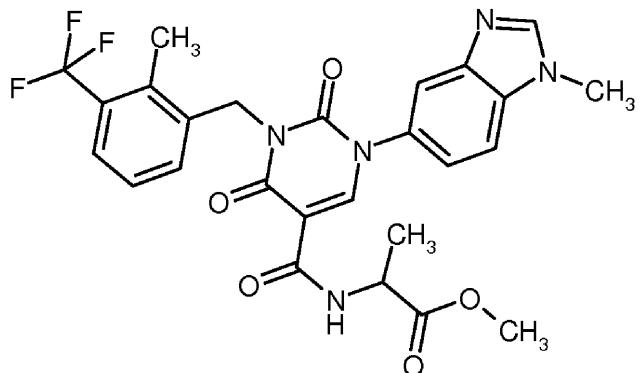
¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.48 (s, 3H), 3.43 (t, 2H), 3.86 - 3.93 (m, 2H), 4.29 (d, 2H), 5.02 - 5.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.40 - 7.44 (m, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.67 - 7.73 (m, 2H), 8.34 - 8.46 (m, 1H), 9.15 (t, 1H)。

【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)

【化144】



10

20

30

40

50

【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 - ディ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 Versaflas h (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、1.7 mg (理論値の 49 %) の目標化合物が得られた。

【0564】

LC - MS (方法2) : R_t = 1.22分; MS (ESIpos) : m/z = 544 (M + H)⁺。

【0565】

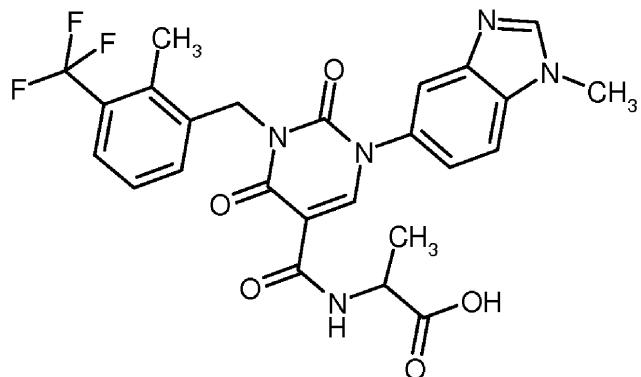
¹ H - NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : = 1.38 (d, 3H), 2.48 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 4.46 - 4.59 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.86 - 7.94 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 9.13 (d, 1H)。

【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)

【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 1 1 7 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 - デオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - イル } カルボニル) - DL - 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 度で 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 度で乾燥させた。これによって、 75 mg (理論値の 64 %) の目標化合物が得られた。

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 H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : δ = 1 . 3 7 (d , 3 H) , 2 . 4 8 (s , 3 H) , 3 . 9 5 (s , 3 H) , 4 . 3 9 - 4 . 4 9 (m , 1 H) , 5 . 1 6 (s , 2 H) , 7 . 3 3 - 7 . 4 0 (m , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 5 9 (m , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 5 (m , 1 H) , 7 . 8 4 (d , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 7 0 (b r . s , 1 H) , 9 . 1 5 (d , 1 H) , 1 2 . 6 4 - 1 3 . 1 8 (m , 1 H) .

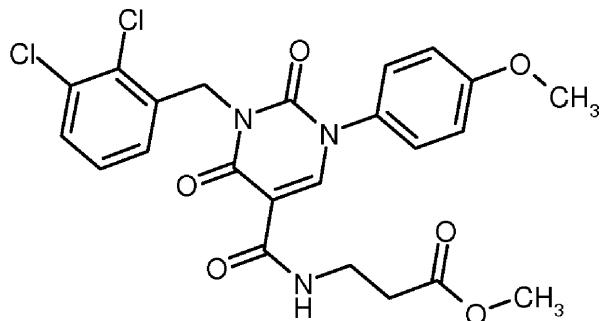
30

[0 5 7 0]

寒施例 5-8

メチルN-[2-(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 2-1A 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、TBTU 及び N-メチルモ

