

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6141402号
(P6141402)

(45) 発行日 平成29年6月7日(2017.6.7)

(24) 登録日 平成29年5月12日(2017.5.12)

(51) Int.Cl.	F 1
C07D 417/04 (2006.01)	C07D 417/04 C S P
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 413/14
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14
C07D 403/14 (2006.01)	C07D 403/14

請求項の数 24 (全 95 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-502296 (P2015-502296)
(86) (22) 出願日	平成25年3月26日(2013.3.26)
(65) 公表番号	特表2015-511614 (P2015-511614A)
(43) 公表日	平成27年4月20日(2015.4.20)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2013/056371
(87) 國際公開番号	W02013/144129
(87) 國際公開日	平成25年10月3日(2013.10.3)
審査請求日	平成28年3月25日(2016.3.25)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2012/073388
(32) 優先日	平成24年3月31日(2012.3.31)
(33) 優先権主張国	中国(CN)
(31) 優先権主張番号	PCT/CN2013/071575
(32) 優先日	平成25年2月8日(2013.2.8)
(33) 優先権主張国	中国(CN)

(73) 特許権者	591003013 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー F. HOFFMANN-LA ROCHE E AKTIENGESELLSCHAFT スイス・シーエイチ-4070バーゼル・ グレンツアーヘルストラッセ124
(74) 代理人	100140109 弁理士 小野 新次郎
(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(74) 代理人	100101373 弁理士 竹内 茂雄
(74) 代理人	100118902 弁理士 山本 修

最終頁に続く

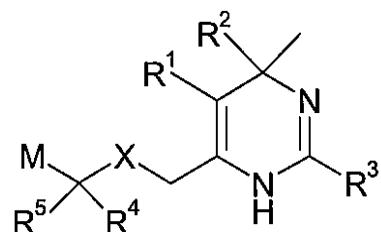
(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルス感染の治療および予防のための新規4-メチルジヒドロピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化1】



10

式中、

R¹は、C₁₋₂アルコキシカルボニルまたはシアノであり；R²は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；R³は、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリルまたはピリジニルであり；これは非置換であるあるいはハロゲンまたはC₁₋₆アルキルによって置換されており；Xは、酸素または-NR⁷であり；R⁴およびR⁵は、独立に、水素、C₁₋₆アルキルおよびトリフルオロC₁₋₆アルキルより選択されるか；あるいは

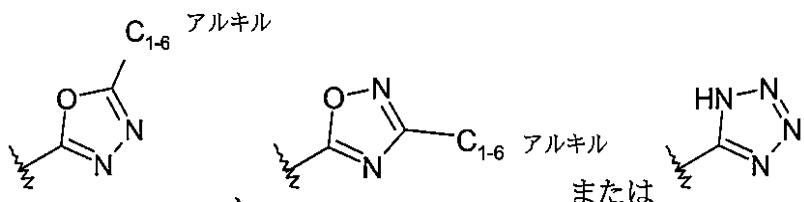
20

R⁴ および R⁵ は、付着した炭素原子と一緒に、3～7員シクロアルキルを形成するか；あるいは

X が -NR⁷ である場合、R⁴ および R⁵ の一方は、水素または C₁～₆ アルキルであり、そしてもう一方は、付着している炭素原子および -NR⁷ と一緒に、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニル環を形成し、該環は非置換であるかまたはフルオロによって置換されており；

M は、C₁～₆ アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジ C₁～₆ アルキルアミノ C₂～₆ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～₆ アルキルアミノカルボニル、ジ C₁～₆ アルキルアミノカルボニル、C₁～₆ アルキルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシ-C_yH_{2y-1}、

【化 2】



であり；

R⁷ は、C₁～₆ アルキルまたはトリフルオロ C₁～₆ アルキルであり；

y は、1～6 である

の化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体。

【請求項 2】

R¹ が、C₁～₂ アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

R² が、ハロゲンによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R³ が、非置換であるかまたはC₁～₆ アルキルもしくはハロゲンによって1回置換された2-チアゾリルであるか；あるいはハロゲンによって1回置換された2-チエニルまたは2-ピリジニルであるか；あるいはC₁～₆ アルキルによって1回置換された2-イミダゾリルであるか；あるいは非置換であるかまたはC₁～₆ アルキルによって1回置換された3-イソキサゾリルであり；

X が酸素または -NR⁷ であり；

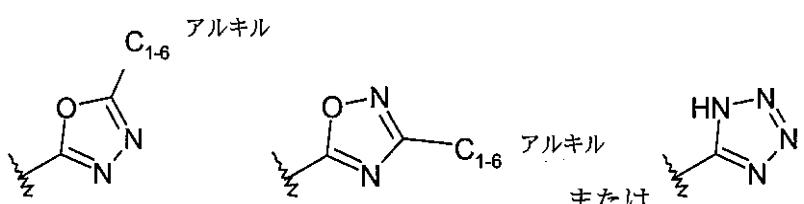
R⁴ および R⁵ が、独立に、水素、C₁～₆ アルキルおよびトリフルオロ C₁～₆ アルキルより選択されるか；あるいは

R⁴ および R⁵ が、付着した炭素原子と一緒に、3～7員シクロアルキルを形成するか；あるいは

X が -NR⁷ である場合、R⁴ および R⁵ の一方が、水素または C₁～₆ アルキルであり、そしてもう一方が、付着している炭素原子および -NR⁷ と一緒に、モルホリニル；またはフルオロによって置換されたピロリジニルもしくはピペリジニルを形成し；

M が、C₁～₆ アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジ C₁～₆ アルキルアミノ-C₂～₆ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁～₆ アルキルアミノカルボニル、ジ C₁～₆ アルキルアミノカルボニル、C₁～₆ アルキルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシ-C_yH_{2y-1}、

【化 3】



であり；

10

20

30

40

50

R^7 が、 C_{1-6} アルキルまたはトリフルオロ C_{1-6} アルキルであり；
 y が、1-6 である

請求項 1 記載の化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体。

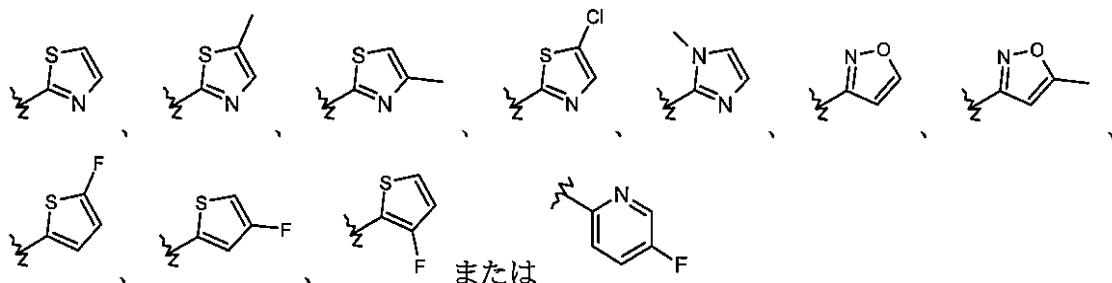
【請求項 3】

R^1 が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはシアノであり；

R^2 が、フルオロによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R^3 が

【化 4】



10

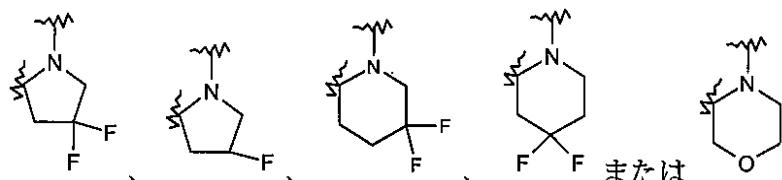
であり；

X が、酸素または $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択されるか；あるいは

R^4 および R^5 が、付着した炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成するか；あるいは X が $-NR^7$ である場合、 R^4 および R^5 の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着している炭素原子および $-NR^7$ と一緒に、

【化 5】



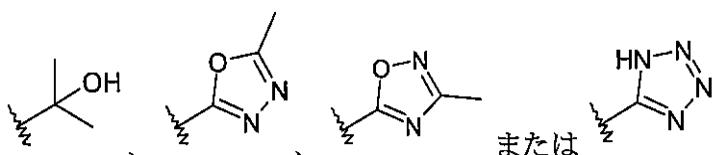
20

30

を形成し；

M が、メトキシカルボニル、カルボキシ、ジメチルアミノエトキシカルボニル、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシプロピル、

【化 6】



40

であり；

R^7 がメチルまたはトリフルオロエチルである

請求項 1 または 2 記載の化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体。

【請求項 4】

R^1 が C_{1-2} アルコキシカルボニルであり；

R^2 が、ハロゲンによって1回置換されたフェニルであり；

R^3 が2-チアゾリルであり；

50

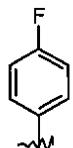
X が酸素であり；
R⁴ および R⁵ が、独立に、水素、C₁ - C₆ アルキルおよびトリフルオロ C₁ - C₆ アルキルより選択され；
M が、C₁ - C₆ アルコキシカルボニルまたはカルボキシである
請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ がメトキシカルボニルであり；

R² が

【化 7】

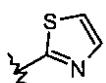


10

であり；

R³ が

【化 8】



20

であり；

X が酸素であり；

R⁴ および R⁵ が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択され；

M が、メトキシカルボニルまたはカルボキシである

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が、C₁ - C₂ アルコキシカルボニルであり；

R² が、ハロゲンによって 1 回置換されたフェニルであり；

R³ が 2 - チアゾリルであり；

X が、- N - C₁ - C₆ アルキルまたは - N - トリフルオロ C₁ - C₆ アルキルであり；

30

R⁴ が水素であり；

R⁵ が水素であるか；

または R⁴ および R⁵ が、付着した炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員シクロアルキルを形成し；

M がカルボキシである

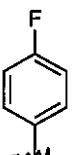
請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ がメトキシカルボニルであり；

R² が

【化 9】

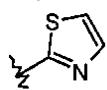


40

であり；

R³ が

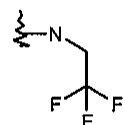
【化10】



であり；

Xが、-NCH₃または

【化11】



10

であり；

R⁴が水素であり；

R⁵が水素であるか；

またはR⁴およびR⁵が、付着した炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；

Mがカルボキシである

請求項1、2、3または6のいずれか一項記載の化合物。

【請求項8】

R¹が、C₁-₂アルコキカルボニルまたはシアノであり；

R²が、ハロゲンによって1回または2回置換されたフェニルであり；

20

R³が、2-チアゾリル；またはハロゲンによって1回置換された2-ピリジニル；またはC₁-₆アルキルによって1回置換された2-イミダゾリルであり；

Xが-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵の一方が水素であり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒にモルホリニルを形成し；

Mが、C₁-₆アルコキカルボニル、カルボキシまたはヒドロキシ-C_yH_{2y-1}であり；

yが1-6である

請求項1または2記載の化合物。

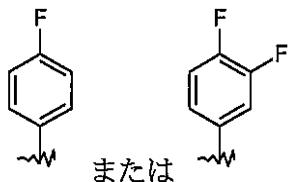
【請求項9】

30

R¹が、メトキカルボニル、エトキカルボニルまたはシアノであり；

R²が

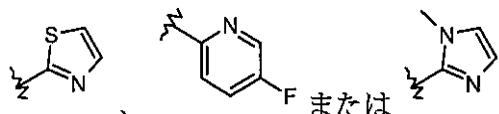
【化12】



であり；

R³が

【化13】



40

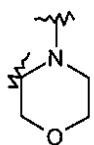
であり；

Xが-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵の一方が水素であり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒に

50

【化14】



を形成し；

Mが、メトキシカルボニル、カルボキシまたはヒドロキシメチル - である
請求項1、2、3または8のいずれか一項記載の化合物。

【請求項10】

R¹が、C₁₋₂アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

10

R²が、ハロゲンによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R³が、非置換であるかまたはC₁₋₆アルキルもしくはハロゲンによって1回置換された2-チアゾリルであるか；あるいはハロゲンによって1回置換された2-チエニルまたは2-ピリジニルであるか；あるいはC₁₋₆アルキルによって1回置換された2-イミダゾリルであるか；あるいは非置換であるかまたはC₁₋₆アルキルによって1回置換された3-イソキサゾリルであり；

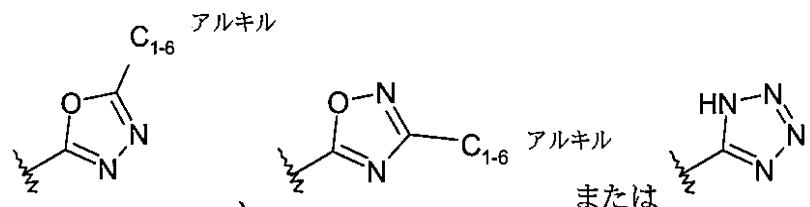
Xが-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵の一方が、水素またはC₁₋₆アルキルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒に、フルオロによって置換されたピロリジニルまたはピペリジニルを形成し；

20

Mが、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシ-C_yH_{2y-1}、

【化15】



30

であり；

yが1-6である

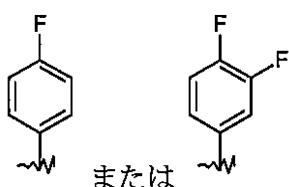
請求項1または2記載の化合物。

【請求項11】

R¹が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはシアノであり；

R²が

【化16】

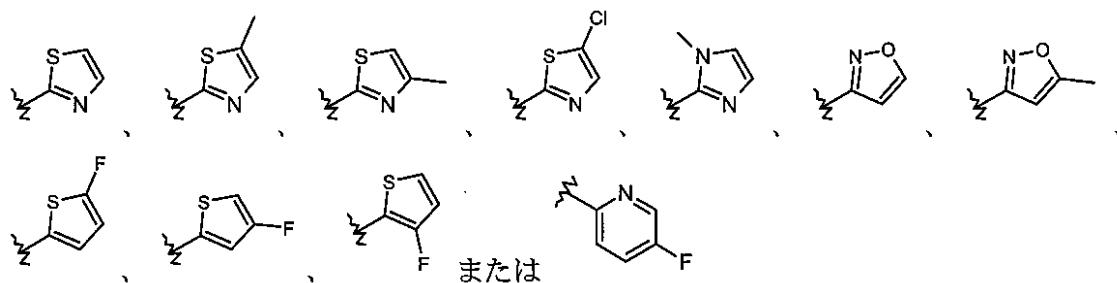


40

であり；

R³が、

【化17】

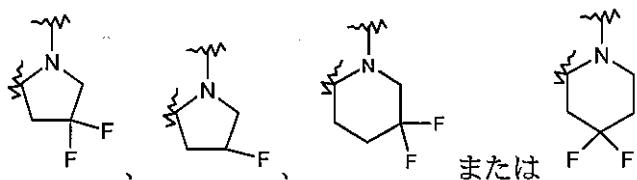


であり；

10

X が - N R⁷ であり；R⁴ および R⁵ の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および - N R⁷ と一緒に、

【化18】

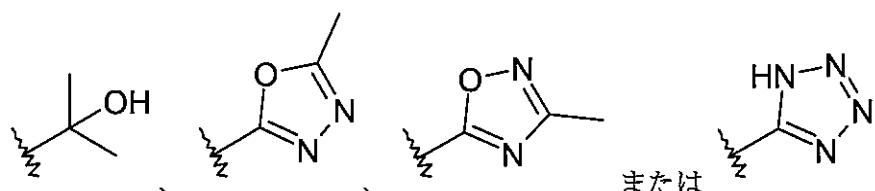


20

を形成し；

M が、メトキシカルボニル、カルボキシ、ジメチルアミノエトキシカルボニル、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシプロピル、

【化19】



30

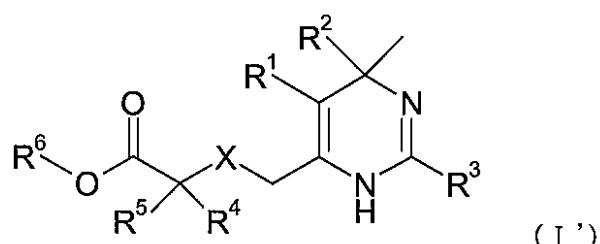
である

請求項 1、2、3 または 10 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項12】

式 (I')

【化20】



40

式中、

R¹ は、C₁ - C₂ アルコキシカルボニルまたはシアノであり；R² は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；R³ は、非置換であるかまたはC₁ - C₆ アルキルによって置換された2-チアゾリル、あるいはハロゲンによって置換された2-ピリジニルであり；X は、酸素または - N R⁷ であり；

50

R⁴ および R⁵ は、独立に、水素、C₁ ~ C₆ アルキルおよびトリフルオロ C₁ ~ C₆ アルキルより選択されるか；あるいは

R⁴ および R⁵ は、付着した炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員シクロアルキルを形成するか；あるいは

X が -NR⁷ である場合、R⁴ および R⁵ の一方は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、そしてもう一方は、付着した炭素原子および -NR⁷ と一緒に、モルホリニル；またはフルオロによって置換されたピロリジニルを形成し；

R⁶ は、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

R⁷ は C₁ ~ C₆ アルキルである

の請求項 1 記載の化合物；

10

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体。

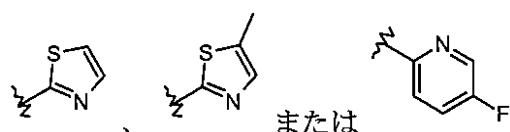
【請求項 13】

R¹ が、メトキシカルボニルまたはシアノであり；

R² が、フルオロによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R³ が、

【化 2 1】



20

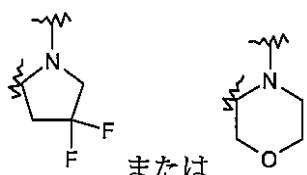
であり；

X が、酸素または -NR⁷ であり；

R⁴ および R⁵ が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択されるか；あるいは

R⁴ および R⁵ が、付着した炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成するか；あるいは X が -NR⁷ である場合、R⁴ および R⁵ の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および -NR⁷ と一緒に

【化 2 2】



30

を形成し；

R⁶ が、水素またはメチルであり；

R⁷ がメチルである

請求項 1 2 記載の化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体。

【請求項 14】

R¹ が、C₁ ~ C₂ アルコキカルボニルまたはシアノであり；

40

R² が、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R³ が、ハロゲンによって置換された、2-チアゾリルまたは2-ピリジニルであり；

X が -NR⁷ であり；

R⁴ および R⁵ の一方が、水素または C₁ ~ C₆ アルキルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および -NR⁷ と一緒にモルホリニルを形成し；

R⁶ が、水素または C₁ ~ C₆ アルキルである

請求項 1 2 記載の化合物。

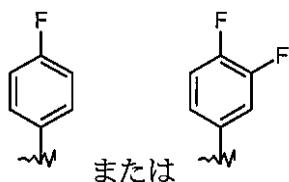
【請求項 15】

R¹ が、メトキシカルボニルまたはシアノであり；

R² が、

50

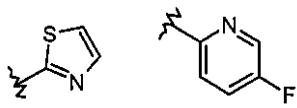
【化23】



であり；

R^3 が、

【化24】



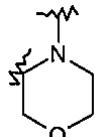
10

であり；

X が $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に、

【化25】



20

を形成し；

R^6 が、水素またはメチルである

請求項12、13または14のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

R^1 が、 C_{1-2} アルコキカルボニルまたはシアノであり；

R^2 が、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R^3 が、非置換であるかまたは C_{1-6} アルキルによって置換された2-チアゾリル、あるいはハロゲンによって置換された2-ピリジニルであり；

X が $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 の一方が、水素または C_{1-6} アルキルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に、フルオロによって置換されたピロリジニルを形成し；

R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルである

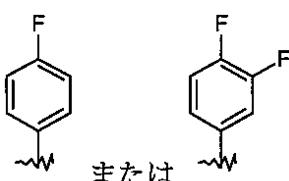
請求項12記載の化合物。

【請求項17】

R^1 が、メトキカルボニルまたはシアノであり；

R^2 が、

【化26】

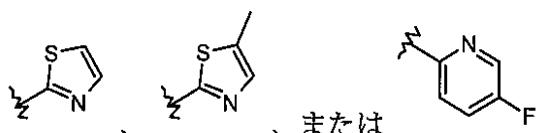


であり；

R^3 が、

40

【化27】



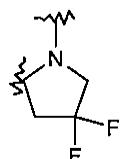
であり；

X が - N R⁷ であり；

R⁴ および R⁵ の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および - N R⁷ と一緒に

【化28】

10



を形成し

R⁶ が、水素またはメチルである

請求項 12、13 および 16 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 18】

4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - (1 - メトキシカルボニル - 1 - メチル - エトキシメチル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 6 - (1 - カルボキシ - 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 6 - { [(1 - カルボキシ - シクロプロピル) - メチル - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸 ; 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステル ; 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸 ; (S) - 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸 ; (S) - 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸 ; 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸 ; 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸 ; 6 - (2 - (S) - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 6 - (2 - (R) - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチ

40

50

ル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル
 エステル ; (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン -
 1 - イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾー
 ル - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 4 - [
 (S) - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル
 - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モル
 ホリン - 3 - カルボン酸メチルエステル ; 4 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル)
 - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ
 - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸 ; 6 - (4 , 4 - ジフル
 オロ - 2 - メトキシカルボニル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ -
 フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ
 - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 6 - (2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフル
 オロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 -
 フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カ
 ルボン酸メチルエステル ; 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリ
 ジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (5 - メ
 チル - チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル
 エステル ; 6 - (2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 -
 イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イ
 ル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 1 - [(20
 S) - 5 - シアノ - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2
 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロ
 リジン - 2 - カルボン酸 ; (S) - 4 - [5 - シアノ - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェ
 ニル) - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 -
 イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸 ; (S) - 1 - [(S) - 5 - シアノ - 6 -
 (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 -
 ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カル
 ボン酸 ; (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1
 - イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール
 - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル ; (S) -
 6 - (2 - カルボキシ - 5 , 5 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 30
 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ -
 ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - (2 - カルボキシ - 4 , 4 -
 ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチ
 ル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル
 エステル ; (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン -
 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル -
 1 H - イミダゾル - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチル
 エステル ; (R) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン -
 1 - イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾー
 ル - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル ; (S) -
 4 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - エトキシカルボニル - 6 - メチル
 - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モル
 ホリン - 3 - カルボン酸 ; (S) - 4 - [(S) - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5
 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾル - 2 - イル)
 - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸 ; (40
 R) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチ
 ル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - メチル - チアゾール -
 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) -
 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 50

リミジン-5-カルボン酸メチルエステル；(S)-6-(*(S)*-2-ジメチルカルバ 50

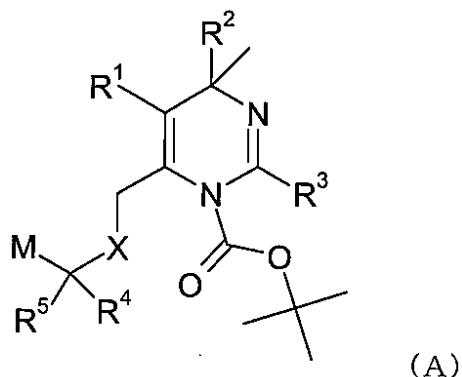
モイル - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 6 - ((S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチルカルバモイル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - ((S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メタンスルホニルアミノカルボニル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - [(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (チアゾール - 2 - イルカルバモイル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 6 - ((R) - 3 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - イルメチル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - [(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (1 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エチル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - [(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - [4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - ヒドロキシ - プロピル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - [(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; (S) - 6 - [(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; および (S) - 6 - [(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - メチル - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 5 - イル) - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フエニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル
より選択される、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項記載の化合物を調製するためのプロセスであって、

(a) 式 (A)

【化 29】



式中、R¹ ~ R⁵、M および X は、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項におけるように定義される

の化合物を、酸の存在下で反応させる工程を含む、前記プロセス。

10

20

30

40

50

【請求項 20】

療法的に活性である物質として使用するための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 21】

請求項1～18のいずれか一項記載の化合物および療法的に不活性であるキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項 22】

B型肝炎ウイルス感染の治療または予防のための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物を含んでなる医薬組成物。

【請求項 23】

10

B型肝炎ウイルス感染の治療または予防のための医薬の調製のための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 24】

B型肝炎ウイルス感染の治療または予防のための、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、ヒトにおける療法および／または予防に有用な有機化合物、そして特に、B型肝炎ウイルス（HBV）感染を治療するために有用なHBVカプシドをターゲティングすることによるHBV阻害剤に関する。

20

【発明の概要】**【0002】**

HBVは、ウイルスのヘパドナウイルス科の種である。HBVは、世界中で、深刻な公衆衛生上の問題であり、特にアジア太平洋地域で、4億人を超える人々が、この小分子エンベロープ型DNAウイルスに慢性感染している。大部分の個体は、急性症状後、感染を消散させるようであるが、15～40%のHBV患者は、最終的に、生存している間に、臨床的疾患を発展させ、最も顕著には肝炎、肝硬変、および肝細胞癌を発展させるであろう。毎年50万～100万の人々が、HBV感染によって引き起こされる肝臓疾患の末期で死亡する。

30

【0003】

HBVライフサイクルは、肝細胞表面上の同定されていない受容体と「デーン」粒子の結合で始まる。進入後、ウイルスゲノムは核に送達され、ここでウイルスの弛緩した環状DNAのDNA修復を通じて、共有結合閉環状DNA（cccDNA）が形成される。ほとんどの他のDNAウイルスの機構とは異なり、HBV cccDNAは、1.1ゲノム単位長のRNAコピー（プレゲノムRNA）の逆転写（retrotranscription）を通じて複製する。ウイルスプレゲノムRNAは、他の2つのウイルス構成要素、カプシドタンパク質およびポリメラーゼ、ならびにいくつかの宿主因子と相互作用して、カプシド粒子を形成し、ここでウイルスDNA複製が起こる。カプシド形成されたゲノムの大部分のコピーは、次いで、ウイルス粒子集合および分泌のため、エンベロープタンパク質と効率的に会合し；これらのゲノムのうち少数は、核へと逸れ、ここでcccDNAに変換される。

