

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2015-516000

(P2015-516000A)

(43) 公表日 平成27年6月4日(2015.6.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04 C S P	4 C O 6 3
C07D 405/14 (2006.01)	C O 7 D 405/14	4 C O 8 4
C07D 413/04 (2006.01)	C O 7 D 413/04	4 C O 8 6
C07D 417/04 (2006.01)	C O 7 D 417/04	
C07D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 352 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-510754 (P2015-510754)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成25年5月3日 (2013.5.3)		バイエル ファーマ アクチエンゲゼルシ ャフト
(85) 翻訳文提出日	平成26年11月28日 (2014.11.28)		ドイツ連邦共和国 デー-13353 ベ ルリン ミューラーシュトラ-セ 178
(86) 国際出願番号	PCT/EP2013/059286	(74) 代理人	100114188
(87) 国際公開番号	W02013/167495		弁理士 小野 誠
(87) 国際公開日	平成25年11月14日 (2013.11.14)	(74) 代理人	100119253
(31) 優先権主張番号	12167231.5		弁理士 金山 賢教
(32) 優先日	平成24年5月9日 (2012.5.9)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		弁理士 坪倉 道明
		(74) 代理人	100129713
			弁理士 重森 一輝
		(74) 代理人	100137213
			弁理士 安藤 健司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 二環で置換されたウラシル類およびその使用

(57) 【要約】

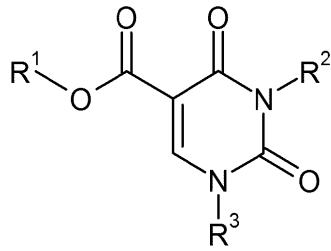
本願は、新規な二環で置換されたウラシル誘導体、その製造方法、および疾患の治療および/または予防のための単独もしくは組み合わせでのその使用方法、および疾患の治療および/または予防のための医薬を製造するためのその使用に関するものである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物ならびに該化合物の塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【化 1】



(I)

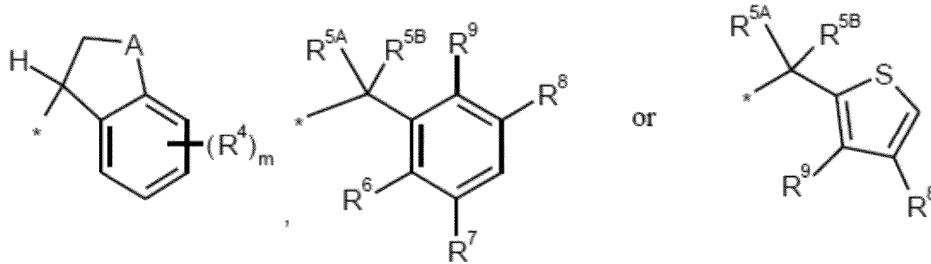
10

[式中、

R^1 は水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R^2 は、下記式の基：

【化 2】



20

であり、

式中において、

* は、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A は -CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-## または酸素であり、

は、フェニル環への結合箇所であり、

m は数字 0、1 または 2 であり、

R^4 は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、

30

R^{5A} は、水素または重水素であり、

R^{5B} は、水素、重水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R^6 は、水素またはフッ素であり、

R^7 は、水素またはフッ素であり、

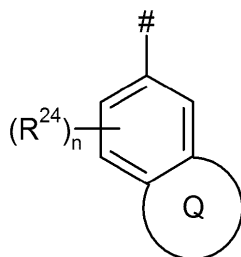
R^8 は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキルまたはニトロであり、

R^9 は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキル、ニトロまたは (C₁ - C₄) - アルキルチオであり、

40

R^3 は、下記式の基：

【化3】



であり、

式中において、

は、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

環 Q は、5 から 7 員の複素環または 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルであり、それにおいて、

5 から 7 員の複素環および 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルは、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素化メチル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニルおよび (C₁ - C₄) - アルキルスルホニルの群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基によって置換されていても良く、

(C₁ - C₆) - アルキルおよび (C₃ - C₇) - シクロアルキルはそして、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシおよび 4 から 7 員の複素環の群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

5 から 7 員の複素環および 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルの炭素原子に結合している 2 個の (C₁ - C₆) - アルキル基が、それらが結合している炭素原子とともに、3 から 6 員の炭素環を形成していても良く、

R^{2 4} は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、

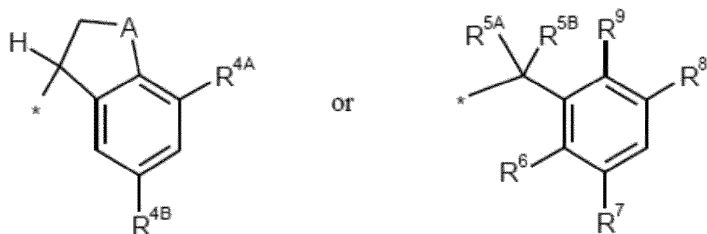
n は数字 0、1、2 または 3 である。]

【請求項 2】

R¹ が水素、メチルまたはエチルであり、

R² が下記式の基：

【化 4】



であり、

式中、

* が、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A が、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-## または酸素であり、

が、フェニル環への結合箇所であり、

R^{4 A} が、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R^{4 B} が、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

ただし、R^{4 A} および R^{4 B} 基のうち少なくとも一つが水素以外であり、

R^{5 A} が水素であり、

10

20

30

40

50

R^{5B} が水素であり、

R⁶ が水素であり、

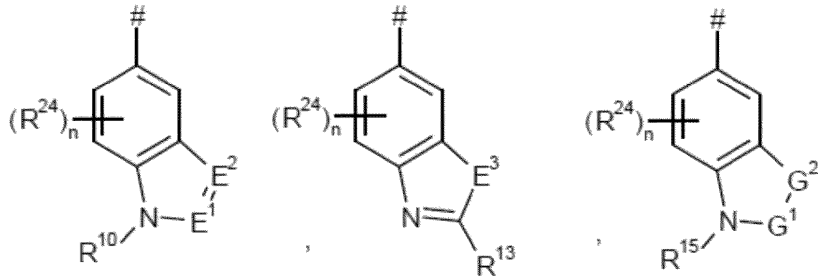
R⁷ が水素であり、

R⁸ がフッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

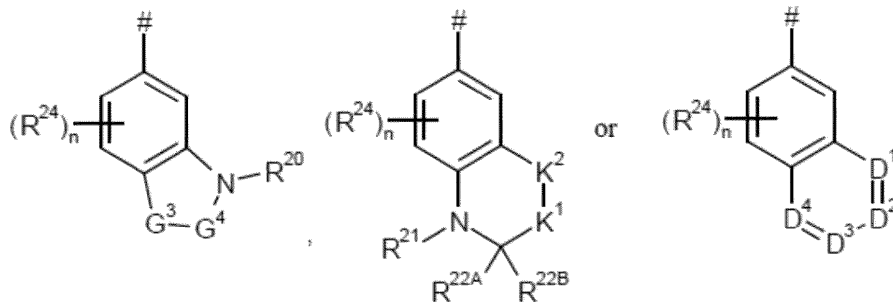
R⁹ がフッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R³ が下記式の基：

【化5】



10



20

であり、

式中、

がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

E¹ が C R¹¹ または N であり、

R¹¹ が水素、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキルまたはアミノカルボニルであり、

30

E² が C R¹² または N であり、

R¹² が水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₃ - C₇) - シクロアルキルであり、

E³ が N R¹⁴ または S であり、

R¹⁴ が水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₃ - C₇) - シクロアルキルであり、

G¹ が C = O または S O₂ であり、

G² が C R^{16A} R^{16B}、N R¹⁷、O または S であり、

R^{16A} が水素、フッ素、(C₁ - C₄) - アルキルまたはヒドロキシルであり、

40

R^{16B} が水素、フッ素、塩素、(C₁ - C₄) - アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

または

R^{16A} および R^{16B} がそれらが結合している炭素原子とともに、3 から 6 員の炭素環を形成しており、

R¹⁷ が水素、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキルまたは (C₁ - C₄) - アルコキシカルボニルであり、

(C₁ - C₆) - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、(C₁ - C₄) - アルコキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から

50

独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

G^3 が $CR^{18A}R^{18B}$ 、 NR^{19} 、O または S であり、

R^{18A} が水素、フッ素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたはヒドロキシルであり、

R^{18B} が水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

または

R^{18A} および R^{18B} がそれらが結合している炭素原子とともに 3 から 6 員の炭素環を形成しており、

R^{19} が水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルであり、

$(C_1 - C_6)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

G^4 が CH_2 、 $C=O$ または SO_2 であり、

K^1 が CH_2 または O であり、

K^2 が CH_2 または O であり、

ただし、 K^1 および K^2 基のうちの 1 個のみが O であり、

D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に CR^{23} または N であり、

R^{23} が水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、

ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 基のうちの 2 個以下が N であり、

R^{24} がフッ素またはメチルであり、

n が数字 0 または 1 であり、

R^{10} が $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、

$(C_1 - C_4)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{13} が水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、

R^{15} が水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、

$(C_1 - C_6)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{20} が水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -アルキルカルボニルであり、

$(C_1 - C_6)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{21} が水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -アルキルスルホニルであり、

R^{22A} が水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

R^{22B} が水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

または

R^{22A} および R^{22B} がそれらが結合している炭素原子とともにカルボニル基を形成している請求項 1 に記載の式 (I) の化合物ならびに該化合物の塩、溶媒和物および塩の

10

20

30

40

50

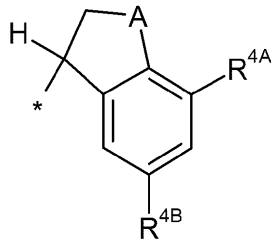
溶媒和物。

【請求項 3】

R¹ が水素であり、

R² が下記式の基：

【化 6】



10

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

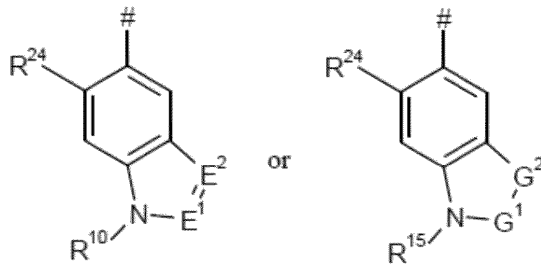
A が -CH₂- であり、

R^{4A} が塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{4B} が水素であり、

R³ が下記式の基：

【化 7】



20

であり、

式中、

がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

E¹ が CR¹¹ であり、

R¹¹ が水素であり、

E² が N であり、

G¹ が C=O であり、

G² が CR^{16A}R^{16B}、NR¹⁷、O または S であり、

R^{16A} が水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシルであり、

R^{16B} が水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

または

R^{16A} および R^{16B} が、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成しており、

40

R¹⁷ が水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₃-C₅)-シクロアルキルであり、

(C₁-C₄)-アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

R²⁴ が水素またはフッ素であり、

R¹⁰ が (C₁-C₄)-アルキルであり、

R¹⁵ が水素、メチルまたはエチルであり、

50

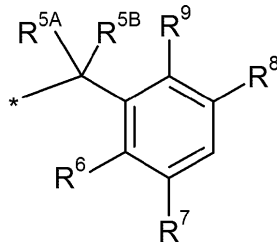
メチルおよびエチルが、フッ素、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルの群から選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物ならびに該化合物の塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項 4】

R¹ が水素であり、

R² が下記式の基：

【化 8】



10

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

R^{5A} が水素であり、

R^{5B} が水素であり、

R⁶ が水素であり、

R⁷ が水素であり、

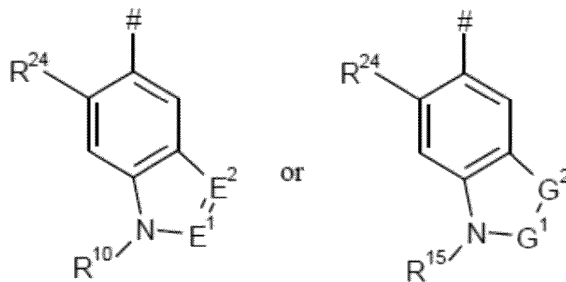
R⁸ がフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、

R⁹ がフッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R³ が下記式の基：

20

【化 9】



30

であり、

式中、

がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

E¹ が C R¹¹ であり

R¹¹ が水素であり、

E² が N であり、

G¹ が C = O であり、

G² が C R^{16A} R^{16B}、N R¹⁷、O または S であり、

R^{16A} が水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシルであり、

R^{16B} が水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

40

または

R^{16A} および R^{16B} が、それらが結合している炭素原子とともに、シクロプロピル環を形成しており、

R¹⁷ が水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₃ - C₅) - シクロアルキルであり、

(C₁ - C₄) - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、アゼ

50

チジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

$R^{2,4}$ が水素またはフッ素であり、

$R^{1,0}$ が ($C_1 - C_4$) - アルキルであり、

$R^{1,5}$ が水素、メチルまたはエチルであり、

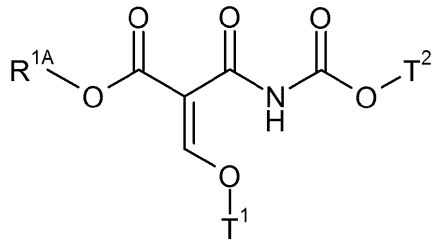
メチルおよびエチルが、フッ素、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルの群から選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物ならびに該化合物の塩、溶媒和物および塩の溶媒和物。

