

(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 I

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04 C S P

C O 7 D 417/14 (2006.01)

C O 7 D 417/14

C O 7 D 413/14 (2006.01)

C O 7 D 413/14

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 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) 国際出願番号 PCT/EP2013/056371
 (87) 国際公開番号 W02013/144129
 (87) 国際公開日 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 ROCH
 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

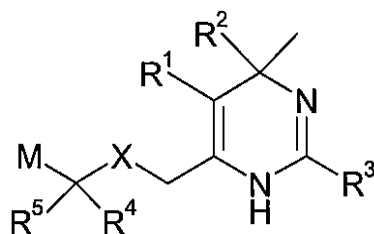
(54) 【発明の名称】 B型肝炎ウイルス感染の治療および予防のための新規4-メチルージヒドロピリミジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I)

【化1】



式中、

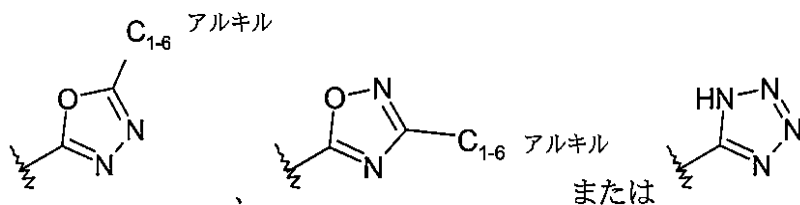
R¹ は、C₁ - C₂ アルコキシカルボニルまたはシアノであり；R² は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；R³ は、チアゾリル、チエニル、イミダゾリル、イソキサゾリルまたはピリジニルであり；これは非置換であるかあるいはハロゲンまたは C₁ - C₆ アルキルによって置換されており；X は、酸素または -NR⁷ であり；R⁴ および R⁵ は、独立に、水素、C₁ - C₆ アルキルおよびトリフルオロ C₁ - C₆ アルキルより選択されるか；あるいは

R^4 および R^5 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 $-NR^7$ である場合、 R^4 および R^5 の一方は、水素または C_{1-6} 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 $-NR^7$ 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、 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 $-C_yH_{2y}-$ 、

【化2】



であり；

R^7 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

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】

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、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回置換された3-イソキサゾリルであり；

X が酸素または $-NR^7$ であり；

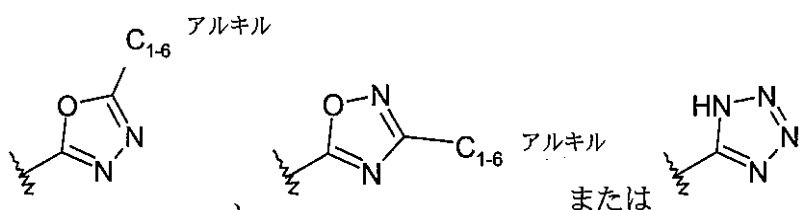
R^4 および R^5 が、独立に、水素、 C_{1-6} アルキルおよびトリフルオロ C_{1-6} アルキルより選択されるか；あるいは

R^4 および R^5 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 $-NR^7$ である場合、 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、付着している炭素原子および $-NR^7$ 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、 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 $-C_yH_{2y}-$ 、

【化3】



であり；

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。

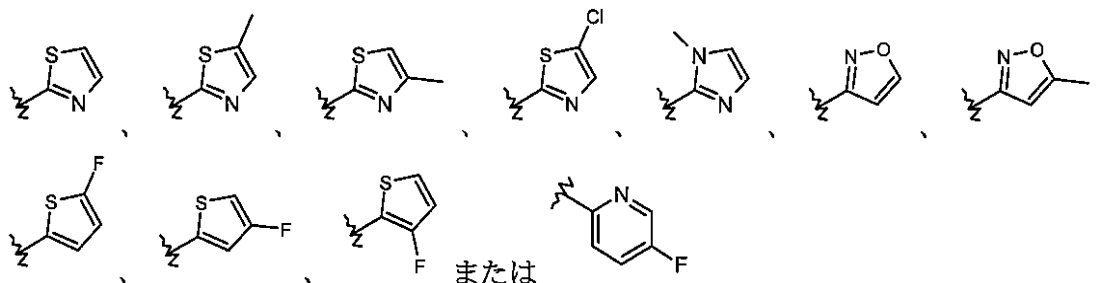
【請求項 3】

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；

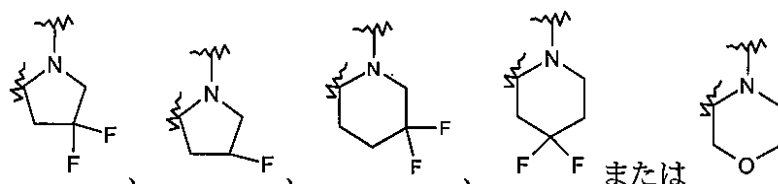
X が、酸素または $-NR^7$ であり；

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

20

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】

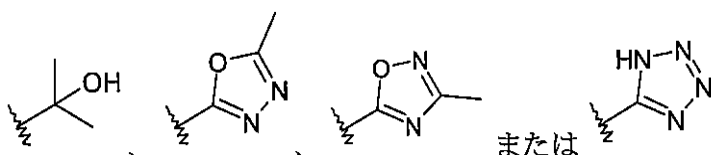


30

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 - 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 ;

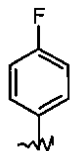
M が、C₁ - 6 アルコキシカルボニルまたはカルボキシである
請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ がメトキシカルボニルであり ;

R² が

【化 7】

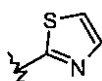


10

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 - 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 - C₁ - 6 アルキルまたは - N - トリフルオロ C₁ - 6 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

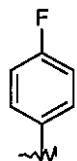
請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ がメトキシカルボニルであり ;

R² が

【化 9】

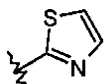


40

であり ;

R³ が

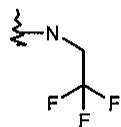
【化 1 0】



であり；

X が、 $-NCH_3$ または

【化 1 1】



10

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

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】

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；

20

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 $-NR^7$ 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} - であり；

y が 1 - 6 である

請求項 1 または 2 記載の化合物。

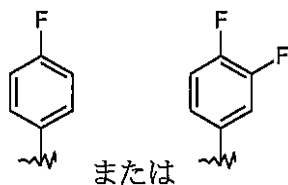
【請求項 9】

30

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

【化 1 2】



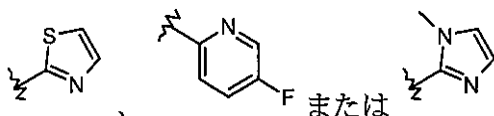
または

であり；

40

R^3 が

【化 1 3】



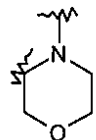
であり；

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 $-NR^7$ と一緒に

50

【化 1 4】



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 1 0】

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；

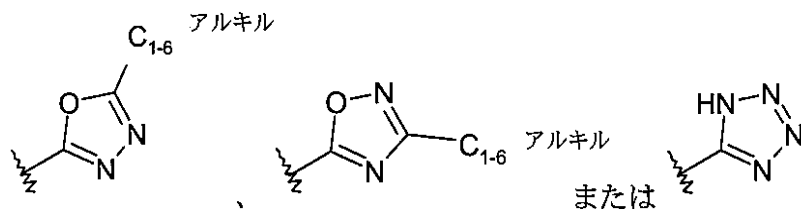
R^3 が、非置換であるかまたは C_{1-6} アルキルもしくはハロゲンによって 1 回置換された 2 - チアゾリルであるか；あるいはハロゲンによって 1 回置換された 2 - チエニルまたは 2 - ピリジニルであるか；あるいは C_{1-6} アルキルによって 1 回置換された 2 - イミダゾリルであるか；あるいは非置換であるかまたは C_{1-6} アルキルによって 1 回置換された 3 - イソキサゾリルであり；

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またはピペリジニルを形成し；

M が、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルボキシ、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} -、

【化 1 5】



であり；

y が 1 - 6 である

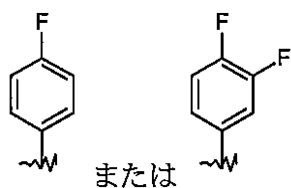
請求項 1 または 2 記載の化合物。

【請求項 1 1】

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

【化 1 6】



であり；

R^3 が、

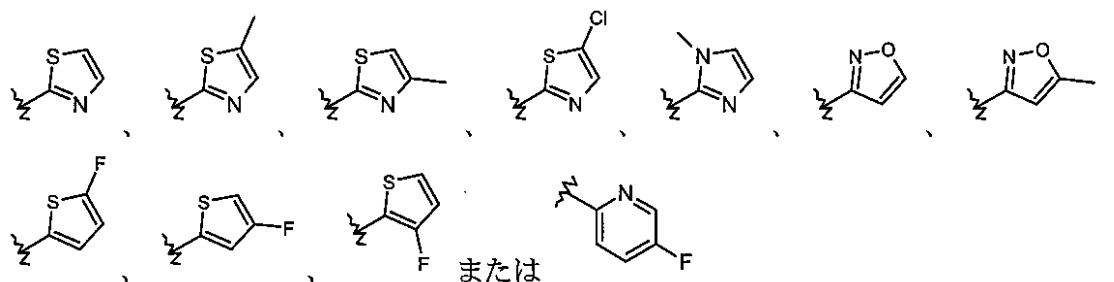
10

20

30

40

【化 1 7】

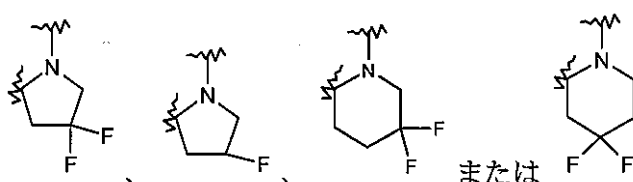


であり；

X が $-NR^7$ 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 -NR⁷ と一緒に、

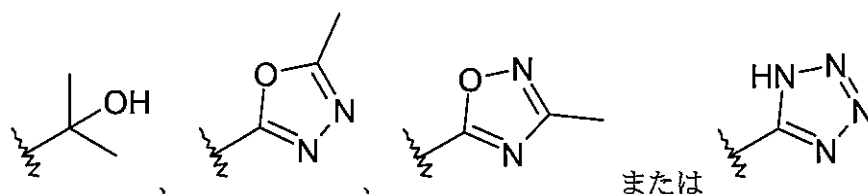
【化 1 8】



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 1 9】



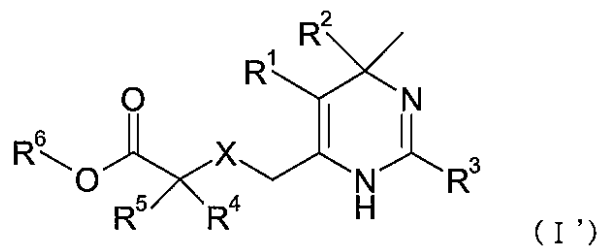
である

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 1 2】

式 (I ')

【化 2 0】



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 - 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 $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 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

R^4 および R^5 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 $-NR^7$ である場合、 R^4 および R^5 の一方は、水素または C_{1-6} 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 $-NR^7$ 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；

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^7 は C_{1-6} 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。

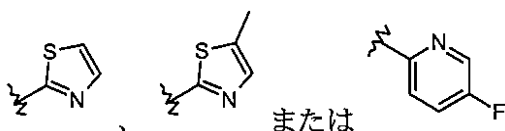
【請求項 13】

R^1 が、メ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 21】



20

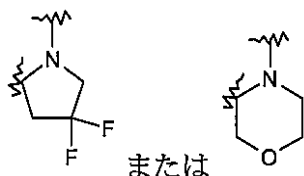
であり；

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、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に

【化 22】



30

を形成し；

R^6 が、水素またはメチルであり；

R^7 がメチルである

請求項 12 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】

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；

40

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、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 $-NR^7$ 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 $-NR^7$ と一緒にモルホリニルを形成し；

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。

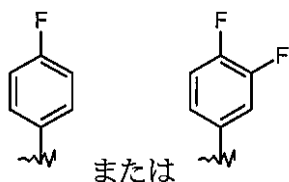
【請求項 15】

R^1 が、メトキシカルボニルまたはシアノであり；

R^2 が、

50

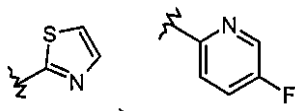
【化 2 3】



であり；

 R^3 が、

【化 2 4】

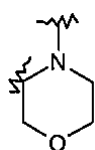


であり；

 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 2 5】



を形成し；

 R^6 が、水素またはメチルである

請求項 1 2、1 3 または 1 4 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 1 6】

 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；

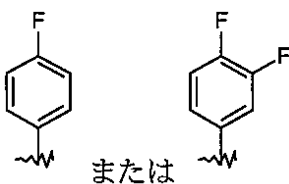
 R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルである

請求項 1 2 記載の化合物。

【請求項 1 7】

 R^1 が、メトキシカルボニルまたはシアノであり； R^2 が、

【化 2 6】



であり；

 R^3 が、

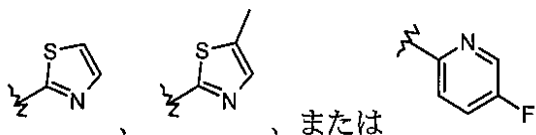
10

20

30

40

【化 27】

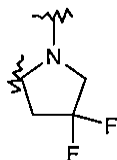


であり；

X が - N R 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 - N R ⁷ と一緒に

【化 28】



を形成し

R ⁶ 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

10

20

30

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
 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 - [
 (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
 - 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
 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 ; (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) -

10

20

30

40

50

40

50

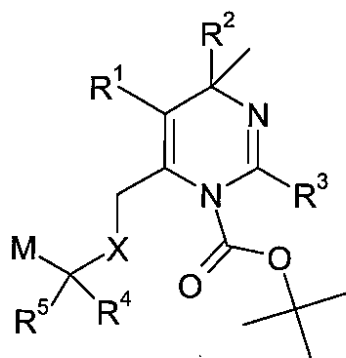
モイル - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ; 6 - ((S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - メチルカルバモイル - ピロリジン - 1 - イルメチル) - 4 - (4 - フルオロ - フェニル) - 4 - メチル - 2 - チアゾール - 2 - イル - 1 , 4 - ジヒドロ - ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル ;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



(A)

式中、 $R^1 \sim R^5$ 、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。

【請求項 2 0】

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 ~ 1 8 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 1 8 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ーを含む、医薬組成物。

【請求項 2 2】

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 ~ 1 8 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 2 3】

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 ~ 1 8 のいずれか一項記載の化合物の使用。

【請求項 2 4】

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 ~ 1 8 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】

【0 0 0 1】

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 (H B V) 感染を治療するために有用な H B V カプシドをターゲティングすることによる H B V 阻害剤に関する。

【発明の概要】

【0 0 0 2】

H B V は、ウイルスのヘパドナウイルス科の種である。H B V 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 D N A 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、1 5 ~ 4 0 % の H B V 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 5 0 万 ~ 1 0 0 万の人々が、H B V 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。

【0 0 0 3】

H B V 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 D N A の D N A 修復を通じて、共有結合閉環状 D N A (c c c D N A) が形成される。ほとんどの他の D N A ウイルスの機構とは異なり、H B V c c c D N A は、1 . 1 ゲノム単位長の R N A コピー (プレゲノム R N A) の逆転写 (r e t r o t r a n s c r i p t i o n) を通じて複製する。ウイルスプレゲノム R N A 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 D N A 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 c c c D N A に変換される。

【0 0 0 4】

現在、市場には、2 つのタイプの抗 H B V 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きており、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 7 0 % 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

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。この揺り戻しは、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・リッチ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（Field J.ら *Antiviral Research* 2007, 168-177）、およびValiant R&Dのチアゾリン-4-オンのクラス（WO2006/033995）が、pgRNA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示唆した。これらの非常に興味深い結果が、ウイルス集合同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ア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モデルに投与し、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; Brezillon 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 (Z l o t n i c k A . ら J . V i r o l . 2 0 0 2 , 4 8 4 8 - 4 8 5 4) 。

【 0 0 0 8 】

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産生、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 】

【 0 0 0 9 】

【 図 1 】 B a y 4 1 - 4 1 0 9 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 B a y 4 1 - 4 1 0 9 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 B a y 4 1 - 4 1 0 9 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 1 1 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 1 3 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 1 9 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 】