40

【0004】

現在、市場には、2つのタイプの抗HBV剤、ウイルスポリメラーゼをターゲティングするヌクレオシド（ヌクレオチド）類似体（ラミブジン、アデフォビル、テノフォビル、テルビブジンおよびエンテカビル）、および宿主免疫機能を調節するインターフェロンがある。ラミブジンおよびアデフォビルに対する耐性を与えるポリメラーゼの一次配列における突然変異が臨床的に同定されており、そしてこれは、ラミブジン療法開始後、3年以内に、治療された患者の70%が経験する、血清ウイルス力価のリバウンドの根底にある。テルビブジン、アデフォビルおよびエンテカビルに対する耐性は、よりまれにしか

50

起こらないが、記録されてきている。インターフェロンアルファは、B型肝炎に利用可能な他の主要な療法であるが、長期反応が劣っており、そして衰弱させる副作用があるために限定される。いくつかのウイルス遺伝子型は、インターフェロン療法に対してよい反応を示さない。ここで、HBV感染の臨床的な治癒の標準は、HBsAgの喪失および/または血清変換である。大部分（ほぼ90%または90%より多い）の治療された患者はこの目標を達成できない。この振り戻しは、主に、核中にウイルスcccDNAの安定なプールが存在するためであり、該DNAは、それ自体は複製しないため、ヌクレオシド（ヌクレオチド）類似体はアクセス不能である。

【0005】

したがって、改善された特性を伴う治療、およびHBV感染に対する療法の開発中の多様なアプローチに関する医学的必要性が、確かにある。

HBVカプシドタンパク質は、HBV複製において必須の役割を果たす。HBVは、240コピーのカプシド（またはコア）タンパク質を含む、正十二面体のコアを有する。カプシドタンパク質の主な生物学的機能は、構造タンパク質として働き、プレゲノムRNAをカプシドで包み、そして細胞質中に未成熟カプシド粒子を形成することである。この段階は、ウイルスDNA複製の必要要件である。HBVカプシドは、細胞質中に存在するコア二量体の多くのコピーから、自発的に自己集合する。三量体核の形成およびそれに続く伸長反応は、完了するまで、1つの二量体サブユニットを同時に添加することによって起こることが示されてきている。この機能に加え、カプシドタンパク質は、C末端リン酸化部位の異なるリン酸化状態を通じて、ウイルスDNA合成を制御する。ほぼ全長の弛緩した環状DNAが、ウイルスプレゲノムRNAの逆転写を通じて形成された場合、未成熟カプシドは成熟カプシドになる。一方、カプシドタンパク質は、カプシドタンパク質のC末端領域のアルギニン・リッヂドメイン中に位置する、核局在化シグナルによって、ウイルス弛緩性環状ゲノムの核転写を促進する。核において、ウイルスcccDNAミニ染色体の構成要素として、カプシドタンパク質は、cccDNAミニ染色体の機能性において、構造的および制御的役割を果たしうる。カプシドタンパク質はまた、小胞体中のウイルス性巨大エンベロープタンパク質とも相互作用し、そして肝細胞からのインタクトなウイルス粒子の放出を誘発する。

【0006】

いくつかのカプシド関連抗HBV阻害剤が報告されてきている。例えば、AT-61およびAT-130と称される化合物を含む、フェニルプロペンアミド誘導体（Feld J.ら Antiviral Research 2007, 168-177）、およびValeant R&Dのチアゾリン-4-オンのクラス（WO2006/033995）が、p g RNAパッケージングを阻害することが示されてきている。近年の研究は、フェニルプロペンアミドが、実際に、HBVカプシド集合の加速因子であり、そしてこれらの作用が空のカプシドの形成を生じることを示唆した。これらの非常に興味深い結果が、ウイルス集合成功における動力学経路の重要性を例示する。

【0007】

Bay 41-4109、Bay 38-7690およびBay 39-5493と称される化合物を含むヘテロアリールジヒドロピリミジンまたはHAPが、組織培養に基づくスクリーニングにおいて発見された（Deres K.ら Science 2003, 893）。これらのHAP類似体は、合成アロステリック活性化因子として作用し、そしてコアタンパク質の分解を導く、異常なカプシド形成を誘導することが可能である。HAP類似体はまた、おそらく、HAPと、個々のサブユニット間結合の一過性破壊であるカプシド「呼吸（breathing）」中に逃れた二量体との相互作用によって、あらかじめ集合したカプシド由来のコアタンパク質を、非カプシドポリマーに再編成した。Bay 41-4109を、HBV感染トランスジェニックマウスまたはヒト化マウスマodelに投与し、そしてこれは、HBV DNA減少を伴い、in vivo有効性を持つことが立証された（Deres K.ら Science 2003, 893；Brzezillon N.ら PLoS ONE 2011, e25096.）。分子「く

10

20

30

40

50

さび」として働く小分子であるビス - A N S は、カプシド - タンパク質の正常な配置およびカプシド形成に干渉することもまた示された (Zlotnick A. et al. J. Virol. 2002, 4848 - 4854)。

【0008】

本発明の目的は、式 I の新規化合物、その製造法、本発明にしたがった化合物に基づく薬剤およびその產生、ならびに H B V 感染の治療または予防のための式 I の化合物の使用である。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図 1】 Bay 41 - 4109 は、ヒト肝臓ミクロソームにおいて、X L V I に変換された。 10

【図 2】 静脈内および経口投与後、オス I C R マウスにおける Bay 41 - 4109 の平均 ± S D 血漿濃度 - 時間曲線 *。 * 肝臓における薬剤曝露は、肝臓ホモジネート中で Bay 41 - 4109 が不安定であるため、入手可能でない。

【図 3】 静脈内および経口投与後、オス I C R マウスにおける実施例 6 の平均 ± S D 血漿および組織濃度 - 時間曲線。

【図 4】 静脈内および経口投与後、オス I C R マウスにおける実施例 11 の平均 ± S D 血漿および組織濃度 - 時間曲線。

【図 5】 静脈内および経口投与後、オス I C R マウスにおける実施例 13 の平均 ± S D 血漿および組織濃度 - 時間曲線。 20

【図 6】 静脈内および経口投与後、オス I C R マウスにおける実施例 19 の平均 ± S D 血漿および組織濃度 - 時間曲線。

【図 7】 化合物 X X V I I の X 線構造。

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

本明細書において、用語「C₁ - 6 アルキル」は、単独で、または組み合わせて、1 ~ 6、特に1 ~ 4炭素原子を含有する飽和、直鎖または分枝鎖アルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、t e r t - ブチル等を意味する。特定の「C₁ - 6 アルキル」基は、メチル、エチル、イソプロピル、t e r t - ブチルである。 30

【0011】

用語「シクロアルキル」は、単独で、または組み合わせて、3 ~ 7炭素原子、特に3 ~ 6炭素原子を含有する飽和炭素環、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル等を指す。特定のシクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシリである。

【0012】

用語「C₁ - 6 アルコキシ」は、単独で、または組み合わせて、基、C₁ - 6 アルキル - O - 、ここで、「C₁ - 6 アルキル」は上に定義した通りである；例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、2 - ブトキシ、t - ブトキシ等を意味する。特にC₁ - 6 アルコキシ基は、メトキシおよびエトキシであり、より具体的にはメトキシである。 40

【0013】

用語「C₂ - 6 アルコキシ」は、単独で、または組み合わせて、基、C₂ - 6 アルキル - O - 、ここで、「C₂ - 6 アルキル」は、単独で、または組み合わせて、2 ~ 6、特に2 ~ 4炭素原子を含有する飽和直鎖または分枝鎖アルキル基；例えばエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n - ブトキシ、i - ブトキシ、2 - ブトキシ、t - ブトキシ等を意味する。

【0014】

用語「C₁ - 2 アルコキシ」は、単独で、または組み合わせて、メトキシまたはエトキ 50

シを指す。

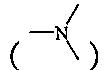
用語「 $C_y H_{2y}$ 」は、単独で、または組み合わせて、1～6、特に1～4炭素原子を含有する飽和直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。

【0015】

用語「アミノ」は、単独で、または組み合わせて、一級(-NH₂)、二級(-NH-)または三級アミノ

【0016】

【化1】



【0017】

を指す。

用語「カルボニル」は、単独で、または組み合わせて、基、-C(=O)-を指す。

用語「カルボキシ」は、単独で、または組み合わせて、基、-COOHを指す。

【0018】

用語「シアノ」は、単独で、または組み合わせて、基、-CNを指す。

用語「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。ハロゲンは特にフッ素または塩素であり、より具体的にはフッ素である。

【0019】

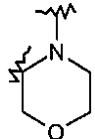
用語「ヒドロキシ」は、単独で、または組み合わせて、基、-OHを指す。

用語「スルホニル」は、単独で、または組み合わせて、基、-S(=O)₂-を指す。

用語「モルホリニル」は、単独で、または組み合わせて、基

【0020】

【化2】



【0021】

を指す。

用語「ピロリジニル」は、単独で、または組み合わせて、基

【0022】

【化3】



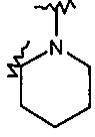
【0023】

を指す。

用語「ピベリジニル」は、単独で、または組み合わせて、基

【0024】

【化4】



【0025】

を指す。

用語「互変異性体」は、互変異性化と呼ばれる化学反応によって容易に相互変換する有機化合物の構造異性体を指す。この反応は、一般的に、水素原子またはプロトンのホルマ

10

20

30

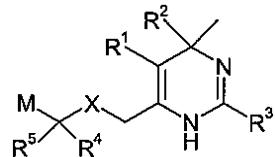
40

50

ール移動を生じ、これには、単結合および隣接二重結合のスイッチが付随する。例えば、一般式(I)

【0026】

【化5】



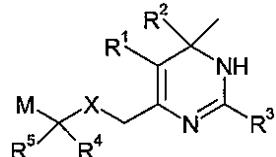
【0027】

10

の化合物およびその互変異性体

【0028】

【化6】



【0029】

20

である。

用語「薬学的に許容されうる塩」は、式Iの化合物の生物学的有効性および特性を保持し、そして適切な非毒性有機または無機酸、あるいは有機または無機塩基から形成される、慣用的な酸付加塩または塩基付加塩を指す。酸付加塩には、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸および硝酸などの無機酸に由来するもの、ならびにp-トルエンスルホン酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、フマル酸等などの有機酸に由来するものが含まれる。塩基付加塩には、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、および水酸化四級アンモニウム由来のもの、例えば水酸化テトラメチルアンモニウムが含まれる。薬学的化合物の塩への化学修飾は、化合物の改善された物理的および化学的安定性、吸湿性、流動性および可溶性を得るために、薬学的化学者に周知の技術である。これは例えば、Bastin R. J.ら, Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435; またはAnsel, H. ら, : Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第6版中(1995), pp. 196および1456-1457に記載される。具体的には、式Iの化合物のナトリウム塩である。

30

【0030】

1またはいくつかのキラル中心を含有する一般式Iの化合物は、ラセミ体、ジアステレオマー混合物、または光学活性单一異性体のいずれかとして存在してよい。ラセミ体は、既知の方法にしたがって、エナンチオマーに分離可能である。特に、結晶化によって分離可能なジアステレオマー塩は、例えばD-またはL-酒石酸、マンデリン酸、リンゴ酸、乳酸またはカンファースルホン酸などの光学活性酸との反応によって、ラセミ混合物から形成される。

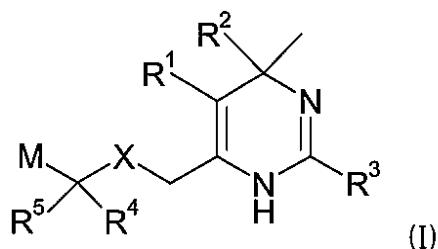
40

B型肝炎ウイルスの阻害剤

本発明は、(i)一般式I:

【0031】

【化7】



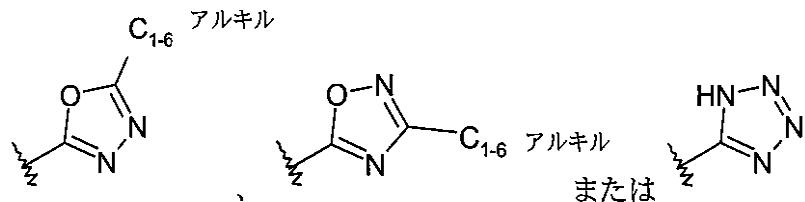
【0032】

式中、

R¹は、C_{1～2}アルコキシカルボニルまたはシアノであり；R²は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；R³は、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリルまたはピリジニルであり；これは非置換であるあるいはハロゲンまたはC_{1～6}アルキルによって置換されており；Xは、酸素または-NR⁷であり；R⁴およびR⁵は、独立に、水素、C_{1～6}アルキルおよびトリフルオロC_{1～6}アルキルより選択されるか；あるいはR⁴およびR⁵は、付着した炭素原子と一緒に、3～7員シクロアルキルを形成するか；あるいはXが-NR⁷である場合、R⁴およびR⁵の一方は、水素またはC_{1～6}アルキルであり、それでもう一方は、付着している炭素原子および-NR⁷と一緒に、ピロリジニル、モルホリニルまたはピペリジニル環を形成し、該環は非置換であるかまたはフルオロによつて置換されており；Mが、C_{1～6}アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジC_{1～6}アルキルアミノC_{2～6}アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C_{1～6}アルキルアミノカルボニル、ジC_{1～6}アルキルアミノカルボニル、C_{1～6}アルキルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシ-C_yH_{2y-1}、

【0033】

【化8】



【0034】

であり；

R⁷は、C_{1～6}アルキルまたはトリフルオロC_{1～6}アルキルであり；

yは、1～6である

を有する新規化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体を提供する。

【0035】

本発明の別の態様は、(i)式Iの化合物であつて、

R¹が、C_{1～2}アルコキシカルボニルまたはシアノであり；R²が、ハロゲンによって1回または2回置換されたフェニルであり；R³が、非置換であるかまたはC_{1～6}アルキルもしくはハロゲンによって1回置換された2-チアゾリルであるか；あるいはハロゲンによって1回置換された2-チエニルまたは2-ピリジニルであるか；あるいはC_{1～6}アルキルによって1回置換された2-イミダゾリルであるか；あるいは非置換であるかまたはC_{1～6}アルキルによって1回置換

10

20

30

40

50

された3-イソキサゾリルであり；

Xが酸素または-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵が、独立に、水素、C₁-₆アルキルおよびトリフルオロC₁-₆アルキルより選択されるか；あるいは

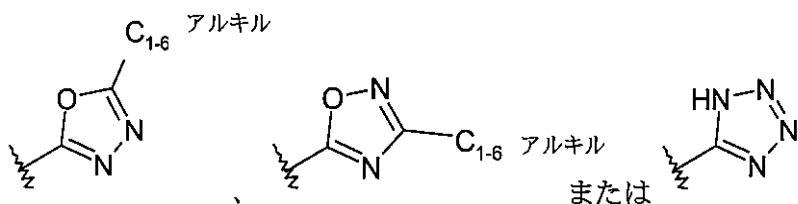
R⁴およびR⁵が、付着した炭素原子と一緒に、3~7員シクロアルキルを形成するか；あるいは

Xが-NR⁷である場合、R⁴およびR⁵の一方が、水素またはC₁-₆アルキルであり、そしてもう一方が、付着している炭素原子および-NR⁷と一緒に、モルホリニル；またはフルオロによって置換されたピロリジニルもしくはピペリジニルを形成し；

Mが、C₁-₆アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジC₁-₆アルキルアミノ-C₂-₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁-₆アルキルアミノカルボニル、ジC₁-₆アルキルアミノカルボニル、C₁-₆アルキルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシ-C_yH_{2y}-、

【0036】

【化9】



10

20

【0037】

であり；

R⁷が、C₁-₆アルキルまたはトリフルオロC₁-₆アルキルであり；

yが、1-6である

前記化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体である。

【0038】

本発明のさらなる態様は、(iii)式Iの化合物であって、

R¹が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはシアノであり；

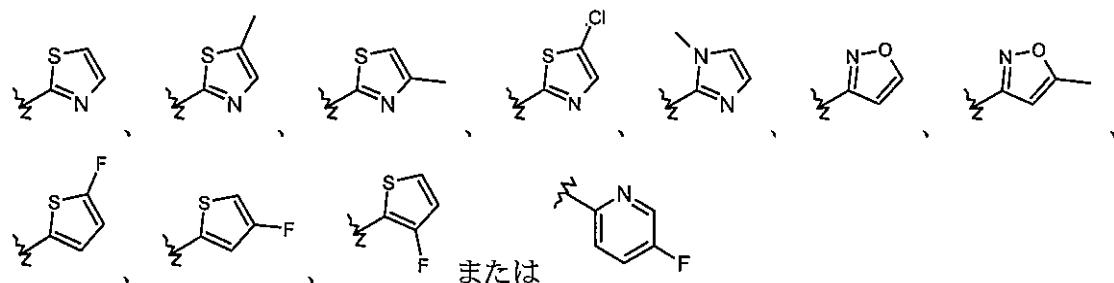
30

R²が、フルオロによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R³が

【0039】

【化10】



40

【0040】

であり；

Xが、酸素または-NR⁷であり；

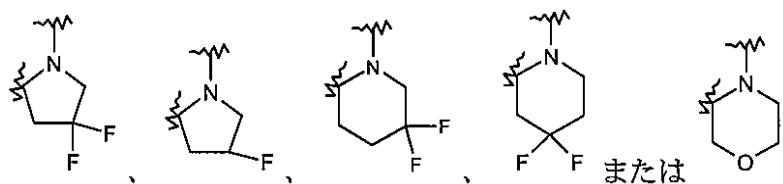
R⁴およびR⁵が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択されるか；あるいは

R⁴およびR⁵が、付着した炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成するか；あるいはXが-NR⁷である場合、R⁴およびR⁵の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着している炭素原子および-NR⁷と一緒に、

50

【0041】

【化11】



【0042】

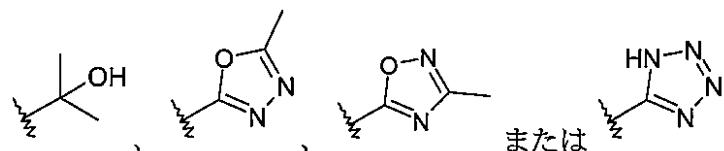
を形成し；

Mが、メトキシカルボニル、カルボキシ、ジメチルアミノエトキシカルボニル、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシプロピル、

10

【0043】

【化12】



または

20

【0044】

であり；

R⁷がメチルまたはトリフルオロエチルである

前記化合物；

あるいはその薬学的に許容されうる塩、または互変異性体である。

【0045】

本発明の別の態様は、(i v)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹がC₁₋₂アルコキシカルボニルであり；

R²が、ハロゲンによって1回置換されたフェニルであり；

30

R³が2-チアゾリルであり；

Xが酸素であり；

R⁴およびR⁵が、独立に、水素、C₁₋₆アルキルおよびトリフルオロC₁₋₆アルキルより選択され；

Mが、C₁₋₆アルコキシカルボニルまたはカルボキシである

前記化合物である。

【0046】

本発明のさらなる態様は、(v)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

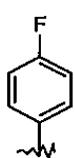
R¹がメトキシカルボニルであり；

40

R²が

【0047】

【化13】



【0048】

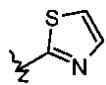
であり；

R³が

50

【0049】

【化14】



【0050】

であり；

Xが酸素であり；

R⁴およびR⁵が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択され；

Mが、メトキシカルボニルまたはカルボキシである

10

前記化合物である。

【0051】

本発明の別の態様は、(v i)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹が、C_{1～2}アルコキシカルボニルであり；R²が、ハロゲンによって1回置換されたフェニルであり；R³が2-チアゾリルであり；Xが、-N-C_{1～6}アルキルまたは-N-トリフルオロC_{1～6}アルキルであり；R⁴が水素であり；R⁵が水素であるか；またはR⁴およびR⁵が、付着した炭素原子と一緒に、3～7員シクロアルキルを形成し；

20

Mがカルボキシである

前記化合物である。

【0052】

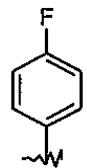
本発明のさらなる態様は、(v i i)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹がメトキシカルボニルであり；R²が

【0053】

30

【化15】



【0054】

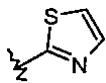
であり；

R³が

【0055】

40

【化16】



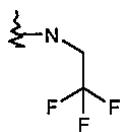
【0056】

であり；

Xが、-NCH₃または

【0057】

【化17】



【0058】

であり；

R^4 が水素であり；

R^5 が水素であるか；

または R^4 および R^5 が、付着した炭素原子と一緒に、シクロプロピルを形成し；

M がカルボキシである

前記化合物である。

【0059】

本発明の別の態様は、(viii)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R^1 が、 C_{1-2} アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

R^2 が、ハロゲンによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R^3 が、2-チアゾリル；またはハロゲンによって1回置換された2-ピリジニル；または C_{1-6} アルキルによって1回置換された2-イミダゾリルであり；

X が $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 の一方が水素であり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-N$ R^7 と一緒にモルホリニルを形成し；

M が、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシまたはヒドロキシ- C_yH_{2y-1} であり；

y が1-6である

前記化合物である。

【0060】

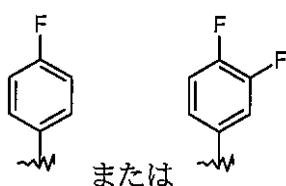
本発明のさらなる態様は、(ix)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R^1 が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはシアノであり；

R^2 が

【0061】

【化18】



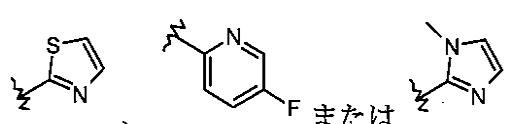
【0062】

であり；

R^3 が

【0063】

【化19】



【0064】

であり；

R^4 および R^5 の一方が水素であり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-N$

10

20

30

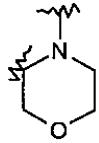
40

50

R⁷と一緒に

【0065】

【化20】



【0066】

を形成し；

Mが、メトキシカルボニル、カルボキシまたはヒドロキシメチル - である
前記化合物である。

【0067】

本発明の別の態様は、(x)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹が、C₁₋₂アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

R²が、ハロゲンによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R³が、非置換であるかまたはC₁₋₆アルキルもしくはハロゲンによって1回置換された2-チアゾリルであるか；あるいはハロゲンによって1回置換された2-チエニルまたは2-ピリジニルであるか；あるいはC₁₋₆アルキルによって1回置換された2-イミダゾリルであるか；あるいは非置換であるかまたはC₁₋₆アルキルによって1回置換された3-イソキサゾリルであり；

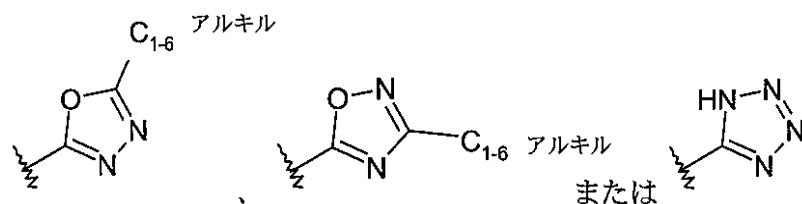
Xが-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵の一方が、水素またはC₁₋₆アルキルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒に、フルオロによって置換されたピロリジニルまたはピペリジニルを形成し；

Mが、C₁₋₆アルコキシカルボニル、カルボキシ、ジC₁₋₆アルキルアミノC₂₋₆アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、C₁₋₆アルキルアミノカルボニル、ジC₁₋₆アルキルアミノカルボニル、C₁₋₆アルキルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシ-C_yH_{2y}-、

【0068】

【化21】



【0069】

であり；

yが1-6である

前記化合物である。

【0070】

本発明のさらなる態様は、(xi)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはシアノであり；

R²が

【0071】

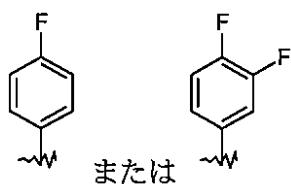
10

20

30

40

【化22】



または

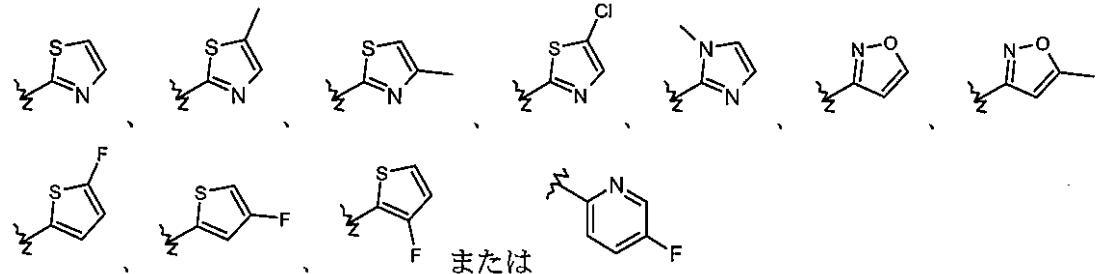
【0072】

であり；

 R^3 が、

【0073】

【化23】



【0074】

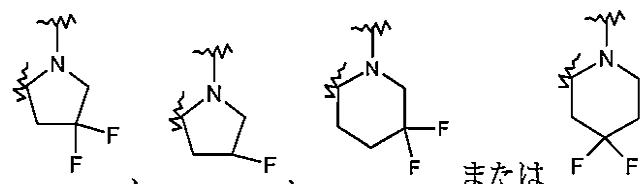
であり；

 X が - NR^7 であり；

R^4 および R^5 の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および - NR^7 と一緒に、