【請求項 5】

[A] 下記式 (II) の化合物：

10

【化 10】



(II)

(式中、

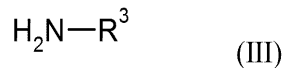
20

R^{1A} は ($C_1 - C_4$) - アルキルであり、

T^1 は ($C_1 - C_4$) - アルキルであり、

T^2 は ($C_1 - C_4$) - アルキルである。) を、不活性溶媒中、適宜に好適な塩基の存在下に、下記式 (III) の化合物：

【化 11】

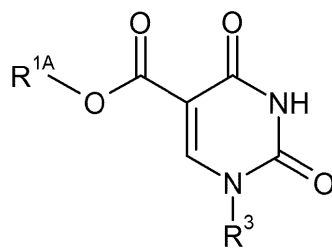


(III)

(式中、 R^3 は請求項 1 から 4 で定義の通りである。) と反応させて、下記式 (IV) の化合物：

30

【化 12】

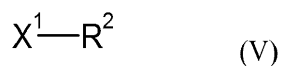


(IV)

(式中、 R^{1A} および R^3 はそれぞれ上記で定義の通りである。) を得て、これを次に、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下に、下記式 (V) の化合物：

40

【化 13】



(V)

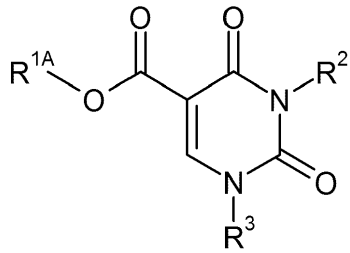
(式中、

R^2 は請求項 1 から 4 で定義の通りであり、

X^1 は、ヒドロキシルまたは好適な脱離基、特別には塩素、臭素またはヨウ素である。

) と反応させて、下記式 (I-1) の化合物：

【化 1 4】



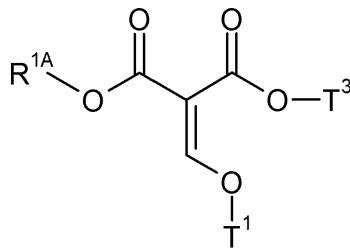
(I-1)

(式中、 R^{1A} 、 R^2 および R^3 はそれぞれ上記で定義の通りである。)を得る、
または

10

[B] 式 (V I) の化合物 :

【化 1 5】



(VI)

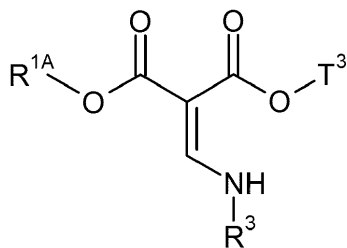
20

(式中、

R^{1A} および T^1 はそれぞれ上記で定義の通りであり、

T^3 は ($C_1 - C_4$) - アルキルである。)を、不活性溶媒中または溶媒を用いずに、
式 (I I I) の化合物を用いて、下記式 (V I I) の化合物 :

【化 1 6】



(VII)

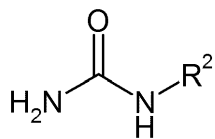
30

(式中、 R^{1A} 、 R^3 および T^3 はそれぞれ上記で定義の通りである。)に変換し、

これを次に、不活性溶媒中クロロスルホニルイソシアネートと反応させて式 (I V) の
化合物を得て、これを次に、方法 [A] と同様にして式 (I - 1) の化合物に変換する、
または

[C] 下記式 (V I I I) の化合物 :

【化 1 7】

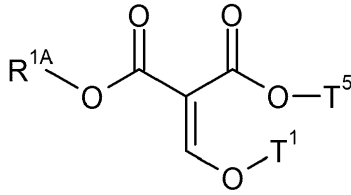


(VIII)

40

(式中、 R^2 は請求項 1 から 4 で定義の通りである。)を、不活性溶媒中、下記式 (I X)
の化合物 :

【化 1 8】



(IX)

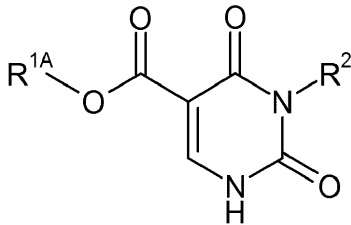
(式中、

R^{1A} および T¹ はそれぞれ上記で定義の通りでありT⁵ は (C₁ - C₄) - アルキルである。) と反応させ、

好適な塩基の存在下に環化させて、下記式 (X) の化合物：

10

【化 1 9】

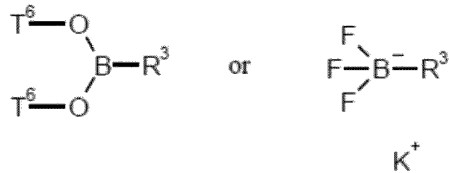


(X)

(式中、R^{1A} および R² はそれぞれ上記で定義の通りである。) を得て、次にこれを、
不活性溶媒中、好適な触媒および好適な塩基の存在下に、下記式 (XI) の化合物：

20

【化 2 0】



(XI)

(式中、

R³ は上記で定義の通りであり、

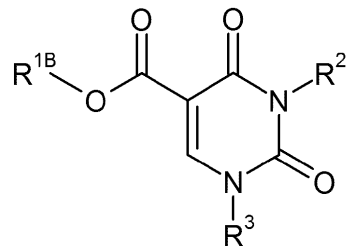
30

T⁶ は水素、(C₁ - C₄) - アルキルであり、または 2 個の T⁶ 基が一緒に -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂- 架橋を形成している。) と反応させて、式 (I - 1) の化合物を得る、

または

[D] 式 (I - 1) の化合物を、不活性溶媒中、好適な酸もしくは塩基の存在下に加水分解して、下記式 (I - 2) の化合物：

【化 2 1】



(I-2)

40

(式中、

R² および R³ はそれぞれ請求項 1 から 4 で定義の通りであり、R^{1B} は水素である。) を得て、

保護基を外し、および / または適切な場合は、および / または式 (I - 1) および (I - 2) の化合物を、適切な (i) 溶媒および / または (ii) 塩基もしくは酸を用いて、

50

その溶媒和物、塩および/または塩の溶媒和物に変換する、式(I)の化合物の製造方法。

【請求項6】

疾患の治療および/または予防のための請求項1から4のうちのいずれか1項で定義の化合物。

【請求項7】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性障害および皮膚線維症の治療および/または予防方法で使用する請求項1から4のうちのいずれか1項で定義の化合物。

【請求項8】

1以上の不活性で無毒性の医薬として好適な賦形剤と組み合わせて請求項1から4のうちのいずれか1項で定義の化合物を含む医薬。

【請求項9】

カルシウム拮抗薬、アンギオテンシンAII拮抗薬、ACE阻害薬、バソペプチダーゼ阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、 α_1 -受容体遮断薬、 β -受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、rhoキナーゼ阻害薬、利尿薬、キナーゼ阻害薬、マトリクスメタロプロテアーゼ阻害薬、可溶性グアニル酸シクラーゼの刺激剤および活性化剤、ならびにホスホジエステラーゼ阻害薬からなる群から選択される1以上のさらなる有効成分と組み合わせて請求項1から4のうちのいずれか1項で定義の化合物を含む医薬。

【請求項10】

心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性障害および皮膚線維症の治療および/または予防のための請求項7または8に記載の医薬。

【請求項11】

有効量の少なくとも一つの請求項1から4のうちのいずれか1項で定義の化合物または請求項7から9のうちのいずれか1項で定義の医薬を用いる、ヒトおよび動物での心不全、肺高血圧、慢性閉塞性肺疾患、喘息、腎不全、腎症、内臓の線維性障害および皮膚線維症の治療および/または予防方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、新規な二環で置換されたウラシル誘導体、その製造方法、それ単独でまたは組み合わせでの疾患の治療および/または予防のための使用、ならびに疾患の治療および/または予防のための医薬製造におけるその使用に関する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

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

10

20

30

40

50

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

【0004】

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

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

10

20

30

40

50

【0006】

各種疾患の治療におけるキマーゼ阻害薬使用の可能性が、動物実験が関与する多くの研究で示されている。キマーゼの阻害は、心筋梗塞の治療において有用となり得る。Jinら (Pharmacol. Exp. Ther. 309 (2004), 409-417) は、イヌにおいて冠動脈を結紮することで、心室性不整脈が生じ、心臓でのアンギオテンシンII産生増加およびキマーゼ活性上昇を生じることを明らかにした。キマーゼ阻害薬TY-501076を静脈投与することで、キマーゼ活性が低下し、血漿中のアンギオテンシンII濃度が低下して、不整脈発生が抑制された。ハムスターでの心筋梗塞のイン・ピボモデルで、キマーゼ阻害の好ましい効果が示されている。キマーゼ阻害薬BCEABで動物を処置することで、キマーゼ活性が低下し、血行動態が改善し、死亡率が低下した (Jin et al., Life Sci. 71 (2002), 437-446)。心臓における肥満細胞数が高くなっている心筋症のシリアンハムスターにおいて、動物にキマーゼ阻害薬を経口投与すると、心臓線維症が50%軽減した (Takai et al., Jpn. J. Pharmacol. 86 (2001), 124-126)。イヌでの頻脈誘発心不全において、SUN-C82257によってキマーゼを阻害することで、肥満細胞数が低下し、心臓での線維症が軽減した。さらに、処置後に、心臓の拡張機能が改善した (Matsumoto et al., Circulation 107 (2003), 2555-2558)。

10

【0007】

従ってキマーゼの阻害は、心血管障害、炎症およびアレルギー障害、ならびに各種の線維性障害の治療において有効な原理を構成するものである。

20

【0008】

WO2007/150011およびWO2009/049112には、グリシン置換基を有するピリミジントリオン類の製造方法が開示されている。WO2008/056257には、CNS障害の治療のためのGABA-B受容体調節剤としてのトリアジンジオン類が記載されている。WO2008/103277には、癌治療のための各種窒素系複素環が開示されている。WO2009/156182には、細胞増殖抑制治療中における抵抗性発現を抑制または低下させるためのウラシル誘導体が記載されている。本発明の目的は、キマーゼの阻害薬として作用し、障害、特別には心血管障害の治療および/または予防においてそれ自体で好適である新規な物質を提供することにあった。

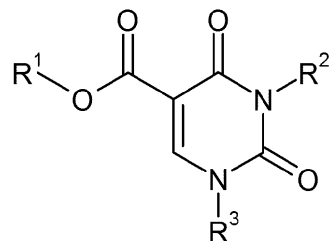
30

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、一般式(I)の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関するものである。

【化1】



(I)

40

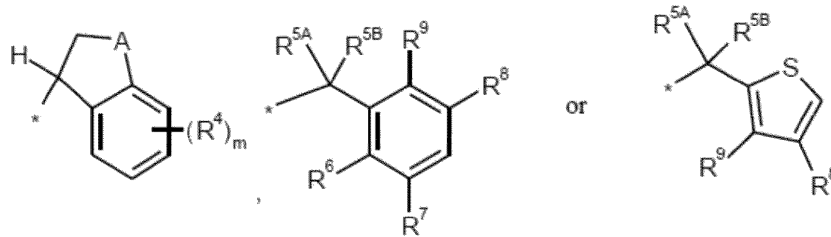
【0010】

式中、

R¹ は水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R² は、下記式の基：

【化2】



【0011】

10

であり、

式中において、

* は、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A は -CH₂- または酸素であり、

m は数字 0、1 または 2 であり、

R⁴ は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、

R^{5A} は、水素または重水素であり、

R^{5B} は、水素、重水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

20

R⁶ は、水素またはフッ素であり、

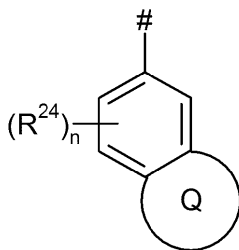
R⁷ は、水素またはフッ素であり、

R⁸ は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキルまたはニトロであり、

R⁹ は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキル、ニトロまたは (C₁ - C₄) - アルキルチオであり、

R³ は、下記式の基：

【化3】



30

【0012】

であり、

式中において、

は、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

40

環 Q は、5 から 7 員の複素環または 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルであり、それにおいて、

5 から 7 員の複素環および 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルは、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素化メチル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニルおよび (C₁ - C₄) - アルキルスルホニルの群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基によって置換されていても良く、

(C₁ - C₆) - アルキルおよび (C₃ - C₇) - シクロアルキルはそして、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシル、

50

(C₁ - C₄) - アルコキシおよび 4 から 7 員の複素環の群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

5 から 7 員の複素環および 5 もしくは 6 員のヘテロアリーの炭素原子に結合している 2 個の (C₁ - C₆) - アルキル基が、それらが結合している炭素原子とともに、3 から 6 員の炭素環を形成していても良く、