【 0 0 1 0 】

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

【 0 0 1 1 】

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、シクロヘキシル、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ルである。

【 0 0 1 2 】

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

【 0 0 1 3 】

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。

【 0 0 1 4 】

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。

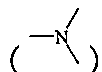
用語「 $C_y H_{2y}$ 」は、単独で、または組み合わせて、1～6、特に1～4炭素原子を含有する飽和直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。

【0015】

用語「アミノ」は、単独で、または組み合わせて、一級($-NH_2$)、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】

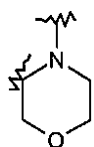
用語「ヒドロキシ」は、単独で、または組み合わせて、基、 $-OH$ を指す。

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】



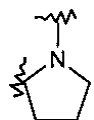
【0021】

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】



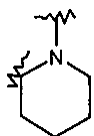
【0023】

を指す。

用語「ピペリジニル」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

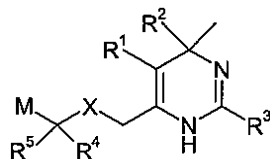
40

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】

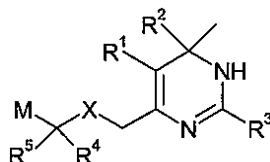


【0027】

の化合物およびその互変異性体

【0028】

【化6】



【0029】

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の、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。

【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、または光学活性単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。

B型肝炎ウイルスの阻害剤

本発明は、(i) 一般式I:

【0031】

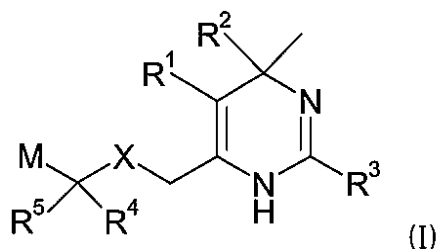
10

20

30

40

【化 7】



【 0 0 3 2 】

式中、

R^1 は、 C_{1-2} アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

R^2 は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R^3 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か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 $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 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

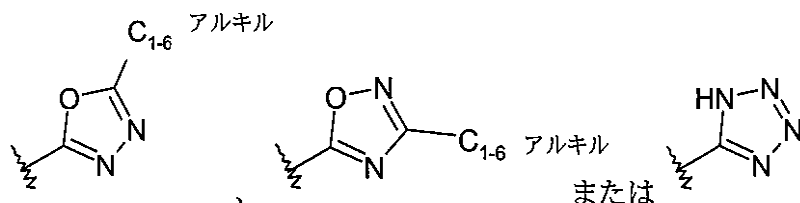
R^4 および R^5 は、付着した炭素原子と一緒に、3～7員シクロアルキルを形成するか；あるいは

X が $-NR^7$ である場合、 R^4 および R^5 の一方は、水素または C_{1-6} 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 $-NR^7$ 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 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} -、

【 0 0 3 3 】

【化 8】



【 0 0 3 4 】

であり；

R^7 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。

【 0 0 3 5 】

本発明の別の態様は、(ii) 式 I の化合物であって、

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、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

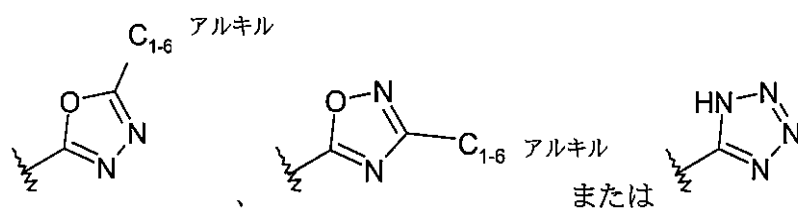
R⁴ および R⁵ が、付着した炭素原子と一緒に、3 ~ 7 員シクロアルキルを形成するか；あるいは

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_y H_{2y} - 、

【0036】

【化9】



【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、

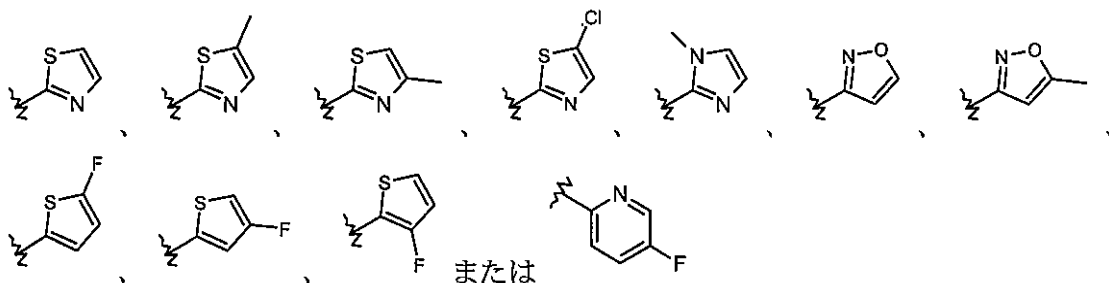
R¹ が、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはシアノであり；

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】



【0040】

であり；

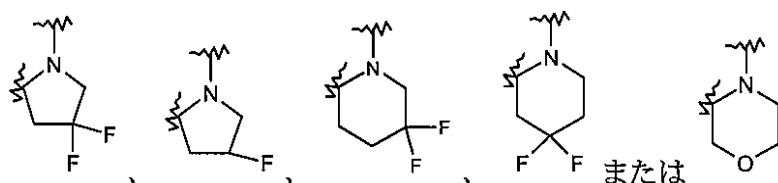
X が、酸素または - NR⁷ であり；

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、

【 0 0 4 1 】

【 化 1 1 】



【 0 0 4 2 】

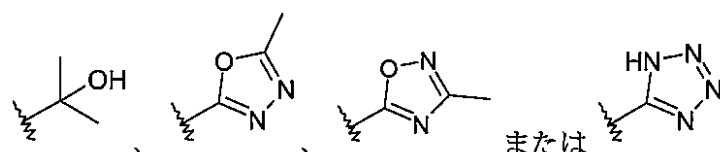
を形成し；

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

【 0 0 4 3 】

【 化 1 2 】



20

【 0 0 4 4 】

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。

【 0 0 4 5 】

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。

【 0 0 4 6 】

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

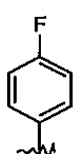
R¹ がメトキシカルボニルであり；

40

R² が

【 0 0 4 7 】

【 化 1 3 】



【 0 0 4 8 】

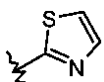
であり；

R³ が

50

【 0 0 4 9 】

【 化 1 4 】



【 0 0 5 0 】

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。

【 0 0 5 1 】

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、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；R⁴が水素であり；R⁵が水素であるか；

20

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

前記化合物である。

【 0 0 5 2 】

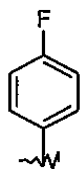
本発明のさらなる態様は、(v i i)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R¹がメトキシカルボニルであり；R²が

【 0 0 5 3 】

30

【 化 1 5 】



【 0 0 5 4 】

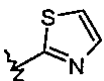
であり；

R³が

【 0 0 5 5 】

40

【 化 1 6 】



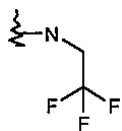
【 0 0 5 6 】

であり；

Xが、- N C H₃または

【 0 0 5 7 】

【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 $-NR^7$ 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 $-C_yH_{2y}-$ であり；

y が 1 - 6 である

前記化合物である。

【0060】

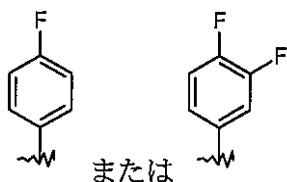
本発明のさらなる態様は、(ix) 式 I の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

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】



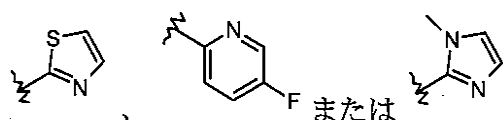
【0062】

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

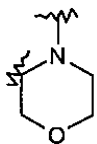
40

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。

10

【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；

20

Xが-NR⁷であり；

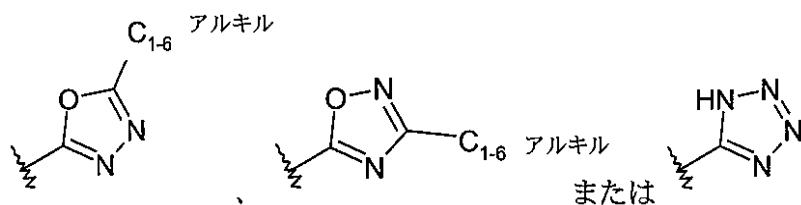
R⁴およびR⁵の一方が、水素またはC₁₋₆アルキルであり、そしてもう一方が、付着した炭素原子および-NR⁷と一緒に、フルオロによって置換されたピロリジニルまたはピペリジニルを形成し；

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】

30

【化21】



【0069】

であり；

yが1-6である

40

前記化合物である。

【0070】

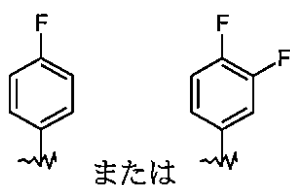
本発明のさらなる態様は、(xi)式Iの化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

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】

【化 2 2】



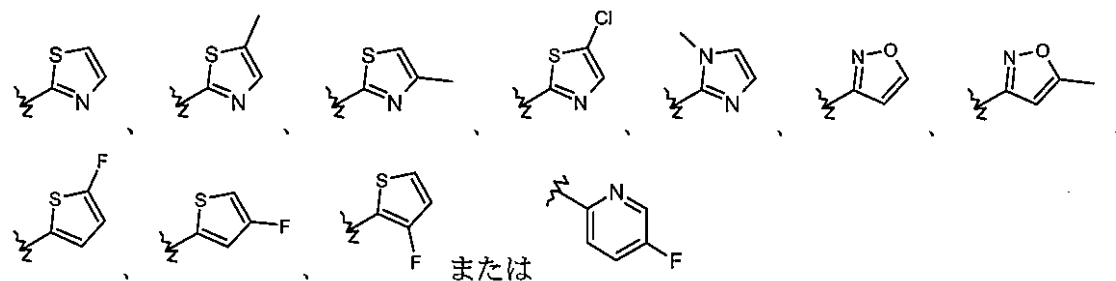
【0072】

であり；

 R^3 が、

【0073】

【化 2 3】



【0074】

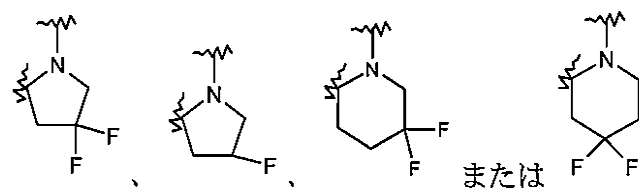
であり；

 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 2 4】



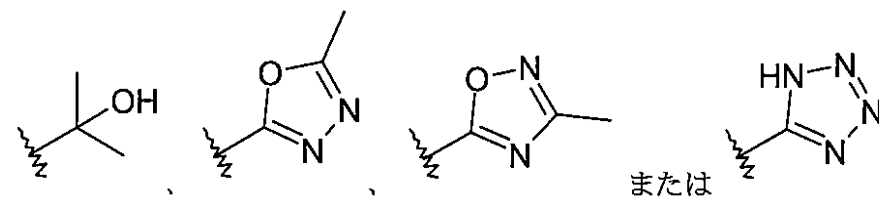
【0076】

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 2 5】



【0078】

である

前記化合物である。

本発明の別の態様は、(xii) 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

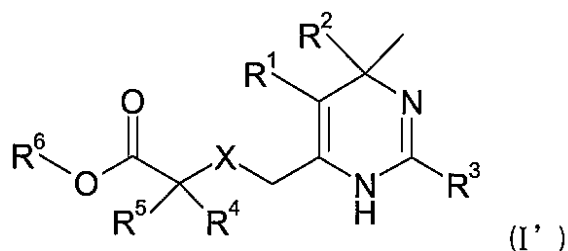
50

塩または互変異性体であって

式 (I'))

【 0 0 7 9 】

【 化 2 6 】



10

【 0 0 8 0 】

式中、

R^1 は、 C_{1-2} アルコキシカルボニルまたはシアノであり；

R^2 は、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；

R^3 は、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 は、酸素または $-NR^7$ であり；

R^4 および R^5 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

20

R^4 および R^5 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 $-NR^7$ である場合、 R^4 および R^5 の一方は、水素または C_{1-6} 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 $-NR^7$ 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；

R^6 は、水素または C_{1-6} アルキルであり；

R^7 は C_{1-6} アルキルである

前記化合物である。

【 0 0 8 1 】

本発明のさらなる態様は、(x i i i) 式 I' の化合物、あるいはその薬学的に許容さ

30

れうる塩または互変異性体であって

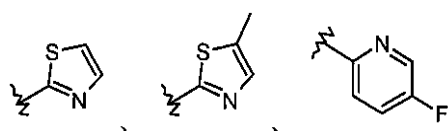
R^1 が、メトキシカルボニルまたはシアノであり；

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、

【 0 0 8 2 】

【 化 2 7 】



40

【 0 0 8 3 】

であり；

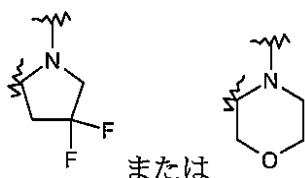
X が、酸素または $-NR^7$ であり；

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、付着した炭素原子および $-NR^7$ と一緒に

【 0 0 8 4 】

【化 28】



【0085】

を形成し；

R^6 が、水素またはメチルであり；

R^7 がメチルである

10

前記化合物である。

【0086】

本発明のさらにさらなる態様は、(xiv)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2-チアゾリルであり；

Xが酸素であり；

R^4 および R^5 が、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；

20

R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルである

前記化合物である。

【0087】

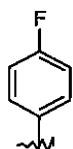
本発明のさらにさらなる態様は、(xv)式I'の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

R^1 が、メトキシカルボニルであり；

R^2 が、

【0088】

【化 29】



30

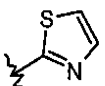
【0089】

であり；

R^3 が、

【0090】

【化 30】



40

【0091】

であり

Xが酸素であり；

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；

R^6 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、(xvi)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

50

- R^1 が、 C_{1-2} アルコキシカルボニルであり；
 R^2 が、ハロゲンによって置換されたフェニルであり；
 R^3 が、2 - チアゾリルであり；
 X が NC_{1-6} アルキルであり；
 R^4 および R^5 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；
 R^6 が、水素である

前記化合物である。

【0093】

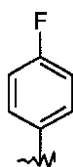
本発明のさらなる態様は、(xvii) 式 I' の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

10

- R^1 が、メトキシカルボニルであり；
 R^2 が、

【0094】

【化31】



【0095】

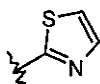
20

であり；

- R^3 が、

【0096】

【化32】



【0097】

であり；

- X が $-NCH_3$ であり；

30

- 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

- R^6 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、(xviii) 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置換された 2 - ピリジニルであり；
 X が $-NR^7$ であり；

40

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、モルホリニルを形成し；

- R^6 が、水素または C_{1-6} アルキルである

前記化合物である。

【0099】

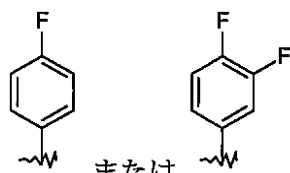
本発明のさらなる態様において、(ix) 式 I' の化合物、あるいはその薬学的に許容されうる塩または互変異性体であって

- R^1 が、メトキシカルボニルまたはシアノであり；
 R^2 が、

【0100】

50

【化 3 3】



または

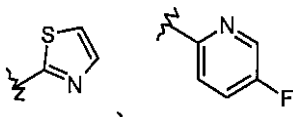
【0 1 0 1】

であり；

 R^3 が、

【0 1 0 2】

【化 3 4】



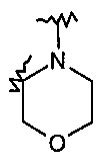
【0 1 0 3】

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

【0 1 0 4】

【化 3 5】



【0 1 0 5】

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。

【0 1 0 6】

本発明のさらにさらなる態様は、(xx) 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
前記化合物である。

【0 1 0 7】

本発明の別のさらなる態様は、(xix) 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またはシアノであり；