50

ルホリンを用いて、99.4 mg (0.71 mmol) の - 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 mg (理論値の72%) の標題化合物が得られた。

【0572】

L C / M S (方法1) : R_t = 1.18分 ; m/z = 506 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [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

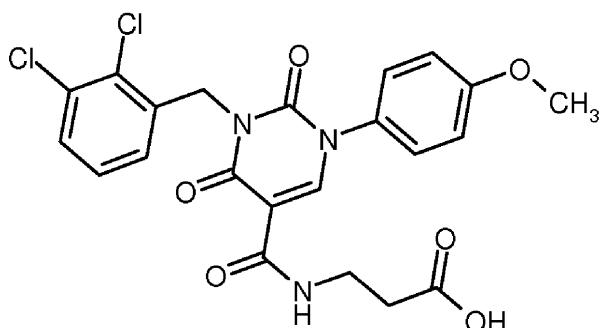
【0573】

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} - -

アラニン

【化147】



20

【0574】

実施例58からの227 mg (0.45 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 mg (理論値の68%) の標題化合物が得られた。

【0575】

L C / M S (方法1) : R_t = 1.04分 ; m/z = 492 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [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)。 30

【0576】

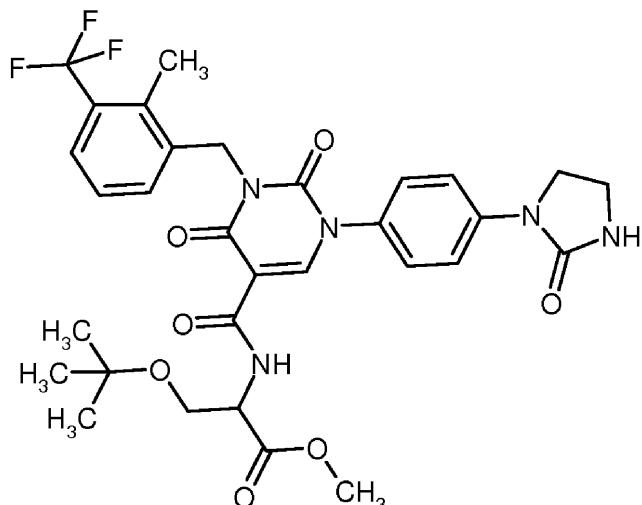
実施例60

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

30

40

【化148】



10

【0577】

3.75 mLのジクロロメタンに、実施例25Aからの150mg (0.31mmol) 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。53.8mg (0.31mmol) のメチルO-tert-ブチル-L-セリネート、98.6mg (0.31mmol) のTBTU及び155mg (1.54mmol) の4-メチルモルホリンを添加し、その混合物を室温で22時間攪拌した。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、151mg (理論値の75%) の標題化合物が得られた。

【0578】

LC-MS(方法1) : R_t = 1.22分; MS(ESIpos) : m/z = 646 (M + H)⁺。

【0579】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ = 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)。

【0580】

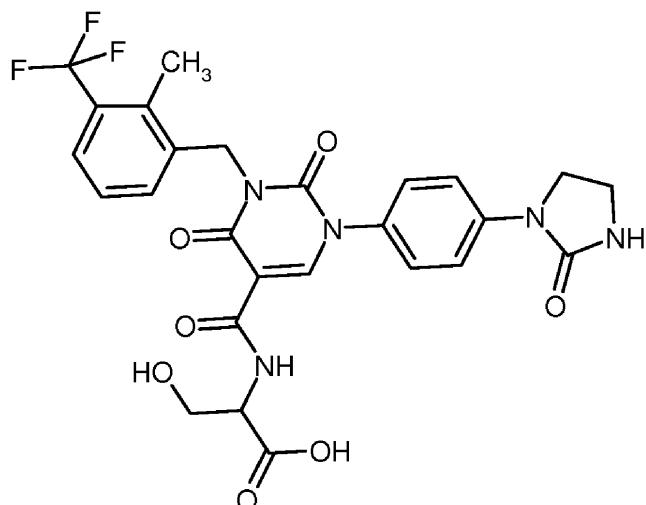
実施例61

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

30

40

【化149】



10

【0581】

実施例60からの117mg(0.181mmol)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、2mLの氷酢酸と1mLの濃塩酸と1mLの水の混合物に溶解させ、次いで、その混合物を60で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、その混合物を50mLの水で稀釈した。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、39mg(理論値の37%)の標題化合物が得られた。