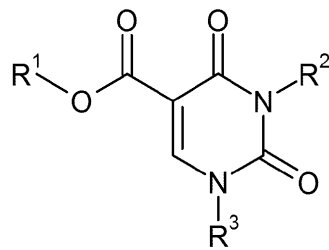
R^{2,4} は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、

n は数字 0、1、2 または 3 である。

【0013】

本発明は、下記一般式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物に関するものである。

【化 4】



(I)

10

20

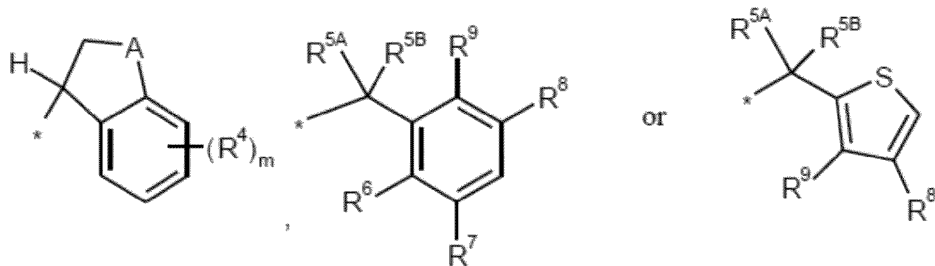
【0014】

式中、

R¹ は水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R² は、下記式の基：

【化 5】



30

【0015】

であり、

式中、

* はウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-## または酸素であり、

はフェニル環への結合箇所であり、

m は数字 0、1 または 2 であり、

R⁴ はハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキル、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、

40

R^{5A} は、水素または重水素であり、

R^{5B} は、水素、重水素または (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R⁶ は、水素またはフッ素であり、

R⁷ は、水素またはフッ素であり、

R⁸ は、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) - アルキルまたはニトロであり、

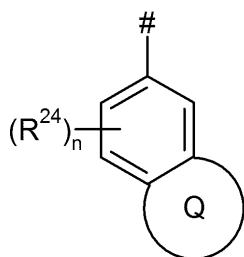
R⁹ は、水素、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、(C₁ - C₄) -

50

アルキル、ニトロまたは (C₁ - C₄) - アルキルチオであり、

R³ は下記式の基：

【化6】



10

【0016】

であり、

式中、

は、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

環 Q は、5 から 7 員の複素環または 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルであり、それにおいて

5 から 7 員の複素環および 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルは、ハロゲン、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリ重水素化メチル、(C₁ - C₆) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、オキソ、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルキルカルボニル、(C₁ - C₄) - アルコキシカルボニル、アミノカルボニルおよび (C₁ - C₄) - アルキルスルホニルの群から独立に選択される 1 から 4 個の置換基によって置換されているとしても良く、

20

(C₁ - C₆) - アルキルおよび (C₃ - C₇) - シクロアルキルはそして、ハロゲン、シアノ、トリフルオロメチル、(C₃ - C₇) - シクロアルキル、ヒドロキシル、(C₁ - C₄) - アルコキシおよび 4 から 7 員の複素環の群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されているとしても良く、

5 から 7 員の複素環および 5 もしくは 6 員のヘテロアリアルの炭素原子に結合している 2 個の (C₁ - C₆) - アルキル基が、それらが結合している炭素原子とともに、3 から 6 員の炭素環を形成しているとしても良く、

30

R^{2,4} は、ハロゲン、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₁ - C₄) - アルコキシであり、

n は数字 0、1、2 または 3 である。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本発明の化合物は、式 (I) によって包含され、下記に記載される化合物がまだ塩、溶媒和物および塩の溶媒和物となっていない限りにおいて、式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、下記に記載される式の式 (I) によって包含される化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物、そして式 (I) によって包含され、作業例として下記に記載される化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

40

【0018】

本発明の文脈において、好ましい塩は、本発明の化合物の生理的に許容される塩である。自体は医薬用途に適さないが、例えば本発明の化合物の単離、精製もしくは貯蔵に用いることができる塩も包含される。

【0019】

本発明の化合物の生理的に許容される塩には、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の付加塩などがあり、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレ

50

イン酸および安息香酸の塩である。

【0020】

本発明の化合物の生理的に許容される塩には、従来の塩基の塩などもあり、例としては好ましくはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）およびアンモニウムもしくは1から16個の炭素原子を有する有機アミン、例えば好ましくはエチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、N,N-エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、ジエチルアミノエタノール、プロカイン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、アルギニン、リジン、コリンおよび1,2-エチレンジアミンから誘導されるアンモニウム塩がある。

10

【0021】

本発明の文脈において、溶媒和物とは、固体または液体で、溶媒分子が配位することで錯体を形成する本発明の化合物の形態を指す。水和物は、配位が水によるものである特定の形態の溶媒和物である。本発明の文脈において好ましい溶媒和物は水和物である。

【0022】

構造に応じて、本発明の化合物は、異なる立体異性体で存在することができ、すなわち立体配置異性体の形態で、または適切な場合はコンホメーション異性体として存在することができる（エナンチオマーおよび/またはジアステレオマー、アトロプ異性体の場合のものなど）。従って本発明は、エナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの個々の混合物を包含する。立体異性的に均質な構成成分は、公知の方法でエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーのそのような混合物から単離することができる。クロマトグラフィープロセスがこれには好ましく用いられ、特にアキラルもしくはキラル相でのHPLCクロマトグラフィである。

20

【0023】

本発明の化合物が互変異型であることが可能な場合、本発明は全ての互変異型を包含する。

【0024】

本発明はまた、本発明の化合物の全ての好適な同位体形態を包含する。本発明の化合物の同位体形態は本明細書において、本発明の化合物内の少なくとも一つの原子が同じ原子番号であるが、自然界において通常もしくは支配的にある原子質量とは異なる原子質量を有する別の原子に交換されている化合物を意味するものと理解される。本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素の同位体があり、例えば²H（重水素）、³H（三重水素）、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³²P、³³P、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、¹⁸F、³⁶Cl、⁸²Br、¹²³I、¹²⁴I、¹²⁹Iおよび¹³¹Iである。本発明の化合物の特定の同位体型、特別には1以上の放射性同位体が組み込まれているものは、例えば、作用機序または身体中での有効成分分布の試験に有用となり得る。製造および検出が比較的容易であることから、特に、³Hまたは¹⁴C同位体で標識された化合物がこの目的には好適である。さらに、同位体、例えば重水素を組み込むことにより、化合物の代謝安定性が高くなることで、例えば身体中での半減期が長くなり、必要な活性成分用量が減ることで、治療上特に有益となり得る。従って、本発明の化合物のそのような修飾も場合により、本発明の好ましい実施形態を構成することができる。本発明の化合物の同位体型は、当業者に公知の方法によって、例えば下記に記載の方法および作業例で再現される指示によって、そこでの特定の試薬および/または出発化合物の相当する同位体修飾を用いることで製造することができる。

30

40

【0025】

さらに本発明は、本発明の化合物のプロドラッグも包含する。「プロドラッグ」という用語は本明細書において、自体は生理活性であるか生理不活性であるが、身体中に存在する間に、例えば代謝経路もしくは加水分解経路によって変換されて本発明の化合物となる

50

化合物を指す。

【0026】

本発明の文脈において、別段の断りがない限り、置換基はそれぞれ下記のように定義される。

【0027】

本発明の文脈において、「アルキル」は、各場合で指定された炭素原子数を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。好ましい例には、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、1-エチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、*n*-ヘキシル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、3,3-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、1,4-ジメチルペンチル、4,4-ジメチルペンチルおよび1,4,4-トリメチルペンチルなどがある。

10

【0028】

本発明の文脈において、「シクロアルキル」は、3から7個の炭素原子を有する単環式飽和アルキル基である。好ましい例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどがある。

【0029】

本発明の文脈において、「アルキルカルボニル」は、1から4個の炭素原子および1位に結合したカルボニル基を有する直鎖もしくは分岐のアルキル基である。好ましい例には、メチルカルボニル、エチルカルボニル、*n*-プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、*n*-ブチルカルボニル、イソブチルカルボニルおよび*tert*-ブチルカルボニルなどがある。

20

【0030】

本発明の文脈において、「アルコキシ」は、1から4個の炭素原子を有する直鎖もしくは分岐のアルコキシ基である。好ましい例には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシおよび*tert*-ブトキシなどがある。

【0031】

本発明の文脈において、「アルコキシカルボニル」は、1から4個の炭素原子および酸素に結合したカルボニル基を有する直鎖もしくは分岐のアルコキシ基である。好ましい例には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*n*-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよび*tert*-ブトキシカルボニルなどがある。

30

【0032】

本発明の文脈において、「アルキルチオ」は、1から4個の炭素原子を有し、硫黄原子を介して結合している直鎖もしくは分岐のアルキル基である。好ましい例には、メチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、イソプロピルチオ、1-メチルプロピルチオ、*n*-ブチルチオ、イソ-ブチルチオおよび*tert*-ブチルチオなどがある。

【0033】

本発明の文脈において、「アルキルスルホニル」は、1から4個の炭素原子を有し、スルホニル基を介して結合している直鎖もしくは分岐のアルキル基である。好ましい例には、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニルおよび*tert*-ブチルスルホニルなどがある。

40

【0034】

本発明の文脈において、「4から7員の複素環」は、合計で4から7個の環原子を有し、N、O、S、SOおよび/またはSO₂の群からの1個もしくは2個の環ヘテロ原子を含み、環炭素原子または適切な場合は環窒素原子を介して結合している単環式飽和複素環である。例には、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニルなどがある。好ましいものは、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニルおよ

50

びモルホリニルである。

【0035】

本発明の文脈において、「5から7員複素環」は、合計5から7個の環原子を有し、N、O、Sおよび/またはSO₂の群からの1から3個の環ヘテロ原子を含み、R³でフェニル環に縮合している部分不飽和複素環である。例としては、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロチアゾールジオキシド、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピラジニルおよびジヒドロオキサジニルなどがある。

【0036】

本発明の文脈において、「ヘテロアリアル」は、合計5個または6個の環原子を有し、N、Oおよび/またはSの群からの3個以下の同一もしくは異なる環ヘテロ原子を含み、R³でフェニル環に縮合している単環式芳香族複素環（ヘテロ芳香族）である。例には、フリル、ピロリル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニルおよびトリアジニルなどがある。好ましいものは、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリルおよびトリアゾリルである。

10

【0037】

本発明の文脈において、「ハロゲン」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素などがある。好ましいものは、塩素またはフッ素である。

【0038】

本発明の文脈において、「オキシ基」は、炭素原子または硫黄原子に二重結合を介して結合した酸素原子である。

20

【0039】

R²およびR³が表すことができる基の式において、記号*または#または##による印が付された線の終端は、炭素原子やCH₂基を表すのではなく、R²およびR³が結合している個々の原子への結合の一部である。

【0040】

本発明による化合物における基が置換されている場合、別段の断りがない限り、その基はモノ置換であるか多置換であることができる。本発明の文脈において、複数回ある基は全て、互いに独立に定義される。1個もしくは2個の同一もしくは異なる置換基による置換が好ましい。非常に特に好ましいものは、1個の置換基による置換である。

30

【0041】

本発明の文脈において、「治療」または「治療する」には、疾患、状態、障害、外傷もしくは健康問題、またはそのような状態および/またはそのような状態の症状の発達、経過もしくは進行の阻害、遅延、抑制、緩和、減弱、制限、低減、抑止、対抗または治癒などがある。「療法」という用語は本明細書において、「治療」という用語と同義であると理解される。

【0042】

「防止」、「予防」または「阻止」という用語は、本発明の文脈において同義的に使用され、疾患、状態、障害、外傷もしくは健康問題を被る、経験する、患うまたは有するリスク、またはそのような状態および/またはそのような状態の症状の発達もしくは進行の回避もしくは軽減を指す。