R^2 が、

【0 1 0 8】

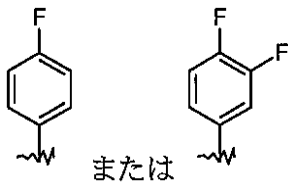
10

20

30

40

【化 3 6】



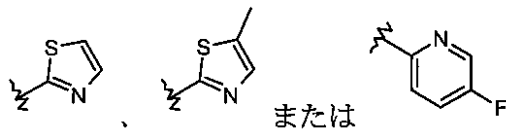
【0 1 0 9】

であり；

 R^3 が、

【0 1 1 0】

【化 3 7】



【0 1 1 1】

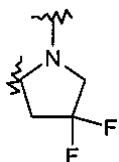
であり；

 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、

【0 1 1 2】

【化 3 8】



【0 1 1 3】

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。

【0 1 1 4】

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

【0 1 1 5】

10

20

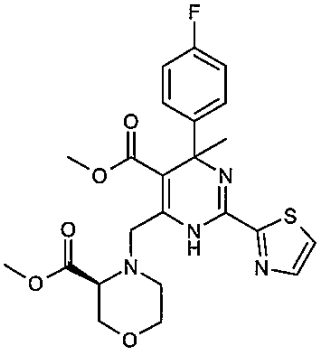
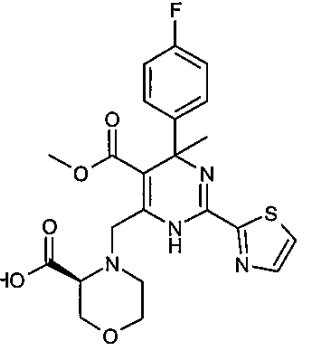
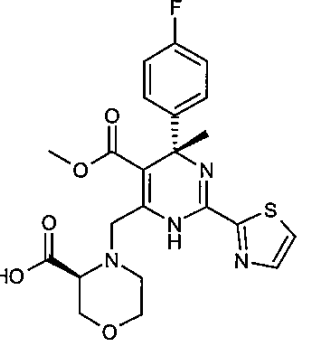
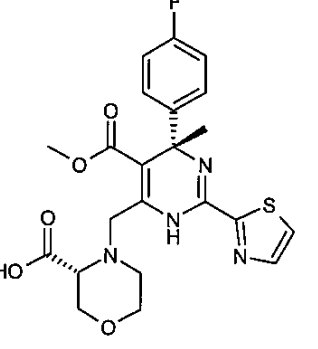
30

【表 1 - 1】

実施例番号	構造	名称	HepDe19 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-2-エチル-4-メチル-5-(メチル-2-イル-1, 4-ジヒドロ-2H-チオピリミジン-5-カルボニル)酸メチルエステル	26. 29	>100
2		6- (1-カルボニル-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-2H-チオピリミジン-5-カルボニル)酸メチルエステル	24. 43	>100
3		6- [(1-カルボニル-2, 2, 2-トリフルオロ-エトキシメチル) -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-2H-チオピリミジン-5-カルボニル)酸メチルエステル	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-エチル-6-メチル-2-チアゾール-2-イル-3, 6-ジヒドロ-2H-チオピリミジン-4-イルメチル] -モルホリン-3-カルボニル)酸	1. 46	>100

【 0 1 1 6 】

【表 1 - 2】

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-2H-ピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボニル酸メチルエステル	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-2H-ピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボニル酸	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-2H-ピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボニル酸	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-2H-ピリミジン-4-イルメチル]-モルホリン-(R)-3-カルボニル酸	3.01	>100

【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-ジヒドロピリジン-4-イルメチル]-モルホリン-(R)-3-カルボン酸	4.18	>100
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-ジヒドロピリジン-4-イルメチル]-モルホリン-(S)-3-カルボン酸	7.04	>100
11		6-(2-(S)-カルボキシ-4,4-ジフルオロピリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.46	95.5
12		6-(2-(R)-カルボキシ-4,4-ジフルオロピリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸メチルエステル	6.59	82

【0118】

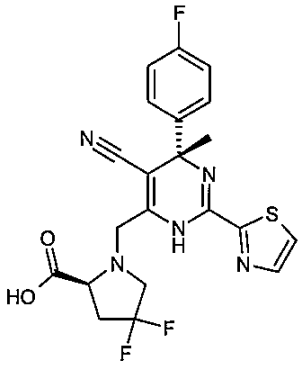
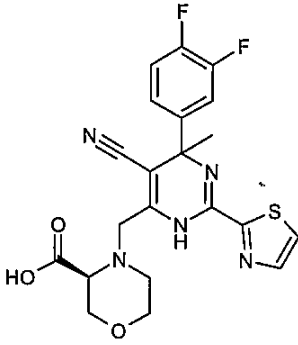
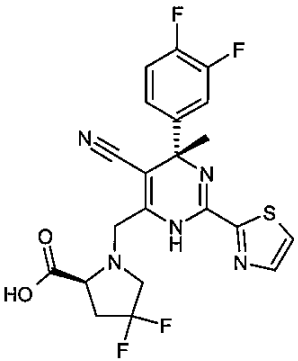
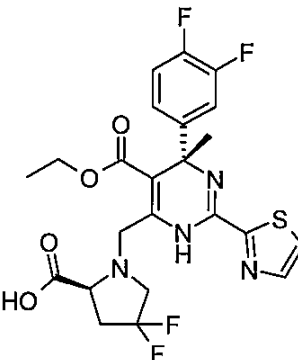
13		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.15	>100
14		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-イルメチル)-4-(3,4-ジフルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾール-2-イル-1,4-ジヒドロ-ピリミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.2	>100
15		4-[(S)-6-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-メトキシカルボニル-6-メチル-2-チアゾール-2-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	0.56	>100
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	0.25	>100

【表 1 - 5】

17		6- (4, 4-ジ*フルオロ-2-メトキシカルボ*ニル-ヒ*ロリシ*ン-1-イルメチル) -4- (4-フルオロフェニル) -2- (5-フルオロ-ヒ*ロリシ*ン-2-イル) -4-メチル-1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*ロリミジ*ン-5-カルボ*ン酸メチルエステル	0.59	90
18		6- (2-カルボ*キシ-4, 4-ジ*フルオロ-ヒ*ロリシ*ン-1-イルメチル) -4- (4-フルオロフェニル) -2- (5-フルオロ-ヒ*ロリシ*ン-2-イル) -4-メチル-1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*ロリミジ*ン-5-カルボ*ン酸メチルエステル	0.57	25
19		6- (2-カルボ*キシ-4, 4-ジ*フルオロ-ヒ*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- (5-メチルチアゾ*ル-2-イル) -1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*ロリミジ*ン-5-カルボ*ン酸メチルエステル	16.7	>100
20		(S) -6- ((S) -2- カルボ*キシ-4, 4-ジ*フルオロ-2-メチル-ヒ*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-チアゾ*ル-2-イル-1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*ロリミジ*ン-5-カルボ*ン酸メチルエステル	2.8	>100

【 0 1 2 0 】

【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-ヒ°リミジン-4-イルメチル]-4,4-ジ°フルオロ-ヒ°ロリジン-2-カルボ°ン酸	21	>100
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°ヒト°ロ-ヒ°リミジン-4-イルメチル]-モルホリン-3-カルボ°ン酸	20.4	>100
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°ヒト°ロ-ヒ°リミジン-4-イルメチル]-4,4-ジ°フルオロ-ヒ°ロリジン-2-カルボ°ン酸	7	>100
24		(S)-6-((S)-2-カルボ°キシ-4,4-ジ°フルオロ-ヒ°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°ヒト°ロ-ヒ°リミジン-5-カルボ°ン酸 エチル エステル	0.8	100

【表 1 - 7】

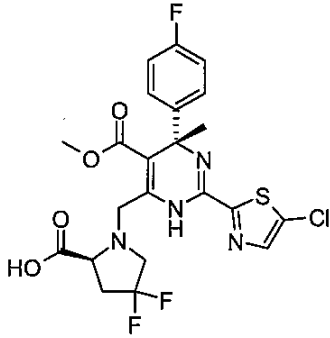
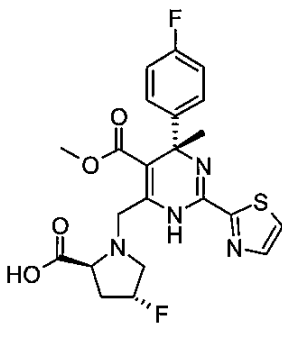
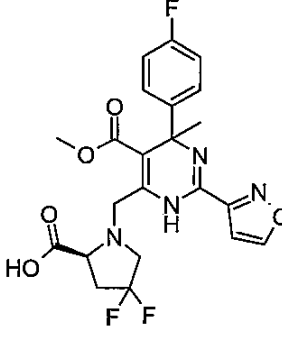
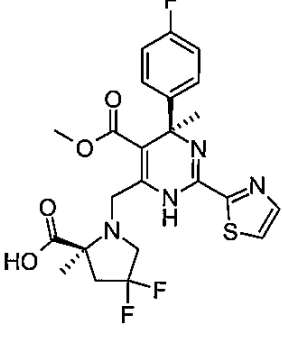
25		(S)-6-(2-カルボキシ-5,5-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボキシ酸メチルエステル	1.09	100
26		(S)-6-(2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボキシ酸メチルエステル	1.97	100
27		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾル-2-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボキシ酸メチルエステル	2.72	55.8
28		(R)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-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-ジヒドロピリジン-5-カルボキシ酸エチルエステル	7.48	100

【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-6-メチル-2-チアゾル-2-イル-3,6-ジヒドロ-ヒミジン-4-イルメチル]-モルホリン-3-カルボン酸	3.98	100
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-ヒミジン-4-イルメチル]-モルホリン-3-カルボン酸	6.77	100
31		(R)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒミジン-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-チアゾル-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ヒミジン-5-カルボン酸メチルエステル	1.67	100
32		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒミジン-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-チアゾル-2-イル)-1,4-ジヒドロ-ヒミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.13	75

【 0 1 2 3 】

【表 1 - 9】

33		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒロリジン-1-イルメチル)-2-(5-クロロチアゾル-2-イル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ヒロリジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.07	80
34		(S)-6-((2S,4R)-2-カルボキシ-4-フルオロ-ヒロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロ-ヒロリジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.84	100
35		6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒロリジン-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-ヒロリジン-5-カルボン酸メチルエステル	15	100
36		(R)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-2-メチル-ヒロリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾル-2-イル-1,4-ジヒドロ-ヒロリジン-5-カルボン酸メチルエステル	7.49	100

【 0 1 2 4 】

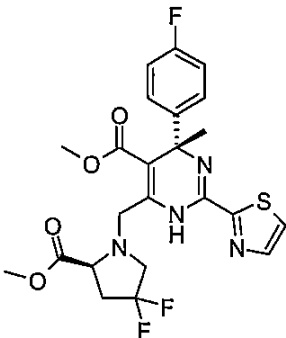
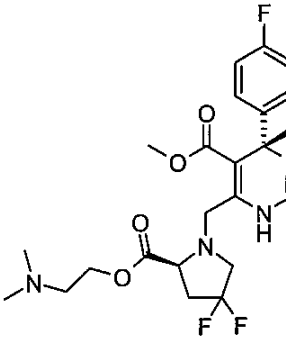
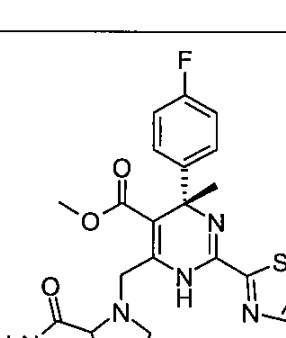
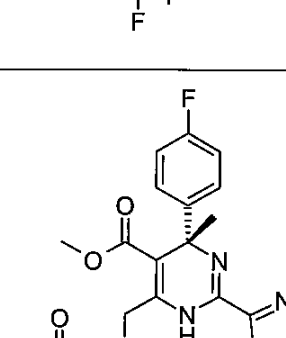
37		(S)-6-((S)-2-カルボキシル-4, 4-ジフルオロ-ヒドロキシ-1-イ ルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニ ル)-4-メチル-2-(5-メチル-チアゾ ル-2-イル)-1, 4-ジヒドロ-ヒ ミジン-5-カルボン酸メチルエステル	0.47	85
38		(S)-6-((S)-2-カルボキシル-4, 4-ジフルオロ-ヒドロキシ-1-イ ルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニ ル)-2-(5-フルオロ-チオフェン-2-イ ル)-4-メチル-1, 4-ジヒドロ-ヒ ミジン-5-カルボン酸メチルエステル	2.03	
39		(S)-6-((2S, 4S)-2-カルボキシル-4-フルオロ-ヒドロキシ-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-ヒミジン-5-カルボン酸メ チルエステル	10.5	100
40		6-((S)-2-カルボキシル-4, 4-ジフル オロ-ヒドロキシ-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 ゾル-3-イ ル)-1, 4-ジヒドロ-ヒミジン -5-カルボン酸メチルエステル	5.39	100

【表 1 - 1 1】

41		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒポリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(3-フルオロ-チオフエン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ヒポリジン-5-カルボキシル酸メチルエステル	0.285	100
42		(R)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒポリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(3-フルオロ-チオフエン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ヒポリジン-5-カルボキシル酸メチルエステル	6.81	100
43		(S)-6-((S)-2-カルボキシ-4,4-ジフルオロ-ヒポリジン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-2-(4-フルオロ-チオフエン-2-イル)-4-メチル-1,4-ジヒドロ-ヒポリジン-5-カルボキシル酸メチルエステル	0.131	100
44		(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-ヒポリジン-5-カルボキシル酸メチルエステル	21.5	100

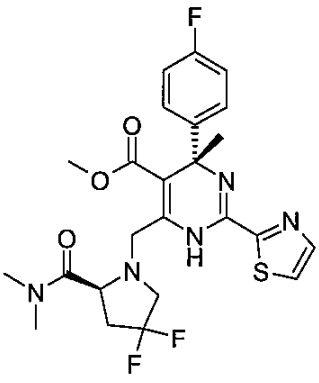
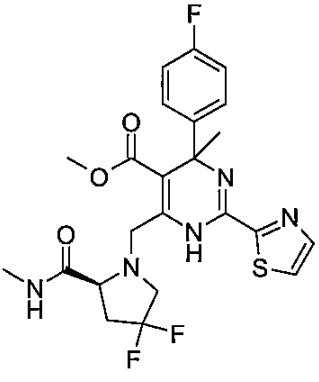
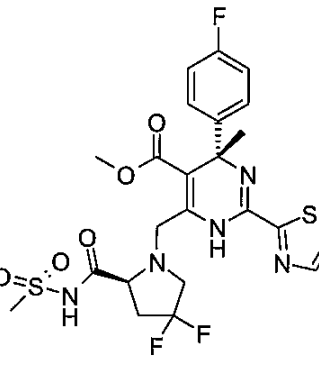
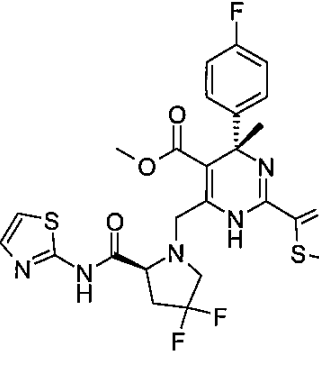
【0126】