【0075】

【化24】



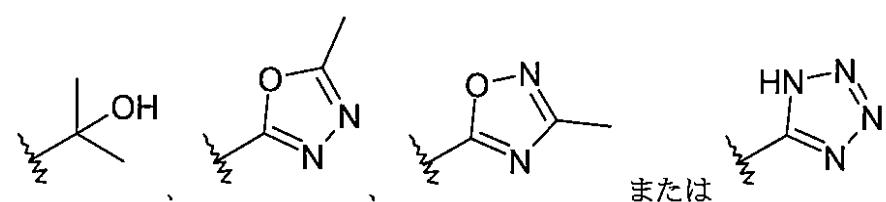
【0076】

を形成し；

M が、メトキシカルボニル、カルボキシ、ジメチルアミノエトキシカルボニル、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、メチルスルホニルアミノカルボニル、2-チアゾリルアミノカルボニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシプロピル、

【0077】

【化25】



【0078】

である

前記化合物である。

本発明の別の態様は、(xiii)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる

10

20

30

40

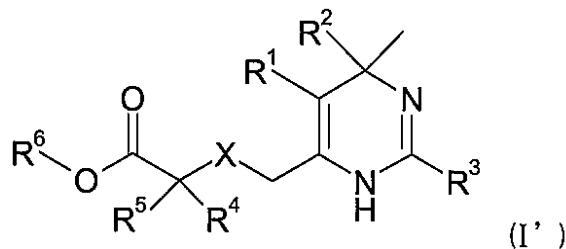
50

塩または互変異性体であって

式(I')

【0079】

【化26】



10

【0080】

式中、

R¹は、C₁~₂アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

R²は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R³は、非置換であるかまたはC₁~₆アルキルによって置換された2-チアゾリル、あるいはハロゲンによって置換された2-ピリジニルであり；

Xは、酸素または-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵は、独立に、水素、C₁~₆アルキルおよびトリフルオロC₁~₆アルキルより選択されるか；あるいは

R⁴およびR⁵は、付着した炭素原子と一緒に、3~7員シクロアルキルを形成するか；あるいは

Xが-NR⁷である場合、R⁴およびR⁵の一方は、水素またはC₁~₆アルキルであり、そしてもう一方は、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒に、モルホリニル；またはフルオロによって置換されたピロリジニルを形成し；

R⁶は、水素またはC₁~₆アルキルであり；

R⁷はC₁~₆アルキルである

前記化合物である。

【0081】

本発明のさらなる態様は、(xiii)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

30

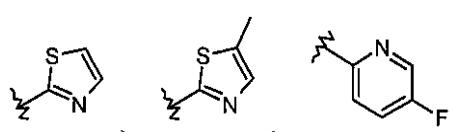
R¹が、メトキシカルボニルまたはシアノであり；

R²が、フルオロによって1回または2回置換されたフェニルであり；

R³が、

【0082】

【化27】



40

【0083】

であり；

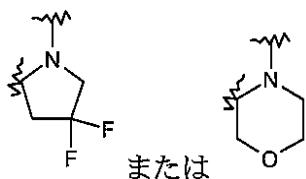
Xが、酸素または-NR⁷であり；

R⁴およびR⁵が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択されるか；あるいは

R⁴およびR⁵が、付着した炭素原子と一緒にシクロプロピルを形成するか；あるいはXが-NR⁷である場合、R⁴およびR⁵の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒に

【0084】

【化28】



【0085】

を形成し；

R⁶ が、水素またはメチルであり；

R⁷ がメチルである

前記化合物である。

【0086】

本発明のさらにさらなる態様は、(x i v)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹ が、C₁~₂アルコキシカルボニルであり；

R² が、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R³ が2-チアゾリルであり；

X が酸素であり；

R⁴ およびR⁵ が、独立に、水素、C₁~₆アルキルおよびトリフルオロC₁~₆アルキルより選択され；

R⁶ が、水素またはC₁~₆アルキルである

前記化合物である。

【0087】

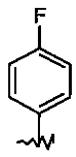
本発明のさらにさらなる態様は、(x v)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹ が、メトキシカルボニルであり；

R² が、

【0088】

【化29】



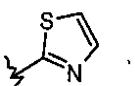
【0089】

であり；

R³ が、

【0090】

【化30】



【0091】

であり

X が酸素であり；

R⁴ およびR⁵ が、独立に、水素、メチルおよびトリフルオロメチルより選択され；

R⁶ が、水素またはメチルである

前記化合物である。

【0092】

本発明の別のさらなる態様は、(x v i)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

10

20

30

40

50

R¹ が、 C₁ - ₂ アルコキカルボニルであり；
 R² が、 ハロゲンによって置換されたフェニルであり；
 R³ が、 2 - チアゾリルであり；
 X が N C₁ - ₆ アルキルであり；
 R⁴ および R⁵ が、 付着した炭素原子と一緒に、 3 ~ 7 員シクロアルキルを形成し；
 R⁶ が、 水素である

前記化合物である。

【0093】

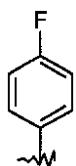
本発明のさらなる態様は、 (x v i i) 式 I' の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

10

R¹ が、 メトキカルボニルであり；
 R² が、

【0094】

【化31】



【0095】

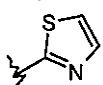
20

であり；

R³ が、

【0096】

【化32】



【0097】

であり；

X が - N C H₃ であり；

30

R⁴ および R⁵ が、 付着した炭素原子と一緒に、 シクロプロピルを形成し

R⁶ が、 水素である

前記化合物である。

【0098】

本発明のさらにさらなる態様は、 (x v i i i) 式 I' の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹ が、 C₁ - ₂ アルコキカルボニルまたはシアノであり；

R² が、 ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R³ が、 2 - チアゾリル； またはハロゲンによって置換された 2 - ピリジニルであり；

X が - N R⁷ であり；

40

R⁴ および R⁵ の一方が、 水素または C₁ - ₆ アルキルであり、 そしてもう一方が、 付着した炭素原子および - N R⁷ と一緒に、 モルホリニルを形成し；

R⁶ が、 水素または C₁ - ₆ アルキルである

前記化合物である。

【0099】

本発明のさらなる態様において、 (x i x) 式 I' の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

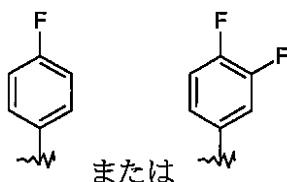
R¹ が、 メトキカルボニルまたはシアノであり；

R² が、

【0100】

50

【化33】



【0101】

であり；

 R^3 が、

【0102】

【化34】



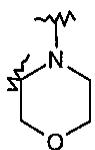
【0103】

であり

R^4 および R^5 の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に

【0104】

【化35】



【0105】

を形成し

 R^6 が、水素またはメチルである

前記化合物である。

【0106】

本発明のさらなる態様は、(××)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

 R^1 が、 $C_{1\sim2}$ アルコキカルボニルまたはシアノであり； R^2 が、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R^3 が、非置換であるかまたは $C_{1\sim6}$ アルキルによって置換された2-チアゾリル、あるいはハロゲンによって置換された2-ピリジニルであり；

 X が $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 の一方が、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に、フルオロによって置換されたピロリジニルを形成し；

 R^6 が、水素または $C_{1\sim6}$ アルキルである

前記化合物である。

【0107】

本発明の別のさらなる態様は、(××i)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

 R^1 が、メトキカルボニルまたはシアノであり； R^2 が、

【0108】

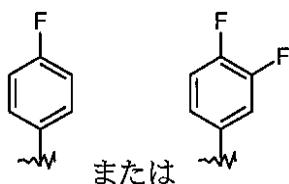
10

20

30

40

【化36】



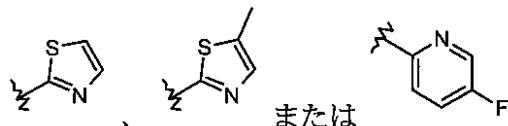
【0109】

であり；

 R^3 が、

【0110】

【化37】



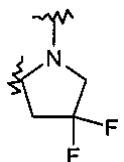
【0111】

であり；

 X が $-NR^7$ であり； R^4 および R^5 の一方が、水素またはメチルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に、

【0112】

【化38】



【0113】

を形成し；

 R^6 が、水素またはメチルである

前記化合物である。

【0114】

活性データ、NMRデータおよびMSデータを含めて、式Iの特定の化合物を、以下の表1および2に要約する。

表1：特定の化合物の構造、名称および活性データ

【0115】

10

20

30

【表1-1】

実施例番号	構造	名称	HepG2 EC50 (μM)	CC50 (μM)
1		4-(4-フルオロフェニル)-6-(1-メトキシカルボニル-1-メチル-エトキシメチル)-4-メチル-2-チアゾリル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエスチル	26.29	>100
2		6-(1-カルボキシ-2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾリル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエスチル	24.43	>100
3		6-[[(1-カルボキシ-2,2,2-トリフルオロエトキシメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾリル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエスチル]メチル]-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾリル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエスチル	21.31	>100
4		4-[6-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-2-メチル-2-オキソエチル]-3,6-ジヒドロ-2H-ピラジン-2-オキド	1.46	>100

【0116】

【表1-2】

10	5		4-[6-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアゾル-2-イル-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボン酸メチルエステル	0.7	>100
	6		4-[6-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアゾル-2-イル-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボン酸	1.2	>100
	7		(S)-4-[6-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアゾル-2-イル-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボン酸	0.77	>100
	8		(S)-4-[6-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアゾル-2-イル-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(R)-3-カルボン酸	3.01	>100
20					
30					
40					

【0117】

【表 1 - 3】

9		4-[6-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(R)-3-カルボン酸	4.18	>100	10
10		4-[6-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロピリジン-2-イル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボン酸	7.04	>100	20
11		6-(2-(S)-カルボキシ-4,4-ジフルオロエチルアミノ)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.46	95.5	30
12		6-(2-(R)-カルボキシ-4,4-ジフルオロエチルアミノ)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	6.59	82	40

【0118】

【表 1 - 4】

13		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4-ジ'フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアソ'ル-2-イル-1,4-ジ'ヒドロ-ピロリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.15	>100	10
14		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4-ジ'フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(3,4-ジ'フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアソ'ル-2-イル-1,4-ジ'ヒドロ-ピロリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.2	>100	20
15		4-[(S)-6-(3,4-ジ'フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアソ'ル-2-イル-3,6-ジ'ヒドロ-ピロリミジン-4-イルメチル]-モルボリン-3-カルボン酸メチルエステル	0.56	>100	30
16		4-[6-(3,4-ジ'フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアソ'ル-2-イル-3,6-ジ'ヒドロ-ピロリミジン-4-イルメチル]-モルボリン-3-カルボン酸	0.25	>100	40

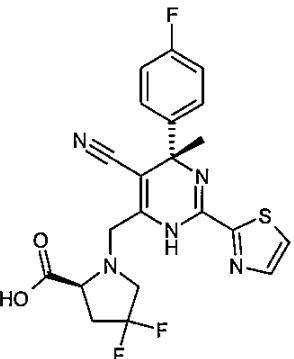
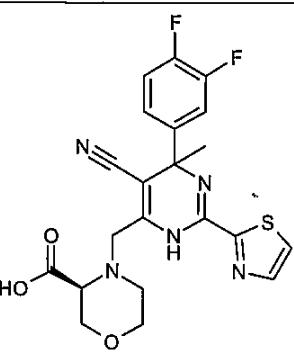
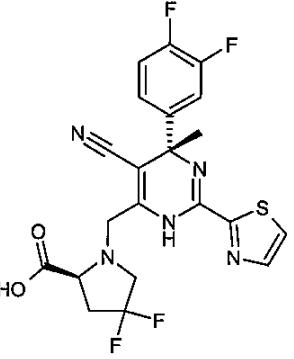
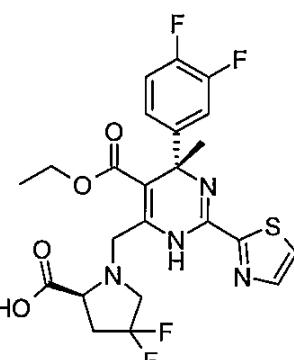
【0119】

【表 1 - 5】

17		6-(4,4-ジ'フルオロ-2-メトキシカルボニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-(5-フルオロヒドロピリジン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.59	90	10
18		6-(2-カルボキシ-4,4-ジ'フルオロヒドロピリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロヒドロピリジン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.57	25	20
19		6-(2-カルボキシ-4,4-ジ'フルオロヒドロピリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(5-メチルチアゾル-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	16.7	>100	30
20		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジ'フルオロ-2-メチルヒドロピリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.8	>100	40

【0120】

【表 1 - 6】

21		(S)-1-[(S)-5-シアノ-6-(4-フ ルオロフェニル)-6-メチル-2-チアゾル -2-イル-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-4, 4-ジフルオロ- ヒドロピリミジン-2-カルボン酸	21	>100	10
22		(S)-4-[5-シアノ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-6-メチル-2-チアゾル -2-イル-3, 6-ジヒドロピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-3-カルボ ン酸	20. 4	>100	20
23		(S)-1-[(S)-5-シアノ-6-(3, 4-ジフルオロフェニル)-6- メチル-2-チアゾル-2-イル-3, 6-ジ ヒドロピリミジン-4-イルメチ ル]-4, 4-ジフルオロヒドロピリ ミジン-2-カルボン酸	7	>100	30
24		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4, 4-ジフルオロヒドロピリミジン-1-イ ルメチル)-4-(3, 4-ジフルオロフェニ ル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル -1, 4-ジヒドロピリミジン-5-カ ルボン酸 エチル エステル	0. 8	100	40

【0 1 2 1】

【表1 - 7】

25		(S)-6-(2-カルボキシ-5,5-ジフロロオーピヘリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	1.09	100	10
26		(S)-6-(2-カルボキシ-4,4-ジフロロオーピヘリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	1.97	100	20
27		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロオーピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(1-メチル-1H-imidazol-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.72	55.8	30
28		(R)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロオーピロリジン-1-イルメチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸エチルエステル	7.48	100	40

【0122】

【表1-8】

29		(S)-4-[6-(3,4-ジ'フルオロフェニル)-5-エトキシカルボニル-2-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾリル-2-イル)-3,6-ジ'ヒドロ-2H-ピラジン-2-オニ]メルホリン-3-カルボン酸	3.98	100	10
30		(S)-4-[(S)-6-(4-フルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-2-(1-メチル-1H-イミダゾリル-2-イル)-3,6-ジ'ヒドロ-2H-ピラジン-2-オニ]メルホリン-3-カルボン酸	6.77	100	20
31		(R)-6-((S)-2-カルボメチオキシ-4,4-ジ'フルオロ-2-オキソ-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾリル-2-イル)-1,4-ジ'ヒドロ-2H-ピラジン-2-オニ)メチルエステル	1.67	100	30
32		(S)-6-((S)-2-カルボメチオキシ-4,4-ジ'フルオロ-2-オキソ-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(4-メチル-1H-イミダゾリル-2-イル)-1,4-ジ'ヒドロ-2H-ピラジン-2-オニ)メチルエステル	0.13	75	40

【0 1 2 3】

【表 1 - 9】

33		(S)-6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenoxy)butyl)-2-(5-chloropyrimidin-2-yl)-4-(4-(4-fluorophenoxy)butyl)-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyrazine-5-carboxylic acid methyl ester	2.07	80	10
34		(S)-6-((2S,4R)-2-(2-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenoxy)butyl)-2-(5-chloropyrimidin-2-yl)-4-(4-(4-fluorophenoxy)butyl)-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyrazine-5-carboxylic acid methyl ester	2.84	100	20
35		6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenoxy)butyl)-2-(5-(2-methylimidazol-1-yl)-2-oxazolyl)-4-(4-(4-fluorophenoxy)butyl)-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyrazine-5-carboxylic acid methyl ester	15	100	30
36		(R)-6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-4-(4-fluorophenoxy)butyl)-2-(5-chloropyrimidin-2-yl)-4-(4-(4-fluorophenoxy)butyl)-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyrazine-5-carboxylic acid methyl ester	7.49	100	40

【0124】

【表 1 - 10】

37		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4-ジフルオロ-ビロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(5-メチルチアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロビロリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.47	85	10
38		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4-ジフルオロ-ビロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-2-(5-フルオロチオフェン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロビロリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.03		20
39		(S)-6-((2S,4S)-2-カルボキシ-4-フルオロ-ビロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアソル-2-イル-1,4-ジヒドロビロリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	10.5	100	30
40		6-((S)-2-カルボキシ-4-ジフルオロ-ビロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(5-メチルイソキサツル-3-イル)-1,4-ジヒドロビロリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	5.39	100	40

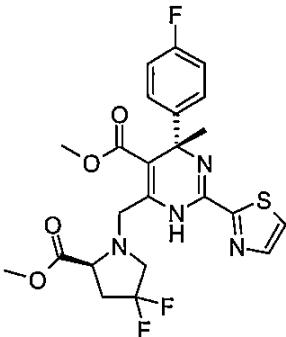
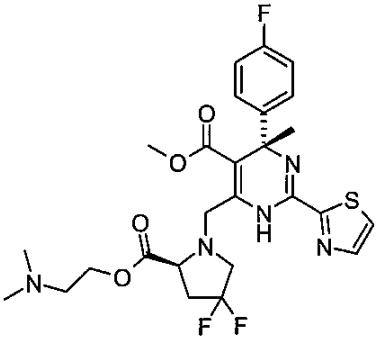
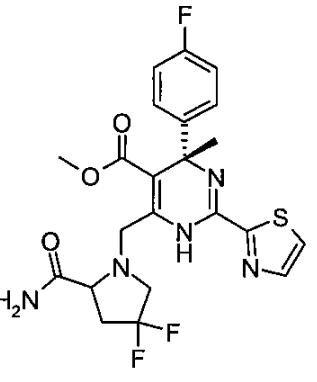
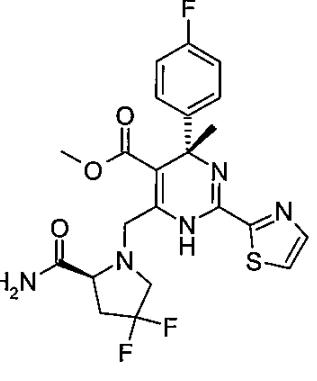
【0125】

【表 1 - 1 1】

41		(S)-6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxypropanoyl)amino-4-(4-fluorophenoxy)-2-(3-(4-fluorophenoxy)phenyl)-1,4-dihydro-5-fluorothiophene-2-carboxylic acid methyl ester	0.285	100
42		(R)-6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxypropanoyl)amino-4-(4-fluorophenoxy)-2-(3-(4-fluorophenoxy)phenyl)-1,4-dihydro-5-fluorothiophene-2-carboxylic acid methyl ester	6.81	100
43		(S)-6-((S)-2-(2-fluorophenyl)-2-hydroxypropanoyl)amino-4-(4-fluorophenoxy)-2-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-1,4-dihydro-5-fluorothiophene-2-carboxylic acid methyl ester	0.131	100
44		(S)-6-((2,2,2-trifluoroethyl)(2-methyl-1,3-dihydro-2H-1,2-diazepin-2-yl)methyl)amino-4-(4-fluorophenoxy)-2-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-1,4-dihydro-5-fluorothiophene-2-carboxylic acid methyl ester	21.5	100

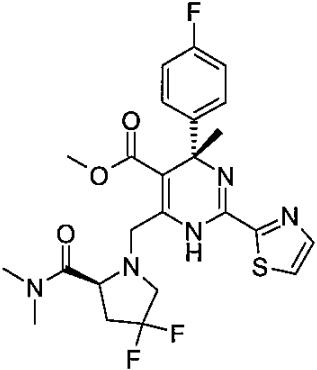
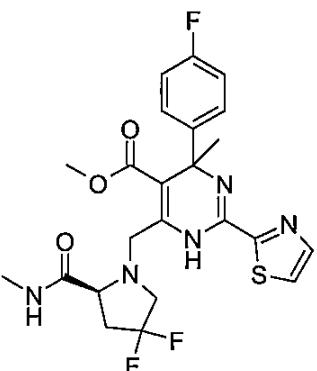
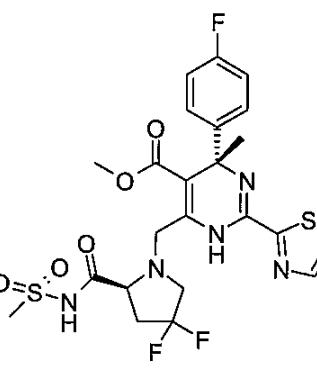
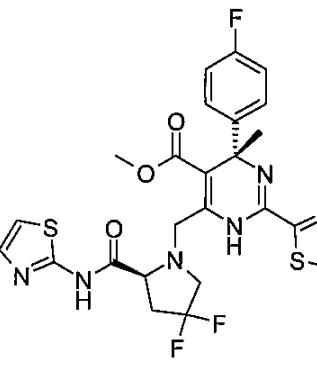
【 0 1 2 6 】

【表 1 - 1 2】

45		(S)-6-[(S)-4,4-ジ'フルオロ-2-メトキシカルボニルヒドリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.783	100	10
46		(S)-6-[(S)-2-(2-ジ'メチルアミノエトキシカルボニル)-4,4-ジ'フルオロヒドリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.13	100	20
47		(S)-6-(2-カルバモイル-4,4-ジ'フルオロヒドリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.048	100	30
48		(S)-6-[(S)-2-カルバモイル-4,4-ジ'フルオロヒドリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.08	100	40

【0 1 2 7】

【表 1 - 1 3】

49		(S)-6-((S)-2-(2-fluoro-4-(4-(2-methylpropyl)phenyl)butyl)amino)-4-(4-(4-fluorophenyl)-4-methyl-2-chloro-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylic acid methyl ester	0.29	100	10
50		6-((S)-4-(4-(4-(2-methylpropyl)phenyl)-4-methyl-2-chloro-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylic acid methyl ester	0.606	100	20
51		(S)-6-((S)-4-(4-(4-(2-methylpropyl)phenyl)-4-methyl-2-chloro-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylic acid methyl ester	18.16	90	30
52		(S)-6-((S)-4-(4-(4-(2-methylpropyl)phenyl)-4-methyl-2-chloro-1,4-dihydro-1,4-dihydro-2H-pyran-5-carboxylic acid methyl ester	5.426	4.07	40

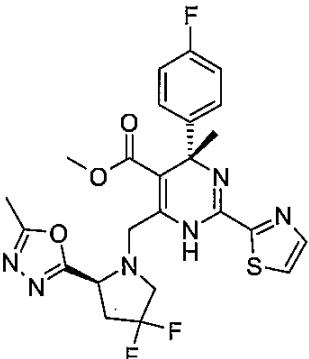
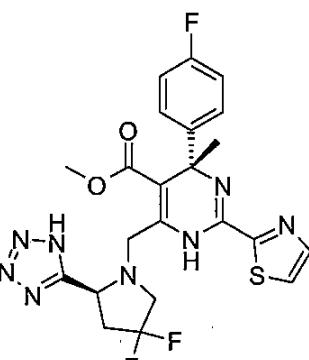
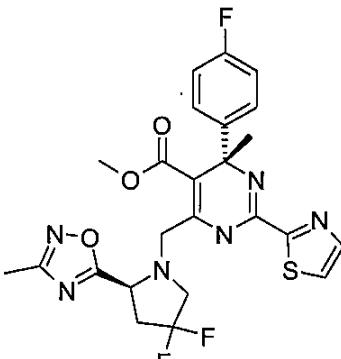
【0128】

【表 1 - 1 4】

53		4-(4-フルオロフェニル)-6-((R)-3-ヒドロキシメチル-モルボリン-4-イルメチル)-4-メチル-2-チアリ-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	1.75	100	10
54		(S)-6-[(S)-4,4-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-ビロリシン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアリ-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.7	50.4	20
55		(S)-6-((S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシメチル-ビロリシン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアリ-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.067	100	30
56		(S)-6-[4,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-2-ヒドロビリシン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアリ-2-イル-1,4-ジヒドロビリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.66	90	40

【0129】

【表 1 - 15】

57		(S)-6-[(S)-4-(4-fluorophenyl)-2-(5-methyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-methylpropyl]-4-(4-fluorophenoxy)-1,4-dihydro-1,2-dihydro-4H-pyrazole-5-carboxymethyl ester	1.558	100	10
58		(S)-6-[(S)-4-(4-fluorophenyl)-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-methylpropyl]-4-(4-fluorophenoxy)-1,4-dihydro-1,2-dihydro-4H-pyrazole-5-carboxymethyl ester	1.017	100	20
59		(S)-6-[(S)-4-(4-fluorophenyl)-2-(3-methyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-2-methylpropyl]-4-(4-fluorophenoxy)-1,4-dihydro-1,2-dihydro-4H-pyrazole-5-carboxymethyl ester	1.238	65.3	30

【0130】

表2：特定の化合物のNMRおよびMSデータ

【0131】

【表 2 - 1】

実施例番号	1H NMR データ	MW
1	1H NMR (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7.95 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.04 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.71-4.62 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.57 (s, 6H).	MS: 計算値 462 (MH ⁺), 期待値 462 (MH ⁺).
2	1H NMR (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7.94 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 4.85-4.78 (m, 2H), 4.40-4.37 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).	MS: 計算値 488 (MH ⁺), 期待値 488 (MH ⁺).
3	1H NMR (MeOD-d ₄ , 400MHz), 8.12 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.15 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.30 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.38-1.37 (m, 2H).	MS: 計算値 459 (MH ⁺), 期待値 459 (MH ⁺).
4	1H NMR (CD3OD, 500 MHz) δ 8.10 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.32-4.31 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.99-3.72 (m, 3H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.11 (d, 3H).	LC-MS: 計算値 475 (MH ⁺), 期待値 475 (MH ⁺).
5	1H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.03 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.05-3.87 (m, 4H), 3.78-3.71 (m, 5H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.99 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 489 期待値 (MH ⁺) 489.
6	1H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.74 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.03 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.35-4.21 (m, 2H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 4H), 2.97-2.89 (m, 1H), 1.99 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 475 期待値 (MH ⁺) 475.
7	1H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.07 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.13 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.31 (s, 2H), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.09 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 475 期待値 (MH ⁺) 475.