40

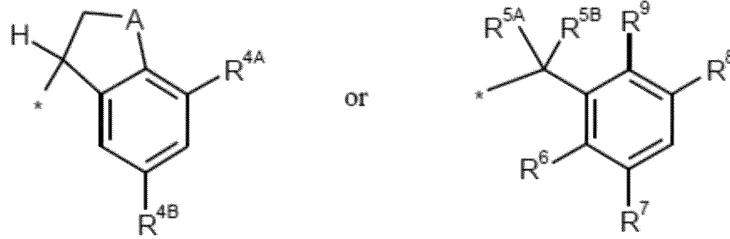
【0043】

疾患、状態、障害、外傷または健康問題の治療または予防は、部分的であっても完全であっても良い。

【0044】

本発明の文脈において好ましいものは、
R¹が水素、メチルまたはエチルであり、
R²が下記式の基：

【化7】



【0045】

10

であり、

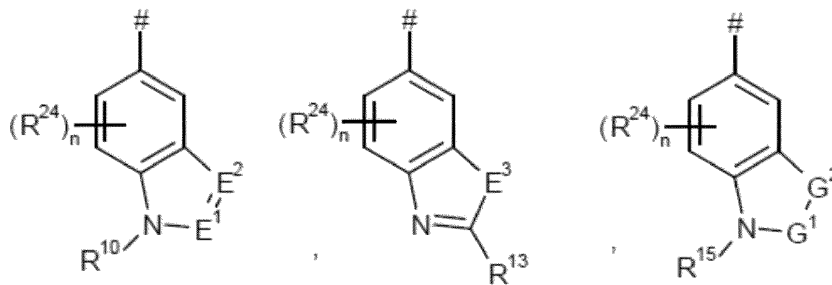
式中、

* が、ウラシル窒素原子への結合箇所であり、

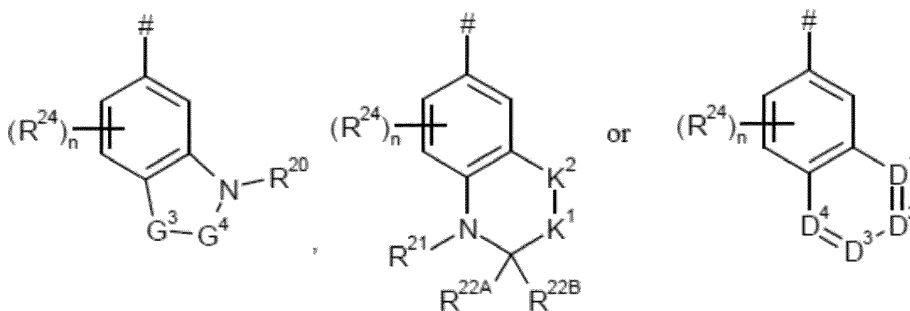
A が、 $-CH_2-$ または酸素であり、R^{4A} が、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、R^{4B} が、水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、ただし、R^{4A} および R^{4B} 基のうちの少なくとも一つが水素以外であり、R^{5A} が水素であり、R^{5B} が水素であり、R⁶ が水素であり、R⁷ が水素であり、R⁸ がフッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、R⁹ がフッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、R³ が下記式の基：

20

【化8】



30



40

【0046】

であり、

式中、

がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

E¹ が C R¹¹ または N であり、R¹¹ が水素、(C₁ - C₄) - アルキル、(C₃ - C₇) - シクロアルキルまたはアミノカルボニルであり、

50

- E^2 が CR^{12} または N であり、
 R^{12} が水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、
 E^3 が NR^{14} または S であり、
 R^{14} が水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、
 G^1 が $C=O$ または SO_2 であり、
 G^2 が $CR^{16A}R^{16B}$ 、 NR^{17} 、 O または S であり、
 R^{16A} が水素、フッ素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたはヒドロキシルであり、
 R^{16B} が水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたはトリフルオロメチルであり、
 または
 R^{16A} および R^{16B} がそれらが結合している炭素原子とともに、3 から 6 員の炭素環を形成しており、
 R^{17} が水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルであり、
 $(C_1 - C_6)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、
 G^3 が $CR^{18A}R^{18B}$ 、 NR^{19} 、 O または S であり、
 R^{18A} が水素、フッ素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたはヒドロキシルであり、
 R^{18B} が水素、フッ素、塩素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたはトリフルオロメチルであり、
 または
 R^{18A} および R^{18B} がそれらが結合している炭素原子とともに 3 から 6 員の炭素環を形成しており、
 R^{19} が水素、 $(C_1 - C_6)$ -アルキル、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニルであり、
 $(C_1 - C_6)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、 $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、
 G^4 が CH_2 、 $C=O$ または SO_2 であり、
 K^1 が CH_2 または O であり、
 K^2 が CH_2 または O であり、
 ただし、 K^1 および K^2 基のうちの 1 個のみが O であり、
 D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に CR^{23} または N であり、
 R^{23} が水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、
 ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 基のうちの 2 個以下が N であり、
 R^{24} がフッ素またはメチルであり、
 n が数字 0 または 1 であり、
 R^{10} が $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、
 $(C_1 - C_4)$ -アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、
 R^{13} が水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ -シクロアルキルであり、

10

20

30

40

50

R^{15} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルであり、

$(C_1 - C_6)$ - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフランおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{20} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルキルカルボニルであり、

$(C_1 - C_6)$ - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフランおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{21} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルキルスルホニルであり、

R^{22A} が水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{22B} が水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

または

R^{22A} および R^{22B} がそれらが結合している炭素原子とともにカルボニル基を形成している式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

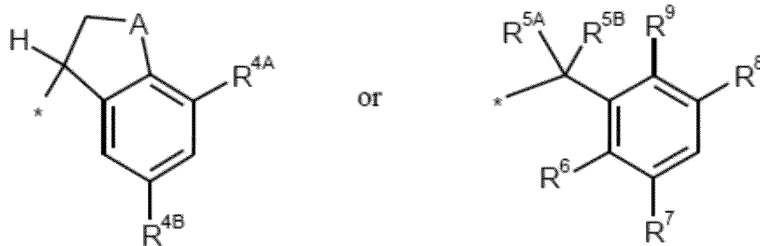
【0047】

本発明の文脈において、好ましいものは、

R^1 が水素、メチルまたはエチルであり、

R^2 が下記式の基：

【化9】



【0048】

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A が $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-##$ または酸素であり、

がフェニル環への結合箇所であり、

R^{4A} が水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R^{4B} が水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

ただし、 R^{4A} および R^{4B} 基のうちの少なくとも一つが水素以外であり、

R^{5A} が水素であり、

R^{5B} が水素であり、

R^6 が水素であり、

R^7 が水素であり、

R^8 がフッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R^9 がフッ素、塩素、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R^3 が、下記式の基：

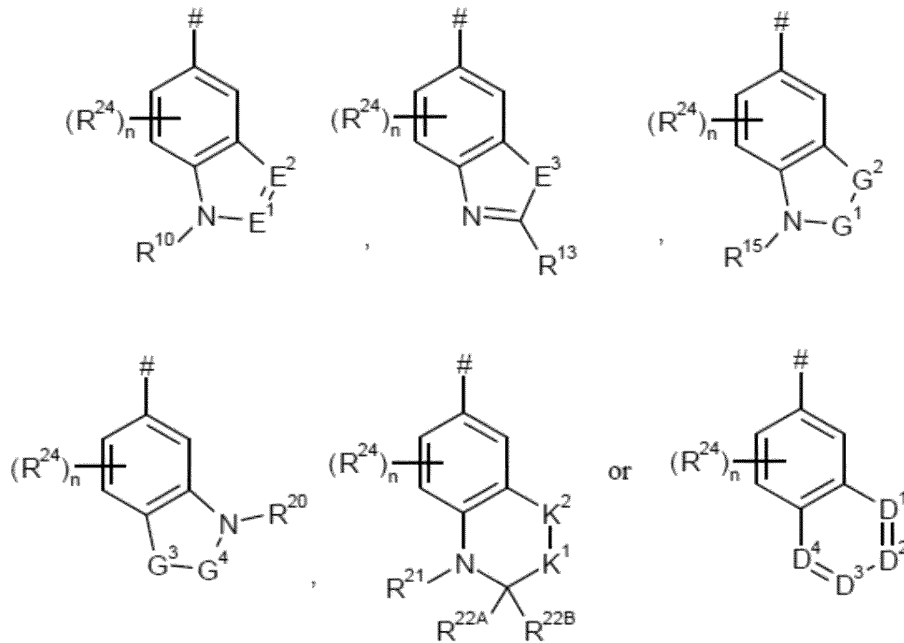
10

20

30

40

【化10】



10

【0049】

20

であり、

式中、

#がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

E¹がCR¹¹またはNであり、R¹¹が水素、(C₁-C₄)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキルまたはアミノカルボニルであり、E²がCR¹²またはNであり、R¹²が水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₃-C₇)-シクロアルキルであり、E³がNR¹⁴またはSであり、

30

R¹⁴が水素、(C₁-C₄)-アルキルまたは(C₃-C₇)-シクロアルキルであり、G¹がC=OまたはSO₂であり、G²がCR^{16A}、R^{16B}、NR¹⁷、OまたはSであり、R^{16A}が水素、フッ素、(C₁-C₄)-アルキルまたはヒドロキシルであり、R^{16B}が水素、フッ素、塩素、(C₁-C₄)-アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

または

R^{16A}およびR^{16B}がそれらが結合している炭素原子とともに3から6員の炭素環を形成しており、

40

R¹⁷が水素、(C₁-C₆)-アルキル、(C₃-C₇)-シクロアルキルまたは(C₁-C₄)-アルコキシカルボニルであり、(C₁-C₆)-アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、(C₃-C₇)-シクロアルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、(C₁-C₄)-アルコキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される1から3個の置換基によって置換されていても良く、G³がCR^{18A}、R^{18B}、NR¹⁹、OまたはSであり、R^{18A}が水素、フッ素、(C₁-C₄)-アルキルまたはヒドロキシルであり、R^{18B}が水素、フッ素、塩素、(C₁-C₄)-アルキルまたはトリフルオロメチルであり、

50

または

R^{18A} および R^{18B} がそれらが結合している炭素原子とともに、3 から 6 員の炭素環を形成していても良く、

R^{19} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルコキシカルボニルであり、

$(C_1 - C_6)$ - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_4)$ - アルコキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

G^4 が CH_2 、 $C=O$ または SO_2 であり、

K^1 が CH_2 または O であり、

K^2 が CH_2 または O であり、

ただし、 K^1 および K^2 基のうちの 1 個のみが O であり、

D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 がそれぞれ独立に CR^{23} または N であり

R^{23} が水素、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルであり、

ただし、 D^1 、 D^2 、 D^3 および D^4 基のうちの 2 個以下が N であり、

R^{24} がフッ素またはメチルであり、

n が数字 0 または 1 であり、

R^{10} が、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルであり、

$(C_1 - C_4)$ - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{13} が水素、 $(C_1 - C_4)$ - アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルであり、

R^{15} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキルまたは $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルであり、

$(C_1 - C_6)$ - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{20} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルキルカルボニルであり、

$(C_1 - C_6)$ - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 個もしくは 2 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{21} が水素、 $(C_1 - C_6)$ - アルキル、 $(C_3 - C_7)$ - シクロアルキルまたは $(C_1 - C_4)$ - アルキルスルホニルであり、

R^{22A} が水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

R^{22B} が水素または $(C_1 - C_4)$ - アルキルであり、

または

R^{22A} および R^{22B} がそれらが結合している炭素原子とともにカルボニル基を形成している、式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0050】

本発明の文脈において、特に好ましいものは、

R^1 が水素であり、

R^2 が下記式の基：

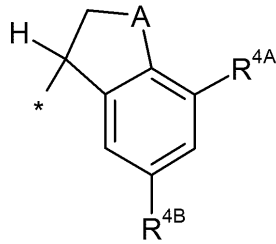
10

20

30

40

【化 1 1】



【 0 0 5 1】

であり、

10

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

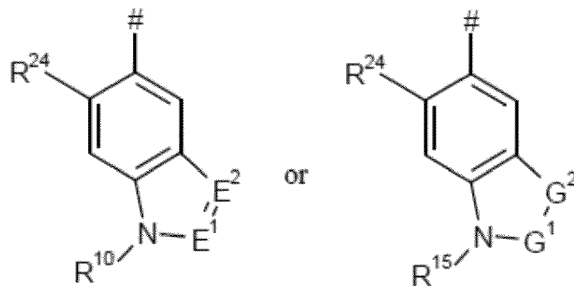
A が - C H₂ - であり、

R^{4A} が塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{4B} が水素であり、

R³ が下記式の基：

【化 1 2】



20

【 0 0 5 2】

であり、

式中、

がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

30

E¹ が C R¹¹ であり、

R¹¹ が水素であり、

E² が N であり、

G¹ が C = O であり、

G² が C R^{16A} R^{16B}、N R¹⁷、O または S であり、

R^{16A} が水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシルであり、

R^{16B} が水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

または

R^{16A} および R^{16B} が、それらが結合している炭素原子とともにシクロプロピル環を形成しており、

40

R¹⁷ が水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₃ - C₅) - シクロアルキルであり、

(C₁ - C₄) - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

R²⁴ が水素またはフッ素であり、

R¹⁰ が (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R¹⁵ が水素、メチルまたはエチルであり、

メチルおよびエチルが、フッ素、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルの群から

50

選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

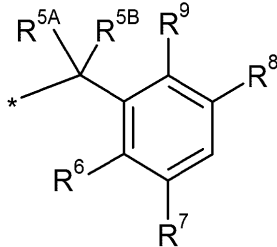
【 0 0 5 3 】

本発明の文脈において、やはり好ましいものは、

R¹ が水素であり、

R² が下記式の基：

【 化 1 3 】



10

【 0 0 5 4 】

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

R^{5A} が水素であり、

R^{5B} が水素であり、

R⁶ が水素であり、

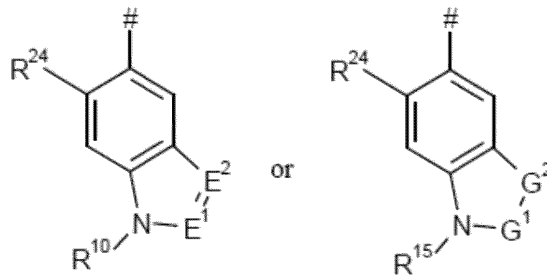
R⁷ が水素であり、

R⁸ がフッ素、塩素またはトリフルオロメチルであり、

R⁹ がフッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R³ が下記式の基：

【 化 1 4 】



30

【 0 0 5 5 】

であり、

式中、

がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

E¹ が C R¹¹ であり

R¹¹ が水素であり、

E² が N であり、

G¹ が C = O であり、

G² が C R^{16A} R^{16B}、N R¹⁷、O または S であり、

R^{16A} が水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシルであり、

R^{16B} が水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

または

R^{16A} および R^{16B} が、それらが結合している炭素原子とともに、シクロプロピル環を形成しており、

R¹⁷ が水素、(C₁ - C₄) - アルキルまたは (C₃ - C₅) - シクロアルキルで

50

あり、

(C₁ - C₄) - アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シアノ、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、エトキシ、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニルおよびピロリジニルの群から独立に選択される 1 から 3 個の置換基によって置換されていても良く、