【表 1 - 1 2】

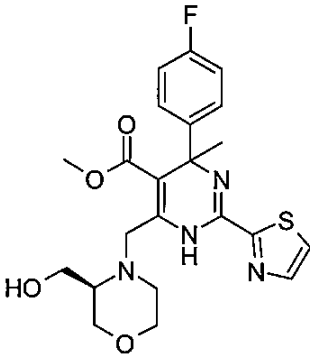
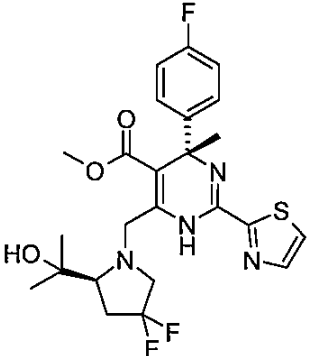
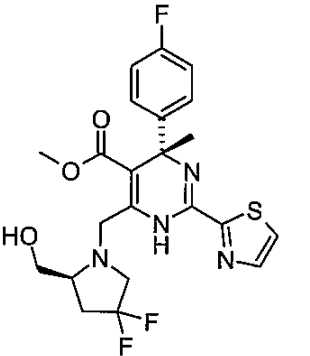
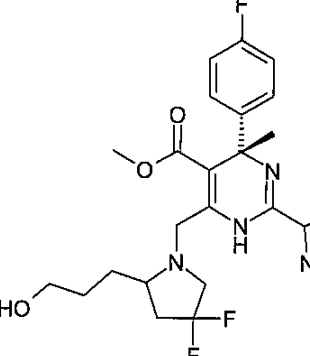
45		(S)-6-((S)-4,4-ジフルオロ-2-メトキシカルボニル-ヒ°ロリシ°ン-1-イルメチル)-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾ°ル-2-イル-1,4-ジ°ヒト°ロ-ヒ°リミジ°ン-5-カルボ°ン酸メチルエステル	0.783	100
46		(S)-6-[(S)-2-(2-ジ°メチルアミノ-エトキシカルボ°ニル)-4,4-ジ°フルオロ-ヒ°ロリシ°ン-1-イルメチル]-4-(4-フルオロフェニル)-4-メチル-2-チアゾ°ル-2-イル-1,4-ジ°ヒト°ロ-ヒ°リミジ°ン-5-カルボ°ン酸メチルエステル	2.13	100
47		(S)-6-(2-カルハ°モイル-4,4-ジ°フルオロ-ヒ°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-チアゾ°ル-2-イル-1,4-ジ°ヒト°ロ-ヒ°リミジ°ン-5-カルボ°ン酸メチルエステル	0.048	100
48		(S)-6-((S)-2-カルハ°モイル-4,4-ジ°フルオロ-ヒ°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-チアゾ°ル-2-イル-1,4-ジ°ヒト°ロ-ヒ°リミジ°ン-5-カルボ°ン酸メチルエステル	0.08	100

【 0 1 2 7 】

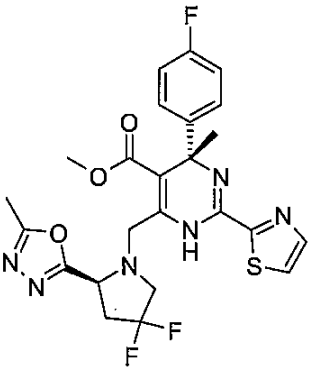
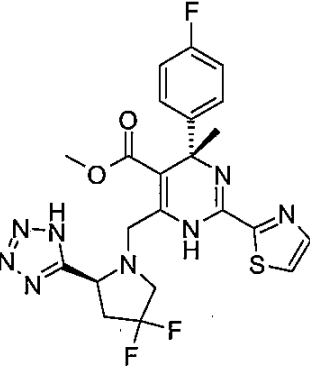
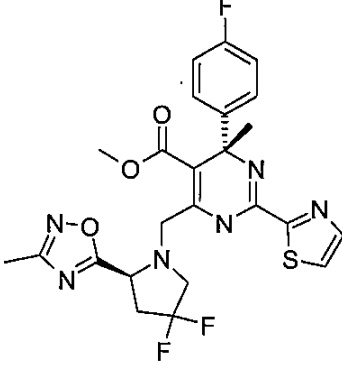
【表 1 - 13】

49		(S)-6-((S)-2-ジ*メチルカルハ*モ イル-4, 4-ジ*フルオロ-ヒ*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-チアゾ*ル-2-イル -1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*リミシ*ン-5-カル ボ*ン酸メチルエステル	0.29	100
50		6-((S)-4, 4-ジ*フルオロ-2-メチル カルハ*モイル-ヒ*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-チアゾ*ル-2-イル-1, 4-ジ*ヒ ト*ロ-ヒ*リミシ*ン-5-カルボ*ン酸メチ ルエステル	0.606	100
51		(S)-6-((S)-4, 4-ジ*フルオロ -2-メタンシルホニルアミノカルボ*ニル-ヒ* 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-チアゾ*ル -2-イル-1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*リミシ* ン-5-カルボ*ン酸メチルエステル	18.16	90
52		(S)-6-[(S)-4, 4-ジ*フルオロ -2-(チアゾ*ル-2-イルカルハ*モイル)- ヒ*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-チアゾ*ル -2-イル-1, 4-ジ*ヒト*ロ-ヒ*リミシ* ン-5-カルボ*ン酸メチルエステル	5.426	4.07

【表 1 - 1 4】

53		4-(4-フルオロ-フェニル)-6-((R)-3-ヒト'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'ヒト'ロ-ヒ'リミジン-5-カルボ'ン酸メチルエステル	1.75	100
54		(S)-6-[(S)-4, 4-シ'フルオロ-2-(1-ヒト'ロキシ-1-メチル-エチル)-ヒ'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-チアゾール-2-イル-1, 4-ジ'ヒト'ロ-ヒ'リミジン-5-カルボ'ン酸メチルエステル	0.7	50.4
55		(S)-6-((S)-4, 4-シ'フルオロ-2-ヒト'ロキシメチル-ヒ'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-チアゾール-2-イル-1, 4-ジ'ヒト'ロ-ヒ'リミジン-5-カルボ'ン酸メチルエステル	0.067	100
56		(S)-6-[4, 4-シ'フルオロ-2-(3-ヒト'ロキシ-フ'ロヒ'ル)-ヒ'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-チアゾール-2-イル-1, 4-ジ'ヒト'ロ-ヒ'リミジン-5-カルボ'ン酸メチルエステル	0.66	90

【表 1 - 15】

57		(S)-6-[(S)-4,4-シ [*] フルオロ -2-(5-メチル-[1,3,4]オキサジ [*] ア ゾ [*] ル-2-イル)-ヒ [*] 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 [*] ル-2-イル-1,4-ジ [*] ヒ ト [*] ロ-ヒ [*] リミジ [*] ン-5-カルボ [*] ン酸メチ ルエステル	1.558	100
58		(S)-6-[(S)-4,4-シ [*] フルオロ -2-(1H-テトラゾ [*] ル-5-イル)-ヒ [*] 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 [*] ル-2- イル-1,4-ジ [*] ヒト [*] ロ-ヒ [*] リミジ [*] ン -5-カルボ [*] ン酸メチルエステル	1.017	100
59		(S)-6-[(S)-4,4-シ [*] フルオロ -2-(3-メチル-[1,2,4]オキサジ [*] ア ゾ [*] ル-5-イル)-ヒ [*] 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 [*] ル-2-イル-1,4-ジ [*] ヒ ト [*] ロ-ヒ [*] リミジ [*] ン-5-カルボ [*] ン酸メチ ルエステル	1.238	65.3

【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	¹ H NMR データ	MW
1	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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	¹ H 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.

【 0 1 3 2 】

【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

【表 2 - 3】

15	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 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-d ₄ , 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-d ₄ , 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-d ₄ , 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-d ₄) 7.87 (s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.01 - 7.06 (m, 2 H), 3.92 - 4.30 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 3.40 (m, 2H), 2.35 - 2.90 (m, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.85 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
20	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) 8.02 - 8.18 (m, 2 H), 7.54 - 7.65 (m, 2 H), 7.08 - 7.20 (m, 2 H), 3.88 - 4.14 (m, 2 H), 3.49 (s, 3 H), 2.75 - 2.90 (m, 2 H), 2.41 - 2.57 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 1.56 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.
21	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.98 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 3.2 Hz), 7.57-7.53 (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.

【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.	10
24	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (d, J = 3.01 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 3.26 Hz, 1 H), 7.37 (ddd, J = 12.17, 7.78, 1.88 Hz, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 7.17- 7.26 (m, 1 H), 3.85 - 4.06 (m, 4 H) 3.69 (t, J=8.16 Hz, 1 H) 3.48 - 3.61 (m, 1 H) 2.99 - 3.18 (m, 1 H) 2.61 - 2.78 (m, 1 H) 2.39 - 2.58 (m, 1 H) 1.89 (s, 3 H) 1.04 (t, J = 7.03 Hz, 3 H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 527 期待値 (MH ⁺) 527.	20
25	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 8.25 (s, 2 H), 7.58 - 7.75 (m, 2 H), 7.19 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 3.93 - 4.19 (m, 2 H), 3.75 (d, J = 1.25 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35 - 3.46 (m, 1 H), 2.88 - 3.10 (m, 1 H), 1.85 - 2.41 (m, 7 H).	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, 1 H), 7.72 (d, J = 3.01 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H), 7.04 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 3.72- 3.87 (m, 2 H), 3.44 (s, 3 H), 3.25 - 3.31 (m, 1 H), 3.14 (d, J = 12.05 Hz, 1 H), 2.47 - 2.60 (m, 1 H), 1.97 - 2.41 (m, 4 H), 1.89 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 509 期待値 (MH ⁺) 509.	30
27	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.53 (dd, J = 8.66, 5.40 Hz, 2 H), 7.19 (s, 1 H), 6.98 - 7.11 (m, 3 H), 3.77 - 3.96 (m, 5 H), 3.51 - 3.65 (m, 2 H), 3.46 (s, 3 H), 3.01 (td, J = 15.12, 11.42 Hz, 1 H), 2.64 (qd, J = 12.84, 8.16 Hz, 1 H), 2.32 - 2.50 (m, 1 H), 1.84 - 2.00 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH ⁺) 492 期待値 (MH ⁺) 492.	40

【 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.

10

20

30

40

【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.
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.
37	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.62 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 5.40, 8.66 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 8.78 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 5.77 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 8.28 Hz, 1H), 3.39 - 3.58 (m, 7H), 3.05 (d, J = 11.54 Hz, 1H), 2.68 (dd, J = 7.91, 13.18 Hz, 1H), 2.48 - 2.58 (m, 4H).	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 .
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	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 .

10

20

30

40

【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, 1 H), 7.75 (d, J = 3.26 Hz, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 2 H), 7.05 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 3.90 - 4.09 (m, 2H), 3.63 (s, 2 H), 3.45 (s, 3 H), 1.91 (s, 3 H).	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, 2 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 7.19 (t, J = 8.66 Hz, 2 H), 4.06 - 4.16 (m, 1 H), 4.02 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 15.81 Hz, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.59 (d, J = 10.79 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.12 - 3.28 (m, 1 H), 2.72 - 2.89 (m, 1 H), 2.43 - 2.61 (m, 1 H), 2.16 (s, 3 H).	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, 1 H), 7.74 (d, J = 3.01 Hz, 1 H), 7.49 (br. s., 2 H), 7.05 (t, J = 8.78 Hz, 2 H), 4.33 (t, J = 5.65 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 3.42 - 3.56 (m, 5 H), 2.66 - 2.82 (m, 4 H), 2.33 (s, 6 H), 1.90 (s, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 566 期待値 (MH+) 566.
47	¹ H NMR (MeOD-d ₄ , 400 MHz), 7.95 (br. s., 1 H) 7.69 - 7.84 (m, 1 H) 7.61 (dd, J = 8.28, 5.52 Hz, 1 H) 7.48 (dd, J = 8.03, 5.52 Hz, 1 H) 6.99 - 7.17 (m, 2 H) 3.39 - 3.88 (m, 6 H) 2.91 - 3.30 (m, 2 H) 2.62 - 2.86 (m, 1 H) 2.22 - 2.53 (m, 1 H) 1.81 - 2.02 (m, 3 H).	MS: 計算値 (MH+) 494 期待値 (MH+) 494.

10

20

30

40

【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.
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.
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.
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.

10

20

30

40

【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

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 - (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 ;

50

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。

50

【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 Q TRAP LC/MS/MS系によって分析した。

【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HepDE19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、そして肝臓中で複製する。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。

【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、1500rpm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。

【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%	
	300	N. D.	30	0%	
		1363649	0	100%	
	1000	7868	30	0.16%	
		93431	15	1.90%	
		4930207	0	100%	
	100	58644	15	119%	20
		49480	0	100%	
実施例 13	300	120162	30	108%	
		111014	0	100%	
	1000	368388	30	86.0%	
		375366	15	87.6%	
		428458	0	100%	30

【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

10

20

30

40

50

D P K) 研究において、化合物を 6 % の S o l u t o l 溶液 (S o l u t o l : エタノール、1 : 1、v / v)、および i . v . 用量用の 9 4 % 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 . 8 9 % 微結晶セルロースおよび 0 . 1 1 % 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 % R C 5 9 1 と混合した。マウス血漿および / または肝臓中の B a y 4 1 - 4 1 0 9、実施例 6、実施例 1 1、実施例 1 3 および実施例 1 9 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、 $R^1 \sim R^5$ 、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。

10

【 0 1 5 1 】

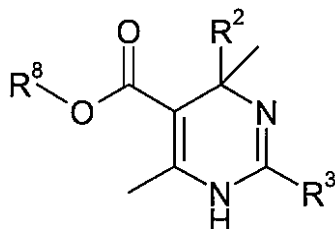
4 - メチル - 5 - エステル - 6 - メチル - ジヒドロピリミジンに基づく類似体、中間体 - 1 の一般的な合成スキーム (スキーム 1)

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、 R^8 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。

【 0 1 5 2 】

【 化 3 9 】

20



中間体 - 1

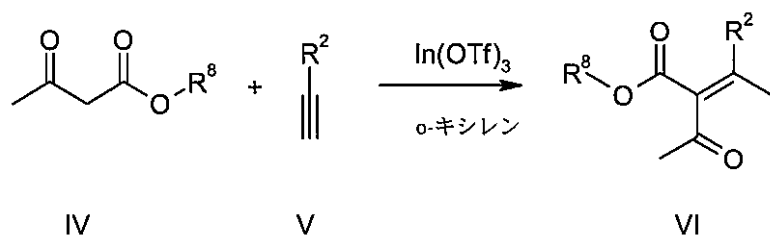
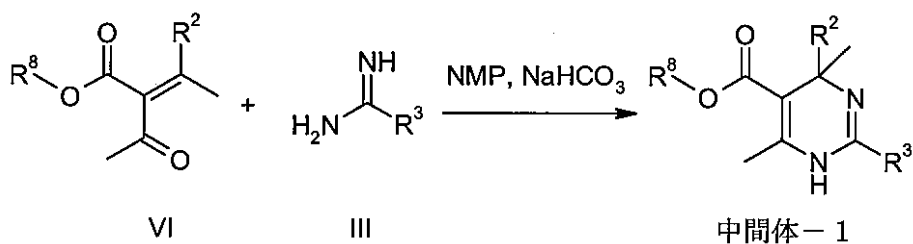
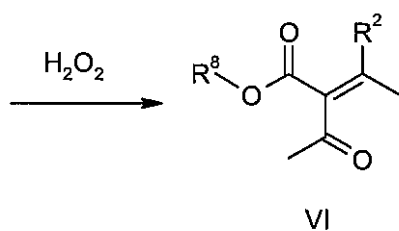
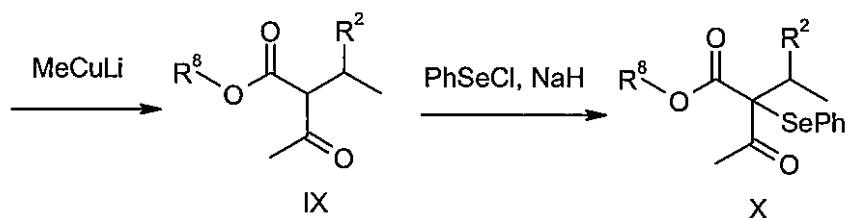
【 0 1 5 3 】

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。

30

スキーム 1

【 0 1 5 4 】

$$\text{R}^3\text{-C}\equiv\text{N} \xrightarrow{\text{NH}_4\text{Cl, AlMe}_3} \text{H}_2\text{N}-\text{C}(\text{NH})=\text{R}^3$$

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{CH}_3\text{C} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{O}-\text{R}^8 \end{array} + \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ \text{O}=\text{C} \end{array} & \xrightarrow{\text{ピペリジン, AcOH}} & \begin{array}{c} \text{R}^8-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{R}^2)-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \end{array} \\
 \text{IV} & & \text{VIII}
 \end{array}$$


【 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 で、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

、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およびエチニル - 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ⅤⅠ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ⅤⅠ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ⅠⅩ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ⅠⅩを酸化的に除去することによって、
、 - 不飽和ケトンⅤⅠを調製してもよい。典型的には、THF中のケトンⅠⅩ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ⅤⅠとアミジンⅠⅠⅠ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ⅤⅠの溶液を、1滴ずつ、120 で、NMP中のアミジンⅠⅠⅠ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。