【0132】

【表 2 - 2】

8	1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.07 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.97 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.62-7.59 (m, 2H), 7.13 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.28 (dd, 2H, J1 = 33.4 Hz, J2 = 16.4 Hz), 4.17-4.05 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 3H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.09 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH+) 475 期待値 (MH+) 475.
9	1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.60 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.53-8.50 (m, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 4.11-4.01 (m, 3H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.59-3.56 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH+) 487 期待値 (MH+) 487.
10	1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.60 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.55-8.53 (m, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 3H), 4.01-3.97 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.82-3.80 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.06 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH+) 487 期待値 (MH+) 487.
11	1H NMR (CD3OD, 500 MHz) δ 8.15-8.15 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 4.16-3.90 (m, 3H), 3.65-3.61 (m, 1H), 3.51 (d, 3H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.63-2.61 (m, 1H), 2.15 (d, 3H).	LC-MS: 計算値 495 (MH+), 期待値 495 (MH+).
12	1H NMR (CD3OD, 500 MHz) δ 7.96 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 4.00-3.95 (m, 3H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.20-3.18 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 1.95 (s, 3H).	LC-MS: 計算値 495 (MH+), 期待値 495 (MH+).
13	1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.21 (s, 2H), 7.67-7.65 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.16 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.02 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 3.93 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH+) 495 期待値 (MH+) 495.
14	1H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.11 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 8.04 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.15 (d, 1H, J = 15.6 Hz), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.30-3.23 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.65-2.49 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH+) 513.1, 期待値 (MH+) 513.1

【0133】

【表 2 - 3】

15	¹ H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.17 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.37-7.25 (m, 1H), 4.25-4.18 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.40 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.08 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 507, 期待値 (MH ⁺) 507.
16	¹ H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.06 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.95 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 2H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.05 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 493 期待値 (MH ⁺) 493.
17	¹ H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.80 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.43-8.40 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.16-3.94 (m, 3H), 3.84-3.83 (m, 3H), 3.61-3.55 (m, 4H), 3.22-3.18 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 521 期待値 (MH ⁺) 521
18	¹ H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 8.77 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 2H), 4.16 (d, 1H, J = 16 Hz), 3.98 (t, 1H, J = 8.8 Hz), 3.88 (d, 1H, J = 16 Hz), 3.60-3.56 (m, 4H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.93-1.79 (m, 1H), 2.58-44 (m, 1H), 2.21 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 507 期待値 (MH ⁺) 507.
19	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d4) 7.87 (s, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 7.01 - 7.06 (m, 2H), 3.92 - 4.30 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.40 (m, 2H), 2.35 - 2.90 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.85 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
20	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d4) 8.02 - 8.18 (m, 2H), 7.54 - 7.65 (m, 2H), 7.08 - 7.20 (m, 2H), 3.88 - 4.14 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.75 - 2.90 (m, 2H), 2.41 - 2.57 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
21	¹ H NMR (MeOD-d4, 400 MHz), 7.98 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.14 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 3.92-3.74 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.55-2.49 (m, 1H), 1.89 (s, 3H).	MS: 計算値 (M+H ⁺) 462, 期待値 (M+H ⁺) 462.

【0 1 3 4】

【表 2 - 4】

22	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.03 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.88 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.45–7.42 (m, 1H), 7.36–7.30 (m, 2H), 4.16–4.01 (m, 4H), 3.96–3.82 (m, 3H), 3.43–3.37 (m, 1H), 2.93–2.86 (m, 1H), 1.92 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 460 期待値 (MH ⁺) 460.
23	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.98 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.44–7.39 (m, 1H), 7.35–7.27 (m, 2H), 3.92–3.74 (m, 3H), 3.49–3.41 (m, 1H), 3.18–3.08 (m, 1H), 2.81–2.69 (m, 1H), 2.52–2.46 (m, 1H), 1.86 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 480 期待値 (MH ⁺) 480.
24	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, J = 3.01 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J = 12.17, 7.78, 1.88 Hz, 1H), 7.28 (br. s., 1H), 7.17–7.26 (m, 1H), 3.85–4.06 (m, 4H) 3.69 (t, J=8.16 Hz, 1H) 3.48–3.61 (m, 1H) 2.99–3.18 (m, 1H) 2.61–2.78 (m, 1H) 2.39–2.58 (m, 1H) 1.89 (s, 3H) 1.04 (t, J = 7.03 Hz, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 527 期待値 (MH ⁺) 527.
25	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.25 (s, 2H), 7.58–7.75 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.66 Hz, 2H), 3.93–4.19 (m, 2H), 3.75 (d, J = 1.25 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.35–3.46 (m, 1H), 2.88–3.10 (m, 1H), 1.85–2.41 (m, 7H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
26	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.97 (d, J = 3.01 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.01 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 3.72–3.87 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.25–3.31 (m, 1H), 3.14 (d, J = 12.05 Hz, 1H), 2.47–2.60 (m, 1H), 1.97–2.41 (m, 4H), 1.89 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
27	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.53 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98–7.11 (m, 3H), 3.77–3.96 (m, 5H), 3.51–3.65 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.01 (td, J = 15.12, 11.42 Hz, 1H), 2.64 (qd, J = 12.84, 8.16 Hz, 1H), 2.32–2.50 (m, 1H), 1.84–2.00 (m, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 492 期待値 (MH ⁺) 492.

【0 1 3 5】

【表 2 - 5】

28	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, J = 3.01 Hz, 1 H), 7.72 (d, J = 3.26 Hz, 1 H), 7.36 (ddd, J = 12.30, 7.78, 2.26 Hz, 1 H), 7.27 (br. s., 1 H), 7.21 (dd, J = 10.29, 8.28 Hz, 1 H), 3.80 – 4.02 (m, 4 H), 3.44 – 3.58 (m, 2 H), 2.87 (td, J = 15.56, 11.04 Hz, 1 H), 2.54 – 2.73 (m, 1 H), 2.35 – 2.52 (m, 1 H), 1.89 (s, 3 H), 1.03 (t, J = 7.03 Hz, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 527 期待値 (MH+) 527.
29	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.10 (d, J = 2.76 Hz, 1 H), 7.99 – 8.06 (m, 1 H), 7.52 – 7.63 (m, 1 H), 7.44 (d, J = 7.03 Hz, 1 H), 7.22 – 7.38 (m, 1 H), 5.36 (t, J = 4.64 Hz, 1 H), 4.30 – 4.54 (m, 2 H), 4.09 – 4.22 (m, 3 H), 3.86 – 4.06 (m, 4 H), 3.55 – 3.73 (m, 1 H), 1.98 – 2.15 (m, 3 H), 0.92 (t, J = 6.78 Hz, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 507 期待値 (MH+) 507.
30	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.52 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H), 7.21 (s, 1 H), 6.98 – 7.11 (m, 3 H), 3.72 – 4.06 (m, 10 H) 3.48 (s, 3 H), 3.12 – 3.23 (m, 1 H), 2.61 (ddd, J = 11.54, 8.16, 3.14 Hz, 1 H), 1.93 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 472 期待値 (MH+) 472.
31	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.47 – 7.59 (m, 2 H), 7.18 (s, 1 H), 7.01 – 7.12 (m, 2 H), 4.12 (d, J = 14.56 Hz, 1 H), 3.98 (dd, J = 9.79, 6.02 Hz, 1 H), 3.61 (d, J = 14.31 Hz, 1 H), 3.53 (d, J = 10.54 Hz, 1 H), 3.47 (s, 3 H), 3.12 (br. s., 1 H), 2.71 – 2.90 (m, 1 H), 2.50 – 2.67 (m, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 1.98 – 2.07 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 509 期待値 (MH+) 509.
32	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.49 – 7.61 (m, 2 H), 7.17 (s, 1 H), 7.05 – 7.13 (m, 2 H), 4.14 (d, J = 14.31 Hz, 1 H), 3.92 (dd, J = 9.66, 6.15 Hz, 1 H), 3.49 – 3.58 (m, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 3.18 – 3.33 (m, 1 H), 2.81 (dd, J = 14.68, 9.66 Hz, 1 H), 2.57 (dd, J = 12.30, 6.02 Hz, 1 H), 2.46 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 509 期待値 (MH+) 509.
33	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.71 (s, 1 H), 7.41 – 7.58 (m, 2 H), 7.00 – 7.17 (m, 2 H), 4.12 – 4.21 (m, 1 H), 3.93 – 4.03 (m, 1 H), 3.70 – 3.78 (m, 1 H), 3.54 (s, 4 H), 3.15 – 3.30 (m, 1 H), 2.75 – 2.90 (m, 1 H), 2.52 – 2.69 (m, 1 H), 2.15 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 529 期待値 (MH+) 529.

【0136】

【表 2 - 6】

34	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.93 – 8.01 (m, 1 H), 7.79 – 7.89 (m, 1 H), 7.55 – 7.67 (m, 2 H), 7.06 – 7.17 (m, 2 H), 5.45 – 5.58 (m, 1 H), 5.31 – 5.45 (m, 1 H), 3.81 – 4.12 (m, 2 H), 3.48 (s, 3 H), 2.70 – 2.94 (m, 2 H), 2.31 – 2.55 (m, 2 H), 1.96 – 2.10 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 477 期待値 (MH+) 477.	
35	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.80 – 8.87 (m, 1 H), 7.48 – 7.59 (m, 2 H), 7.10 (s, 3 H), 3.77 – 4.10 (m, 3 H), 3.48 – 3.62 (m, 1 H), 3.46 (d, J = 4.27 Hz, 3 H), 3.00 – 3.23 (m, 1 H), 2.70 – 2.87 (m, 1 H), 2.42 – 2.64 (m, 1 H), 1.98 (d, J = 3.51 Hz, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 479 期待値 (MH+) 479.	10
36	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.14 – 8.17 (m, 1 H), 8.10 – 8.13 (m, 1 H), 7.58 – 7.65 (m, 2 H), 7.11 – 7.19 (m, 2 H), 3.99 – 4.06 (m, 2 H), 3.52 (s, 4 H), 3.35 – 3.38 (m, 1 H), 2.75 – 2.89 (m, 1 H), 2.41 – 2.56 (m, 1 H), 2.12 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 509 期待値 (MH+) 509.	20
37	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.62 (s, 1 H), 7.50 (dd, J = 5.40, 8.66 Hz, 2 H), 7.05 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 3.90 (d, J = 5.77 Hz, 2 H), 3.65 (t, J = 8.28 Hz, 1 H), 3.39 – 3.58 (m, 7 H), 3.05 (d, J = 11.54 Hz, 1 H), 2.68 (dd, J = 7.91, 13.18 Hz, 1 H), 2.48 – 2.58 (m, 4 H).	MS: 計算値 (MH+) 509 期待値 (MH+) 509.	
38	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7.62 (t, J = 3.9 Hz, 1 H), 7.46 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2 H), 7.02 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.59 (dd, J = 4.3, 1.8 Hz, 1 H), 3.86 (d, J = 14.3 Hz, 2 H), 3.75 (t, J = 6.5 Hz, 1 H), 3.41 – 3.62 (m, 6 H), 3.06 (q, J = 7.3 Hz, 2 H), 2.61 (dd, J = 16.1, 7.5 Hz, 1 H), 2.26 – 2.45 (m, 1 H).	MS: 計算値 (MH+) 512 期待値 (MH+) 512.	30
39	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7.96 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 2 H), 7.13 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 5.29 – 5.52 (m, 1 H), 4.62 (d, J = 14.1 Hz, 1 H), 4.39 (d, J = 9.5 Hz, 1 H), 4.08 – 4.27 (m, 2 H), 3.44 – 3.69 (m, 5 H), 2.54 – 2.97 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 477 期待値 (MH+) 477.	40
40	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400MHz), 7.51 (dd, J = 8.2, 5.4 Hz, 2 H), 7.06 (q, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.61 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.72 – 3.96 (m, 2 H), 3.40 – 3.63 (m, 6 H), 2.82 – 3.12 (m, 2 H), 2.57 – 2.76 (m, 1 H), 2.35 – 2.52 ppm (m, 5 H).	MS: 計算値 (MH+) 493 期待値 (MH+) 493.	

【表 2 - 7】

41	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.53 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.85 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.08 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.86 (1H, m), 3.57 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.50 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.20 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.54 (1H, m), 1.97 (3H, s).	MS: 計算値 (MH ⁺) 512 期待値 (MH ⁺) 512.
42	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.84 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 4.05 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.91 (m, 1H), 3.64 (d, 1H, J = 14.2 Hz), 3.47 (m, 1H), 3.45 (3H, s), 3.10 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 512 期待値 (MH ⁺) 512.
43	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.70 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.00 (m, 3H), 4.07 (d, 1H, J = 15.0 Hz), 3.72 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.54-3.34 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.01 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 512 期待値 (MH ⁺) 512.
44	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.26 Hz, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 3.90 - 4.09 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.45 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 501 期待値 (MH ⁺) 501.
45	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.23 (d, J = 0.75 Hz, 2H), 7.61 - 7.70 (m, 2H), 7.19 (t, J = 8.66 Hz, 2H), 4.06 - 4.16 (m, 1H), 4.02 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.81 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.59 (d, J = 10.79 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.12 - 3.28 (m, 1H), 2.72 - 2.89 (m, 1H), 2.43 - 2.61 (m, 1H), 2.16 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
46	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.94 (d, J = 3.01 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 3.01 Hz, 1H), 7.49 (br. s., 2H), 7.05 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 4.33 (t, J = 5.65 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.42 - 3.56 (m, 5H), 2.66 - 2.82 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.90 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 566 期待値 (MH ⁺) 566.
47	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (br. s., 1H) 7.69 - 7.84 (m, 1H) 7.61 (dd, J = 8.28, 5.52 Hz, 1H) 7.48 (dd, J = 8.03, 5.52 Hz, 1H) 6.99 - 7.17 (m, 2H) 3.39 - 3.88 (m, 6H) 2.91 - 3.30 (m, 2H) 2.62 - 2.86 (m, 1H) 2.22 - 2.53 (m, 1H) 1.81 - 2.02 (m, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 494 期待値 (MH ⁺) 494.

【0138】

【表 2 - 8】

48	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.13 – 8.00 (m, 1 H) 7.98 – 7.82 (m, 1 H) 7.59 (br. s., 2 H) 7.13 (s, 2 H) 3.96 – 3.82 (m, 1 H) 3.80 – 3.64 (m, 2 H) 3.62 – 3.44 (m, 4 H) 3.24 – 3.07 (m, 1 H) 2.84 – 2.66 (m, 1 H) 2.49 – 2.26 (m, 1 H) 2.02 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 494 期待値 (MH+) 494.1.	
49	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.10 – 7.98 (m, 1 H) 7.94 – 7.76 (m, 1 H) 7.62 – 7.43 (m, 2 H) 7.10 (s, 2 H) 4.27 (s, 1 H) 3.95 (s, 1 H) 3.76 – 3.53 (m, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.09 (s, 4 H) 3.00 (s, 3 H) 2.91 – 2.75 (m, 1 H) 2.43 – 2.21 (m, 1 H) 1.97 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 522 期待値 (MH+) 522.0.	10
50	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.05 – 7.89 (m, 1 H) 7.87 – 7.69 (m, 1 H) 7.66 – 7.33 (m, 2 H) 7.07 (br. s., 2 H) 3.92 – 3.59 (m, 3 H) 3.57 – 3.39 (m, 4 H) 3.27 – 2.95 (m, 1 H) 2.90 – 2.58 (m, 4 H) 2.39 – 2.23 (m, 1 H) 2.02 – 1.77 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 508 期待値 (MH+) 508.2.	20
51	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.14 – 8.03 (m, 1 H) 8.00 – 7.91 (m, 1 H) 7.65 – 7.51 (m, 2 H) 7.11 (s, 2 H) 4.03 – 3.81 (m, 3 H) 3.63 (d, J = 11.04 Hz, 1 H) 3.50 (s, 3 H) 3.28 – 3.10 (m, 1 H) 2.91 – 2.73 (m, 1 H) 2.68 (s, 3 H) 2.49 (qd, J = 14.01, 7.15 Hz, 1 H) 2.06 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 572 期待値 (MH+) 572.2.	
52	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.00 – 7.84 (m, 1 H) 7.82 – 7.62 (m, 1 H) 7.60 – 7.29 (m, 3 H) 7.13 (br. s., 1 H) 7.03 (br. s., 2 H) 4.10 – 3.76 (m, 3 H) 3.72 – 3.55 (m, 1 H) 3.45 (s, 3 H) 3.25 – 3.08 (m, 1 H) 2.95 – 2.73 (m, 1 H) 2.63 – 2.35 (m, 1 H) 1.97 – 1.64 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 577 期待値 (MH+) 577.3.	30
53	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.86 – 8.06 (m, 2 H) 7.63 (dd, J = 8.53, 5.27 Hz, 2 H) 7.13 (t, J = 8.16 Hz, 2 H) 4.41 – 4.73 (m, 2 H) 4.02 – 4.24 (m, 2 H) 3.87 – 3.98 (m, 3 H) 3.72 – 3.65 (m, 2 H) 3.35 – 3.55 (m, 5 H) 2.09 (d, J = 4.52 Hz, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 461 期待値 (MH+) 461.	
54	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.81 – 7.91 (m, 1 H), 7.38 – 7.66 (m, 3 H), 7.03 (br. s., 2 H), 4.10 – 4.28 (m, 1 H), 3.88 – 4.09 (m, 1 H), 3.45 – 3.59 (m, 3 H), 3.29 – 3.45 (m, 1 H), 3.23 (t, J = 8.41 Hz, 1 H), 2.87 – 3.09 (m, 1 H), 2.41 (dd, J = 14.31, 7.28 Hz, 1 H), 2.19 (s, 1 H), 1.86 – 2.00 (m, 3 H), 1.18 – 1.33 (m, 6 H).	MS: 計算値 (MH+) 509 期待値 (MH+) 509.	40

【0139】

【表 2 - 9】

55	¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz), 7.86 (d, 1H, J = 3.1 Hz), 7.52 (m, 3H), 7.02 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.98 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 481 期待値 (MH ⁺) 481.
56	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.05 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.13-2.05 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.63-1.49 (m, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
57	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.97 (br. s., 1H) 7.83 - 7.68 (m, 1H) 7.44 (br. s., 2H) 7.03 (br. s., 2H) 4.55 - 4.37 (m, 1H) 3.97 (d, J = 3.26 Hz, 2H) 3.67 - 3.53 (m, 1H) 3.45 (s, 3H) 3.27 - 3.13 (m, 1H) 2.96 - 2.66 (m, 2H) 2.36 (s, 3H) 1.84 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 533 期待値 (MH ⁺) 533.2.
58	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.02 - 7.92 (m, 1H) 7.77 (d, J = 3.01 Hz, 1H) 7.48 (dd, J = 8.53, 5.27 Hz, 2H) 7.05 (t, J = 8.66 Hz, 2H) 4.50 (t, J = 8.28 Hz, 1H) 3.72 - 3.57 (m, 2H) 3.41 (s, 3H) 3.24 - 3.08 (m, 2H) 2.80 (td, J = 15.75, 7.15 Hz, 2H) 1.85 (s, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 519 期待値 (MH ⁺) 519.1.
59	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, J = 3.01 Hz, 1H) 7.74 (d, J = 3.26 Hz, 1H) 7.47 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2H) 7.04 (t, J = 8.78 Hz, 2H) 4.53 (t, J = 7.91 Hz, 1H) 3.95 (d, J = 8.53 Hz, 2H) 3.60 (d, J = 10.79 Hz, 1H) 3.50 - 3.39 (m, 3H) 3.26 (br. s., 1H) 2.99 - 2.85 (m, 1H) 2.78 - 2.64 (m, 1H) 2.35 (s, 3H) 1.90 - 1.81 (m, 3H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 533 期待値 (MH ⁺) 533.2.

【0140】

式 I のより具体的な化合物には、以下が含まれる：

4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸；

4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸；

(S) - 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸；

(S) - 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル

40

10

20

30

40

50

(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-(4-メチル-チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル；
 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエстеル；
 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエстеル；
 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエстеル；
 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлエстеル；
 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(3-フルオロ-チオフェン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлエSTEЛ；
 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-チオフェン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-((S)-4,4-ジフルオロ-2-メトキシカルボニル-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-(2-カルバモイル-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-((S)-2-ジメチルカルバモイル-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-[((S)-4,4-ジフルオロ-2-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-[((S)-4,4-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-((S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-[((S)-4,4-ジフルオロ-2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 (S)-6-[((S)-4,4-ジフルオロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ；
 および
 (S)-6-[((S)-4,4-ジフルオロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチлЭSTEЛ。

【0141】

薬剤が中程度のまたは低いクリアランスを有することは非常に重要であり、これは、これがしばしば、優れた経口生物学的利用能およびターゲット臓器における高曝露を導くためである。化合物または薬剤のクリアランスを減少させると、次いで、潜在的に、有効性のために必要な1日用量が劇的に減少する可能性があり、そしてしたがって、はるかにより優れた安全性プロファイルを生じさせる。以下の実施例から、本発明の4-メチルジヒドロピリミジンの代謝安定性および肝臓曝露の顕著な増加が見られてきている。

【0142】

4-水素-ジヒドロピリミジン、例えばBay 41-4109を、ヒト、ラットまたはマウス肝臓ミクロソームで処理すると、ピリミジン産物XLVIに酸化可能である。この実験において、ヒト、オスのウィスターラットおよびオスCD-1マウス由来のプールした肝臓ミクロソーム(20mg/ml)を、BD Bioscience(米国ニュージャージー州フランクリンレイクス)より得た。インキュベーション反応混合物は、総体積400μl中、最終濃度0.1Mのリン酸ナトリウム緩衝液(pH7.4)、0.5mg/mlミクロソームタンパク質、5μMの試験化合物および1mM NADPHを含有した。インキュベーションを60分間行い、そして300μlの混合物を150μlの氷冷メタノールに移し、反応を終結させた。3分間ボルテックスし、そして4000rpm、4で10分間遠心分離した後、清澄な上清を直接、分析に用いた。エレクトロスプレーイオン化モードを用い、Applied Biosystems API 3200 QTRAP LC/MS/MS系によって分析した。

10

20

【0143】

ピリミジン産物XLVIは、in vitroクリアランス試験における主な代謝産物であり(図1)、そしてHepG2細胞に基づくアッセイにおいて、HBV DNA減少に対して不活性であり、EC₅₀値は100μMを超えた。一方、本発明の一連の4-メチル-ジヒドロピリミジンは、コア構造の芳香環化の問題を持たなかった。

【0144】

HBVウイルスは肝細胞を感染させ、そして肝臓内で複製する。有効なウイルス抑制を有するためには、抗HBV薬剤がターゲット臓器において十分な曝露を有することが重要である。以下の知見は、本発明の4-メチルジヒドロピリミジン類似体の代謝安定性増加および高い肝臓曝露を強調する。

30

【0145】

本実験において、収集直後に生理食塩水を添加する(1g肝臓組織:5mL生理食塩水)ことによって、新鮮なマウス肝臓試料をホモジナイズした。14000rpmで10分間遠心分離した後、プールした上清を用いて、肝臓ホモジネート溶液を調製した。肝臓ホモジネート中の有効な化合物濃度は、100、300、および1000ng/mlであった。次いで、これらを室温でインキュベーションした。0、15および30分間のインキュベーション時間後、180μlのMeOHアリコットを20μlのホモジネートにそれぞれ添加した。これらの試料をすべて、15000rpmで5分間、ボルテックス混合し、そして14000rpmで10分間遠心分離した。LC-MS/MS分析のため、上清を96ウェルプレートに移した。結果を要約し、そして表3に示した。

40

【0146】

表3. マウス肝臓ホモジネート中に残る、Bay 41-4109および実施例13の割合。

【0147】

【表3】

化合物	濃度 (ng/mL)	ピーク面積*	インキュベーション時間 (分)	0分に対する割合	
Bay41-410 9	100	9263	15	1.84%	10
		504715	0	100%	
実施例 13	300	N. D.	30	0%	20
		1363649	0	100%	
	1000	7868	30	0.16%	30
		93431	15	1.90%	
		4930207	0	100%	
	100	58644	15	119%	
		49480	0	100%	
	300	120162	30	108%	
		111014	0	100%	
	1000	368388	30	86.0%	
		375366	15	87.6%	
		428458	0	100%	