R^{2 4} が水素またはフッ素であり、

R^{1 0} が (C₁ - C₄) - アルキルであり、

R^{1 5} が水素、メチルまたはエチルであり、

メチルおよびエチルが、フッ素、トリフルオロメチルおよびシクロプロピルの群から選択される 1 個の置換基によって置換されていても良い式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

10

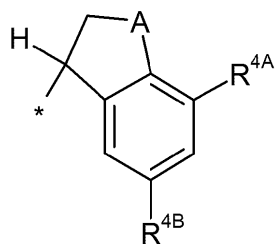
【0056】

本発明の文脈において、やはり好ましいものは、

R¹ が水素、メチルまたはエチルであり、

R² が下記式の基：

【化15】



20

【0057】

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A が -CH₂- であり、

R^{4A} が塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{4B} が水素である式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

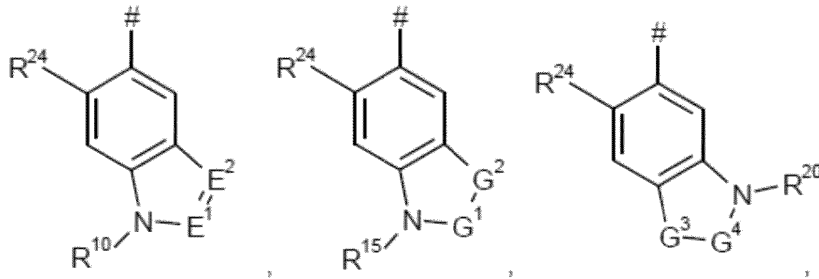
30

【0058】

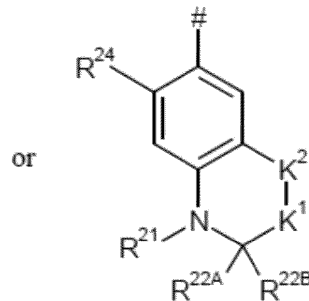
本発明の文脈において、やはり好ましいものは、

R³ が下記式の基：

【化 16】



10



20

【0059】

であり、

式中、

#がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

 E^1 がC R^{11} またはNであり、 R^{11} が水素、メチル、エチルまたはアミノカルボニルであり、 E^2 がC R^{12} またはNであり、 R^{12} が水素であり、 G^1 がC=OまたはSO₂であり、 G^2 がC R^{16A} R R^{16B} 、NR R^{17} 、OまたはSであり、 R^{16A} が水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシルであり、 R^{16B} が水素、フッ素、塩素、メチルまたはトリフルオロメチルであり、

30

または

 R^{16A} および R^{16B} が、それらが結合している炭素原子とともに、シクロプロピル環を形成しており、 R^{17} が水素、(C₁-C₄)-アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、(C₁-C₄)-アルキルが、フッ素、トリフルオロメチル、シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシル、アゼチジニルおよびオキセタニルの群から独立に選択される1個もしくは2個の置換基によって置換されていても良く、 G^3 がC R^{18A} R R^{18B} であり R^{18A} が水素、フッ素、メチルまたはヒドロキシルであり、 R^{18B} が水素、フッ素、メチルまたはトリフルオロメチルであり、 G^4 がC=Oであり、 K^1 がCH₂またはOであり、 K^2 がCH₂であり、 R^{24} が水素、フッ素またはメチルであり、 R^{10} がメチルまたはエチルであり、 R^{15} がメチルまたはエチルであり、 R^{20} が水素、メチル、エチルまたはメチルカルボニルであり、 R^{21} がメチルまたはエチルであり、

40

50

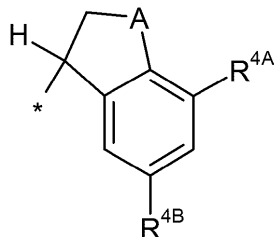
R^{2A} および R^{2B} が、それらが結合している炭素原子とともに、カルボニル基を形成している式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0060】

本発明の文脈において、やはり好ましいものは、

R^2 が下記式の基：

【化17】



10

【0061】

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A が $-CH_2-$ であり、

R^{4A} が塩素またはトリフルオロメチルであり、

R^{4B} が水素であり、

20

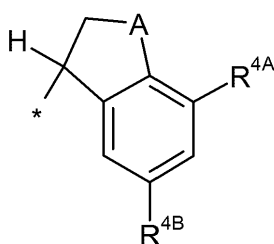
ウラシル窒素原子に結合している炭素原子が R 配置を有する式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0062】

本発明の文脈において、やはり好ましいものは、

R^2 が下記式の基：

【化18】



30

【0063】

であり、

式中、

* がウラシル窒素原子への結合箇所であり、

A が $-CH_2-$ であり、

R^{4A} が水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

R^{4B} が水素、フッ素、塩素、トリフルオロメチルまたはメチルであり、

40

ただし、 R^{4A} および R^{4B} 基のうち少なくとも一つが水素以外であり、

ウラシル窒素原子に結合している炭素原子が R 配置を有する式 (I) の化合物ならびにその塩、溶媒和物および塩の溶媒和物である。

【0064】

基の特定の組み合わせまたは好ましい組み合わせで記載されている個々の基の定義も、記載されている基の特定の組み合わせから独立に、所望に応じて、他の組み合わせの基の定義によって置き換えられる。

【0065】

非常に特に好ましいものは、上記の好ましい範囲の2以上の組み合わせである。

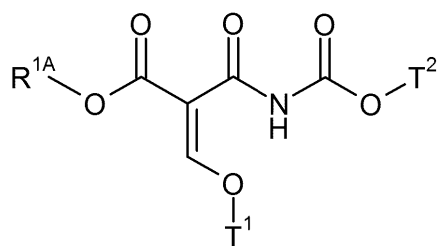
【0066】

50

本発明はさらに、

[A] 下記式 (I I) の化合物 :

【化 1 9】



(II)

10

【 0 0 6 7】

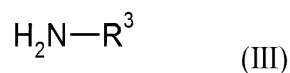
(式中、

R^{1A} は (C₁ - C₄) - アルキルであり、

T¹ は (C₁ - C₄) - アルキルであり、

T² は (C₁ - C₄) - アルキルである。) を、不活性溶媒中、適宜に好適な塩基の存在下に、下記式 (I I I) の化合物 :

【化 2 0】

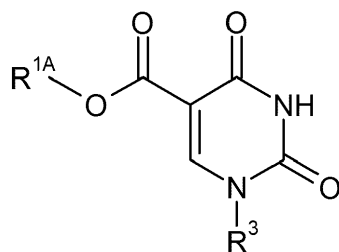


20

【 0 0 6 8】

(式中、R³ は上記で定義の通りである。) と反応させて、下記式 (I V) の化合物 :

【化 2 1】



(IV)

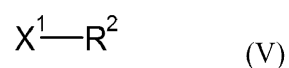
30

【 0 0 6 9】

(式中、R^{1A} および R³ はそれぞれ上記で定義の通りである。) を得て、

これを次に、不活性溶媒中、好適な塩基の存在下に、下記式 (V) の化合物 :

【化 2 2】



【 0 0 7 0】

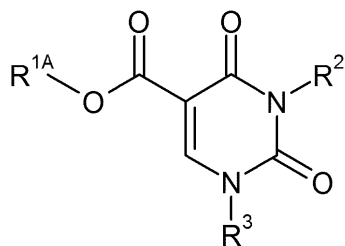
40

(式中、

R² は上記で定義の通りであり、

X¹ は、ヒドロキシルまたは好適な脱離基、特別には塩素、臭素またはヨウ素である。) と反応させて、下記式 (I - 1) の化合物 :

【化 2 3】



(I-1)

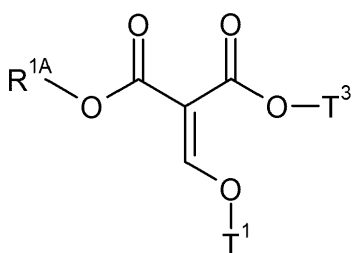
【 0 0 7 1】

10

(式中、R^{1A}、R²およびR³はそれぞれ上記で定義の通りである。)を得る、
または

[B]式(VI)の化合物:

【化 2 4】



(VI)

20

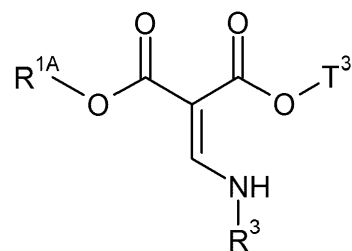
【 0 0 7 2】

(式中、

R^{1A}およびT¹はそれぞれ上記で定義の通りであり、

T³は(C₁-C₄)-アルキルである。)を、不活性溶媒中または溶媒を用いずに、
式(III)の化合物を用いて、下記式(VII)の化合物:

【化 2 5】



(VII)

30

【 0 0 7 3】

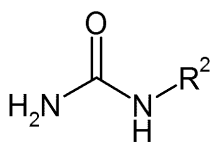
(式中、R^{1A}、R³およびT³はそれぞれ上記で定義の通りである。)に変換し、

これを次に、不活性溶媒中クロロスルホニルイソシアネートと反応させて式(IV)の
化合物を得て、これを次に、方法[A]と同様に式(I-1)の化合物に変換する、
または

40

[C]下記式(VIII)の化合物:

【化 2 6】



(VIII)

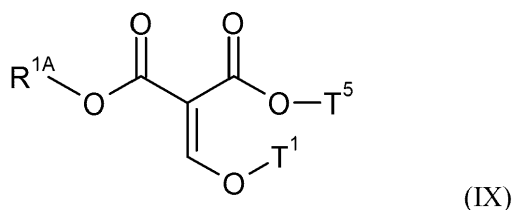
【 0 0 7 4】

(式中、R²は上記で定義の通りである。)を、不活性溶媒中、下記式(IX)の化合物

50

:

【化27】



【0075】

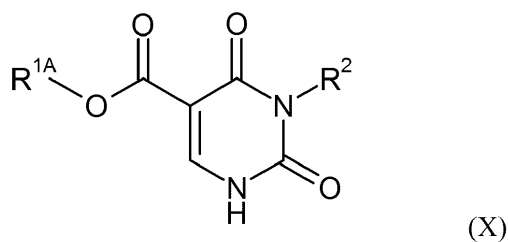
10

(式中、

R^{1A} および T¹ はそれぞれ上記で定義の通りでありT⁵ は (C₁ - C₄) - アルキルである。) と反応させ、

好適な塩基の存在下に環化させて、下記式 (X) の化合物:

【化28】

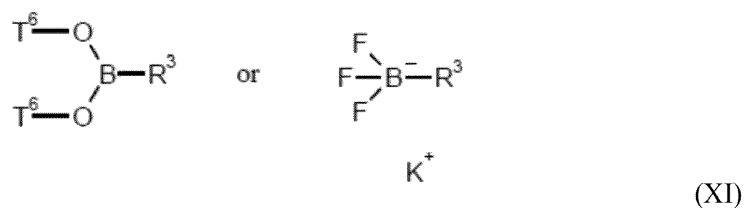


20

【0076】

(式中、R^{1A} および R² はそれぞれ上記で定義の通りである。) を得て、次にこれを、不活性溶媒中、好適な触媒および好適な塩基の存在下に、下記式 (XI) の化合物:

【化29】



30

【0077】

(式中、

R³ は上記で定義の通りであり、

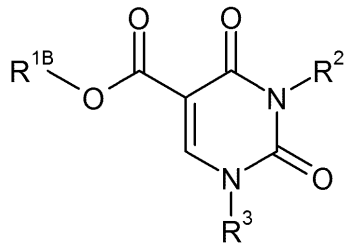
T⁶ は水素、(C₁ - C₄) - アルキルであり、または2個の T⁶ 基と一緒に -C(C₂H₅)₂ - C(C₂H₅)₂ - 架橋を形成している。) と反応させて、式 (I-1) の化合物を得る、

または

40

[D] 式 (I-1) の化合物を、不活性溶媒中、好適な酸もしくは塩基の存在下に加水分解して、下記式 (I-2) の化合物:

【化 3 0】



(I-2)

【 0 0 7 8 】

10

(式中、

R² および R³ はそれぞれ上記で定義の通りであり、R^{1B} は水素である。)を得て、

保護基を外し、および/または適切な場合は、および/または式(I-1)および(I-2)の化合物を、適切な(i)溶媒および/または(ii)塩基もしくは酸を用いて、その溶媒和物、塩および/または塩の溶媒和物に変換する、本発明の式(I)の化合物の製造方法を提供する。