20

【0582】

LC-MS(方法4): $R_t = 1.96$ 分; MS(ESIpos): $m/z = 576$ ($M + H$)⁺。

【0583】

¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 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)。

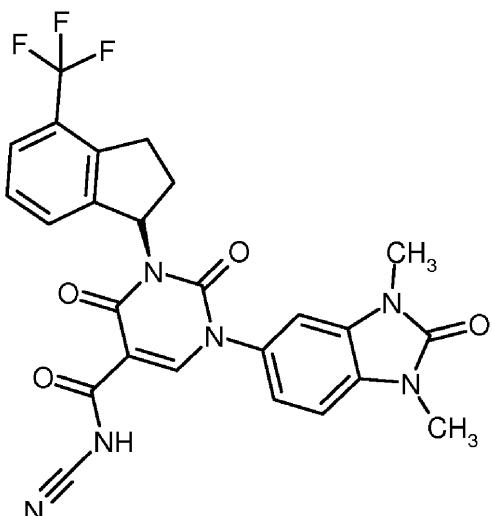
30

【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-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ден-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150】



10

【0585】

4 mL のジクロロメタンの中の実施例 23A からの 100 mg (0.2 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 - [(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 - カルボン酸 (R エナンチオマー) と 9.2 mg (0.22 mmol) のシアナミドと 45.4 mg (0.22 mmol) の 1 , 3 - ジシクロヘキシリカルボジイミドと 26.9 mg (0.22 mmol) の 4 - ジメチルアミノピリジンを室温で一晩攪拌した。その反応溶液を 20 mL のジクロロメタンで稀釈し、順次、10 mL の 1 N 水性塩酸で 2 回、次いで、10 mL 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 / DMSO に溶解させ、分取 HPLC (方法 7) によって分離させた。これによって、26.4 mg (理論値の 25%) の標題化合物が得られた。

20

【0586】

LC / MS (方法 1) : R_t = 1.03 分, m/z = 425 (M + H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.41 - 1.66 (m, 1H), 2.36 - 2.52 (m, 1H), 2.65 (dt, 1H), 3.10 - 3.23 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H), 6.63 (br, s, 1H), 6.88 - 7.17 (m, 3H), 7.27 - 7.39 (m, 2H), 7.43 - 7.64 (m, 1H), 8.46 - 8.83 (m, 1H)。

30

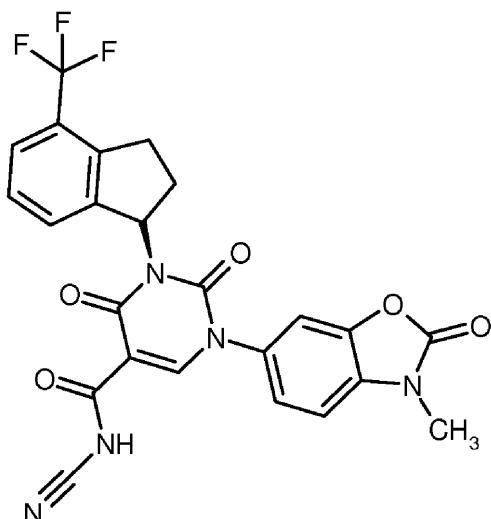
【0587】

実施例 63

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 - [(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 - カルボキサミド (R エナンチオマー)

40

【化151】



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 - 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 9.5 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)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CD₂C₁₂) : [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)。