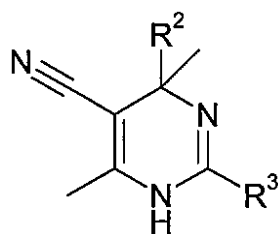
【0161】

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

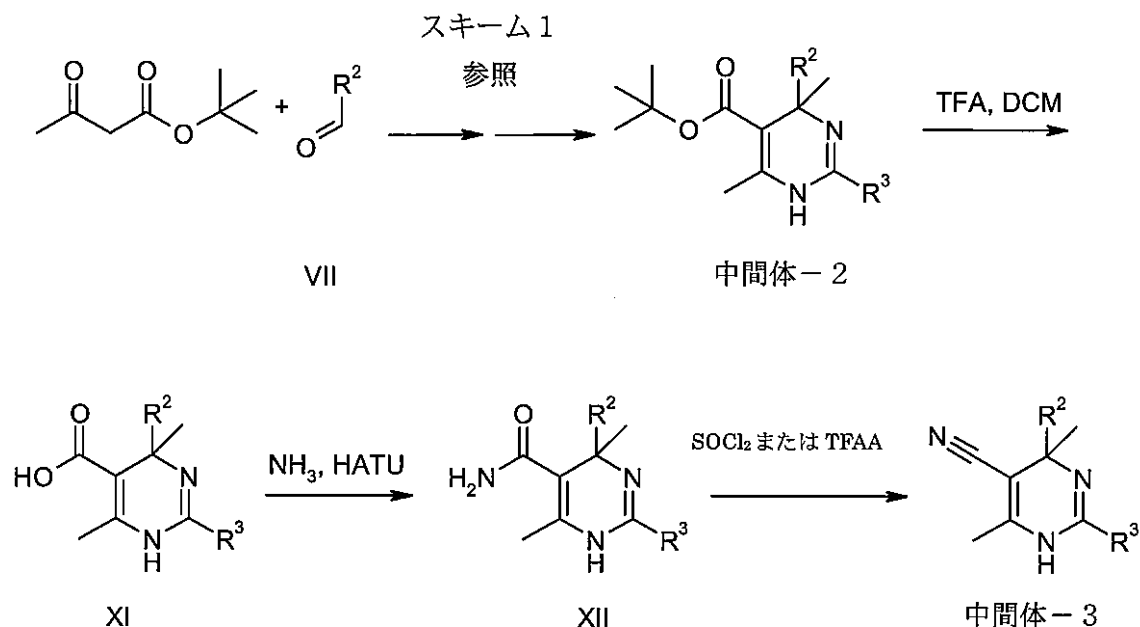
【0163】

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 】

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、T F A とともに D C M 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 I I を得ることも可能である。典型的には、D C M 中、ジオキサン溶液の H A T U およびアンモニアと、室温で 1 時間、反応を行う。

【 0 1 6 6 】

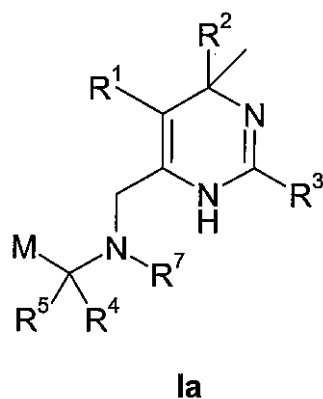
化合物 X I I からの脱水反応によって、シアノ化合物、中間体-3 を得ることも可能である。典型的には、1, 2 - ジクロロエタン中、塩化チオニルまたは無水トリフルオロ酢酸と、還流下で 1 時間、反応を行う。

【 0 1 6 7 】

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】



40

【 0 1 6 9 】

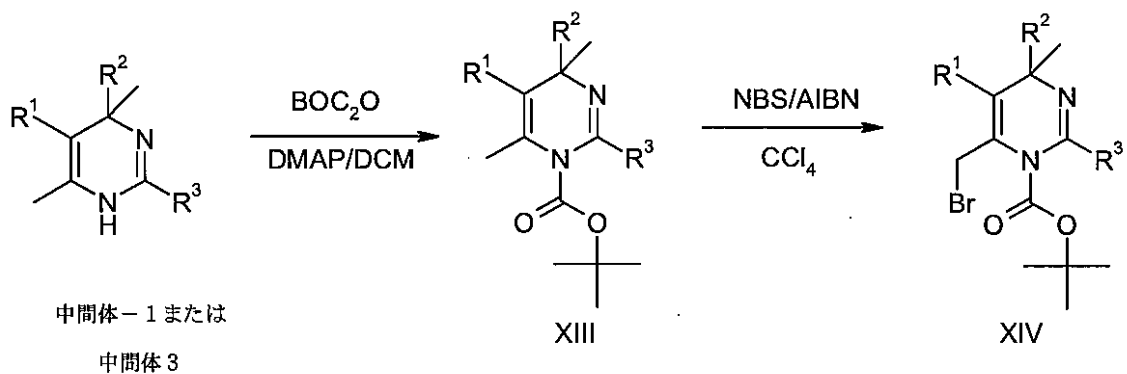
スキーム 3 に示す一般的な合成法にしたがって、関心対象の化合物 I a を調製することも可能である。

スキーム 3

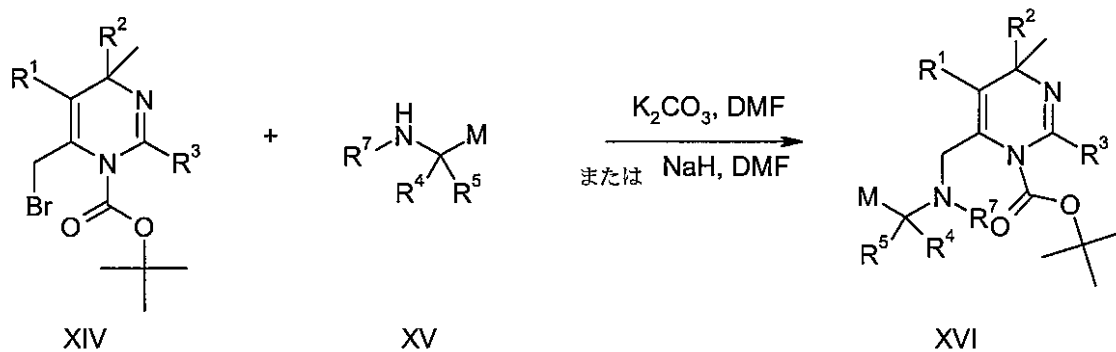
【 0 1 7 0 】

50

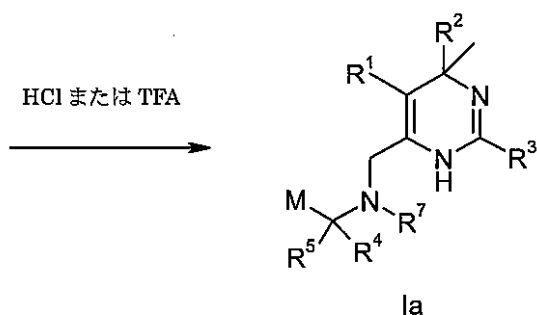
【化 4 4】



10



20



30

【 0 1 7 1 】

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 D C M 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 D M A P で、典型的には室温で 2 4 時間、処理することによって、B o c 保護化合物 X I I I を得ることも可能である。

【 0 1 7 2 】

化合物 X I I I のブロム化によって、化合物 X I V 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 N B S および A I B N とともに、8 0 °C で 2 時間、反応を行う。

40

【 0 1 7 3 】

化合物 X I V と X V の置換反応を通じて、アミノ置換中間体 X V I を得ることも可能である。不活性有機溶媒、例えば D C M、T H F または D M F 中、適切な有機塩基、例えば N , N - ジイソプロピルエチルアミン、無機塩基、例えば N a H、N a 2 C O 3、または t - B u O K を用いて、室温又は 5 0 °C で 1 ~ 1 0 時間反応を行うことも可能である。

【 0 1 7 4 】

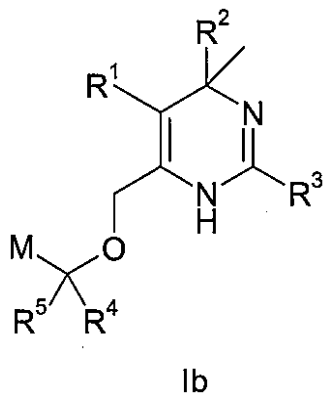
脱保護剤として、D C M 中の T F A または M e O H 中の H C l で、X V I を室温で処理する脱保護から、化合物 I a を得ることも可能である。

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 I b のための一般合成スキーム (スキーム 4)

50

【 0 1 7 5 】

【 化 4 5 】



10

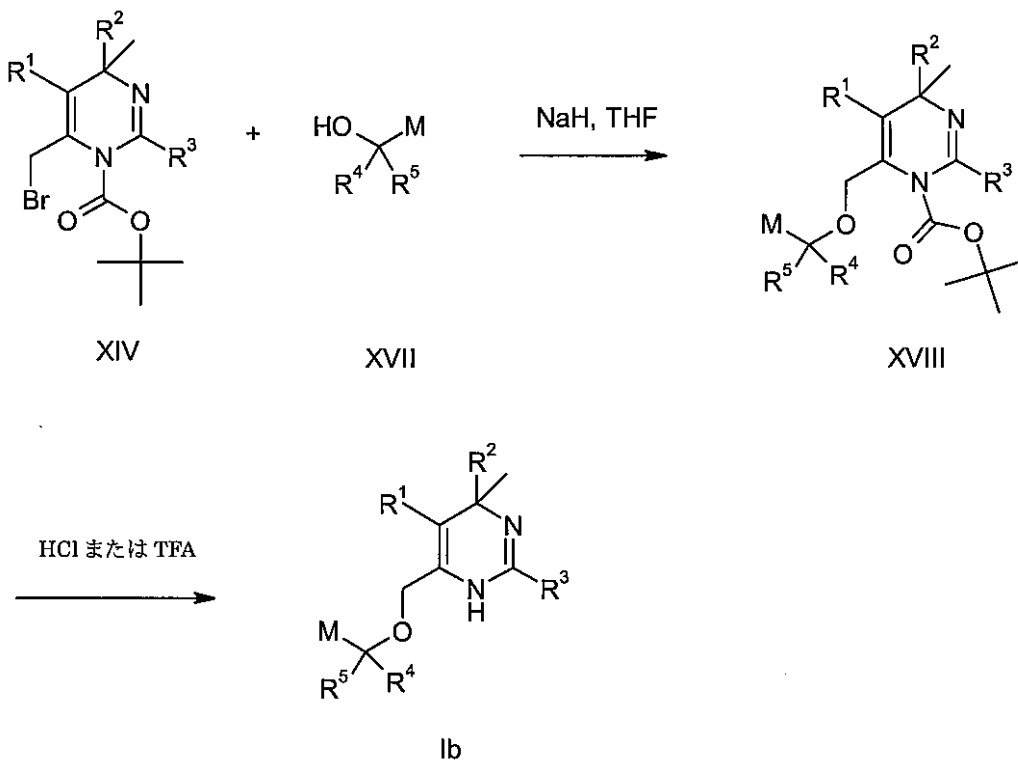
【 0 1 7 6 】

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

【 0 1 7 7 】

【 化 4 6 】



20

30

【 0 1 7 8 】

化合物 X I V とアルコール X V I I の置換反応によって、化合物 X V I I I を得ることも可能である。典型的には、N a H を無水 T H F 中のアルコール X V I I I 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 X I V 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。

【 0 1 7 9 】

D C M 中の T F A または M e O H 中の H C l で、室温で X V I I I 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、

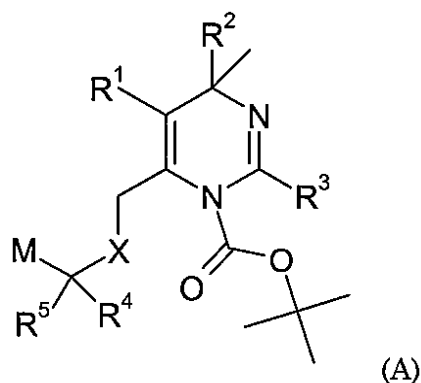
(a) 酸の存在下での、式 (A)

【 0 1 8 0 】

40

50

【化 4 7】



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、 $R^1 \sim R^5$ 、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 pH 5 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、優れた医学的实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。投与すべき化合物の「有効量」は、こうした考慮に支配され、そして血清 HBV DNA レベルの抑制、または HBeAg の HBeAb 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 ~ 100 mg / kg の範囲、または 1 日あたり約 0.1 ~ 20 mg / 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 ~ 15 mg / kg / 日である。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 1000 mg 含有する。

【0185】

経口、局所 (頬側および舌下を含む)、直腸、膣、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(opaquing)剤、流動促進剤、プロセッシング補助剤、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。

【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。

【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。

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、HBV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、HBV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、HBVの治療または予防のため、インターフェロン、PEG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：

AIBN：アゾビスイソブチロニトリル

Boc：tert-ブトキシカルボニル

t-BuOK：カリウムtert-ブトキシド

calc'd：計算値

CC₅₀：細胞傷害性濃度50%

20

CCl₄：テトラクロロメタン

CDCl₃：重水素化クロロホルム

CKK-8：細胞計数キット-8

CDI：N,N'-カルボニルジイミダゾール

CMV：サイトメガロウイルス

d：日

DIPEA：N,N'-ジイソプロピルエチルアミン

DCM：ジクロロメチレン

DMAP：N,N'-ジメチルアミノピリジン

DMF：ジメチルホルムアミド

30

DMSO：ジメチルスルホキシド

DNA：デオキシリボ核酸

EDCI：1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド

EDTA：エチレンジアミン四酢酸

exp：期待値

EtOAc：酢酸エチル

FBS：ウシ胎児血清

g：グラム

EC₅₀：アセチル化チューブリンの50%誘導に必要な濃度

FBS：ウシ胎児血清

40

h：単数または複数の時間

HAP：ヘテロアリアルジヒドロピリミジン

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

HBeAb：B型肝炎e抗体

HBeAg：B型肝炎e抗原

HBsAg：B型肝炎表面抗原

HCl：塩化水素

HPLC：高性能液体クロマトグラフィ

Hz：ヘルツ

50

$\text{In}(\text{OTf})_3$: トリフルオロメタンスルホン酸インジウム (I I I)

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

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

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

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) B i o t a g e S P 1系および Q u a d 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 e ^{T M} P r e p - C ₁₈ (5 μ m、O B D ^{T M} 30 × 100 mm) カラムまたは S u n F i r e ^{T M} P r e p - C ₁₈ (5 μ m、O B D ^{T M} 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 e ^{T M} P r e p - C ₁₈、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 O ₂ および

10

20

30

40

50

5 % IPA (IPA中の0.5 % TEA)、背圧100 bar、検出UV、254 nmを用いて、キラルカラム (Daicel chiralpak IC、5 μ m、30 \times 250 mm) 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; 10

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 \times 100 mm) 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、AJS ESI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 400 MHz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 - 40
ピリミジン - 5 - カルボン酸メチルエステル

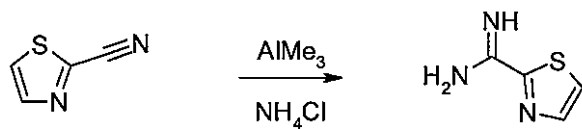
スキーム1およびスキーム4に示す一般的な合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム5に示すように提供する。