【0148】

* : LC / MS / MS によって直接計算されたデータ、相対標準偏差は 20 %。

** : 検出されない

15 分および 30 分の個々の試料のピーク面積を、同じ濃度レベルの 0 分のものに比較することによって、CD-1マウス肝臓ホモジネートにおける Bay 41-4109 および実施例 13 の安定性を評価した。

【0149】

生理食塩水で処理した肝臓ホモジネートにおいて、Bay 41-4109 が安定でないことが明らかに結論づけ可能である。3つの異なる濃度レベルで、室温で 15 分間インキュベーションした後、約 2 % の化合物が検出された。30 分間インキュベーションした試料では、わずか 0.16 % しか見られなかった (1000 ng / mL で。装置感度のため、100 ng / mL および 300 ng / mL 試料では検出されなかった)。

【0150】

実施例 13 は、生理食塩水で処理した肝臓ホモジネート中で安定であると結論づけ可能である。

静脈内 (または i.v.) または経口 (または p.o.) 投与後、オス ICR マウスにおいて、選択した化合物の in vivo DMPK を評価した。単回用量薬物動態 (S

DPK)研究において、化合物を6%のSolutol溶液(Solutol:エタノール、1:1、v/v)、およびi.v.用量用の94%の0.9%生理食塩水に溶解した。p.o.投与のため、化合物を0.89%微結晶セルロースおよび0.11%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液と混合するか、または懸濁物として1%RC591と混合した。マウス血漿および/または肝臓中のBay 41-4109、実施例6、実施例11、実施例13および実施例19の単回用量曝露レベルを図2~6に示す。

合成

任意の慣用的な手段によって、本発明の化合物を調製してもよい。これらの化合物を合成するために適したプロセス、ならびにその出発材料を、以下のスキームおよび実施例に提供する。すべての置換基、特に、R¹~R⁵、MおよびXは、別に示さない限り、上に定義する通りである。さらに、そして明確に別に言及しない限り、すべての反応、反応条件、略語および記号は、有機化学の一般的な当業者に周知である意味を有する。

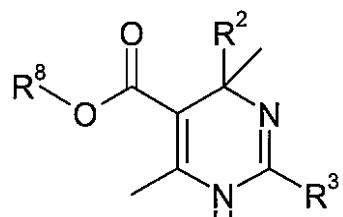
【0151】

4-メチル-5-エステル-6-メチル-ジヒドロピリミジンに基づく類似体、中間体-1の一般的な合成スキーム(スキーム1)

本明細書記載の化合物の1つのカテゴリーは、式、中間体-1、式中、R⁸はC_{1~6}アルキルである、を持つ、4-メチル-5-エステル-6-メチル-ジヒドロピリミジンに基づく類似体に関連する。

【0152】

【化39】



中間体-1

【0153】

スキーム1に示す一般的な合成法にしたがって、関心対象の化合物、中間体-1を調製することも可能である。

スキーム1

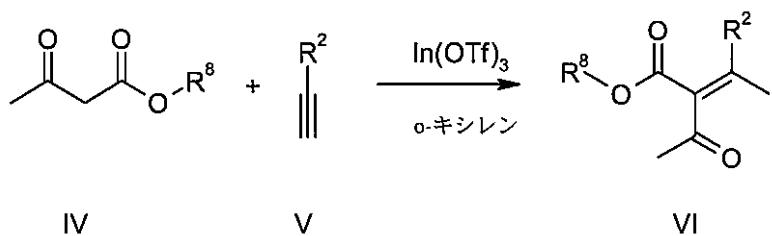
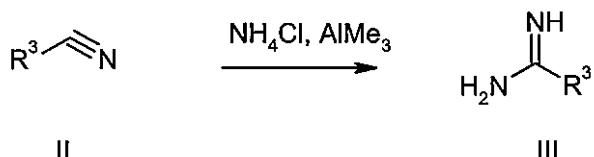
【0154】

10

20

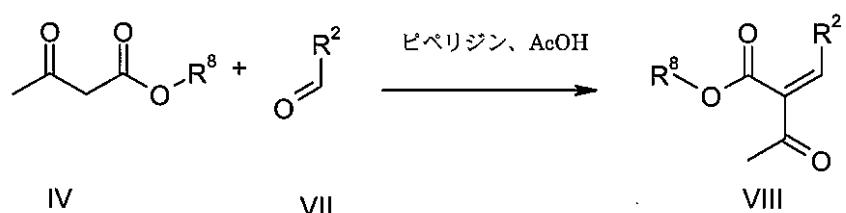
30

【化 4 0】

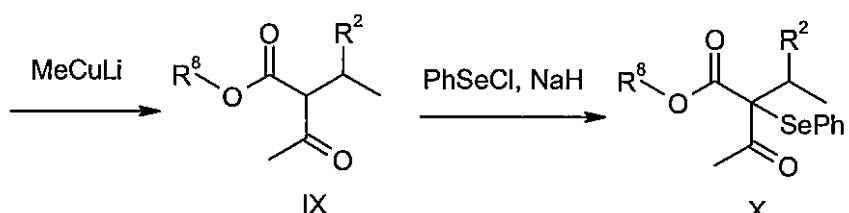


10

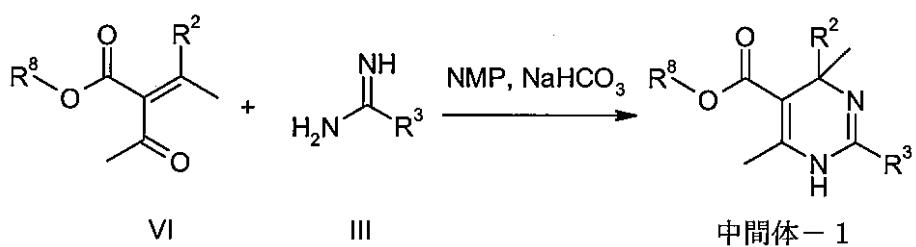
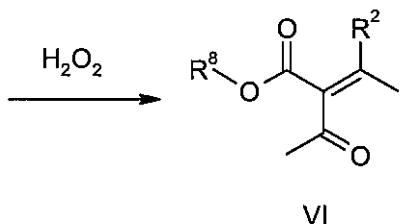
or



20



30



R⁸はC₁₋₆アルキルである

【 0 1 5 5 】

商業的に入手可能なニトリル II、塩化アンモニウムおよびトリメチルアルミニウムからアミジン IIIを調製してもよい。典型的には、トルエン中の塩化アンモニウムの混合物に、0 度、トリメチルアルミニウムを添加することによって、反応を行う。30分後

50

、ニトリルⅠⅠをフラスコに添加し、そして反応混合物を80で一晩攪拌する。

【0156】

商業的に入手可能なエステルⅣおよびエチル-ベンゼンⅤのインジウム・トリフレート触媒縮合反応によって、-不飽和ケトンⅥⅠが生じる。典型的には、o-キシレン中、120で2時間、反応を行う。

【0157】

テトラ置換，-不飽和ケトンⅥⅠを合成する代替法として、特にR⁸がtert-ブチル基である場合、エステルⅣと置換ベンズアルデヒドⅥⅠの縮合によって、ケトンⅥⅠⅠを調製してもよい。典型的には、触媒量のピペリジンおよび酢酸と、エタノール中、室温で一晩、反応を行う。

10

【0158】

，-不飽和ケトンⅥⅠⅠへのメチル基の1,4-マイケル付加によって、ケトンⅨXを調製してもよい。典型的には、THF溶液中のヨウ化銅にメチルリチウム溶液を0で添加することによって反応を行い、そして0で1時間攪拌し、次いでTHF中のⅥⅠⅠの溶液を-78で混合物に添加し、そして-78で1時間攪拌する。

【0159】

ケトンⅨXを酸化的に除去することによって、，-不飽和ケトンⅥⅠを調製してもよい。典型的には、THF中のケトンⅨXの溶液に水素化ナトリウムを添加することによって反応を行い、次いで、塩化フェニルセレニルを添加して、そして室温で1時間攪拌する。混合物をペンテン、エーテルおよび飽和重炭酸ナトリウムで処理した後、有機層をH₂O₂溶液(30%)で処理して、そして室温で1時間攪拌する。

20

【0160】

，-不飽和ケトンⅥⅠとアミジンⅡⅡの縮合反応によって、一般構造、中間体-1を持つ類似体を調製することも可能である。典型的には、NMP中のⅥⅠの溶液を、1滴ずつ、120で、NMP中のアミジンⅡⅡおよびNaHCO₃の混合物に添加することによって、反応を行い、添加後、混合物を120で30分間攪拌した後、ワークアップする。

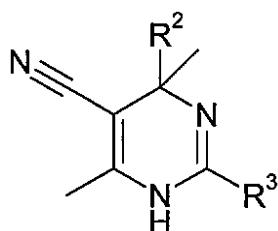
【0161】

4-メチル-5-シアノ-6-窒素-置換-2,4-ジヒドロ-ピリミジンに基づく類似体、中間体-3のための一般的な合成スキーム(スキーム-2)

30

【0162】

【化41】



中間体-3

40

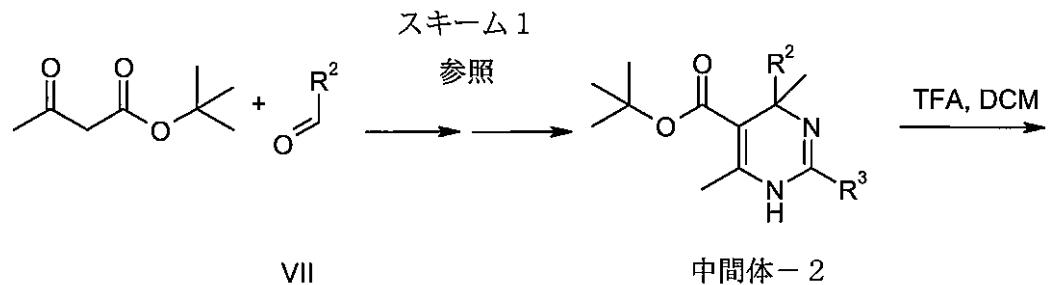
【0163】

スキーム2に示す一般的な合成法にしたがって、関心対象の化合物、中間体-3を調製することも可能である。

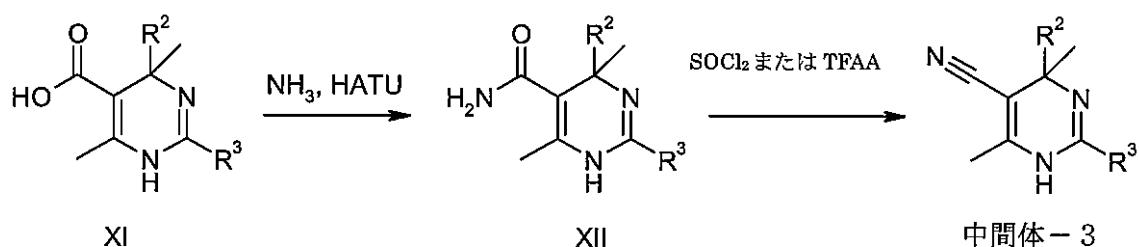
スキーム2

【0164】

【化 4 2】



10



〔 0 1 6 5 〕

20

中間体 - 2 の脱保護によって、化合物 X Iを得ることも可能である。典型的には、TFA とともに DCM 中、室温で 2 時間、反応を行う。

アンモニアと X I から、カップリング反応によって、化合物 X II を得ることも可能である。典型的には、DCM 中、ジオキサン溶液の HATU およびアンモニアと、室温で 1 時間、反応を行う。

[0 1 6 6]

化合物 X I I からの脱水反応によって、シアノ化合物、中間体 - 3 を得ることも可能である。典型的には、1, 2 - ジクロロエタン中、塩化チオニルまたは無水トリフルオロ酢酸と、還流下で 1 時間、反応を行う。

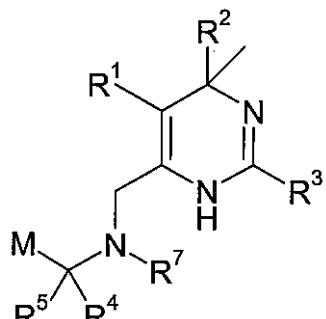
【 0 1 6 7 】

30

4 - メチル - 5 - エステルまたはシアノ - 6 - アミノアルキル - ジヒドロピリミジンに基づく類似体 I a のための一般合成スキーム（スキーム 3）

〔 0 1 6 8 〕

【化 4 3】



la

[0 1 6 9]

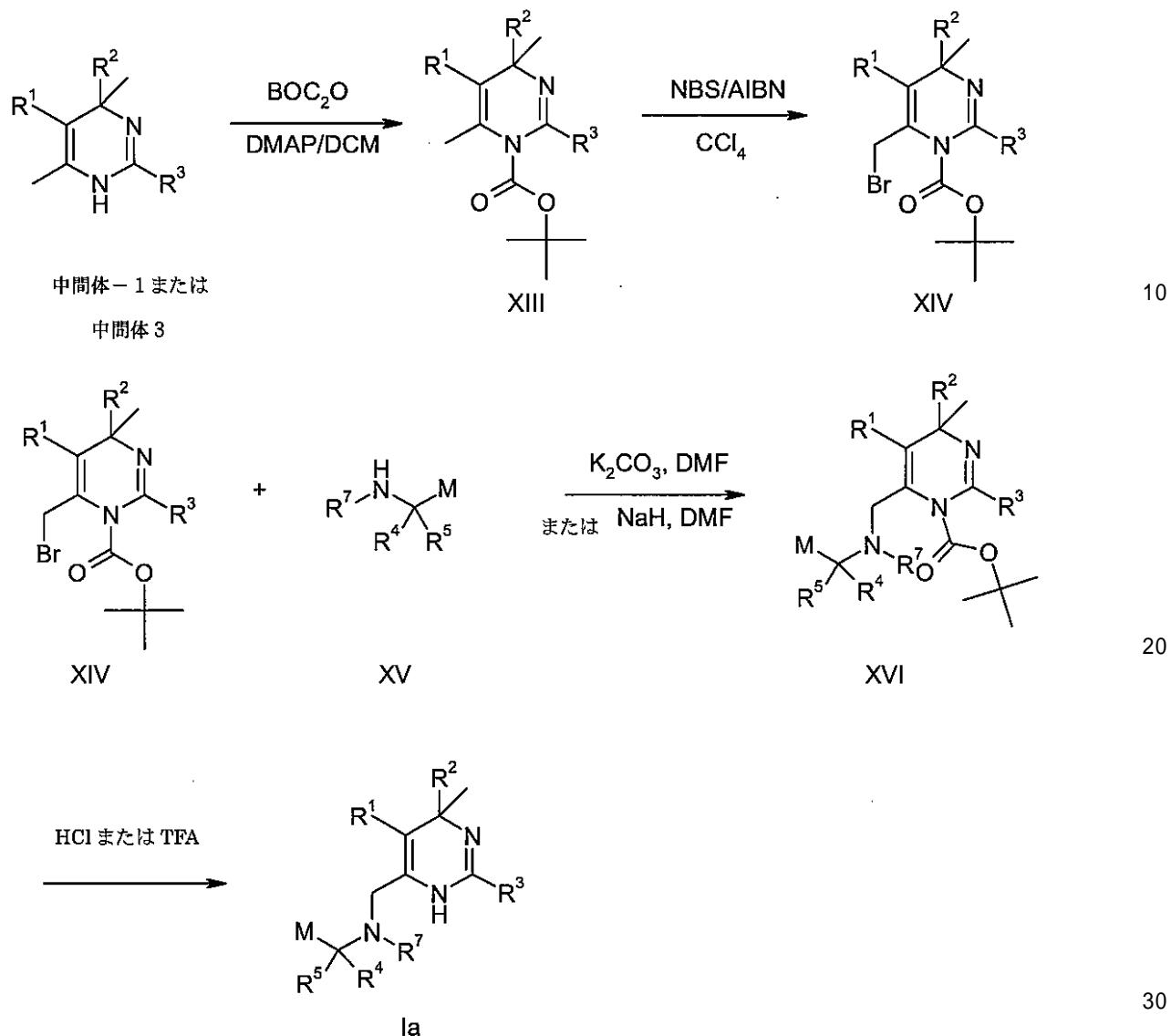
スキーム 3 に示す一般的な合成法にしたがって、関心対象の化合物 I a を調製することも可能である。

3.3 - 13

[0170]

10

【化44】



【0171】

エステル、中間体 - 1 またはシアノ、中間体 - 3 を、不活性有機溶媒、例えば DCM 中、塩基としてのジ - t e r t - ブチルジカーボネートおよび DMAP で、典型的には室温で 24 時間、処理することによって、Boc 保護化合物 XIII を得ることも可能である。

【0172】

化合物 XIV のプロム化によって、化合物 XV を得ることも可能である。典型的には、テトラクロロメタン中、触媒としての NBS および AIBN とともに、80 °C で 2 時間、反応を行う。

【0173】

化合物 XIV と XV の置換反応を通じて、アミノ置換中間体 XVI を得ることも可能である。不活性有機溶媒、例えば DCM、THF または DMF 中、適切な有機塩基、例えば N,N - デイソプロピルエチルアミン、無機塩基、例えば NaH、Na₂CO₃、または t - BuOK を用いて、室温又は 50 °C で 1 ~ 10 時間反応を行うことも可能である。

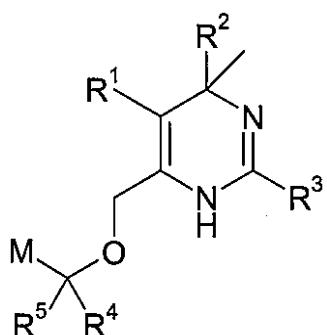
【0174】

脱保護剤として、DCM 中の TFA または MeOH 中の HCl で、XVI を室温で処理する脱保護から、化合物 Ia を得ることも可能である。

4 - メチル - 5 - エステルまたはシアノ - 6 - アルコキシメチル - ジヒドロピリミジンに基づく類似体 Ib のための一般合成スキーム (スキーム 4)

【0175】

【化45】



10

Ib

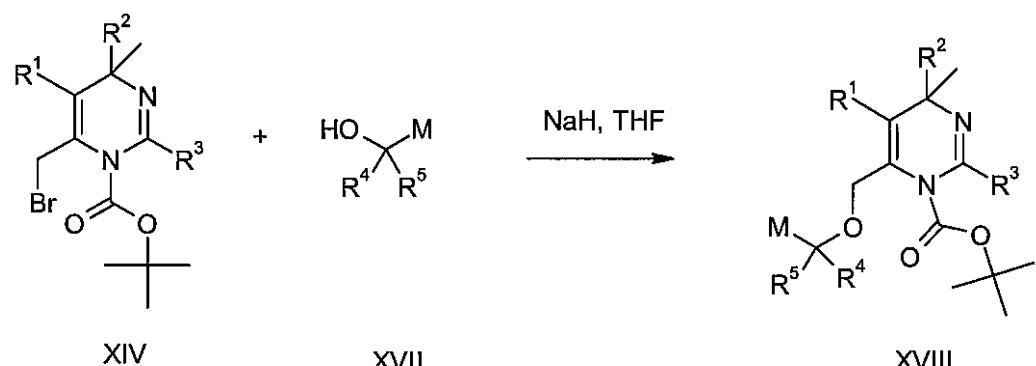
【0176】

スキーム4に示す一般的な合成法にしたがって、関心対象の化合物I bを調製することも可能である。

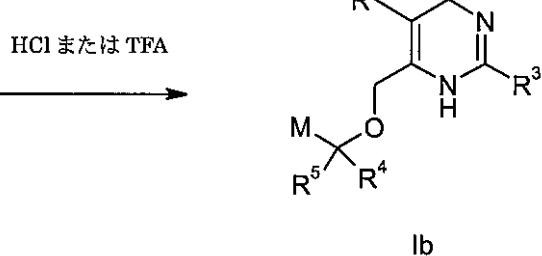
スキーム4

【0177】

【化46】



20



30

【0178】

40

化合物XIVとアルコールXVIIの置換反応によって、化合物XVIIIを得ることも可能である。典型的には、NaHを無水THF中のアルコールXVIIの溶液に室温で添加することによって、反応を行い、次いで、臭化物XIVをフラスコに添加して、そして混合物を室温で3時間攪拌する。

【0179】

DCM中のTFAまたはMeOH中のHClで、室温でXVIIIを処理することによって、化合物I bを得ることも可能である。

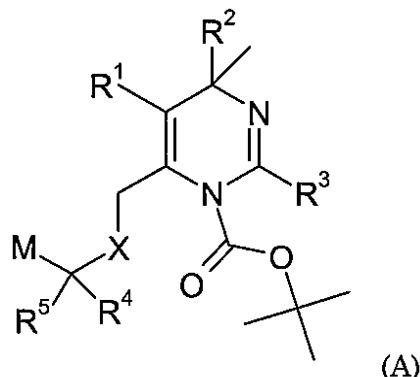
本発明はまた、

(a) 酸の存在下での、式(A)

【0180】

50

【化47】



10

【0181】

の化合物の反応を含む、式Iの化合物の調製のためのプロセスにも関し；
式中、R¹～R⁵、MおよびXは別に示さない限り、上に定義する通りである。

工程(a)において、酸は、例えばTFAまたはHClであることも可能である。
医薬組成物および投与

本発明はまた、療法的に活性である物質として使用するための式Iの化合物にも関する。
。

【0182】

20

上記プロセスにしたがって製造された際の式(I)の化合物もまた、本発明の目的である。

別の態様は、本発明の化合物および療法的に不活性であるキャリアー、希釈剤または賦形剤を含有する医薬組成物または薬剤、ならびに本発明の化合物を用いて、こうした組成物および薬剤を調製する方法を提供する。1つの例において、周囲温度、適切なpH、および所望の度合いの純度で、生理学的に許容されうるキャリアー、すなわち使用する投薬量および濃度でレシピエントに非毒性であるキャリアーとともに混合することによって、式Iの化合物を生薬(galenic)投与型に配合してもよい。配合物のpHは、主に、化合物の特定の使用および濃度に応じるが、好ましくは、約3～約8の間のどこかの範囲である。1つの例において、式Iの化合物をpH5の酢酸緩衝液中に配合する。別の態様において、式Iの化合物は無菌である。化合物を、例えば、固形または不定形組成物として、凍結乾燥配合物として、あるいは水溶液として保存してもよい。

30

【0183】

組成物を、優れた医学的実施と一致した様式で配合し、投薬し、そして投与する。この背景において考慮するための要因には、治療される特定の障害、治療される特定のヒト、個々の患者の臨床状態、障害の原因、剤の送達部位、投与法、投与スケジュール、および開業医に知られる他の要因が含まれる。投すべき化合物の「有効量」は、こうした考慮に支配され、そして血清HBVDNAレベルの抑制、またはHBcAgのHBcAbへの血清変換、またはHBsAg喪失、またはアラニンアミノトランスフェラーゼレベルの正常化および肝臓組織像の改善に必要な最小量である。例えば、こうした量は、正常の細胞、またはヒト全体に毒性である量よりも下でありうる。

40

【0184】

1つの例において、用量あたり非経口的に投与される本発明の化合物の薬学的に有効な量は、約0.01～100mg/kgの範囲、または1日あたり約0.1～20mg/kg患者体重の範囲であり、用いられる化合物の典型的な初期範囲は、0.3～15mg/kg/dayである。別の態様において、経口単位投薬型、例えば錠剤およびカプセルは、本発明の化合物を約0.1～約1000mg含有する。

【0185】

経口、局所(頬側および舌下を含む)、直腸、腔、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下腔内および硬膜外および鼻内、ならびに局所治療が望ましい場合、病変

50

内投与を含む、任意の適切な手段によって本発明の化合物を投与してもよい。非経口注入には、筋内、静脈内、動脈内、腹腔内、または皮下投与が含まれる。

【0186】

任意の慣用的投与型、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散物、懸濁物、シロップ、スプレー、座薬、ジェル、エマルジョン、パッチ等で、本発明の化合物を投与してもよい。こうした組成物は、薬学的調製において慣用的な構成要素、例えば希釈剤、キャリアー、pH修飾剤、甘味料、充填剤、およびさらなる活性剤を含有してもよい。

【0187】

本発明の化合物およびキャリアーまたは賦形剤を混合することによって、典型的な配合物が調製される。適切なキャリアーおよび賦形剤が当業者に周知であり、そして例えば、
Ansel, Howard C.ら, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems
. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.ら Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; およびRowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005に詳細に記載される。配合物にはまた、1またはそれより多い緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁剤、保存剤、酸化防止剤、不透明化(opaque)剤、流動促進剤、プロセシング補助剤、着色剤、甘味料、香料剤、フレーバー剤、希釈剤、および薬剤(すなわち本発明の化合物またはその医薬組成物)のエレガントな提示を提供するかまたは薬学的製品(すなわち医薬品)の製造を補助する他の既知の添加剤が含まれてもよい。
10
20

【0188】

適切な経口投薬型の例は、約90mg～30mgの無水ラクトース、約5mg～40mgのクロスカルメロースナトリウム、約5mg～30mgのポリビニルピロリドン(PVP)K30、および約1mg～10mgのステアリン酸マグネシウムと組み合わせられた約0.1mg～1000mgの本発明の化合物を含有する錠剤である。粉末化成分をまず、ともに混合し、そして次いで、PVPの溶液と混合する。生じた組成物を乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、そして慣用的装置を用いて、錠剤型に圧縮してもよい。本発明の化合物、例えば5mg～400mgを適切な緩衝溶液、例えばリン酸緩衝液中に溶解し、望ましい場合、等張化剤(tonicifier)、例えば塩化ナトリウムなどの塩を添加することによって、エアロゾル配合物の例を調製してもよい。例えば0.2ミクロン・フィルターを用いて、溶液をろ過して、不純物および混入物を取り除いてもよい。
30