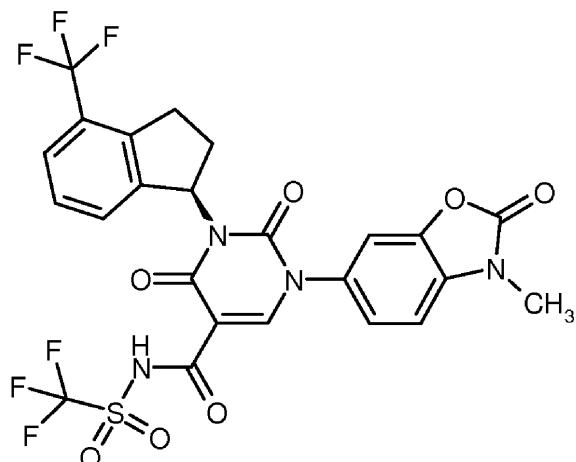
30

【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 - 1 H - 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152】



【0591】

室温で、10.3 mLのジクロロメタンの中の実施例22Aからの160mg(0.33mmol)の化合物と102mg(0.49mmol)の1,3-ジシクロヘキシリカルボジイミドと44mg(0.36mmol)の4-ジメチルアミノピリジンの混合物に、59mg(0.39mmol)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攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、1M水性塩酸で2回洗浄し、飽和塩化ナトリウム水溶液で1回洗浄した。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、52mg(理論値の24%)の標題化合物が得られた。

20

【0592】

LC-MS(方法1) : R_t = 1.15分; m/z = 619(M+H)⁺。

【0593】

¹H-NMR(400MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.38 - 2.52(m, 1H), 2.65(dt, 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)。

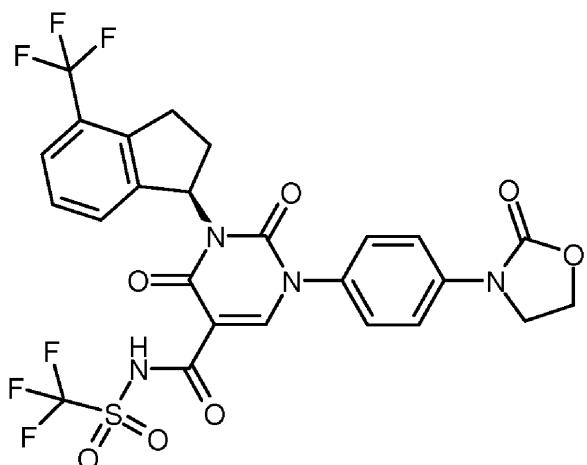
30

【0594】

実施例65

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153】



10

【0595】

実施例64と同様にして、実施例44Aからの160mg(0.32mmol)の化合物及び57mg(0.38mmol)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、42mg(理論値の20%)が得られた。

【0596】

L C - M S (方法1) : R_t = 1.06分; E S (n e g) : m/z = 631 (M - H) 20
。

【0597】

¹H - N M R (400MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.37 - 2.53(m, 1H), 2.65(dt d, 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 ₂	1-[N-(3-アミノペニシルイル)ヒスチジルフロピルフェニルアラニルヒスチジルロイシル-N ⁶ -(2,4-ジニトロフェニル)リシン
AMC	7-アミド-4-メチルクマリン
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-クロルアミドプロピル）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)ビペラジン-N'-2-エタンスルホン酸
IC	阻害濃度
MeOSuc	メトキシスクシニル
NADP	ニコチンアミドアデニジヌクロオキソフォート
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

30

40

【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（HEK293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)-NH₂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1μL、酵素溶液（希釈；ヒト 1:80000、又は、ハムスター 1:4000）24μL及びアッセイ緩衝液（Tris 50mM（pH 7.5）、塩化ナトリウム150mM、BSA 0.10%、Chaps 0.10%、グルタチオン 1mM、EDTA 1mM）の中の基質溶液（最終濃度10μM）25μLを、白色の384穴マイクロタイヤープレート（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、340nmで励起した後の465nm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。