【0199】

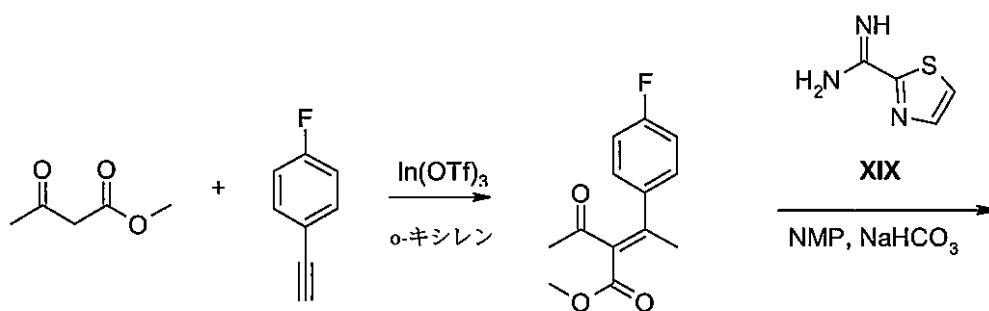
スキーム5

【0200】

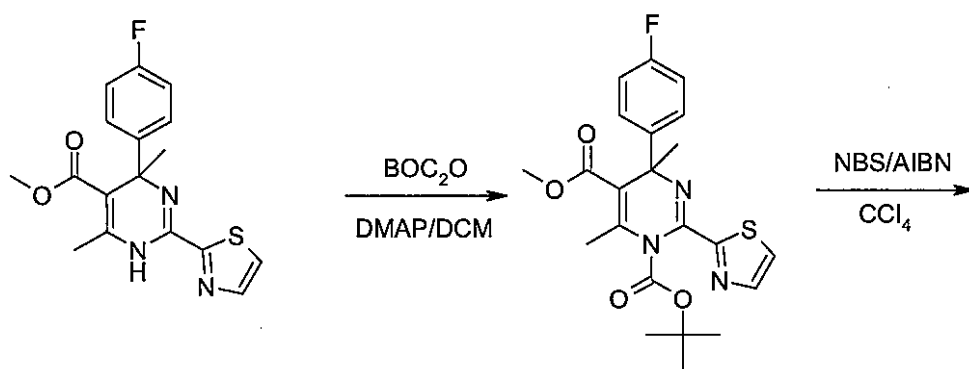
【化 4 8 - 1】



XIX

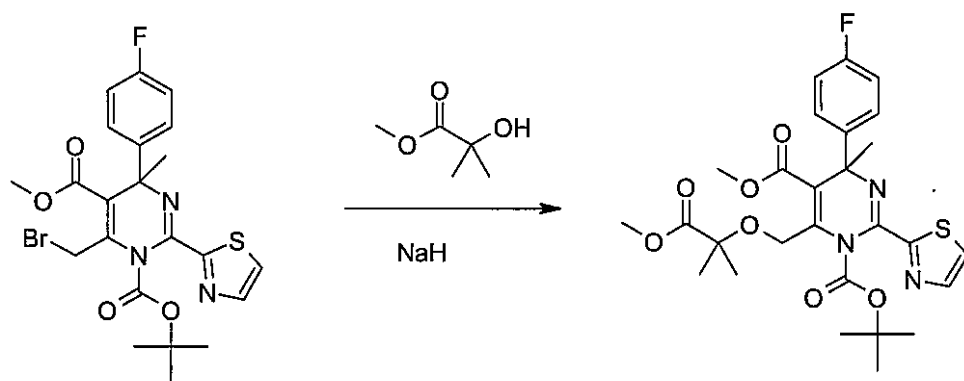


XX



XXI

XXII

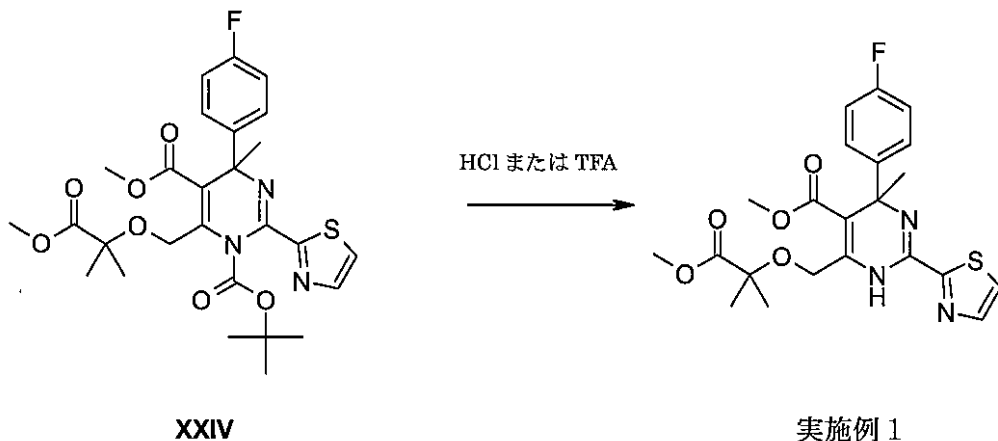


XXIII

XXIV

【 0 2 0 1】

【化 48 - 2】



10

【0202】

トルエン (400 mL) 中の NH_4Cl の攪拌懸濁物に、0 で 30 分間に渡って、 $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ 溶液 (1.0 M、56 mL) 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 (10 mL) 中のチアゾール - 2 - カルボニトリル (5.24 g、47.6 mmol) 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 X I X 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。

20

【0203】

o - キシレン (20 mL) 中の 3 - オキソ - 酪酸メチルエステル (5.0 g、43.1 mmol)、1 - エチル - 4 - フルオロ - ベンゼン (5.0 g、41.7 mmol) および $\text{In}(\text{OTf})_3$ (400 mg、0.71 mmol) 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 (4.0 g、収率: 40.8%)。

30

【0204】

あらかじめ 120 に加熱した NMP (10 mL) 中のチアゾール - 2 - カルボキサミジン X I X (1.7 g、10.5 mmol) および NaHCO_3 (2.5 g、29.8 mmol) の混合物に、NMP (10 mL) 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 (2.4 g、10.2 mmol) 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 (200 mL) 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 X X I を得た (1.7 g、収率: 48.3%)。MS: 計算値 (MH^+) 346、期待値 (MH^+) 346。 ^1H NMR (MeOD- d_4 , 400 MHz) 7.93 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.72 (d, 1H, $J = 3.2$ Hz), 7.51-7.47 (m, 2H), 7.04 (t, 2H, $J = 8.8$ Hz), 3.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

40

【0205】

DCM (20 mL) 中の X X I (1.0 g、2.9 mmol) の溶液に、DMAP (0.15 g、1.2 mmol) および Boc_2O (0.94 g、4.3 mmol) を添加し、そして混合物を一晩攪拌した。混合物を水 (15 mL) および塩水 (15 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 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 - 4 H - ピリミジン - 1 , 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 5 - メチルエステル X X I I を得た (0 . 9 1 g 、収率 : 7 0 . 5 %) 。

【 0 2 0 6 】

C C l ₄ (3 0 m L) 中の X X I I (0 . 9 0 g 、 2 . 0 2 m m o l) および N B S (0 . 5 4 g 、 3 . 0 3 m m o l) の溶液を 5 0 に加熱し、次いで、A I B N (3 0 m g) 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 (E t O A c / 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 - 4 H - ピリミジン - 1 , 5 - ジカルボン酸 1 - t e r t - ブチルエステル 5 - メチルエステル X X I I I を得た (1 . 0 3 g 、収率 : 9 7 . 3 %) 。

10

【 0 2 0 7 】

T H F 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 (5 9 m g 、 0 . 5 m m o l) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (1 2 m g 、 0 . 5 m m o l) を添加した。次いで、混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。化合物 X X I I I (1 0 5 m g 、 0 . 2 m m o l) 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 E t O A c 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。

【 0 2 0 8 】

上記工程由来の粗精製産物 X X I 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。溶媒を除去し、そして残渣を調製用 - H P L C によって精製して、黄色固体として実施例 1 を得た (4 0 m g 、収率 : 2 工程に関して 4 3 %) 。M S : 計算値 4 6 2 (M H ⁺) 、期待値 4 6 2 (M H ⁺) 。

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) 。

【 0 2 0 9 】

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 L i O H によって加水分解した。M S : 計算値 4 8 8 (M H ⁺) 、期待値 4 8 8 (M H ⁺) 。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)

。

【 0 2 1 0 】

実施例 3 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

40

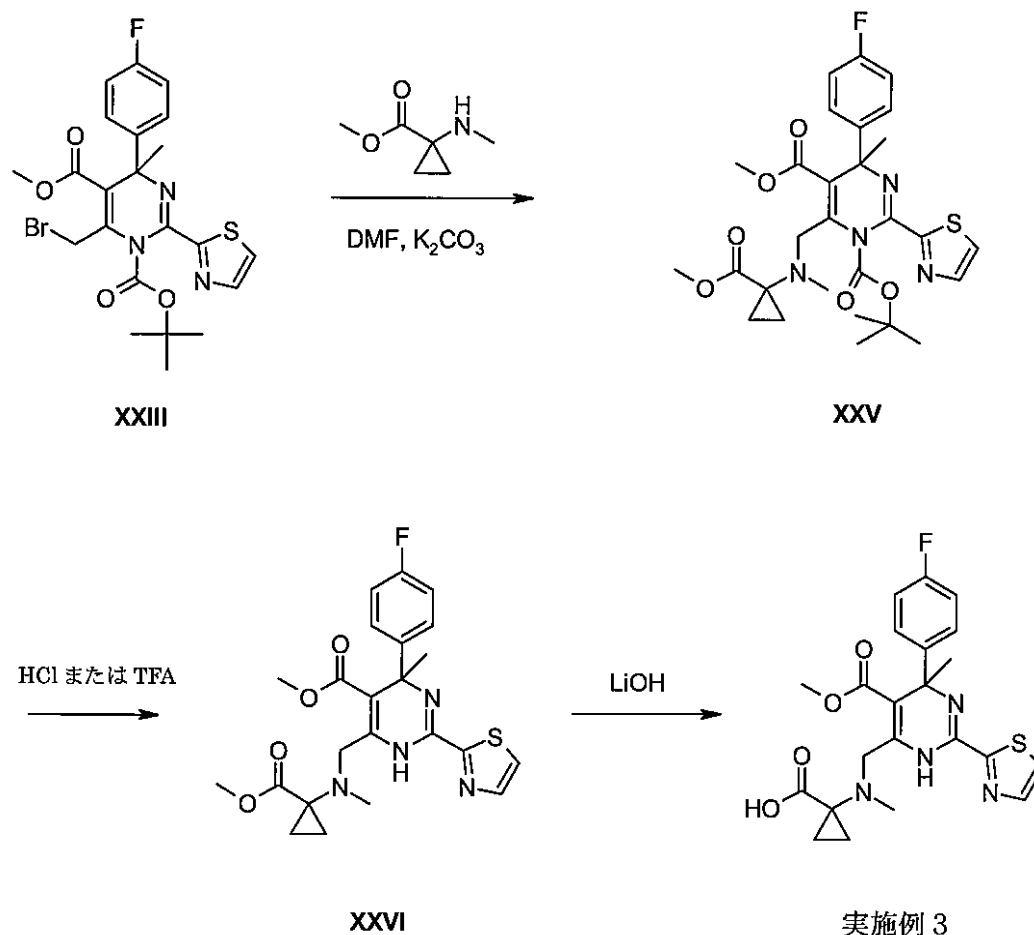
スキーム 1 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路を、スキーム 6 に示すように提供する。

【 0 2 1 1 】

スキーム 6

【 0 2 1 2 】

【化 4 9】



10

20

【 0 2 1 3】

DMF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-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XXIII(1.00g、1.90mmol)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(258mg、2.00mmol)を添加し、混合物を40℃で3時間攪拌し、そしてLC-MS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。

30

【 0 2 1 4】

上記工程由来の粗精製産物XXV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。LC-MS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。

【 0 2 1 5】

上記工程由来の粗精製産物XXVIをMeOH(5mL)に溶解し、そして水(2mL)中のLiOH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LC-MS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、pH(3~5)に調整した。調製用-HPLC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(0.63g、3工程の収率：73%)。MS：計算値459(MH⁺)、期待値459(MH⁺)。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)。

40

【 0 2 1 6】

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

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

10

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。

20

【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。

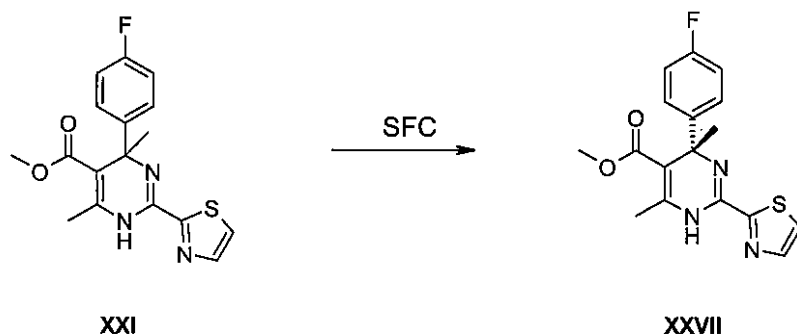
【0220】

スキーム 7

【0221】

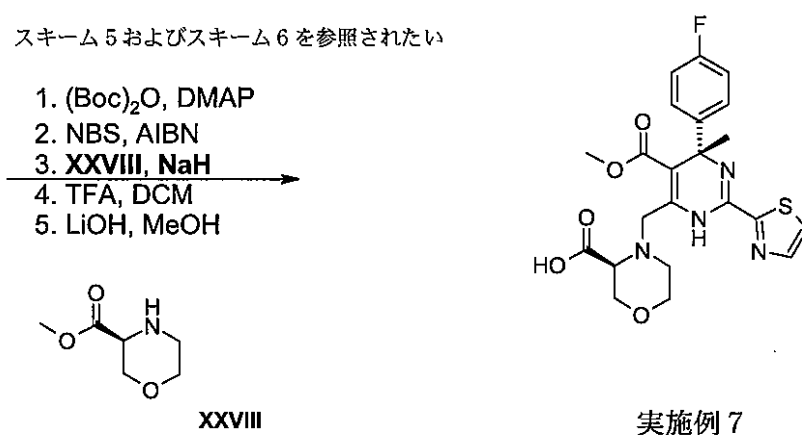
30

【化 5 0】



10

スキーム 5 およびスキーム 6 を参照されたい



20

【 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

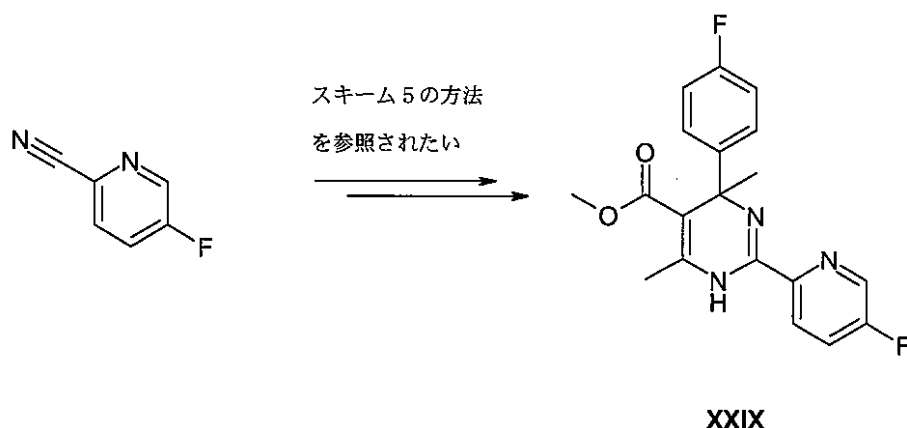
スキーム8に示す方法にしたがって、表題化合物を調製した。

【 0 2 2 5】

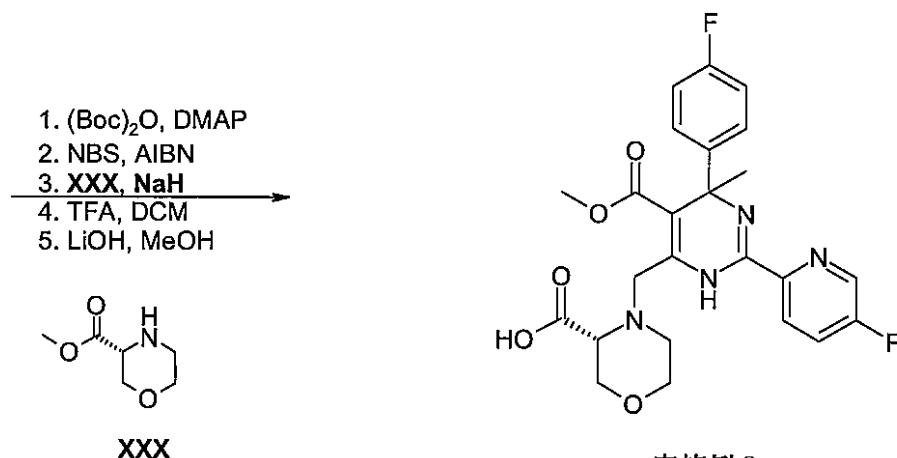
スキーム8

【 0 2 2 6】

【化 5 1】



10



20

実施例 9

【 0 2 2 7 】

スキーム 5 に示すものと同じ方法において、化合物 X X I X 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 X X X を用いることによって、X X I X を実施例 9 に変換した。

30

【 0 2 2 8 】

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。

【 0 2 2 9 】

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

40

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。

【 0 2 3 0 】

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

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 1 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) - 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 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 】