【0189】

したがって、態様には、式Iの化合物、あるいはその立体異性体または薬学的に許容されうる塩を含む医薬組成物が含まれる。さらなる態様において、薬学的に許容されうるキャリアーまたは賦形剤と一緒に、式Iの化合物、あるいはその立体異性体または薬学的に許容されうる塩を含む医薬組成物が含まれる。
40

徴候および治療法

本発明の化合物は、HBVの新規DNA合成を阻害し、そしてHBV DNAレベルを減少させることも可能である。したがって、本発明の化合物は、HBV感染の治療または予防に有用である。

【0190】

本発明は、HBV感染の治療または予防のための式Iの化合物の使用に関する。

HBV感染に関連する疾患の治療または予防に有用な医薬の調製のための式Iの化合物の使用は、本発明の目的である。

【0191】

10

20

30

40

50

本発明は、特に、H B V 感染の治療または予防のための医薬の調製のための式 I の化合物の使用に関する。

別の態様には、治療が必要なヒトにおいて、H B V 感染を治療するかまたは予防する方法であって、前記ヒトに、療法的有効量の式 I の化合物、その立体異性体、互変異性体、プロドラッグ、または薬学的に許容されうる塩を投与する工程を含む、前記方法が含まれる。

併用療法

本発明の化合物を、H B V の治療または予防のため、インターフェロン、P E G 化インターフェロン、ラミブジン、アデフォビルジピボキシル、エンテカビル、テルビブジン、およびテノフォビルジソプロキシルと一緒に用いてもよい。

10

【実施例】

【0192】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解されるであろう。しかしこれらは、本発明の範囲を限定すると見なされてはならない。

本明細書で用いる略語は以下の通りである：

A I B N : アゾビスイソブチロニトリル

B o c : t e r t - プトキシカルボニル

t - B u O K : カリウム t e r t - プトキシド

c a l c ' d : 計算値

C C₅o : 細胞傷害性濃度 50 %

20

C C₁₄ : テトラクロロメタン

C D C₁₃ : 重水素化クロロホルム

C C K - 8 : 細胞計数キット - 8

C D I : N , N ' - カルボニルジイミダゾール

C M V : サイトメガロウイルス

d : 日

D I P E A : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

D C M : ジクロロメチレン

D M A P : N , N ' - ジメチルアミノピリジン

D M F : ジメチルホルムアミド

30

D M S O : ジメチルスルホキシド

D N A : デオキシリボ核酸

E D C I : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

E D T A : エチレンジアミン四酢酸

e x p : 期待値

E t O A c : 酢酸エチル

F B S : ウシ胎児血清

g : グラム

E C₅o : アセチル化チューブリンの 50 % 誘導に必要な濃度

F B S : ウシ胎児血清

40

h : 単数または複数の時間

H A P : ヘテロアリールジヒドロピリミジン

H A T U : 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3
- テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

H B e A b : B 型肝炎 e 抗体

H B e A g : B 型肝炎 e 抗原

H B s A g : B 型肝炎表面抗原

H C l : 塩化水素

H P L C : 高性能液体クロマトグラフィ

H z : ヘルツ

50

I n (O T f) ₃	トリフルオロメタンスルホン酸インジウム(III)	
I P A	イソプロパノール	
K O H	水酸化カリウム	
L C / M S	液体クロマトグラフィ質量分析装置	
L i O H	水酸化リチウム	
L D A	リチウム・ジイソプロピルアミド	
M e O D - d 4 またはC D 3 O D	重水素化メタノール	
M e O H	メタノール	
m g	ミリグラム	10
M H z	メガヘルツ	
m i n	単数または複数の分	
m L	ミリリットル	
m M	ミリモル	
N M P	1 - メチル - ピペリジン - 2 - オン	
m m o l	ミリモル	
N a C l	塩化ナトリウム	
N a O H	水酸化ナトリウム	
N B S	N - ブロモスクシンイミド	
N E t ₃	トリエチルアミン	
N M R	核磁気共鳴	20
P B S	リン酸緩衝生理食塩水	
p r e p - H P L C	調製用高性能液体クロマトグラフィ	
R P - H P L C	逆相高性能液体クロマトグラフィ	
r t	室温	
S D P K	単回用量薬物動態	
S F C	超臨界液体クロマトグラフィ	
S S C	生理食塩水 - クエン酸ナトリウム緩衝液	
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T F A A	無水トリフルオロ酢酸	30
T H F	テトラヒドロフラン	
μ l	マイクロリットル	
μ M	マイクロモル	

一般的な実験条件

以下の装置の1つを用いたフラッシュクロマトグラフィによって、中間体および最終化合物を精製した：i) Bi ot age S P 1系およびQu ad 12 / 25カートリッジモジュール、ii) I S C Oコンビ - フラッシュクロマトグラフィ装置。シリカゲルブランドおよび孔サイズ：i) K P - S I L 60、粒子サイズ：40 ~ 60 μ M；ii) C A S登録番号：シリカゲル：63231 - 67 - 4、粒子サイズ：47 ~ 60ミクロン シリカゲル；iii) Q i n g d a o H a i y a n g C h e m i c a l C o . , L t d のZ C X、孔：200 ~ 300または300 ~ 400。

【0193】

X B r i d g eTM P r e p - C₁₈(5 μ m、O B DTM 30 × 100 mm)カラムまたはS u n F i r eTM P r e p - C₁₈(5 μ m、O B DTM 30 × 100 mm)カラムを用いて、逆相カラム上の調製用H P L Cによって、中間体および最終化合物を精製した。W a t e r s A u t o P 精製系(カラム：X B r i d g eTM P r e p - C₁₈、30 × 100 mm、サンプルマネージャー2767、ポンプ2525、検出装置：M i c r o m a s s Z Q およびU V 2487、溶媒系：アセトニトリル、および水中の0.1%水酸化ナトリウム)。S F Cキラル分離のため、M e t t l e r T o l e d o S F C - M u l t i g r a m I I I 系、溶媒系：95% C O₂および

5 % IPA (IPA中の0.5%TEA)、背圧100bar、検出UV、254nmを用いて、キラルカラム(Daiel chiral pak IC、5μm、30×250mm)によって、中間体を分離した。

【0194】

LC/MS (WatersTM Alliance 2795-Micromass ZQ)を用いて、化合物のLC/MSスペクトルを得た。LC/MS条件は以下の通りであった(駆動時間6分間)：

酸性条件： A : H₂O中の0.1%ギ酸； B : アセトニトリル中の0.1%ギ酸；

塩基性条件： A : H₂O中の0.01% NH₃・H₂O； B : アセトニトリル；

中性条件： A : H₂O； B : アセトニトリル。

【0195】

質量スペクトル(MS)：一般的に、親質量を示すイオンのみを報告し、そして別に記載しない限り、引用した質量イオンは陽性質量イオン(M+H)⁺である。

肝臓ホモジネート安定性試験に関するLC-MS/MS装置：バイナリポンプ、脱気装置、CTCPALオートサンプラーおよびサーモスタットカラムで構成されるAgilent 1290シリーズLC系を適用した。末端キャップ化Chromolith Performance RP-18(3×100mm)上、室温で、クロマトグラフィ分離を達成した。

20

【0196】

陽性イオン化モードで、AJSESIインターフェースを備えたフルスキャンモードのAgilent 6530 Q-TOF装置上で、質量分析検出を実行した。Agilent MassHunter Workstation Data Acquisition B.04.00およびAgilent MassHunter Workstation Qualitative Analysis B.04.00を用いて、データプロセッシングを行った。

【0197】

Biotage Initiator Sixtyマイクロ波合成装置中で、マイクロ波補助反応を行った。

30

Bruker Avance 400MHzを用いて、NMRスペクトルを得た。

【0198】

空気感受性試薬を伴う反応はすべて、アルゴン大気下で行った。別に示さない限り、試薬を商業的供給者から受け取ったまま、さらなる精製を伴わずに用いた。

上記スキームに概略する一般的な方法によって、以下の例を調製した。これらは本発明の意味を例示するよう意図されるが、いかなる意味でも、本発明の意味内に限定を提示してはならない。

調製実施例

実施例1 4-(4-フルオロ-フェニル)-6-(1-メトキシカルボニル-1-メチル-エトキシメチル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル

40

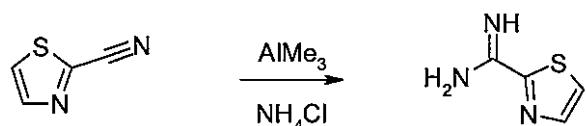
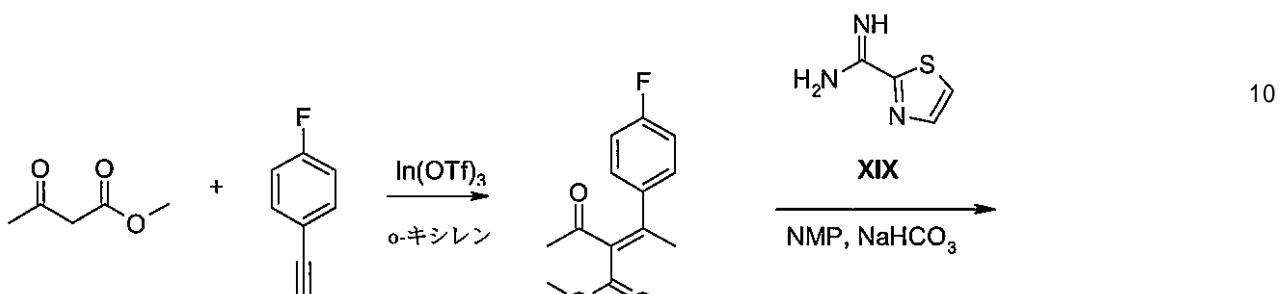
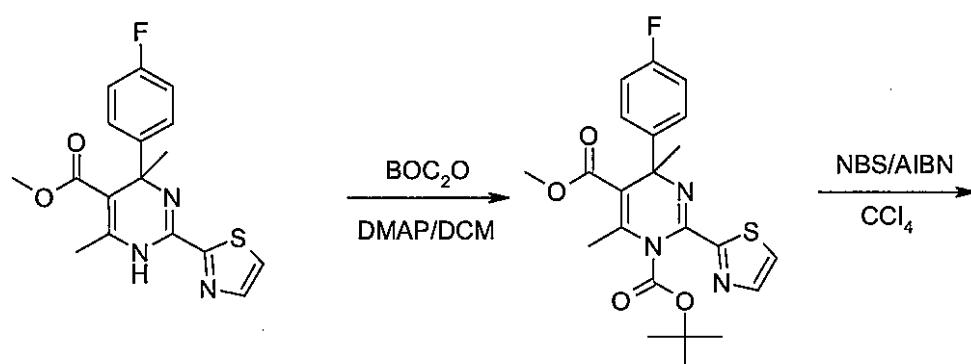
スキーム1およびスキーム4に示す一般的な合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム5に示すように提供する。

【0199】

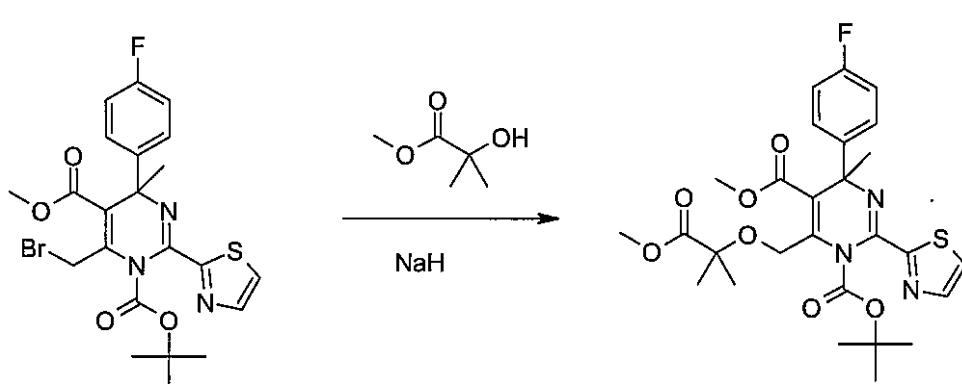
スキーム5

【0200】

【化48-1】

**XIX****XX**

20

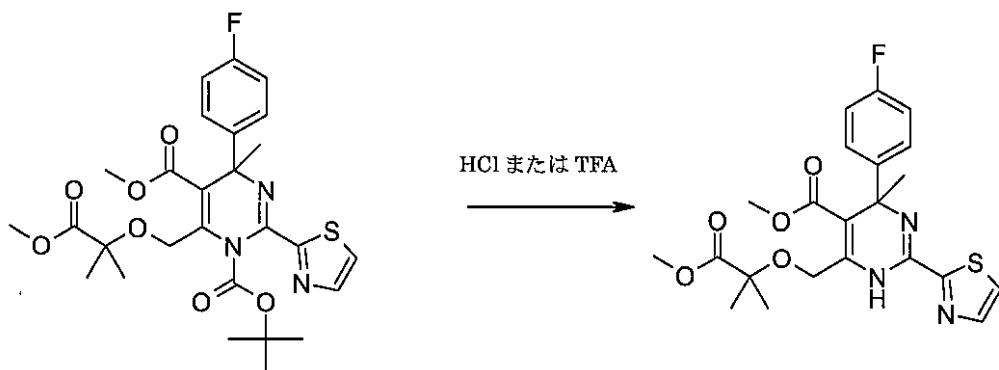
XXII

30

XXIV

【0201】

【化48-2】



XXIV

実施例1

【0202】

トルエン（400mL）中のNH₄Clの攪拌懸濁物に、0で30分間に渡って、Al(C₂H₅)₃溶液（1.0M、56mL）を添加した。混合溶液を室温で30分間攪拌した後、トルエン（10mL）中のチアゾール-2-カルボニトリル（5.24g、47.6mmol）の溶液をフラスコに添加した。反応混合物を80で16時間攪拌した後、室温に冷却し、そして次いで、DCM中のシリカゲルのスラリー内に混合物を注いだ。20分間攪拌した後、スラリーを濾過し、そしてMeOHで3回洗浄し、そして真空下で濃縮して、チアゾール-2-カルボキサミジンXIXの粗精製産物を得て、これを次の工程の反応で、さらに精製せずに用いた。MS：計算値(MH⁺)128.2、期待値(MH⁺)128.1。

【0203】

o-キシレン（20mL）中の3-オキソ-酪酸メチルエステル（5.0g、43.1mmol）、1-エチニル-4-フルオロ-ベンゼン（5.0g、41.7mmol）およびIn(OTf)₃（400mg、0.71mmol）の混合物を120で1~2時間加熱した。溶媒を除去した後、カラムクロマトグラフィ(EtOAc/石油エーテル：1/10)によって、残渣を精製して、淡黄色油として、XXを得た（4.0g、収率：40.8%）。30

【0204】

あらかじめ120に加熱したNMP（10mL）中のチアゾール-2-カルボキサミジンXIX（1.7g、10.5mmol）およびNaHCO₃（2.5g、29.8mmol）の混合物に、NMP（10mL）中の(E)-2-アセチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-ブト-2-エン酸メチルエステルXX（2.4g、10.2mmol）を約1時間で、1滴ずつ添加した。混合物を120で0.5時間攪拌した後、EtOAc（200mL）および水で反応をワークアップした。有機層を乾燥させ、そして濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィ(EtOAc/石油エーテル、1/4~1/2)によって残渣を精製して、黄色粘性油として、4-(4-フルオロ-フェニル)-4,6-ジメチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルXXIを得た（1.7g、収率：48.3%）。MS：計算値(MH⁺)346、期待値(MH⁺)346。¹H NMR(MeOD-d₄, 400MHz) 7.93(d, 1H, J = 3.2Hz), 7.72(d, 1H, J = 3.2Hz), 7.51-7.47(m, 2H), 7.04(t, 2H, J = 8.8Hz), 3.45(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.90(s, 3H)。40

【0205】

DCM（20mL）中のXXI（1.0g、2.9mmol）の溶液に、DMAP（0.15g、1.2mmol）およびBoc₂O（0.94g、4.3mmol）を添加し、そして混合物を一晩攪拌した。混合物を水（15mL）および塩水（15mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮し、そして残渣をカラムクロマトグラフィ(EtOAc/石油エーテル、1/4~1/3)によって精製して50

、黄色固体として、4-(4-フルオロ-フェニル)-4,6-ジメチル-2-チアゾール-2-イル-4H-ピリミジン-1,5-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル5-メチルエステルXXXIIを得た(0.91g、収率：70.5%)。

【0206】

CCl₄(30mL)中のXXXI(0.90g、2.02mmol)およびNBS(0.54g、3.03mmol)の溶液を50に加熱し、次いで、AIBN(30mg)を添加して反応を開始した。混合物を2時間攪拌した。カラムクロマトグラフィ(EtOAc/石油エーテル、1/4~1/3)によって、混合物を精製して、黄色固体として、6-プロモメチル-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-4H-ピリミジン-1,5-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル5-メチルエステルXXXIIIを得た(1.03g、収率：97.3%)。 10

【0207】

THF中の2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオン酸メチルエステル(59mg、0.5mmol)溶液に、室温で水素化ナトリウム(12mg、0.5mmol)を添加した。次いで、混合物を室温で30分間攪拌した。化合物XXXII(105mg、0.2mmol)を添加し、そして室温で一晩攪拌した。次いで、混合物を水およびEtOAcの間で分配した。有機相を乾燥させ、濃縮し、そしてさらなる精製を伴わずに次の工程で用いた。

【0208】

上記工程由来の粗精製産物XXXIVをDCM中に溶解し、そして次いで、TFAを添加した。混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去し、そして残渣を調製用-HPLCによって精製して、黄色固体として実施例1を得た(40mg、収率：2工程に関して43%)。MS：計算値462(MH⁺)、期待値462(MH⁺)。 20

¹H NMR(MeOD-d₄, 400MHz), 7.95(d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.75(d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.49-7.45(m, 2H), 7.04(t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.71-4.62(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.43(s, 3H), 1.92(s, 3H), 1.57(s, 6H)。

【0209】

実施例2 6-(1-カルボキシ-2,2,2-トリフルオロ-エトキシメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル 30

2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオン酸メチルエステルの代わりに3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-プロピオン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム5の実施例1と同様に、表題化合物を調製し、こうして得られたメチルエステルをスキーム3に示すようにLiOHによって加水分解した。MS：計算値488(MH⁺)、期待値488(MH⁺)。¹H NMR(MeOD-d₄, 400MHz), 7.94(d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.93(d, 1H, J = 2.8 Hz), 7.53-7.49(m, 2H), 7.07-7.03(m, 2H), 4.85-4.78(m, 2H), 4.40-4.37(m, 1H), 3.44(s, 3H), 1.94(s, 3H)

。

【0210】

実施例3 6-{[(1-カルボキシ-シクロプロビル)-メチル-アミノ]-メチル}-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル 40

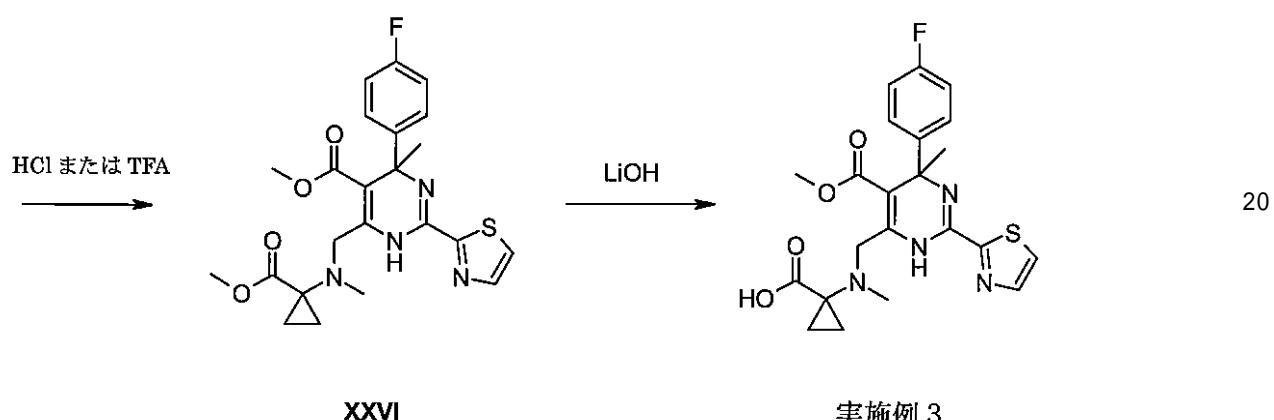
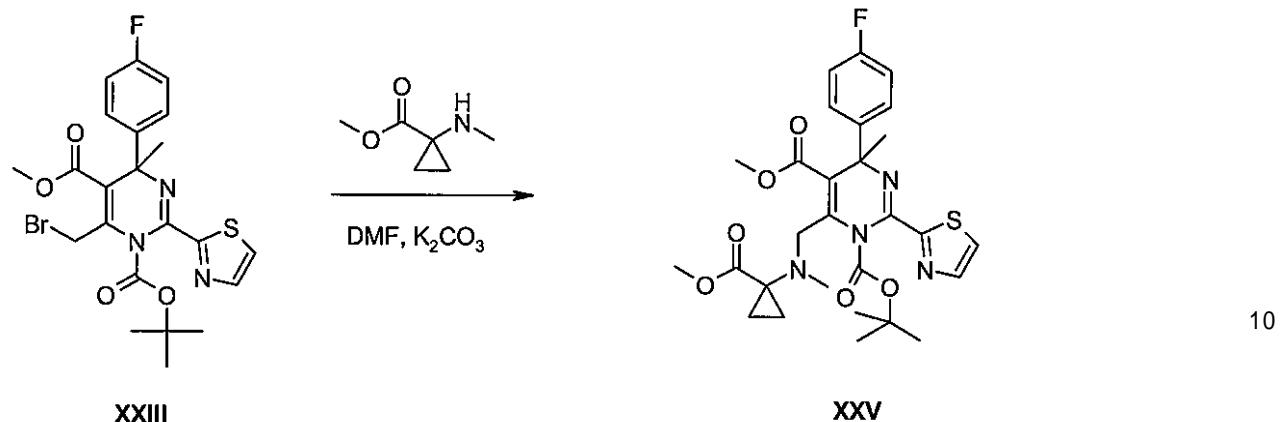
スキーム1およびスキーム3に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路を、スキーム6に示すように提供する。

【0211】

スキーム6

【0212】

【化49】



【0213】

D M F 中の 6 - ブロモメチル - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 4 H - ピリミジン - 1 , 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - プチルエステル 5 - メチルエステル X X I I I (1 . 0 0 g, 1 . 9 0 m m o l) および 炭酸カリウム の 溶液 に、 1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステル (2 5 8 m g, 2 . 0 0 m m o l) を 添加 し、 混合物を 4 0 °C で 3 時間攪拌 し、 そして L C - M S は、 反応が 終了 したことを 示した。混合物を 水 および 酢酸エチル 間で 分配 した。有機相を 乾燥 させ、 そして 濃縮 して、 粗精製 産物を得て、 これをさらなる 精製 を 伴わずに 次の 工程 に 用いた。

【0214】

上記 工程 由来 の 粗精製 産物 X X V を D C M 中に 溶解 し、 そして 次いで、 T F A を 添加 した。混合物を 室温 で 2 時間、 攪拌 した。L C - M S は、 反応が 終了 したことを 示した。溶媒を 除去 し、 そしてさらなる 精製 を 伴わずに 残渣 を 次の 工程 に 用いた。

【0215】

上記 工程 由来 の 粗精製 産物 X X V I を M e O H (5 m L) に 溶解 し、 そして 水 (2 m L) 中の L i O H を 混合物 に 添加 した。混合物を 室温 で 2 時間攪拌 し、 そして L C - M S は、 反応が 終了 したことを 示した。溶媒を 除去 し、 そして混合物を、 希塩酸で、 p H (3 ~ 5) に 調整 した。調製用 - H P L C によって混合物を 精製 して、 黄色 固体 として 実施例 3 を 得た (0 . 6 3 g, 3 工程 の 収率 : 7 3 %) 。M S : 計算値 4 5 9 (M H +) 、 期待 値 4 5 9 (M H +) 。¹H NMR (MeOD-d₄, 400MHz), 8.12 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 8.06 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.15 (t, 2H, J = 8.8 Hz), 4.30 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.38-1.37 (m, 2H) 。

【0216】

実施例 4 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メ

40

30

10

20

50

チル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの代わりにモルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 6 の実施例 3 と同様に、表題化合物を調製した。LC - MS : 計算値 475 (MH⁺)、期待値 475 (MH⁺)。¹H NMR (MeOD-d₄, 400 MHz) 8.10 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.32-4.31 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H), 3.99-3.72 (m, 3H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.11 (d, 3H)。

【0217】

実施例 5 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステル

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの代わりにモルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 6 の実施例 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【0218】

実施例 6 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸

スキーム 6 に示すような MeOH 中の LiOH を用いた実施例 5 の加水分解から、表題化合物を調製した。

【0219】

実施例 7 (S) - 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸

スキーム 1 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路を、スキーム 7 に示すように提供する。