【 0 0 7 9 】

式(I-1)および(I-2)の化合物がともに、本発明の式(I)の化合物の群を形成している。

20

【 0 0 8 0 】

方法段階(II)+(III)(IV)、(VI)+(III)(VII)および(VIII)+(IX)(X)における不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉱油留分などの炭化水素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼンなどのハロ炭化水素、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノールもしくはn-ブタノールなどのアルコール類、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ピリジン、アセトン、2-ブタノンもしくはアセトニトリルなどの他の溶媒である。同様に、上記の溶媒の混合物を用いることも可能である。好ましくは、エタノールを用いる。

30

【 0 0 8 1 】

方法段階(II)+(III)(IV)および(VIII)+(IX)(X)に好適な塩基は、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムエトキシドまたはナトリウムもしくはカリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウムもしくはカリウムはどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、リチウムもしくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミド類、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン(DBN)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)もしくは1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO(登録商標))またはホスファゼン塩基、例えば1-[N-tert-ブチル-P,P-ジ(ピロリジン-1-イル)ホスホルイミドイル]ピロリジンまたはN-tert-ブチル-N,N,N,N-テトラメチル-N-[トリス(ジメチルアミノ)-⁵-ホスファニリデン]ホスホルアミドイミドなどの有機塩基である。好ましいものは、ナトリウムエトキシドおよびカリウムtert-ブトキシドである。

40

【 0 0 8 2 】

ここで塩基は、式(II)もしくは(X)の化合物1モルに対して1から5モルの量で、好ましくは1.2から3モルの量で用いられる。

50

【0083】

変換 (I I) + (I I I) (I V)、(V I) + (I I I) (V I I) および (V I I I) + (I X) (X) は、適宜にマイクロ波装置において、通常は 0 から +150 の範囲の温度内で、好ましくは +20 から +120 で行う。その反応は、標準圧、加圧または減圧で行うことができる (例えば、0.05 から 0.5 MPa (0.5 から 5 パール))。通常、標準圧を用いる。

【0084】

$X^1 = OH$ の場合、変換 (I V) + (V) (I - 1) は、ミツノブ条件下で行う [a) Hughes, D. L. The Mitsunobu Reaction Organic Reactions; John Wiley & Sons, Ltd, 1992, vol. 42, p. 335. b) Hughes, D. L. Org. Prep. Proceed. Int. 1996, 28, 127 参照]。ミツノブ反応は、トリフェニルホスフィン、またはトリ-n-ブチルホスフィン、1,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(DPPE)、ジフェニル(2-ピリジル)ホスフィン(Ph₂P-Py)、(p-ジメチルアミノフェニル)ジフェニルホスフィン(DAP-DP)、トリス(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン(トリス-DAP)、および好適なアゾジカルボン酸ジアルキル、例えばアゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)、アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル、N,N,N,N-テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD)、1,1-(アゾジカルボニル)ジピペリジン(ADDP)または4,7-ジメチル-3,5,7-ヘキサヒドロ-1,2,4,7-テトラゾシン-3,8-ジオン(DHTD)を用いて行う。好ましくは、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)を用いる。

10

20

【0085】

ミツノブ反応 (I V) + (V) (I - 1) における不活性溶媒は、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素、ジクロロメタン、ジクロロエタンなどのハロ炭化水素またはアセトニトリルもしくはジメチルホルムアミド(DMF)などの他の溶媒である。言及した溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。好ましくは、THFまたはTHFとDMFの混合物を用いる。

30

【0086】

ミツノブ反応 (I V) + (V) (I - 1) は、適宜にマイクロ波装置において、通常は -78 から +180 の範囲の温度内で、好ましくは 0 から +50 で行う。その変換は、標準圧、加圧または減圧下に行うことができる (例えば、0.05 から 0.5 MPa (0.5 から 5 パール))。

【0087】

X^1 が好適な脱離基である場合、変換 (I V) + (V) (I - 1) は、求核置換のための条件下で行う。その場合、方法段階 (I V) + (V) (I - 1) における不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサソラン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉱油留分などの炭化水素、ジクロロメタン、トリクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、トリクロロエチレンもしくはクロロベンゼンなどのハロ炭化水素、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ピリジン、アセトン、2-ブタノンもしくはアセトニトリルなどの他の溶媒である。言及した溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。好ましくは、アセトニトリル、DMFまたはジメチルホルムアミドとの混合物でのアセトニトリルを用いる。

40

【0088】

方法段階 (I V) + (V) (I - 1) に好適な塩基は、一般的な無機塩基である。それには、特別には炭酸リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはセシウムな

50

どのアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩などがあり、適宜にアルカリ金属ヨウ化物、例えばヨウ化カリウム、ナトリウムもしくはカリウムメトキシド、ナトリウムもしくはカリウムエトキシドまたはナトリウムもしくはカリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、水素化ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属水素化物、ナトリウムアミド、リチウムもしくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドまたはリチウムジイソプロピルアミドなどのアミドを加える。好ましくは、ヨウ化カリウムまたは水素化ナトリウムを加えた炭酸カリウムを用いる。

【0089】

この場合、塩基は、式(IV)の化合物1モルに対して、通常は1から5モルの量で、好ましくは1.2から3モルの量で用いる。

10

【0090】

変換(IV)+(V)(I-1)は、適宜にマイクロ波装置において、通常0から+100の温度範囲内で、好ましくは+20から+80で行う。その反応は、標準圧、加圧または減圧(例えば、0.05から0.5MPa(0.5から5バール))で行うことができる。通常、標準圧を用いる。

【0091】

方法段階(VII)(IV)における不活性溶媒は、例えば、ジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、グリコールジメチルエーテルもしくはジエチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、ヘキサン、シクロヘキサンもしくは鉱油留分などの炭化水素、またはクロロベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルプロピレン尿素(DMPU)、N-メチルピロリジノン(NMP)、ピリジン、アセトン、2-ブタノンもしくはアセトニトリルなどの他の溶媒である。言及した溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。好ましくは、トルエンを用いる。

20

【0092】

変換(VII)(IV)は、適宜にマイクロ波装置において、通常は0から+150の温度範囲内で、好ましくは+20から+120で行う。その反応は、標準圧、加圧または減圧(例えば、0.05から0.5MPa(0.5から5バール))下で行うことができる。通常、標準圧を用いる。

【0093】

方法段階(X)+(XI)(I-1)は、文献においてチャン-ラムカップリングと称される変換と同様である。方法段階(X)+(XI)(I-1)における不活性溶媒は、1,4-ジオキサンもしくはテトラヒドロフランなどのエーテル類、ジクロロメタン、トリクロロメタン、1,2-ジクロロエタンなどのハロ炭化水素、またはジメチルホルムアミド(DMF)、N-メチルピロリドン(NMP)、アセトニトリルもしくはジメチルスルホキシド(DMSO)などの他の溶媒である。言及した溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。好ましいものは、である。(XI)がボロン酸エステルまたはトリフルオロホウ酸塩である場合は、アセトニトリルとDMSOの混合物であり、または(XI)がボロン酸である場合はジクロロメタンである。場合により、モレキュラーシーブスを加えることが有利である。

30

40

【0094】

方法段階(X)+(XI)(I-1)において好適な塩基は、ピリジン、ピリジン誘導体、例えばDMAPIまたは有機三級アミン、例えばジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンである。好ましいものは、である。(XI)がボロン酸エステルまたはトリフルオロホウ酸塩である場合はトリエチルアミンであり、または(XI)がボロン酸である場合はピリジンである。

【0095】

方法段階(X)+(XI)(I-1)において好適な触媒は、銅(II)塩、例えば酢酸銅(II)またはトリフ酸銅(II)であり、好ましくは酢酸銅(II)である。

【0096】

50

方法段階 (X) + (XI) (I - 1) は、大気下で、または酸素雰囲気下で行う。

【0097】

反応 (X) + (XI) (I - 1) は、通常は 0 から + 150 の温度範囲内で、好ましくは + 20 から + 80 で行う。

【0098】

化合物 (I - 1) のエステル基 R^{1A} の加水分解による式 (I - 2) の化合物の取得は、当該エステルを不活性溶媒中、酸もしくは塩基で処理することで行い、後者の場合、生成した塩を最初に、酸処理することで遊離カルボン酸に変換する。概して、そのエステル加水分解は好ましくは、酸を用いて行う。

【0099】

これらの反応に好適な不活性溶媒は、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンもしくはグリコールジメチルエーテル、またはアセトニトリル、酢酸、ジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシドなどの他の溶媒である。言及した溶媒の混合物を用いることも同様に可能である。塩基性エステル加水分解の場合、好ましくは、水とジオキサン、テトラヒドロフランまたはアセトニトリルの混合物を用いる。tert-ブチルエステルの加水分解の場合、トリフルオロ酢酸との反応の場合に使用される溶媒は、好ましくはジクロロメタンであり、塩化水素との反応の場合、好ましくはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルまたはジオキサンである。酸性条件下での他のエステルの加水分解の場合、好ましいものは、酢酸または酢酸と水の混合物である。

10

【0100】

好適な塩基は、炭酸水素ナトリウムまたはカリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸水素塩である。好ましいものは、炭酸水素ナトリウムである。

20

【0101】

エステル加水分解に好適な酸は、通常は硫酸、塩化水素 / 塩酸、臭化水素 / 臭化水素酸、リン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸またはこれらの混合物であり、適宜に水を加える。好ましいものは、tert-ブチルエステルの場合は塩化水素またはトリフルオロ酢酸であり、メチルエステルおよびエチルエステルの場合には、酢酸との混合物での塩酸ならびに酢酸および水との混合物での硫酸である。

【0102】

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

30

【0103】

これらの変換は、標準圧、加圧または減圧下で行うことができる（例えば、0.05 から 0.5 MPa (0.5 から 5 パール)）。概して、各場合で標準圧を用いる。

【0104】

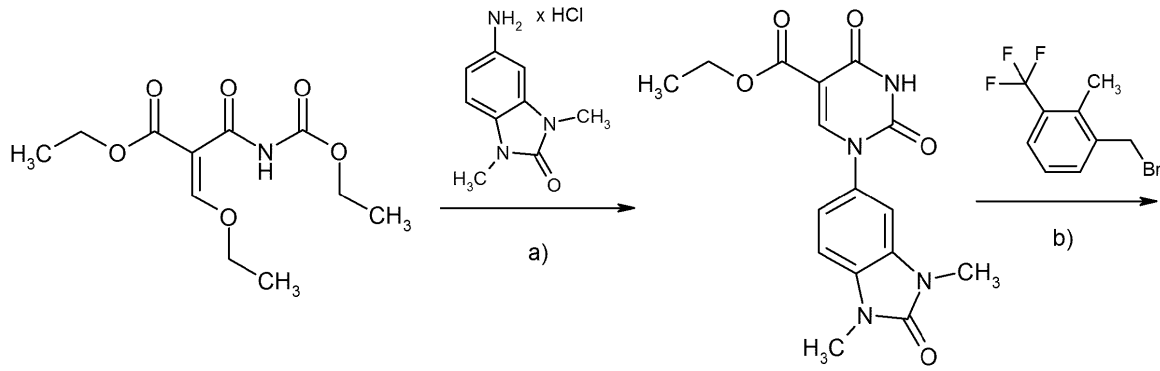
本発明の化合物の製造は、例を挙げると、下記の合成図式 (図式 1 から 3) によって説明することができる。