実施例 1 4 (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

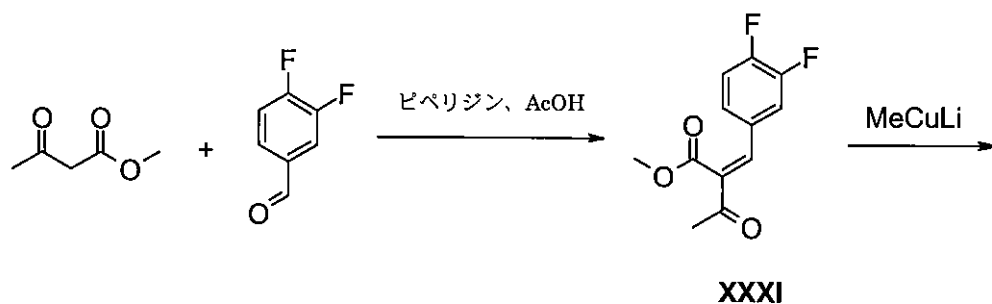
スキーム 1 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム 9 に示すように提供する。

【 0 2 3 3 】

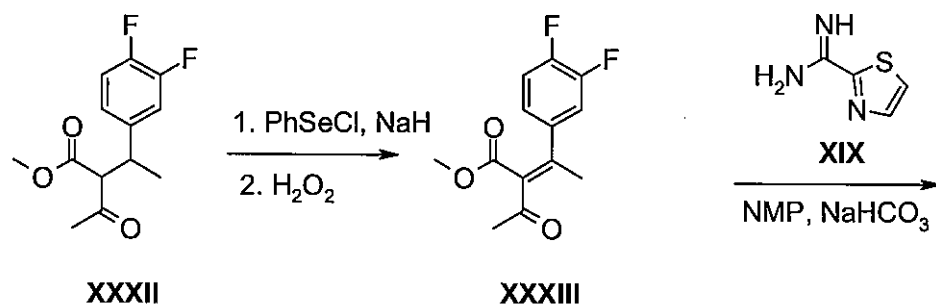
スキーム 9

【 0 2 3 4 】

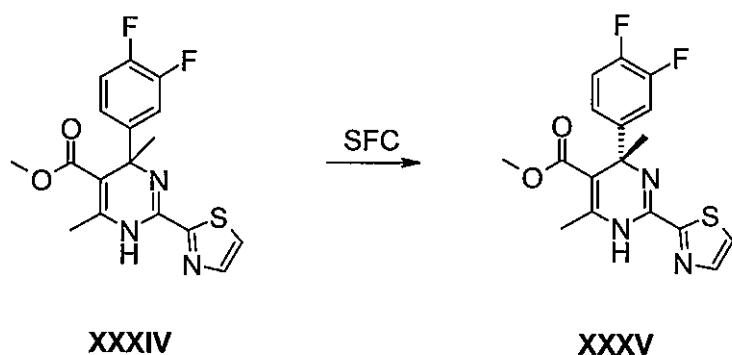
【化 5 2】



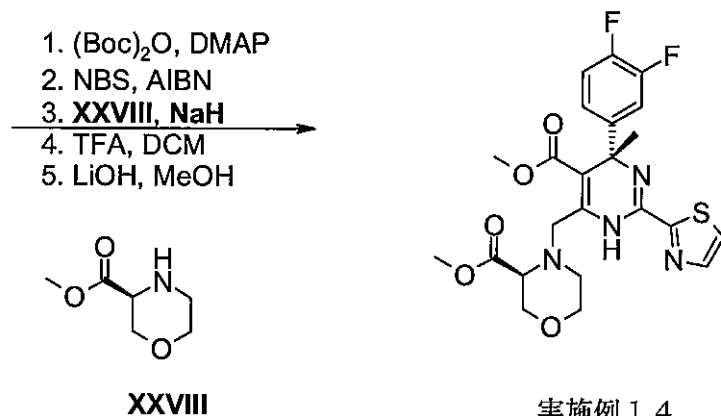
10



20



30



40

【 0 2 3 5 】

無水エタノール (200 mL) 中の 3, 4 - ジフルオロ - ベンズアルデヒド (8.96 g、63.1 mmol)、3 - オキソ - 酪酸メチルエステル (7.32 g、63.1 mmol)、ピペリジン (0.27 g、3.16 mmol) および酢酸 (0.19 g、3.16 mmol) 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、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 (13.6 g)。収率： 90%。MS： 計算値 ($M^+ + H$) 241.0、期待値 ($M^+ + H$) 241.1。

50

【 0 2 3 6 】

メチルリチウムの溶液（エーテル中、1.6 M、48.7 mL、78 mmol）を、アルゴン下、0 で、200 mLの無水THF中のヨウ化銅（I）（14.9 g、78 mmol）の懸濁物に添加し、そして混合物を0 で1時間攪拌した。50 mLの無水THF中のXXXI（8.0 g、31.2 mmol）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、6.39 gのXXXIIを得た。収率：80%。MS：計算値（M⁺ + H）257.1。

10

【 0 2 3 7 】

NaH（60%、1.10 g、27.5 mmol）を、アルゴン下、無水THF（100 mL）中のXXXII（5.0 g、18.3 mmol）の溶液に添加した。THF（20 mL）中の塩化フェニルセニル（5.3 g、27.5 mmol）の溶液を、シリンジを通じて、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。60 mLのペンテン/エーテル混合物（v/v = 1/1）および30 mL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（50 mL）中のH₂O₂溶液（30%、4 mL）で処理した。混合物を室温で（0.5 ~ 2時間）攪拌し、そしてDCM（100 mL）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、3.97 gのXXXIIIを得た。MS：計算値（M⁺ + H）255.1、期待値（M⁺ + H）255.1。

20

【 0 2 3 8 】

NMP（15 mL）中のXXXIII（2.54 g、10 mmol）、チアゾール-2-カルボキサミジン塩酸塩XIX（1.6 g、10 mmol）および重炭酸ナトリウム（1.68 g、20 mmol）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（2.00 g）。収率：55%。MS：計算値（M⁺ + H）363.1、期待値（M⁺ + H）363.1。

30

【 0 2 3 9 】

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XXXVII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。

【 0 2 4 0 】

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

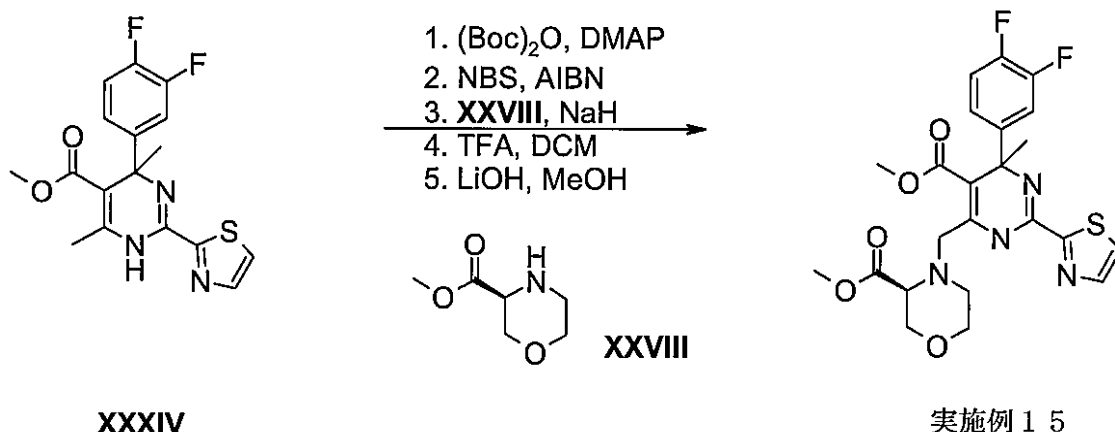
スキーム5およびスキーム6と同じ方法で実行された、ブロム化および以下の置換反応においてXXXIVを用いることによって、スキーム10に示す方法によって表題化合物を調製した。

【 0 2 4 1 】

スキーム10

【 0 2 4 2 】

【化 5 3】



10

【 0 2 4 3 】

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。

【 0 2 4 4 】

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。

【 0 2 4 5 】

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。

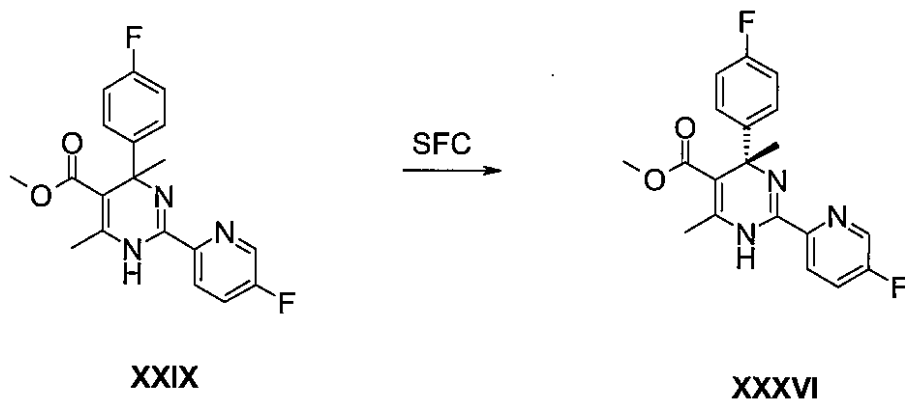
【 0 2 4 6 】

スキーム 11

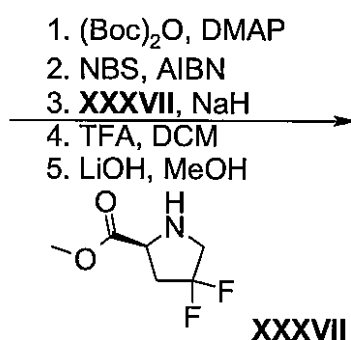
【 0 2 4 7 】

30

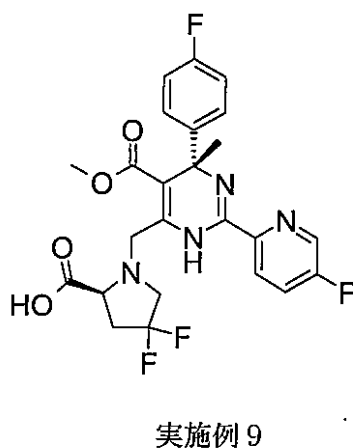
【化 5 4】



10



20



実施例 9

【 0 2 4 8】

中間体 **XXXVII** 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 **XXXVII** 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 **XXXVII** 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。

30

【 0 2 4 9】

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 **XXXVII** 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 **XXXVII** 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。

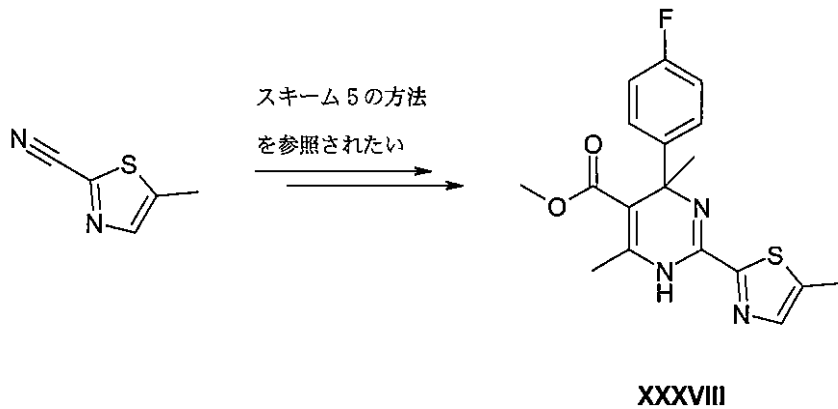
40

【 0 2 5 0】

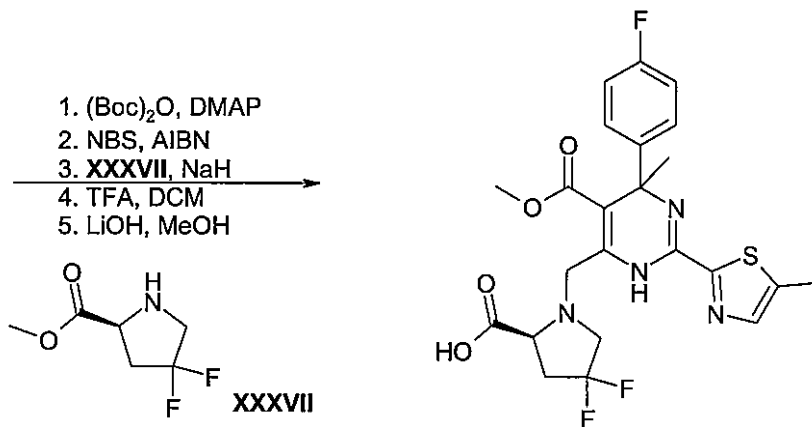
スキーム 12

【 0 2 5 1】

【化 5 5】



10



20

実施例 19

【 0 2 5 2 】

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。

【 0 2 5 3 】

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。

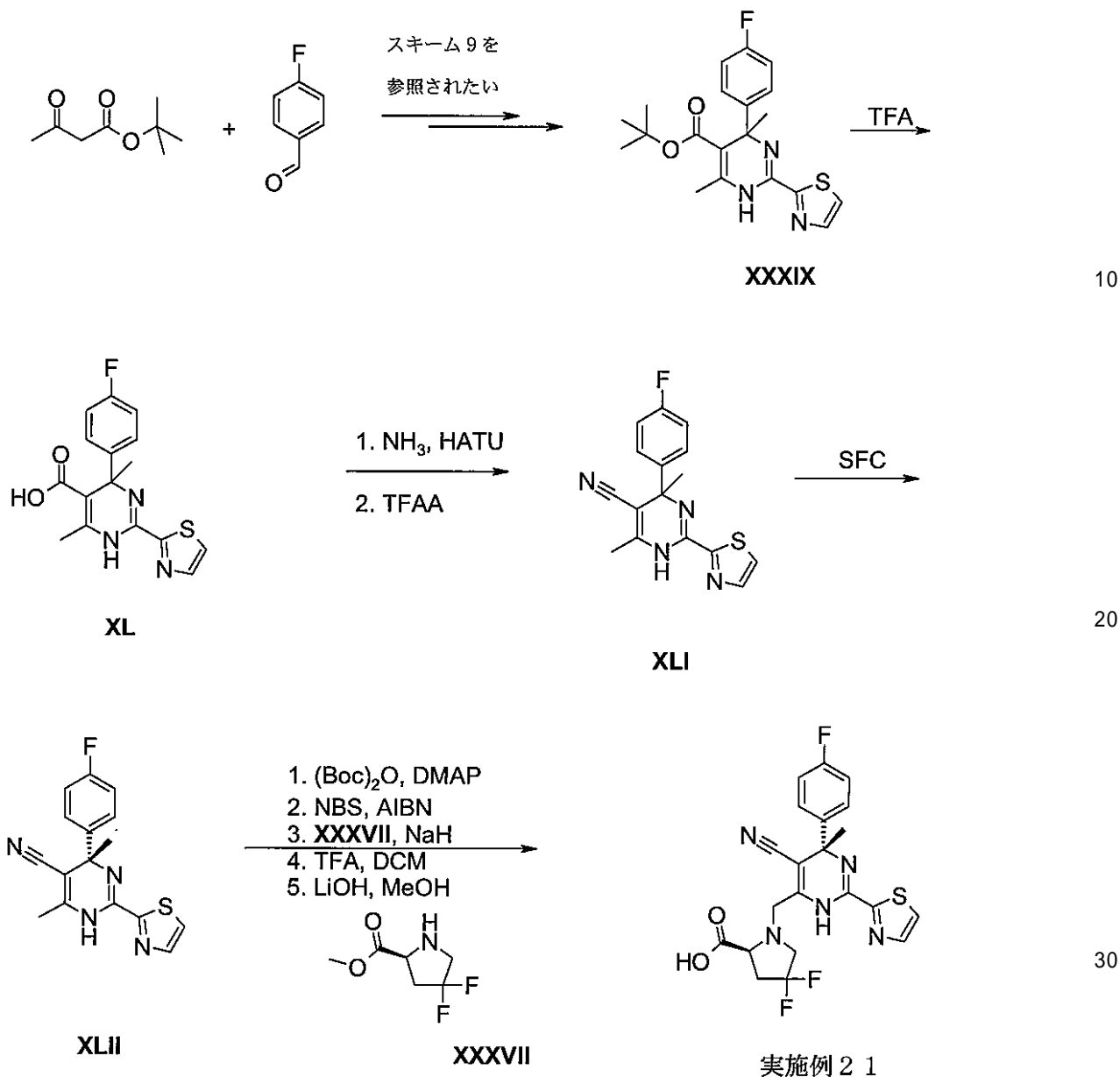
【 0 2 5 4 】

スキーム 13

40

【 0 2 5 5 】

【化 5 6】



【 0 2 5 6 】

縮合反応において、3 - オキソ - 酪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 - 酪酸 *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。