【0600】

1種類の被験化合物について、30μMから1nMまでの10種類の異なる濃度で、同じマイクロタイヤープレート上で、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IC₅₀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、10μM未満のIC₅₀でキマーゼ活性を阻害した。

【0601】

本発明の化合物を代表するIC₅₀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 ₅₀ [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 ₅₀ [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_{50} [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_{50} [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_{50} [nM]
54	63.5
55	238
57	19
59	914

実施例 No. :	ハムスター キマーゼ IC_{50} [nM]
60	1590
61	17
62	5.6
63	2.6

【0602】

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(120～150g)を二酸化炭素を用いて安樂死させた。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(mmol/L): 塩化ナトリウム 112、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 25、グルコース 11.5)の中に入れた。その大動脈を切断して長さ2mmの環とし、5mL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(DMT, Denmark)に接続した。緩衝液を昇温させて37とし、95%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た。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、Mulvany及びHalpern(Circulation Research 1977; 41: 19-26)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。

【0603】

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(50mmol/L KCl)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I-18を用いて、大動脈環の収縮を誘発した。アンギオテンシンI-18は、ACEとは独立に、アンギオテンシンIIに変換される。次いで、大動脈環を被験物質と一緒に20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I-18によって誘発される収縮の低減として示される。

【0604】

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130～160gの雄シリアンハムスターを用いた。20mg/kg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、Sirius Red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。

【0605】

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。

【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】

10

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。

20

【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】

30

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】

40

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。

【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
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed				
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search 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.O. 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
<hr/>				
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
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2014/073800

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES				
INV.	C07D403/04	C07D413/04	C07D417/04	C07D239/54
	C07D417/12	C07D413/12	C07D403/10	C07D413/10
	A61P9/00			A61K31/513

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
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	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelde datum 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
E frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelde datum veröffentlicht worden ist	*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen 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)	*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht alle 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
O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelde datum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abende datum des internationalen Recherchenberichts
15. Dezember 2014	22/12/2014
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 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 CN 1188472 A CN 1304931 A DE 69634122 D1 EP 0826671 A1 KR 100400639 B1 US 5948785 A WO 9633974 A1	31-10-1996 22-07-1998 25-07-2001 03-02-2005 04-03-1998 31-12-2003 07-09-1999 31-10-1996
EP 0936216	A1 18-08-1999	AU 723234 B2 AU 4135697 A BR 9712000 A CA 2263198 A1 CN 1229405 A EP 0936216 A1 IL 128514 A JP 4199309 B2 MX PA99002203 A RU 2181360 C2 TW 498068 B US 6271238 B1 WO 9809949 A1	24-08-2000 26-03-1998 24-08-1999 12-03-1998 22-09-1999 18-08-1999 06-07-2003 17-12-2008 15-09-2003 20-04-2002 11-08-2002 07-08-2001 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)
C 0 7 D 413/10	(2006.01)	C 0 7 D 413/10
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14
A 6 1 K 31/513	(2006.01)	A 6 1 K 31/513
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 17/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	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,R0,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,D0,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 川喜 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 フュルシコトナー, シヤンタル
 ドイツ国、4 5 4 7 8 · ミュールハイム / ルール、アルノルトシュトラーセ · 3 3
- (72) 発明者 アツカーシュタツフ, イエンス
 ドイツ国、4 0 2 2 5 · デュッセルドルフ、クリストフシュトラーセ · 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 ・ ヴツパートール、ヴォータンシュトラーセ・ 1 3

(72)発明者 メイアー, ハインリッヒ
　　ドイツ国、4 2 1 1 5 ・ ヴツパートール、ヴィクトリアシュトラーセ・ 6 6

(72)発明者 ティネル, ハンナ
　　ドイツ国、4 2 1 1 3 ・ ヴツパートール、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・シュトラーセ・ 3 7 0

(72)発明者 ズーボフ, ドミニトリー
　　ドイツ国、4 2 8 5 7 ・ レムシヤイト、キツップドルフ・ 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・ヴエーク・ 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