【0105】

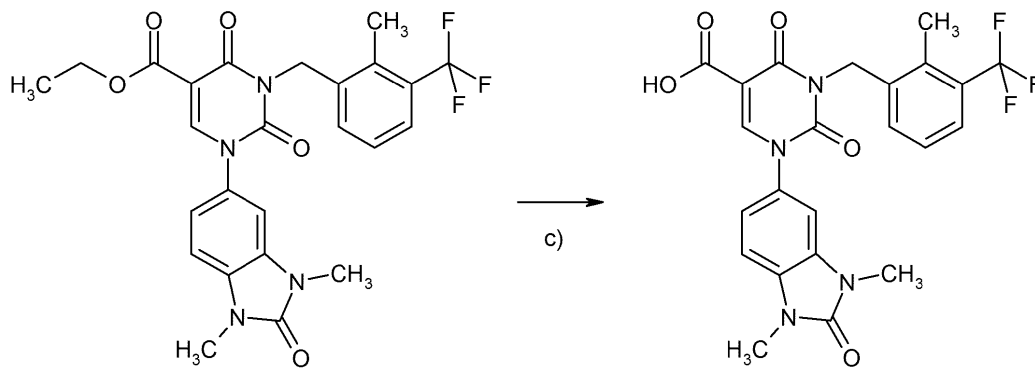
図式 1

40

【化 3 1】



10



20

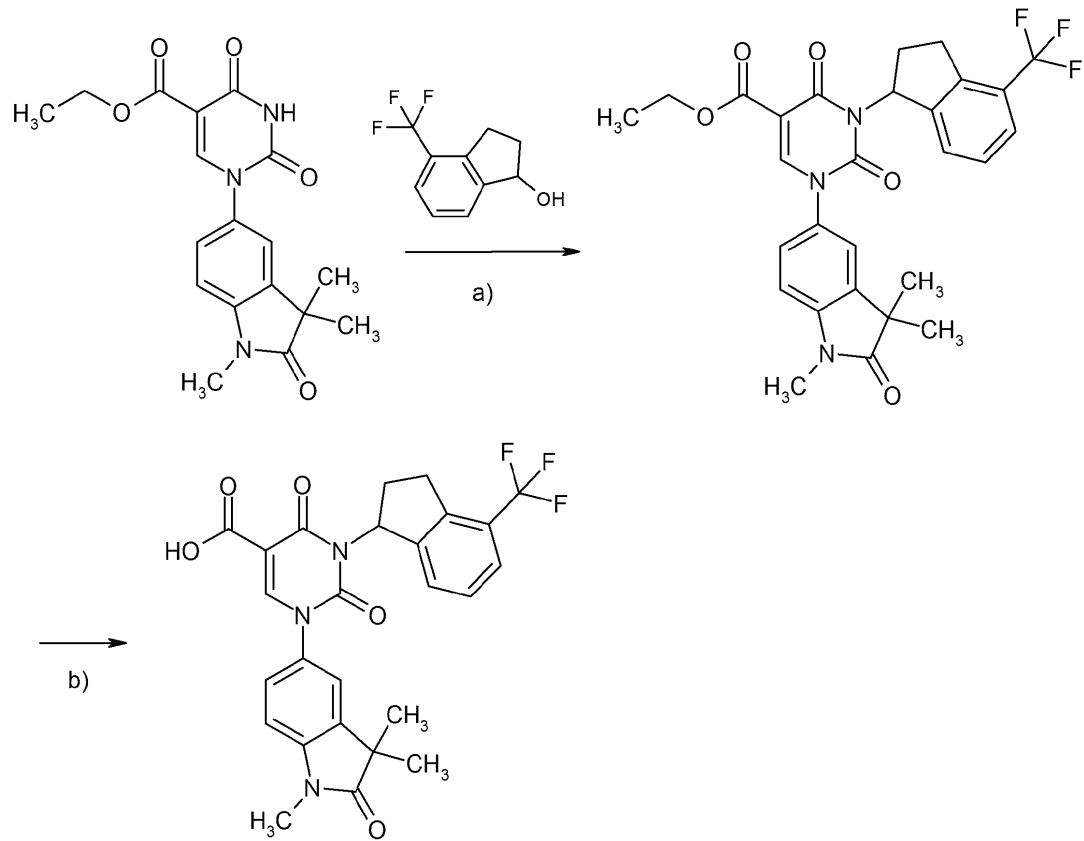
【 0 1 0 6】

[a) : 1 . トリエチルアミン、エタノール、80 ; 2 . カリウム *tert* - ブトキシド、0 から 80 ; b) : K_2CO_3 、KI、DMF ; c) : 酢酸 / 塩酸 (2 : 1)、120]。

【 0 1 0 7】

図式 2

【化 3 2】



10

20

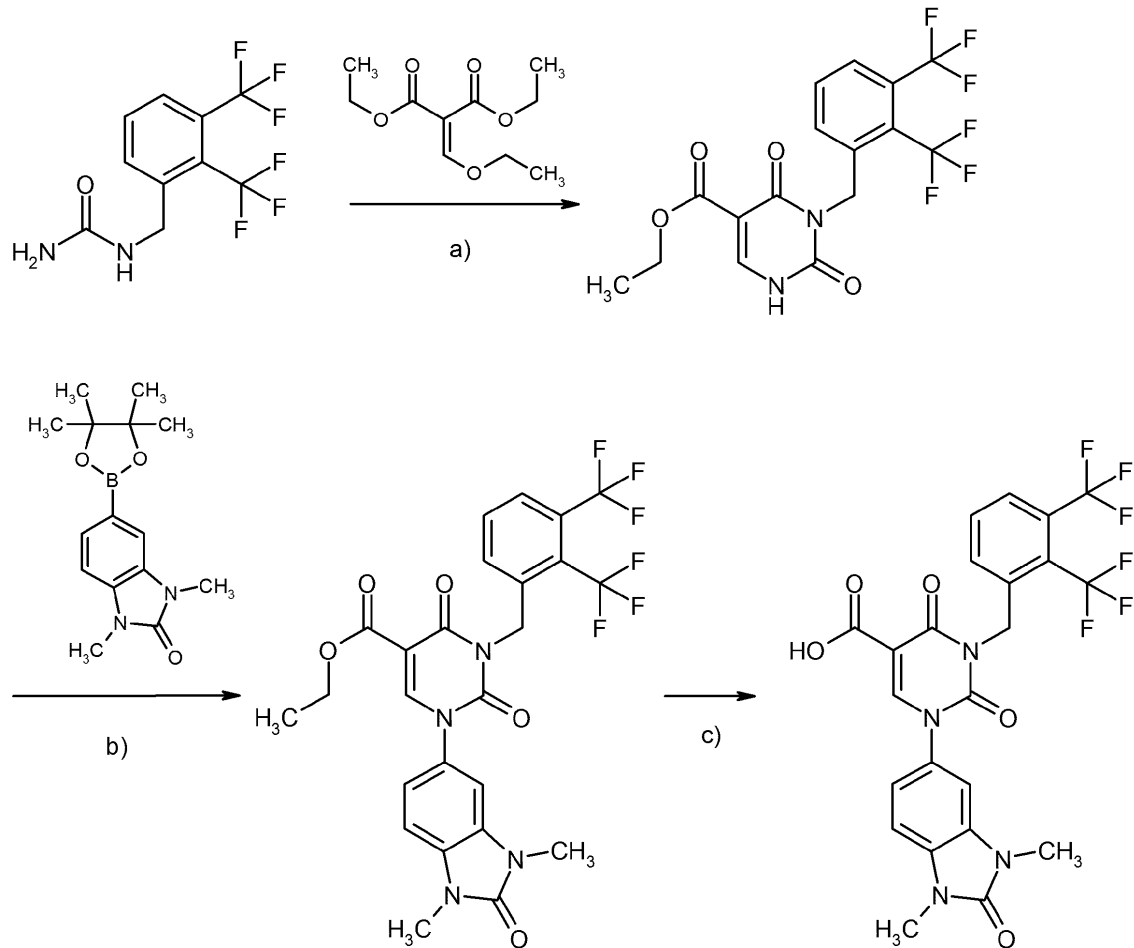
【 0 1 0 8】

[a) : トリフェニルホスフィン、DIAD、THF / DMF 1 : 1、0 から RT ; b) : 酢酸 / 塩酸 (2 : 1)、120]。

【 0 1 0 9】

図式 3

【化 3 3】



10

20

【0110】

[a) : i) 140 、 ii) ナトリウムエトキシド、エタノール、80 ; b) : Cu (OAc)₂、NEt₃、CH₃CN、DMSO、モレキュラーシーブス、80 ; c) : 酢酸 / 塩酸 (2 : 1)、120]。

30

【0111】

式 (I I)、(I I I)、(V)、(V I)、(V I I I)、(I X) および (X I) の化合物は、市販されているか文献から公知であり、または文献から公知の方法と同様にして製造することができる。

【0112】

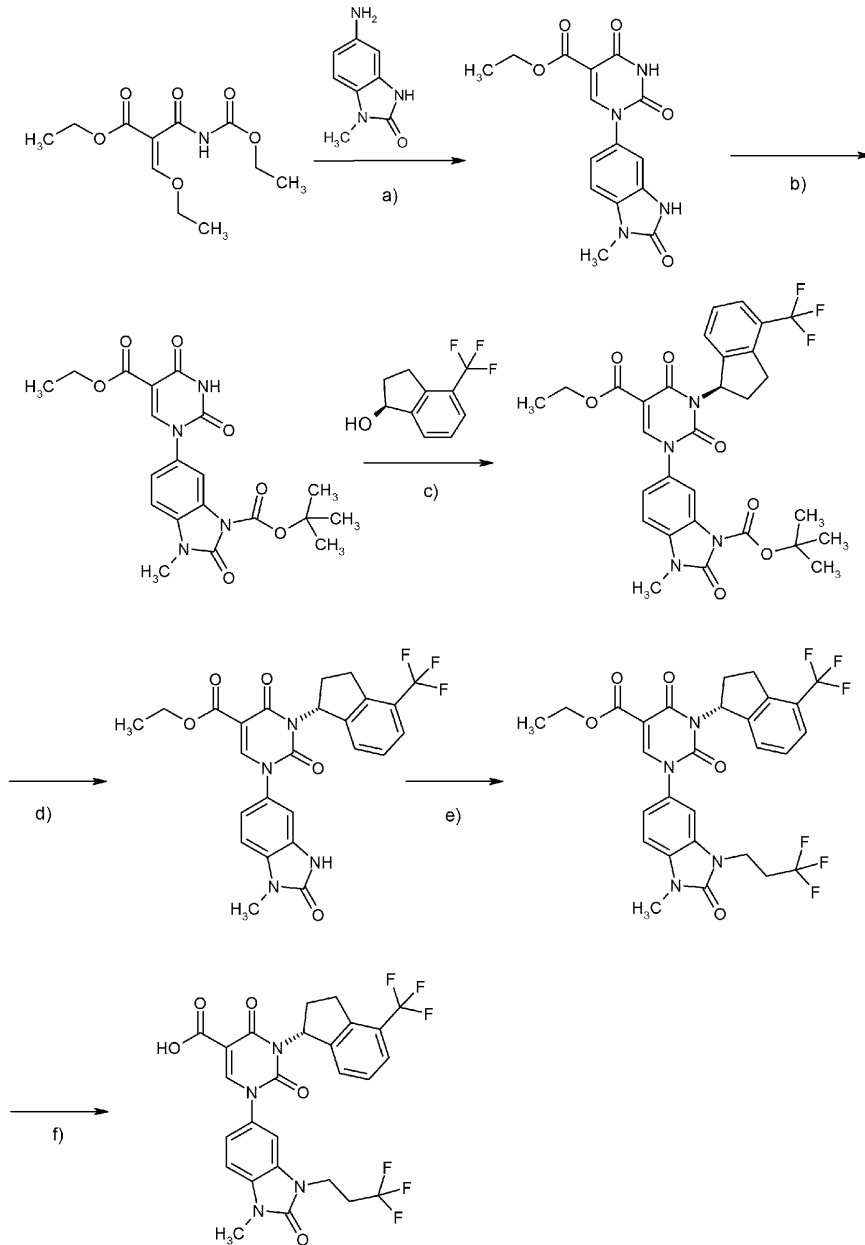
さらなる本発明の化合物は、上記の方法によって得られた式 (I) の化合物から進んで、個々の置換基の官能基、特別には R³ について挙げられたものの変換によって製造しても良い。これらの変換は、本実験セクションに記載のように、当業者に公知の一般的な方法によって行うが、それには、例えば、求核置換および求電子置換、酸化、還元、水素化、遷移金属触媒カップリング反応、脱離、アルキル化、アミノ化、エステル化、エステル加水分解、エーテル化、エーテル開裂、カーボンアミドの形成、ならびに一時的保護基の導入および脱離などの反応などがある。官能基の変換は、例示によって、下記の合成図式 (図式 4) によって説明することができる。

40

【0113】

図式 4

【化34】



10

20

30

【0114】

[a) : 1 . エタノール、80 2 . カリウム tert - ブトキシド 80 ; b) : (t BuOCO) $_2$ O、DMAP、DMF / CH $_2$ Cl $_2$ 、RT ; c) トリフェニルホスフィン、DIAD、THF / DMF 1 : 1、0 から RT ; d) CF $_3$ COOH、CH $_2$ Cl $_2$ 、RT ; e) CF $_3$ CH $_2$ CH $_2$ Br、Cs $_2$ CO $_3$ 、KI、DMF、60 ; f) : 酢酸 / 塩酸 (2 : 1)、120]。

40

【0115】

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

【0116】

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

【0117】

本発明の文脈において、心血管系の障害すなわち心血管障害は、例えば、次の障害 : 急性および慢性心不全、動脈性高血圧、冠動脈性心疾患、安定および不安定狭心症、心筋虚血、心筋梗塞、ショック、アテローム性動脈硬化、心臓肥大、心臓線維症、心房性および

50

心室性不整脈、一過性および虚血性発作、卒中、子癇前症、炎症性心血管障害、末梢血管および心血管障害、末梢灌流障害、動脈性肺高血圧、冠動脈および末梢血管の痙攣、血栓症、血栓塞栓性疾患、浮腫発生、例えば肺浮腫、脳浮腫、腎臓浮腫または心不全関連浮腫、および血栓溶解後治療、経皮経管的血管形成術（PTA）、経腔的冠動脈再建術（PTCA）、心臓移植およびバイパス手術などの再狭窄、および微小血管および大血管損傷（血管炎）、再灌流損傷、動脈および静脈血栓症、ミクロアルブミン尿症、心筋機能不全、内皮機能不全、高レベルのフィブリノーゲンおよび低密度LDL、高濃度の活性剤/阻害薬1（PAI-1）を意味するものと理解される。