40

【 0 2 5 7 】

DCM (15 mL) 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 (1.0 g、2.58 mmol) の溶液に、TFA (2 mL) 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 (15 mL) に溶解し、これに、ジオキサン (10 mL、0.5 M) 中の HATU (1.21 g、3.70 mmol) および NH_3 を添加し、そして混合物を一晩攪拌した。混合物を DCM (50 mL) で希釈し、そして水性 NaHCO_3 および塩水で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、そして濃縮して、淡黄

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。

【 0 2 5 8 】

上記粗精製中間体 (0.89 g) を T H F (1 0 m L) 中に溶解し、T F A A (3 m L) を添加し、そして混合物を 3 時間攪拌した。T H F および過剰の T F A A を除去した後、残渣を M e O H (2 0 m L) に溶解した。この溶液に、 K_2CO_3 (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 E t O A c (1 0 m L X 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 (E t O A c / 石油エーテル 1 / 3 ~ 1 / 2) によって精製し、黄色固体として、X L I を得た (7 0 0 m g、総収率： 8 7.0 %)。

10

キラル中間体 X L I I を S F C によって X L I から分離した。

【 0 2 5 9 】

スキーム 6 の実施例 3 と同様に、X L I I から、表題化合物、実施例 2 1 を調製した。

実施例 2 2 (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 1 4 に示すように、詳細な合成経路を提供する。

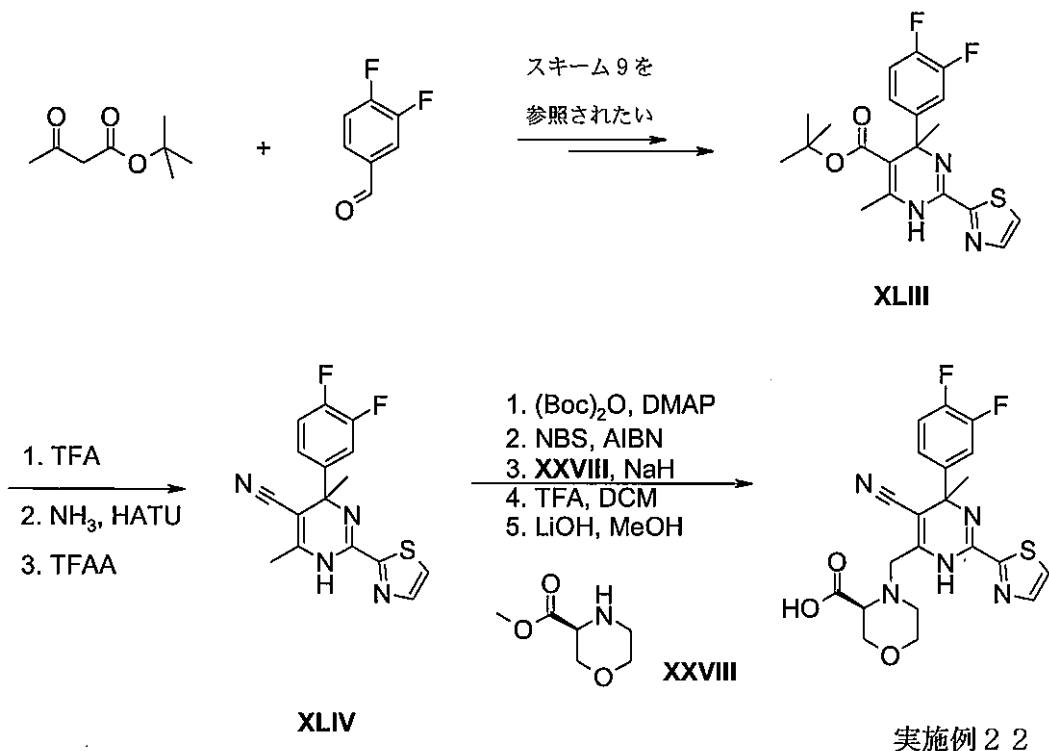
【 0 2 6 0 】

20

スキーム 1 4

【 0 2 6 1 】

【 化 5 7 】



30

40

【 0 2 6 2 】

出発物質として、3 - オキソ - 酪酸 t e r t - ブ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 X X X I V 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 - ブチルエステル X L I I I を調製した。

【 0 2 6 3 】

50

スキーム 13 の X L I と同じ方法で、tert - ブチルエステル X L I I I 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 X L I V を調製した。

【 0 2 6 4 】

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 I 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。

【 0 2 6 5 】

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

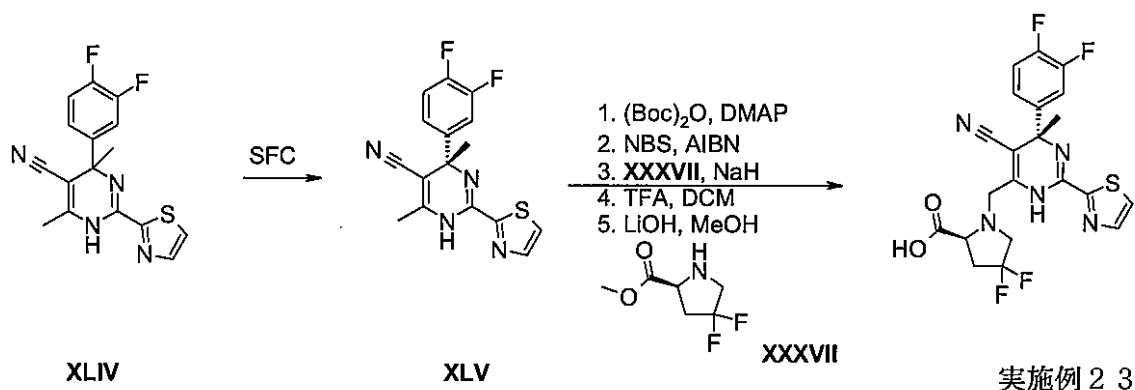
スキーム 2 およびスキーム 3 に示す合成法にしたがって、表題化合物を調製した。詳細な合成経路をスキーム 15 に示すように提供する。

【 0 2 6 6 】

スキーム 15

【 0 2 6 7 】

【 化 5 8 】



20

【 0 2 6 8 】

化合物 X L V を S F C によってラセミ体 X L I V からキラル分離し、そして立体化学が知られる化合物 X X V I I のものと、S F C 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。置換反応において、X X V I I I 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

【 0 2 6 9 】

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

【 0 2 7 0 】

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。

【 0 2 7 1 】

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。

【 0 2 7 2 】

実施例 2 7 (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

チアゾール - 2 - カルボニトリルの代わりに 1 - メチル - 1 H - 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。

【 0 2 7 3 】

実施例 2 8 (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。

20

【 0 2 7 4 】

実施例 2 9 (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 2 8 と同様に、表題化合物を調製した。

【 0 2 7 5 】

実施例 3 0 (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

30

(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 2 7 と同様に、表題化合物を調製した。

【 0 2 7 6 】

実施例 3 1 (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

40

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 1 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【 0 2 7 7 】

実施例 3 2 (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 1 3 と同様に、表題化合物を調製した。

【 0 2 7 8 】

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

(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】

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】

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】

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ステルの代わりに (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 -

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 - (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 11と同様に、表題化合物を調製した。

【0286】

実施例 41 (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

10

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 13と同様に、表題化合物を調製した。

【0287】

実施例 42 (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 13と同様に、表題化合物を調製した。

【0288】

20

実施例 43 (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 13と同様に、表題化合物を調製した。

【0289】

実施例 44 (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

30

(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 45 (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。

40

【0291】

実施例 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 - 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 47 (S) - 6 - (2 - カルバモイル - 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 - 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。

【 0 2 9 2 】

実施例 4 8 (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。

【 0 2 9 3 】

実施例 4 9 (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。

【 0 2 9 4 】

実施例 5 0 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。

【 0 2 9 5 】

実施例 5 1 (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) - メタンスルホン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。

【 0 2 9 6 】

実施例 5 2 (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。

【 0 2 9 7 】

実施例 5 3 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。

【 0 2 9 8 】

実施例 5 4 (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。

【 0 2 9 9 】

実施例 5 5 (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。

【 0 3 0 0 】

実施例 5 6 (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。

【 0 3 0 1 】

実施例 5 7 (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。

【 0 3 0 2 】

実施例 5 8 (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) - 1 H - 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。

【 0 3 0 3 】

実施例 5 9 (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 6 0 H B V 阻害アッセイ (生化学アッセイ)

細胞および培養条件： HepDE19 (Haitao Guo, Journal of Virology, 81, Nov. 2007, 12472-12484; Richeng Mao, 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、HepG2 (ATCC、アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) 細胞から得られた。トランスフェクション細胞は、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、100 U/ml ペニシリン、および 100 μ g/ml ストレプトマイシン、0.5 mg/ml の G418 および 1 μ g/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： HepDE19 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 (3×10^4 細胞/ウェル) 内に植え付け、そして 37 °C で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 50 mM Tris - 1 mM EDTA - 0.2% CA-630 (pH 8.0) で、37 °C で 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 2 M NaOH / 20x SSC (3 M NaCl、0.3 M 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ファーし、そして 1 M Tris (pH 7.4) / 2 M 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% (EC_{50}) 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、HepDE19 細胞 (5×10^3 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、20 μ l の CCK-8 試薬の添加によって、細胞生存度を測定した。37 °C で 4 時間インキュベーションした後、450 nm および 630 nm (OD_{450} および OD_{630}) 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 (CC_{50}) 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 0.01 μ M ~ 約 50 μ M の EC_{50} を有することが見出された。式 I の特定の化合物は、約 0.1 μ M ~ 約 30 μ M の EC_{50} を有することが見出された。

40

【0307】

HepDE19 EC_{50} (μ M) および CC_{50} (μ M) 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産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	200 mg
微結晶性セルロース	155 mg
コーンスターチ	25 mg
タルク	25 mg

50

ヒドロキシプロピルメチルセルロース $\frac{20 \text{ mg}}{425 \text{ mg}}$

実施例 B

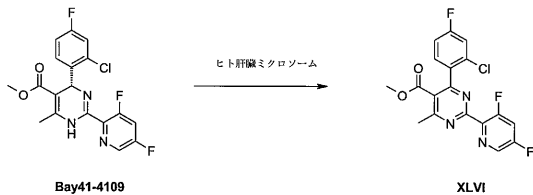
式 I の化合物を、それ自体知られる方式で、以下の組成のカプセルの産生のための活性成分として用いてもよい：

カプセルあたり

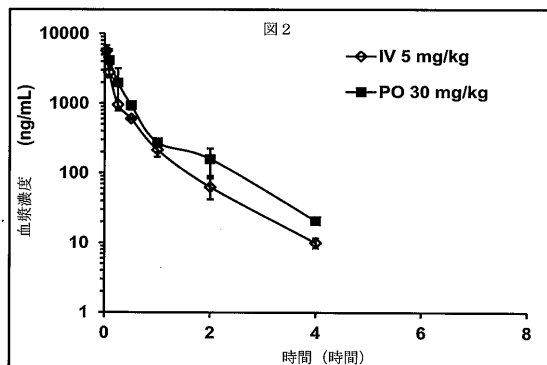
活性成分	100.0 mg
コーンスターチ	20.0 mg
ラクトース	95.0 mg
タルク	4.5 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5 mg
	220.0 mg

10

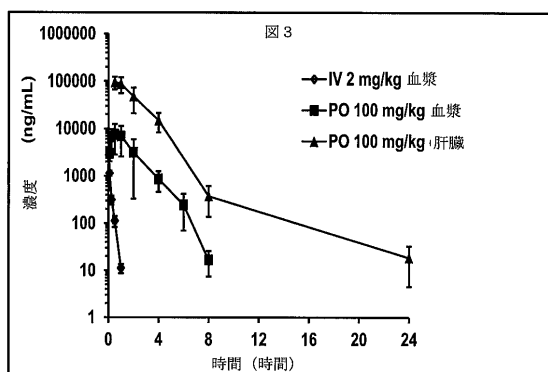
【図 1】



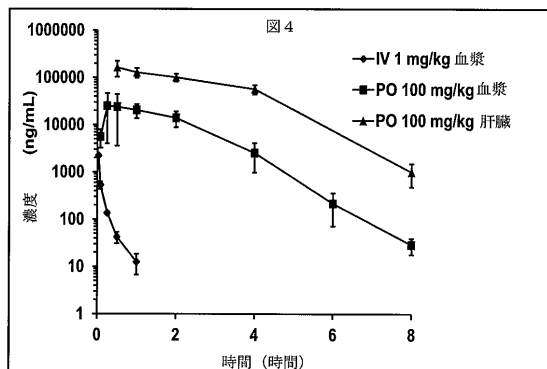
【図 2】



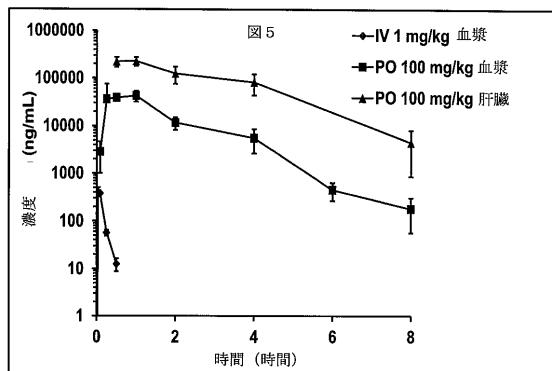
【図 3】



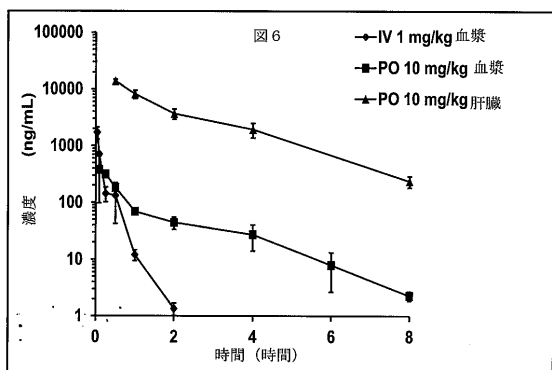
【図 4】



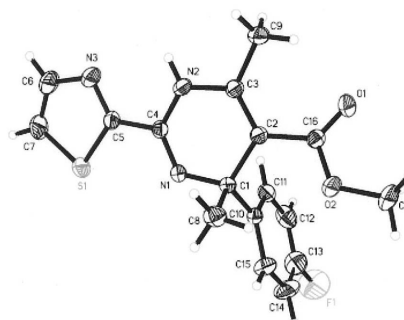
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
 A 6 1 P 31/20 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)

C 0 7 D 409/14
 A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/5377
 A 6 1 P 31/20
 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 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, 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 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 リウ, ハイシア

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 チウ, ゴーンシーン

中華人民共和国 2 0 0 3 3 3 シャンハイ, ブトゥオ・ディストリクト, ジェングワーン・ロード, レーン 9 6 2, ナンバー 3 4 3, ルーム 6 0 1

(72)発明者 シェン, ホーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, 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 2 0 1 3 1 4 シャンハイ, ブドン・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 5 2 8, ユニット 3 4

(72)発明者 ウー, グオローン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, 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 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

(72)発明者 ジュウ, ウエイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツァイルン・ロード ナンバー 7 2 0, ビルディング 5

審査官 福山 則明

(56)参考文献 特表 2 0 1 5 - 5 0 8 4 0 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 9 9 6 7 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 1 / 0 6 8 6 4 2 (W O , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 3 2 8 4 2 (U S , A 1)

特表 2 0 0 3 - 5 2 6 6 3 9 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 1 2 2 4 4 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 0 8 7 8 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 0 / 1 4 8 6 3 1 (W O , A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 4 2 7 2 9 (J P , 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)