【0220】

スキーム 7

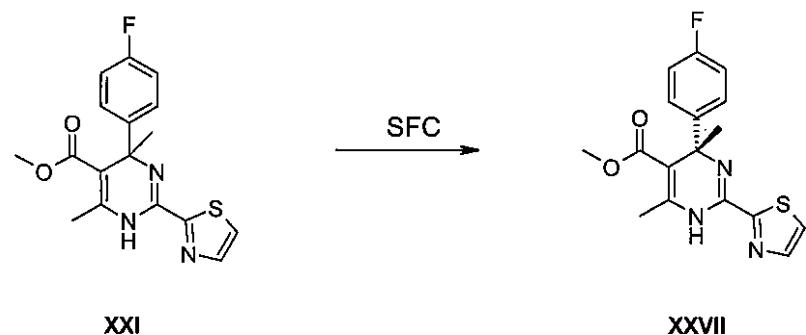
【0221】

10

20

30

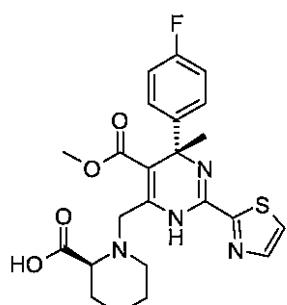
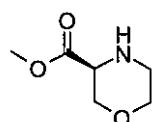
【化 5 0】



10

スキーム 5 およびスキーム 6 を参照されたい

1. $(Boc)_2O$, DMAP
2. NBS, AIBN
3. XXVIII, NaH
4. TFA, DCM
5. LiOH, MeOH



20

実施例 7

【0 2 2 2】

SFC によって、XXI からキラル中間体化合物 XXVII を分離し、そして絶対立体化学を X 線回折研究によって決定した（図 7 を参照されたい）。置換反応において、1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの代わりにモルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステル XXVII を用いることによって、スキーム 6 の実施例 3 と同様に、表題化合物を調製した。

30

【0 2 2 3】

実施例 8 (S) - 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの代わりにモルホリン - (R) - 3 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0 2 2 4】

実施例 9 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸

40

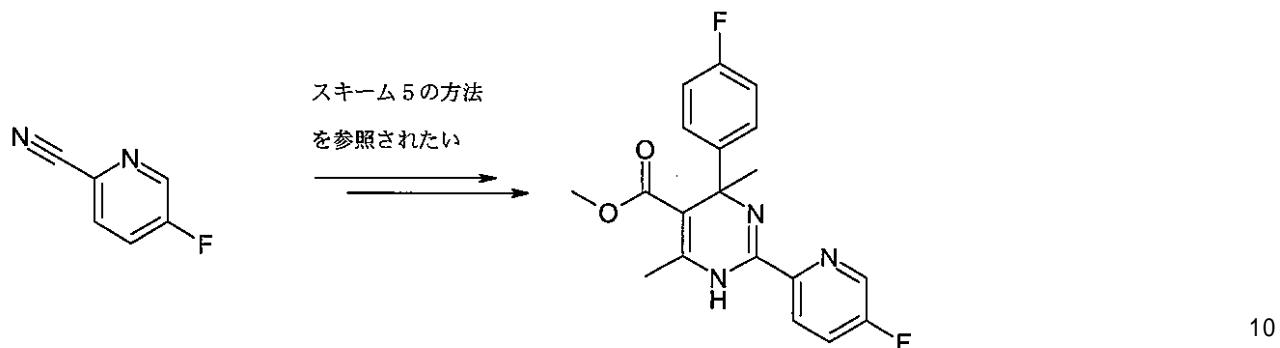
スキーム 8 に示す方法にしたがって、表題化合物を調製した。

【0 2 2 5】

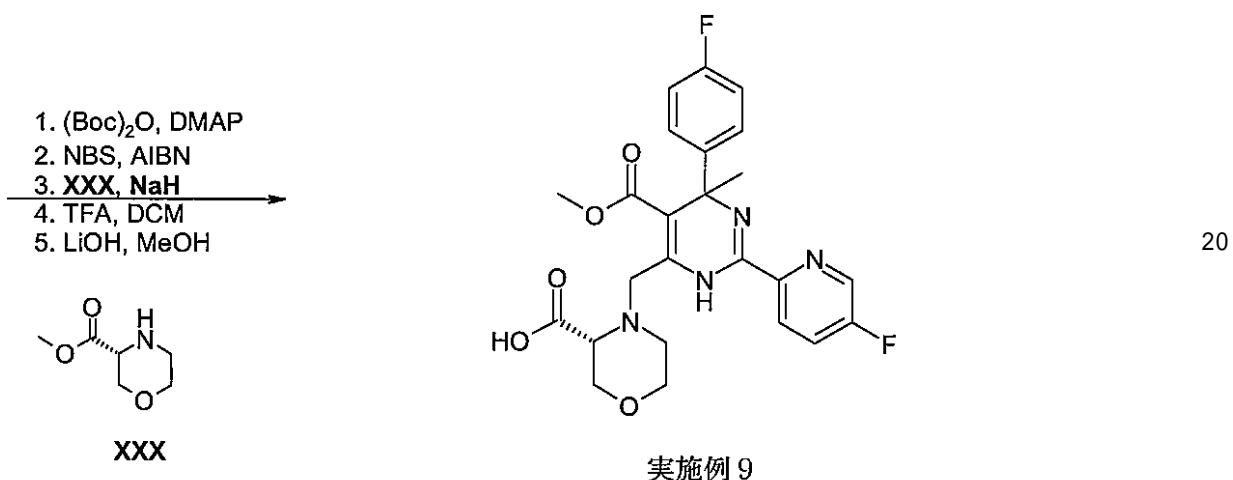
スキーム 8

【0 2 2 6】

【化 5 1】



XXIX



実施例 9

【0227】

スキーム 5 に示すものと同じ方法において、化合物 XXIX の合成に 5 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボニトリルを用いた。スキーム 5 およびスキーム 6 と類似の方法にしたがって、置換反応において、モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸メチルエステル XXX を用いることによって、XXIX を実施例 9 に変換した。

【0228】

実施例 10 4 - [6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸

置換反応において、モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりにモルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 8 の実施例 9 と同様に、表題化合物を調製した。

【0229】

実施例 11 6 - (2 - (S) - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの代わりに 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - (S) - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 6 の実施例 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【0230】

実施例 12 6 - (2 - (R) - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

1 - メチルアミノ - シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの代わりに 4 , 4 - ジフ

40

30

50

ルオロ - ピロリジン - (R) - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 6 の実施例 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【 0 2 3 1 】

実施例 13 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

置換反応において、モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステル X X V I I の代わりに 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - (S) - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【 0 2 3 2 】

10

実施例 14 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

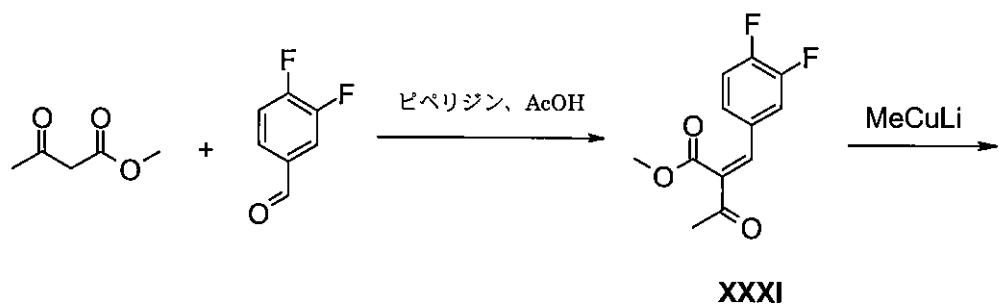
スキーム 1 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム 9 に示すように提供する。

【 0 2 3 3 】

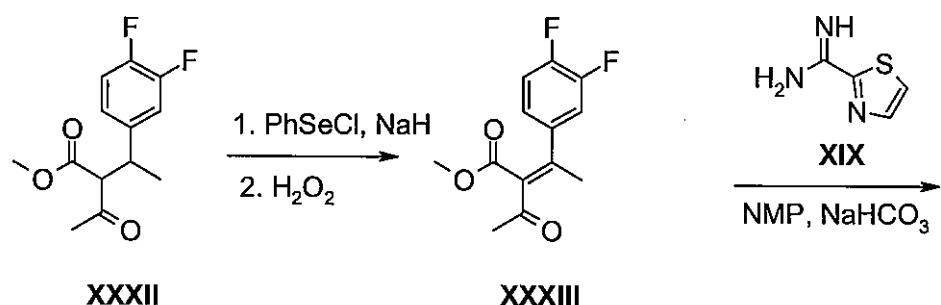
スキーム 9

【 0 2 3 4 】

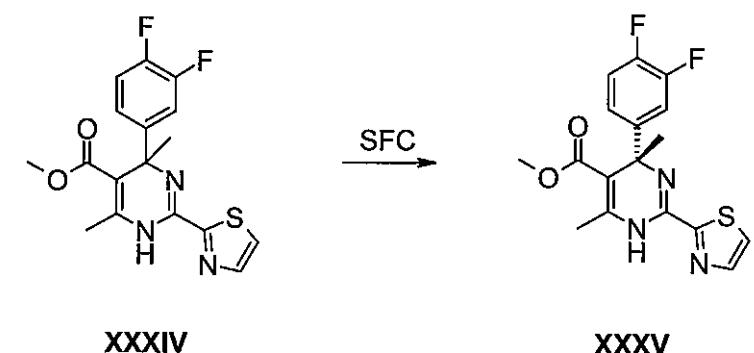
【化52】



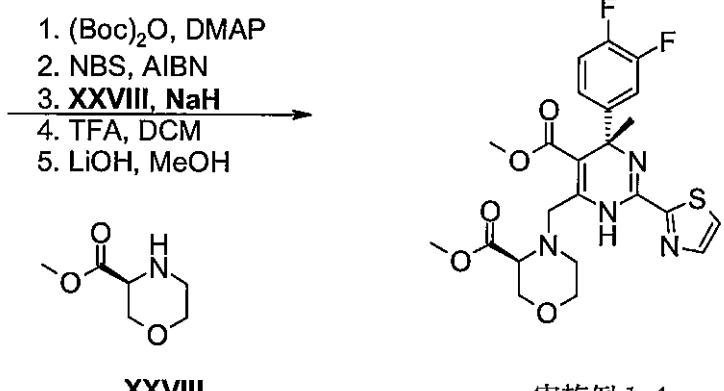
10



20



30



実施例14

40

【0235】

無水エタノール(200mL)中の3,4-ジフルオロ-ベンズアルデヒド(8.96g、63.1mmol)、3-オキソ-酪酸メチルエステル(7.32g、63.1mmol)、ピペリジン(0.27g、3.16mmol)および酢酸(0.19g、3.16mmol)の混合物を、室温で12時間攪拌した。溶媒を除去した後、フラッショカラムクロマトグラフィ(EtOAc:ヘキサン=1:10)によって残渣を精製して、黄色固体として、2-[1-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-メト-(Z)-イリデン]-3-オキソ-酪酸メチルエステルXXXIを得た(13.6g)。収率: 90%。MS: 計算値(M⁺+H)241.0、期待値(M⁺+H)241.1。

50

【0236】

メチルリチウムの溶液(エーテル中、1.6M、48.7mL、78mmol)を、アルゴン下、0°で、200mLの無水THF中のヨウ化銅(I)(14.9g、78mmol)の懸濁物に添加し、そして混合物を0°で1時間攪拌した。50mLの無水THF中のXXXI(8.0g、31.2mmol)の溶液を、-78°で、混合物に1滴ずつ添加した。-78°で1時間攪拌した後、反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液で反応停止し、EtOAcで抽出し、塩水で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を除去した後、フラッシュカラムクロマトグラフィ(EtOAc:ヘキサン=1:10)によって残渣を精製して、油として、6.39gのXXXIIを得た。収率：80%。MS：計算値(M⁺+H)257.1。

10

【0237】

NaH(60%、1.10g、27.5mmol)を、アルゴン下、無水THF(100mL)中のXXXII(5.0g、18.3mmol)の溶液に添加した。THF(20mL)中の塩化フェニルセレニル(5.3g、27.5mmol)の溶液を、シリンドを通じて、室温でフラスコに添加し、そして混合物を室温で1時間攪拌した。60mLのペンテン/エーテル混合物(v/v=1/1)および30mLの飽和NaHCO₃溶液を、反応混合物に添加した。有機層を分離し、そして塩水で洗浄し、そしてDCM(50mL)中のH₂O₂溶液(30%、4mL)で処理した。混合物を室温で(0.5~2時間)攪拌し、そしてDCM(100mL)で希釈した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、水、および塩水で連続して洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機溶媒を除去した後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィ(EtOAc:ヘキサン=1:10)によって精製して、黄色油として、3.97gのXXXIIIを得た。MS：計算値(M⁺+H)255.1、期待値(M⁺+H)255.1。

20

【0238】

NMP(15mL)中のXXXII(2.54g、10mmol)、チアゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩IX(1.6g、10mmol)および重炭酸ナトリウム(1.68g、20mmol)の混合物を120°で3時間攪拌した。冷却後、混合物を水および酢酸エチル間で分離させた。有機層を乾燥させ、そして濃縮した。残渣を精製して、黄色固体として、4-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-4,6-ジメチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルXXXIVを得た(2.00g)。収率：55%。MS：計算値(M⁺+H)363.1、期待値(M⁺+H)363.1。

30

【0239】

キラル中間体XXXVをSFCによってXXXIVから分離し、そして立体化学が知られる化合物XXXVIのものと、SFC上の保持時間を比較することを通じて、絶対立体配置を割り当てた。

【0240】

化合物XXXVから、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物、実施例14を調製した。

実施例15 4-[S]-6-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアゾール-2-イル-3,6-ジヒドロ-ピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステル

40

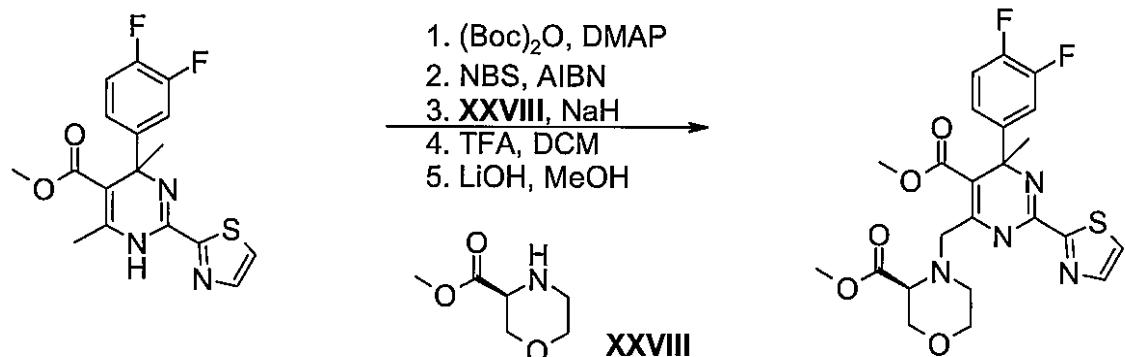
スキーム5およびスキーム6と同じ方法で実行された、ブロム化および以下の置換反応においてXXXIVを用いることによって、スキーム10に示す方法によって表題化合物を調製した。

【0241】

スキーム10

【0242】

【化 5 3】

**XXXIV**

実施例 15

【0243】

実施例 16 4 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸

MeOH 中の LiOH で実施例 15 を加水分解することによって、表題化合物を得た。

【0244】

実施例 17 6 - (4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシカルボニル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

置換反応において、モルホリン - (R) - 3 - カルボン酸メチルエステル XXXVII の代わりに 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - (S) - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 8 の実施例 9 と同様に、表題化合物を調製した。

【0245】

実施例 18 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (5 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

スキーム 11 に示すような方法で、表題化合物を調製した。

【0246】

スキーム 11

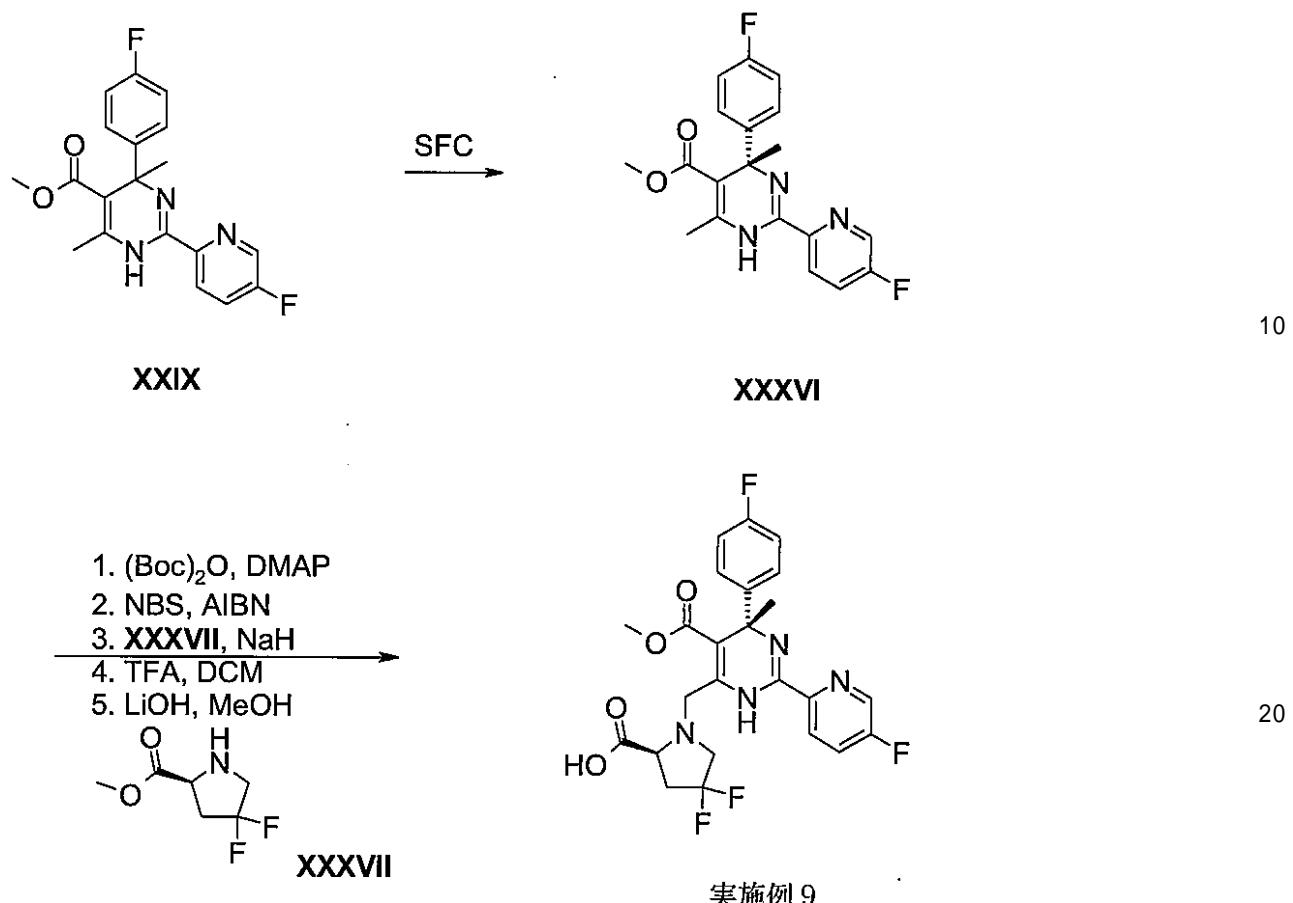
【0247】

10

20

30

【化 5 4】



【0248】

中間体 XXIX の SFC キラル分離によって、化合物 XXXVI を得て、そして立体化学が知られる化合物 XXXVI のものと、SFC 上の保持時間を比較することを通じて、絶対立体配置を割り当てた。4,4-ジフルオロ-ピロリジン-(S)-2-カルボン酸メチルエステル XXXVI を置換反応において用いた以外は、スキーム 5 およびスキーム 6 の方法にしたがうことによって、XXXVI から実施例 9 を調製した。

【0249】

実施例 19 6-(S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル

アミジンの調製において、5-メチル-チアゾール-2-カルボニトリルを用いることによって、スキーム 12 に示すような方法において、表題化合物を調製した。スキーム 5 の方法にしたがうことによって、化合物 XXXVI を得た。そして 4,4-ジフルオロ-ピロリジン-(S)-2-カルボン酸メチルエステル XXXVI を、スキーム 5 およびスキーム 6 と同様の方法で、実施例 19 の調製に用いた。

【0250】

スキーム 12

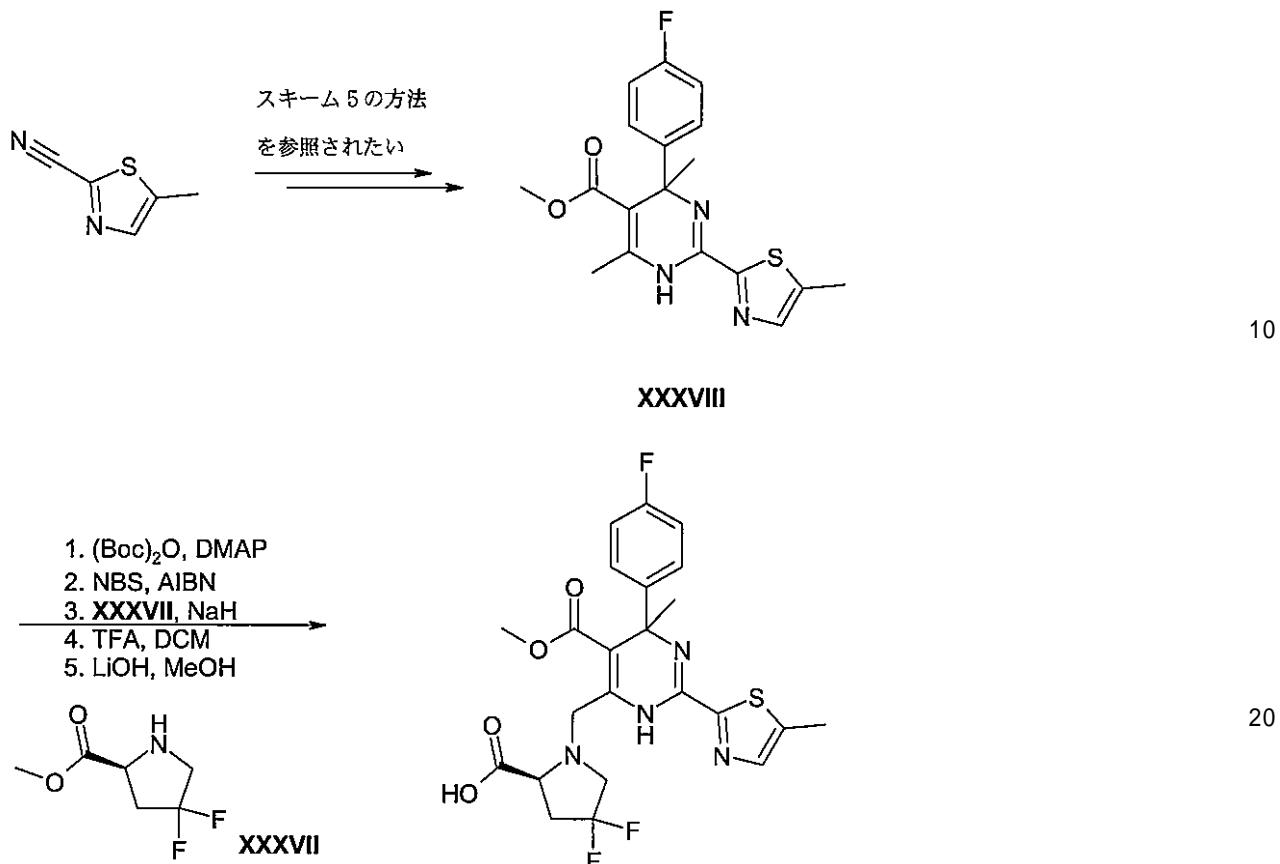
【0251】

30

30

40

【化 5 5】



実施例 19

【0252】

実施例 20 6 - (2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

30

モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチル - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 6 の実施例 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【0253】

実施例 21 (S) - 1 - [(S) - 5 - シアノ - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸

スキーム 2 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム 13 に示すように提供する。

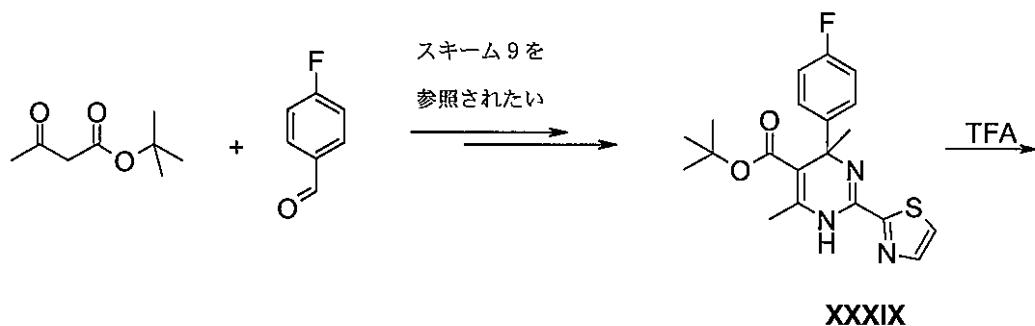
【0254】

40

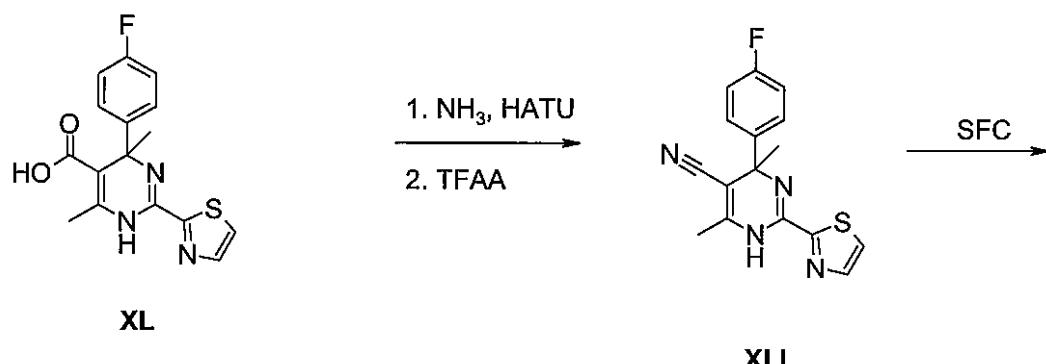
スキーム 13

【0255】

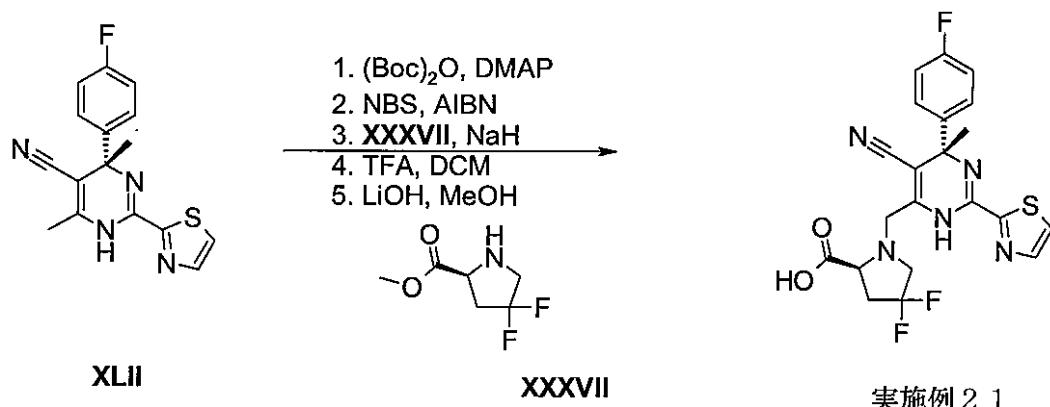
【化 5 6】



10



20



30

実施例 2 1

【0256】

縮合反応において、3 - オキソ - 酯酸メチルエステルおよび3 , 4 - ジフルオロ - ベンズアルデヒドの代わりに3 - オキソ - 酯酸tert - ブチルエステルおよび4 - フルオロ - ベンズアルデヒドを用いることによって、スキーム9のXXXIVと同様に、化合物4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸tert - ブチルエステルXXXIXを調製した。

【0257】

DCM(15mL)中の4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸tert - ブチルエステルXXXIX(1.0g、2.58mmol)の溶液に、TFA(2mL)を添加し、そして混合物を3時間攪拌した。その後、溶媒および過剰TFAを真空中で除去した。残渣XLをDCM(15mL)に溶解し、これに、ジオキサン(10mL、0.5M)中のHATU(1.21g、3.70mmol)およびNH₃を添加し、そして混合物を一晩攪拌した。混合物をDCM(50mL)で希釈し、そして水性NaHCO₃および塩水で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、そして濃縮して、淡黄

40

50

色固体として、0.89 g の 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸アミドを得て、これを精製なしに、次の使用に直接用いた。

【0258】

上記粗精製中間体 (0.89 g) を THF (10 mL) 中に溶解し、TFAA (3 mL) を添加し、そして混合物を3時間攪拌した。THFおよび過剰のTFAAを除去した後、残渣を MeOH (20 mL) に溶解した。この溶液に、K₂CO₃ (2.0 g, 14.5 mmol) を添加し、そして混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、固体を EtOAc (10 mL × 2) で洗浄した。合わせた濾過物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィ (EtOAc / 石油エーテル 1/3 ~ 1/2) によって精製し、黄色固体として、XLIIを得た (700 mg、総収率：87.0%)。10

キラル中間体 XLII を SFC によって XLII から分離した。

【0259】

スキーム6の実施例3と同様に、XLII から、表題化合物、実施例21を調製した。

実施例22 (S) - 4 - [5 - シアノ - 6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸

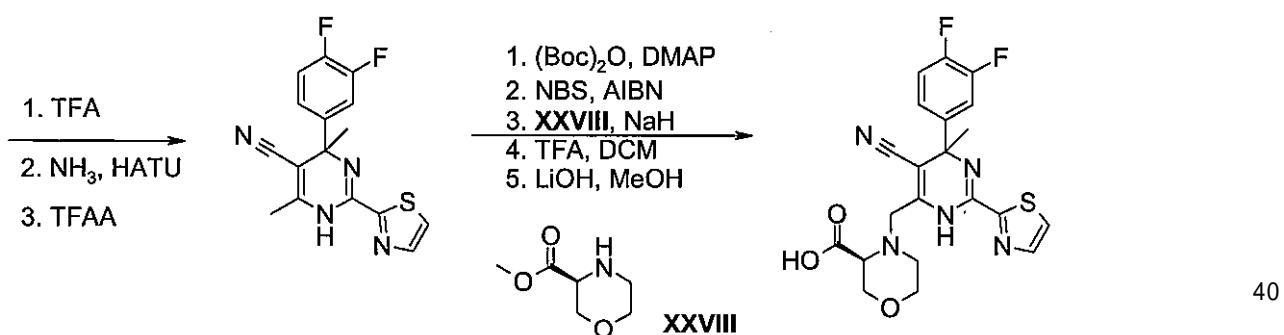
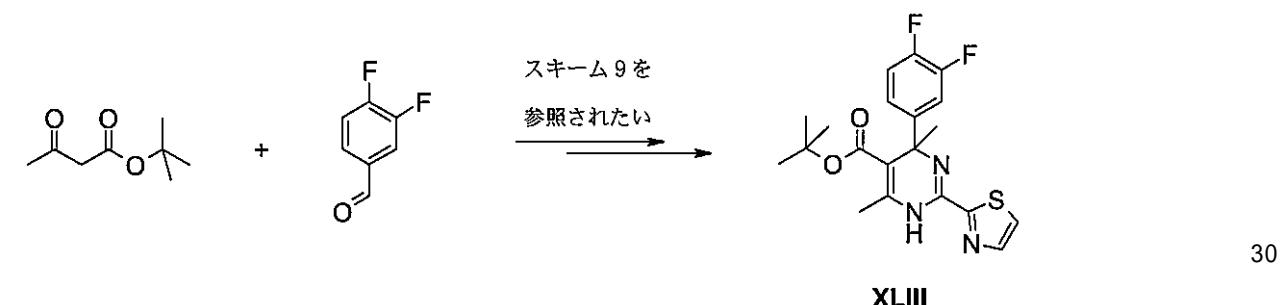
スキーム2およびスキーム3に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。スキーム14に示すように、詳細な合成経路を提供する。20

【0260】

スキーム14

【0261】

【化57】



実施例22

【0262】

出発物質として、3 - オキソ - 酯酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステルおよび3 , 4 - ジフルオロベンズアルデヒドを用いることによって、スキーム9のXXXIVと同様に、化合物4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 , 6 - ジメチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸 *t* *e* *r* *t* - プチルエステルXLIIを調製した。

【0263】

スキーム 13 の XLI と同じ方法で、tert-ブチルエステル XLI から、化合物 4 - (3,4 -ジフルオロ -フェニル) - 4,6 -ジメチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1,4 -ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボニトリル XLIV を調製した。

【0264】

置換反応において、モルホリン - (S) - 3 - カルボン酸メチルエステル XXVII を用いることによって、スキーム 5 およびスキーム 6 に示すものと同じ方法で、表題化合物、実施例 22 を調製した。

【0265】

実施例 23 (S) - 1 - [(S) - 5 - シアノ - 6 - (3,4 -ジフルオロ -フェニル) - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3,6 -ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - 4,4 -ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 10

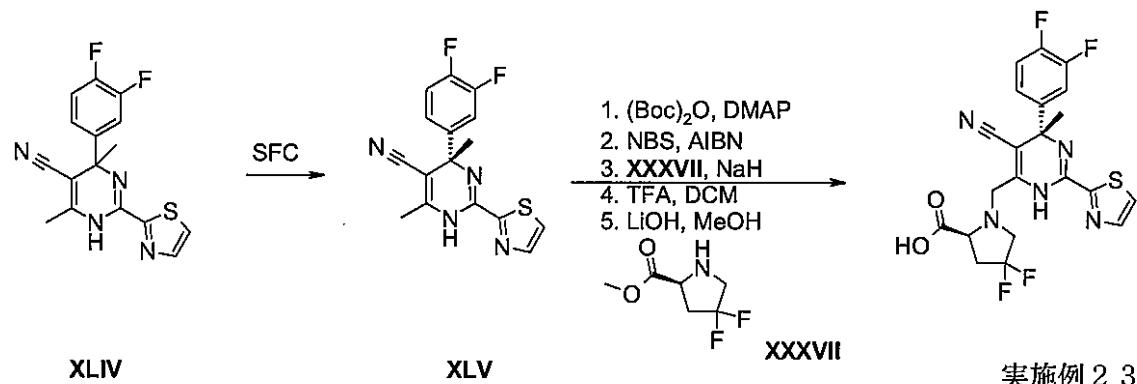
スキーム 2 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム 15 に示すように提供する。

【0266】

スキーム 15

【0267】

【化 58】



【0268】

化合物 XLV を SFC によってラセミ体 XLI からキラル分離し、そして立体化学が知られる化合物 XXVII のものと、SFC 上の保持時間と比較することを通じて、絶対立体配置を割り当てた。置換反応において、XXXVII を用いることによって、スキーム 5 およびスキーム 6 に示すものと同じ方法で、表題化合物を調製した。 30

【0269】

実施例 24 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4,4 -ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (3,4 -ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1,4 -ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルの調製

(S) - モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに 4 - エチニル - 1,2 -ジフルオロ - ベンゼンを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。 40

【0270】

実施例 25 (S) - 6 - (2 - カルボキシ - 5,5 -ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1,4 -ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

(S) - モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに 5,5 -ジフルオロ - ピペリジン - 2 - カルボン酸を用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0271】

実施例 26 (S) - 6 - (2 - カルボキシ - 4,4 -ジフルオロ - ピペリジン - 1 - 50

イルメチル) 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

(S) - モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 2 - カルボン酸を用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0272】

実施例 27 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾル - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - カルボニトリルを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0273】

実施例 28 (R) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステルの調製

1 - エチニル - 4 - フルオロ - ベンゼンの代わりに 4 - エチニル - 1 , 2 - ジフルオロ - ベンゼンを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0274】

実施例 29 (S) - 4 - [6 - (3 , 4 - ジフルオロ - フェニル) - 5 - エトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸の調製

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに (S) - モルホリン - 3 - カルボン酸を用いることによって、実施例 28 と同様に、表題化合物を調製した。

【0275】

実施例 30 (S) - 4 - [(S) - 6 - (4 - フルオロ - フェニル) - 5 - メトキシカルボニル - 6 - メチル - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾル - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロ - ピリミジン - 4 - イルメチル] - モルホリン - 3 - カルボン酸の調製

(S) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに (S) - モルホリン - 3 - カルボン酸を用いることによって、実施例 27 と同様に、表題化合物を調製した。

【0276】

実施例 31 (R) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 4 - メチル - チアゾール - 2 - カルボニトリルを用いることによって、実施例 13 と同様に、表題化合物を調製した。

【0277】

実施例 32 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (4 - メチル - チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 4 - メチル - チアゾール - 2 - カルボニトリルを用いることによって、実施例 13 と同様に、表題化合物を調製した。

【0278】

10

20

30

40

50

実施例 33 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-2-(5-クロロ-チアゾール-2-イル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール-2-カルボニトリルの代わりに5-クロロ-チアゾール-2-カルボニトリルを用いることによって、実施例 13 と同様に、表題化合物を調製した。

【0279】

実施例 34 (S)-6-((2S,4R)-2-カルボキシ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

10

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(2S,4R)-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸を用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0280】

実施例 35 6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-イソキサゾール-3-イル-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール-2-カルボニトリルの代わりにイソキサゾール-3-カルボニトリルを用いることによって、実施例 11 と同様に、表題化合物を調製した。

【0281】

20

実施例 36 (R)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-2-メチル-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(S)-4,4-ジフルオロ-2-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸を用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0282】

30

実施例 37 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-(5-メチル-チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール-2-カルボニトリルの代わりに5-メチル-チアゾール-2-カルボニトリルを用いることによって、実施例 13 と同様に、表題化合物を調製した。

【0283】

実施例 38 (S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(5-フルオロ-チオフェン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール-2-カルボニトリルの代わりに5-フルオロ-チオフェン-2-カルボニトリルを用いることによって、実施例 13 と同様に、表題化合物を調製した。

【0284】

40

実施例 39 (S)-6-((2S,4S)-2-カルボキシ-4-フルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエ斯特ルの代わりに(2S,4S)-4-フルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸を用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0285】

実施例 40 6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-

50

イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - (5 - メチル - イソキサゾール - 3 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボニトリルを用いることによって、実施例 1 1 と同様に、表題化合物を調製した。

【0286】

実施例 4 1 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (3 - フルオロ - チオフェン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 3 - フルオロ - チオフェン - 2 - カルボニトリルを用いることによって、実施例 1 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【0287】

実施例 4 2 (R) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (3 - フルオロ - チオフェン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 3 - フルオロ - チオフェン - 2 - カルボニトリルを用いることによって、実施例 1 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【0288】

実施例 4 3 (S) - 6 - ((S) - 2 - カルボキシ - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 2 - (4 - フルオロ - チオフェン - 2 - イル) - 4 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 4 - フルオロ - チオフェン - 2 - カルボニトリルを用いることによって、実施例 1 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【0289】

実施例 4 4 (S) - 6 - { [カルボキシメチル - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - アミノ] - メチル } - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

(S) - モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチルアミノ) - 酢酸を用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0290】

実施例 4 5 (S) - 6 - ((S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシカルボニル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

(S) - モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに (S) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸メチルエステルを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【0291】

実施例 4 6 (S) - 6 - [(S) - 2 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシカルボニル) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル] - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステルの調製

(S) - モルホリン - 3 - カルボン酸メチルエステルの代わりに (S) - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 2 - カルボン酸 2 - ジメチルアミノ - エチルエステルを用いることによって、スキーム 7 の実施例 7 と同様に、表題化合物を調製した

実施例 4 7 (S) - 6 - (2 - カルバモイル - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1

10

20

30

40

50

-イルメチル) -4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸アミドを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0292】

実施例48 (S)-6-((S)-2-カルバモイル-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(S)-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸アミドを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0293】

実施例49 (S)-6-((S)-2-ジメチルカルバモイル-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(S)-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸ジメチルアミドを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0294】

実施例50 6-((S)-4, 4-ジフルオロ-2-メチルカルバモイル-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(S)-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸メチルアミドを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0295】

実施例51 (S)-6-((S)-4, 4-ジフルオロ-2-メタンスルホニルアミノカルボニル-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりにN-((S)-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボニル)-メタンスルホニアミドを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0296】

実施例52 (S)-6-[((S)-4, 4-ジフルオロ-2-(チアゾール-2-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(S)-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-2-カルボン酸チアゾール-2-イルアミドを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0297】

実施例53 4-(4-フルオロ-フェニル)-6-((R)-3-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-イルメチル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1, 4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに(R)-1-モルホリン-3-イル-メタノールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

10

20

30

40

50

【0298】

実施例 54 (S)-6-[(S)-4,4-ジフルオロ-2-(1-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに2-((S)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル)-プロパン-2-オールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0299】

実施例 55 (S)-6-((S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに((S)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル)-メタノールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0300】

実施例 56 (S)-6-[4,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシ-プロピル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに3-(4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル)-プロパン-1-オールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0301】

実施例 57 (S)-6-[(S)-4,4-ジフルオロ-2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに2-((S)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル)-5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0302】

実施例 58 (S)-6-[(S)-4,4-ジフルオロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに5-((S)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル)-1H-テトラゾールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

【0303】

実施例 59 (S)-6-[(S)-4,4-ジフルオロ-2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロリジン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロ-フェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステルの調製

(S)-モルホリン-3-カルボン酸メチルエステルの代わりに5-((S)-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-2-イル)-3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾールを用いることによって、スキーム7の実施例7と同様に、表題化合物を調製した。

生物学的実施例

実施例 60 HBV 阻害アッセイ(生化学アッセイ)

10

20

30

40

50

細胞および培養条件： Hep DE 19 (Haitao Guoら, Journal of Virology, 81, Nov. 2007, 12472-12484; Richeng Maoら, Journal of Virology, 85, Jan. 2011, 1048-1057) 細胞は、Tet応答性転写活性化因子を発現するpTet-offプラスミド(Clontech)、およびHBV pgRNA発現がテトラサイクリン応答性要素を含むCMV初期プロモーターによって調節されているpTREHBVDEプラスミドでのトランスフェクションを通じて、Hep G2 (ATCC、アメリカン・タイプ・カルチャーラー・コレクション)細胞から得られた。トランスクエクション細胞は、G418 (ゲンチシンとしても知られる、Invitrogenより購入)で選択した。テトラサイクリン不含培地中、細胞は高レベルのHBV DNA複製およびHBVウイルス分泌を支持する。これらの細胞を、10%ウシ胎児血清、100U/mlペニシリン、および100μg/mlストレプトマイシン、0.5mg/mlのG418および1μg/mlテトラサイクリンを補充したダルベッコの修飾イーグル培地(DMEM)-F12培地(Invitrogen)中で維持した。
10

【0304】

抗HBV活性および細胞傷害性： Hep DE 19細胞を、テトラサイクリン不含培地とともに96ウェルプレート(3×10⁴細胞/ウェル)内に植え付け、そして37度一晩インキュベーションした。試験または対照化合物を、連続して培地で半対数希釈し、そしてプレートに添加した(各ウェル中、DMSO最終濃度を0.5%で維持した)。化合物処理5日後、細胞をPBSで洗浄し、そして50mM Tris-1mM EDTA-0.2% CA-630(pH 8.0)で、37度20分間、溶解した。遠心分離して核および他の破片を除去した後、上清を新規プレートに移し、そして2M NaOH/20×SSC(3M NaCl、0.3Mクエン酸ナトリウム、pH 7.0)で、室温で30分間インキュベーションした。次いで、試料をナイロン膜にトランスクアードし、そして1M Tris(pH 7.4)/2M NaClで中和した。DIG標識HBV特異的DNAプローブを用いたドットプロットによって、HBV DNAの存在を検出し、そしてドット密度によって定量化した。HBV DNAを50%(EC₅₀)阻害する化合物濃度を決定した(表1を参照されたい)。
20

【0305】

化合物の抗HBV効果が細胞傷害性によるかどうかを決定するため、Hep DE 19細胞(5×10³細胞/ウェル)を96ウェルプレートに植え付け、そして化合物を上述のように処理した。処理5日後、20μlのCKK-8試薬の添加によって、細胞生存度を測定した。37度4時間インキュベーションした後、450nmおよび630nm(OD₄₅₀およびOD₆₃₀)の波長の吸光度をプレート読み取り装置によって記録した。その結果、各化合物の50%細胞傷害性濃度(CC₅₀)を決定した。
30

【0306】

本明細書に記載するように、HBV活性および活性化を阻害する能力に関して、本発明の化合物を試験した。上記アッセイにおいて、実施例を試験し、そして約0.01μM～約50μMのEC₅₀を有することが見出された。式Iの特定の化合物は、約0.1μM～約30μMのEC₅₀を有することが見出された。
40

【0307】

Hep DE 19 EC₅₀(μM)およびCC₅₀(μM)の結果を表1に示す。

実施例A

式Iの化合物を、それ自体知られる方式で、以下の組成の錠剤の產生のための活性成分として用いてもよい：

錠剤あたり

活性成分	200mg
微結晶性セルロース	155mg
コーンスターク	25mg
タルク	25mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース $\frac{2.0 \text{ mg}}{4.25 \text{ mg}}$

実施例 B

式 I の化合物を、それ自体知られる方式で、以下の組成のカプセルの產生のための活性成分として用いてもよい：

カプセルあたり

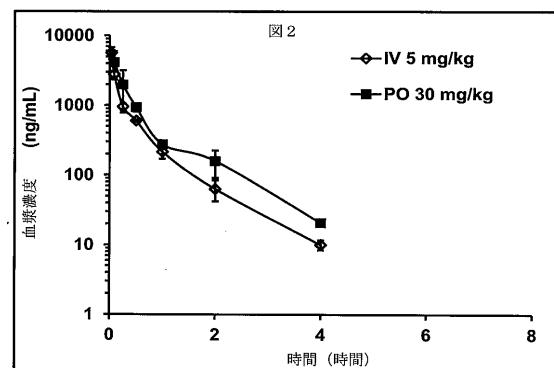
活性成分	1 0 0 . 0 m g
コーンスター ^チ	2 0 . 0 m g
ラクトース	9 5 . 0 m g
タルク	4 . 5 m g
ステアリン酸マグネシウム	$\frac{0 . 5 \text{ m g}}{2.20 . 0 \text{ m g}}$

10

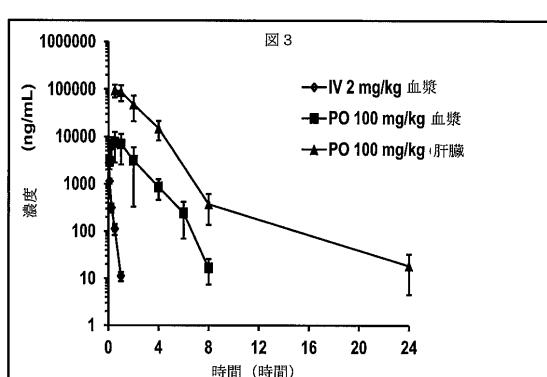
【図 1】



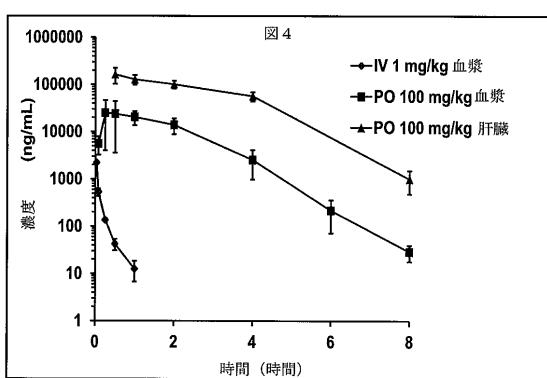
【図 2】



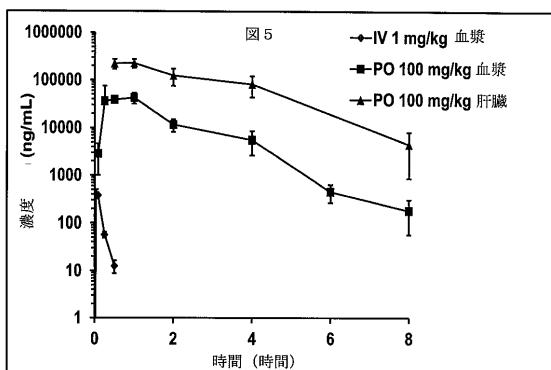
【図 3】



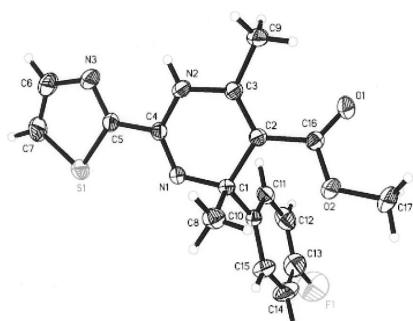
【図 4】



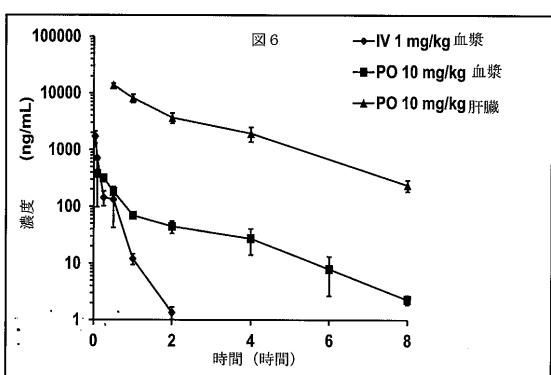
【図5】



【図7】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16

(74)代理人 100157923

弁理士 鶴喰 寿孝

(72)発明者 グオ, レイ

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

(72)発明者 リン, シエンフオン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

(72)発明者 リウ, ハイシア

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

(72)発明者 チウ, ゾーンシーン

中華人民共和国 200333 シャンハイ, プトゥオ・ディストリクト, ジェングワーン・ロー
ド, レーン 962, ナンバー 343, ルーム 601

(72)発明者 シエン, ホーン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

(72)発明者 ターン, グオジー

中華人民共和国 201314 シャンハイ, プドン・ニュー・ディストリクト, イースト・パイ
ロウ・ロード ナンバー 528, ユニット 34

(72)発明者 ウー, グオローン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

(72)発明者 ジャーン, ウエイシーン

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

(72)発明者 ジュウ, ウエイ

中華人民共和国 201203 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー720, ビルディン
グ 5

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表2015-508402 (JP, A)

国際公開第2013/019967 (WO, A1)

国際公開第2001/068642 (WO, A1)

米国特許出願公開第2003/0232842 (US, A1)

特表2003-526639 (JP, A)

特表2002-512244 (JP, A)

特表2002-508780 (JP, A)

国際公開第2010/148631 (WO, A1)

特表2009-542729 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0 - 4 2 1 / 1 4
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)
M A R P A T (S T N)