【0118】

本発明の文脈において、「心不全」という用語には、より特異的もしくは関連する種類の疾患、例えば急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全体（global）不全、虚血性心筋症、拡張型心筋症、先天性心臓欠陥、心臓弁欠陥、心臓弁欠陥関連の心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄症、大動脈弁閉鎖不全症、三尖弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全症、肺動脈弁狭窄症、肺動脈弁閉鎖不全症、組み合わせ心臓弁欠陥、心筋炎症（心筋炎）、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウィルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール中毒性心筋症、心臓貯蔵障害、ならびに拡張期および収縮期心不全などもある。

10

【0119】

本発明の化合物はさらに、多発性嚢胞腎（PKD）および異常ADH分泌の症候群（SIADH）の予防および/または治療に好適である。

【0120】

さらに、本発明の化合物は、腎臓障害、特別には急性および慢性腎機能不全、ならびに急性および慢性腎不全の治療および/または予防に好適である。

20

【0121】

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

30

【0122】

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

40

50

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

【0123】

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

【0124】

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

【0125】

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

【0126】

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

【0127】

さらに本発明の化合物は同様に、加齢および角皮 (hornifying skin) の場合に美容的に用いることができる。

【0128】

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

10

20

30

40

50

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

【0129】

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

10

【0130】

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

20

【0131】

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

【0132】

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

【0133】

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

30

【0134】

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

【0135】

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

40

細胞外基質の分解および変化を阻害する化合物、例としておよび好ましくは、マトリクスメタロプロテアーゼ(MMP)の阻害薬、特別にはストロメライシン、コラゲナーゼ類、ゼラチナーゼ類およびアグリカナゼ類(この文脈では特に、MMP-1、MMP-3、MMP-8、MMP-9、MMP-10、MMP-11およびMMP-13の阻害薬)およびメタロエラスターゼ(MMP-12)の阻害薬；

セロトニンのその受容体への結合を遮断する化合物、例としておよび好ましくは5-HT_{2b}受容体の拮抗薬；

有機硝酸塩およびNO供与体、例えばニトロプルシド・ナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはSIN-1、および吸入NO；

50

NO非依存性であるがヘム依存性の可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤、例えば特別にはWO00/06568、WO00/06569、WO02/42301およびWO03/095451に記載の化合物；

NOおよびヘム依存性の可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化剤、例えば特別にはWO01/19355、WO01/19776、WO01/19778、WO01/19780、WO02/070462およびWO02/070510に記載の化合物；

プロスタサイクリン類縁体、例としておよび好ましくはイロプロスト、ベラプロスト、トレプロスチニルまたはエポプロステロール；

可溶性エポキシド加水分解酵素（sEH）を阻害する化合物、例えばN,N-ジシクロロヘキシル尿素、12-(3-アダマンタン-1-イル-ウレイド)ドデカン酸または1-アダマンタン-1-イル-3-{5-[2-(2-エトキシエトキシ)エトキシ]ペンチル}尿素；

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

環状グアノシンーリン酸（cGMP）および/または環状アデノシンーリン酸（cAMP）の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ（PDE）1、2、3、4および/または5の阻害薬、特別にはPDE5阻害薬、例えばシルденаフィル、バルデナフィルおよびタダラフィル；

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

降圧有効成分、例えばおよび好ましくはカルシウム拮抗薬、アンジオテンシンAII拮抗薬、ACE阻害薬、バソペプチダーゼ阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、 α -受容体遮断薬、 β -受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、およびrほキナーゼ阻害薬および利尿薬の群からのもの；

バソプレシン受容体拮抗薬、例えばおよび好ましくはコニバプタン、トルバプタン、リキシバプタン（lixivaptan）、モザバプタン、サタバプタン、SR-121463、RWJ676070またはBAY86-8050；

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

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

脂質代謝を変える有効成分、例としておよび好ましくは甲状腺受容体作動薬、コレステロール合成阻害薬の群からのもの、例としておよび好ましくは、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬またはスクアレン合成阻害薬、ACAT阻害薬、CETP阻害薬、MTP阻害薬、PPAR α 、PPAR γ および/またはPPAR δ 作動薬、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、高分子胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害薬およびリポタンパク質（a）拮抗薬。

【0136】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、キナーゼ阻害薬、例としておよび好ましくはボルテゾミブ、カネルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レスタウルチニブ、ロナファルニブ、ペガプタニブ、ペリチニブ、セマクサニブ、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、タンデュチニブ、チピファルニブ、パタラニブ、ファスジル、ロニダミン、レフルノミド、BMS-3354825またはY-27632と併用される。

【0137】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、セロトニン受容体拮抗薬、例

10

20

30

40

50

としておよび好ましくは P R X - 0 8 0 6 6 と併用される。

【 0 1 3 8 】

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

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

【 0 1 3 9 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、トロンピン阻害薬、例としておよび好ましくはキシメラガトラン、メラガトラン、ビパリルジンまたはクレキサと併用して投与される。

10

【 0 1 4 0 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、G P I I b / I I I a 拮抗薬、例としておよび好ましくはチロフィバンまたはアブシキシマブと併用して投与される。

【 0 1 4 1 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、因子 X a 阻害薬、例としておよび好ましくはリパロキサバン、D U - 1 7 6 b、フィデキサバン (f i d e x a b a n)、ラザキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、P M D - 3 1 1 2、Y M - 1 5 0、K F A - 1 9 8 2、E M D - 5 0 3 9 8 2、M C M - 1 7、M L N - 1 0 2 1、D X 9 0 6 5 a、D P C 9 0 6、J T V 8 0 3、S S R - 1 2 6 5 1 2 または S S R - 1 2 8 4 2 8 と併用して投与される。

20

【 0 1 4 2 】

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

【 0 1 4 3 】

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

【 0 1 4 4 】

降圧薬は好ましくは、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン A I I 拮抗薬、A C E 阻害薬、エンドテリン拮抗薬、レニン阻害薬、 α -受容体遮断薬、 β -受容体遮断薬、鉍質コルチコイド受容体拮抗薬、r h o キナーゼ阻害薬、および利尿剤の群からの化合物を意味するものと理解される。

30

【 0 1 4 5 】

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

【 0 1 4 6 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、 α -1 受容体遮断薬、例としておよび好ましくはプラゾシンと併用して投与される。

【 0 1 4 7 】

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

40

【 0 1 4 8 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、アンジオテンシン A I I 拮抗薬、例としておよび好ましくはロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサル

50

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

【 0 1 4 9 】

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

【 0 1 5 0 】

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

10

【 0 1 5 1 】

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

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

【 0 1 5 2 】

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

20

【 0 1 5 3 】

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

【 0 1 5 4 】

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

30

【 0 1 5 5 】

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

【 0 1 5 6 】

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

40

【 0 1 5 7 】

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

【 0 1 5 8 】

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

【 0 1 5 9 】

50

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、A C A T阻害薬、例としておよび好ましくはアバシミベ (a v a s i m i b e)、メリナミド、パクチミベ、エフルシミベまたはS M P - 7 9 7と併用して投与される。

【 0 1 6 0 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、M T P阻害薬、例としておよび好ましくはインプリタピド、B M S - 2 0 1 0 3 8、R - 1 0 3 7 5 7またはJ T T - 1 3 0と併用して投与される。

【 0 1 6 1 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、P P A R - 作動薬、例としておよび好ましくはピオグリタゾンまたはロシグリタゾンと併用して投与される。

10

【 0 1 6 2 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、P P A R - 作動薬、例としておよび好ましくはG W 5 0 1 5 1 6またはB A Y 6 8 5 0 4 2と併用して投与される。

【 0 1 6 3 】

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

【 0 1 6 4 】

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

20

【 0 1 6 5 】

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

【 0 1 6 6 】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、胆汁酸再吸収阻害薬、例としておよび好ましくはA S B T (= I B A T)阻害薬、例えばA Z D - 7 8 0 6、S - 8 9 2 1、A K - 1 0 5、B A R I - 1 7 4 1、S C - 4 3 5またはS C - 6 3 5と併用して投与される。

【 0 1 6 7 】

30

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、リポタンパク質 (a)拮抗薬、例としておよび好ましくはゲムカベンカルシウム (C I - 1 0 2 7)またはニコチン酸と併用して投与される。

【 0 1 6 8 】

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

【 0 1 6 9 】

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

40

【 0 1 7 0 】

本発明の化合物は、これらの投与経路に好適な投与形態で投与することができる。

【 0 1 7 1 】

経口投与に好適な投与形態は、先行技術に従って作用し、急速におよび/または変更された方法で本発明の化合物を放出するもの、および結晶型および/または非晶質化型および/または溶解型で本発明の化合物を含むものであり、例えば錠剤 (素錠もしくはコート錠、例えば本発明の化合物の放出を制御する胃液抵抗性もしくは遅延溶解もしくは不溶性コーティング)、口腔内で急速に崩壊する錠剤またはフィルム/オブラート、フィルム/

50

凍結乾燥物またはカプセル（例えば、硬または軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、粒剤、ペレット、粉剤、乳濁液、懸濁液、エアロゾルまたは液剤である。

【0172】

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

【0173】

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

10

【0174】

経口および非経口投与が好ましく、特別には経口、静脈および吸入投与である。

【0175】

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

20

【0176】

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

30

【0177】

これにも拘わらず、具体的に体重、投与経路、有効成分に対する個体の応答性、製剤の種類、および投与の時刻もしくは間隔に応じて、指定量から逸脱する必要であることもある。例えば、場合により、前述の最小量よりも少ない量が十分である可能性があるが、他方、他の場合で、前述の上限を超える必要がある。より多い量を投与する場合、その量を、一日かけて数回の個々の用量に分割することが望ましい場合もある。

【0178】

下記の作業例は本発明を説明するものである。本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

40

【0179】

下記の試験および実施例におけるパーセントは、別段の断りがない限り、重量パーセントであり、部は重量部である。液体/液体溶液における溶媒比、希釈比および濃度データは、別段の断りがない限り、各場合で体積基準である。

【0180】

A. 実施例

略称：

Ac：アセチル

aq.：水系、水溶液

br. d：広い二重線（NMR）

50

b r . m :	広い多重線 (N M R)	
b r . s :	広い一重線 (N M R)	
b r . t :	広い三重線 (N M R)	
c :	濃度	
c a t . :	触媒の	
T L C :	薄層クロマトグラフィー	
D C I :	直接化学イオン化 (M S で)	
d i s t . :	蒸留	
D I A D :	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
D I E A :	N , N - ジイソプロピルエチルアミン	10
D M A P :	4 - N , N - ジメチルアミノピリジン	
D M F :	ジメチルホルムアミド	
D M S O :	ジメチルスルホキシド	
D S C :	示差走査熱量測定	
E D C :	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩	
e e :	エナンチオマー過剰	
e n t :	エナンチオマー的に純粋、エナンチオマー	
e q . :	当量	
E S I :	エレクトロスプレーオン化 (M S で)	
E t :	エチル	20
G C - M S :	ガスクロマトグラフィー結合質量分析	
h :	時間	
H A T U :	O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N , N - テ	
トラメチルウロニウム		
ヘキサフルオロホスフェート		
H O B t :	1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール水和物	
H P L C :	高圧高速液体クロマトグラフィー	
c o n c . :	濃縮	
L C - M S :	液体クロマトグラフィー結合質量分析	
M e :	メチル	30
m i n :	分	
M P L C :	中圧液体クロマトグラフィー	
M S :	質量分析	
M T B E :	メチル t e r t - ブチルエーテル	
N M R :	核磁気共鳴分光測定	
P d / C :	パラジウム / 活性炭	
P h :	フェニル	
P y B O P :	ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス (ピロリジノ) ホスホニウム	
ヘキサフルオロホスフェート		
q u a n t . :	定量的 (収率の場合)	40
r a c :	ラセミ、ラセミ体	
R T :	室温	
R t :	保持時間 (H P L C で)	
m . p . :	融点	
t B u :	t e r t - ブチル	
t e r t :	三級	
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	
T P P O :	トリフェニルホスフィンオキサイド	50

UV：紫外線分光分析

cf.：参照

v/v：体積比（溶液の場合）。

【0181】

HPLC、GC-MSおよびLC-MS方法

方法1：装置：Waters ACQUITY SQD UPLCシステム；カラム：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 50 × 1 mm；溶離液A：1リットル水 + 0.25 mL 99%ギ酸、溶離液B：1リットルアセトニトリル + 0.25 mL 99%ギ酸；勾配：0.0分90%A 1.2分5%A 2.0分5%A；オープン：50；流量：0.40 mL / 分；UV検出：210 - 400 nm。

10

【0182】

方法2：MS装置型：Waters (Micromass) Quattro Micro；HPLC装置型：Agilent 1100 Serie；カラム：Thermo Hypersil GOLD 3 μm 20 × 4 mm；溶離液A：1リットル水 + 0.5 mL 50%ギ酸、溶離液B：1リットルアセトニトリル + 0.5 mL 50%ギ酸；勾配：0.0分100%A 3.0分10%A 4.0分10%A 4.01分100%A（流量2.5 mL）5.00分100%A；オープン：50；流量：2 mL / 分；UV検出：210 nm。

【0183】

方法3：装置：Waters UPLC Acquity 搭載 Micromass Quattro Premier；カラム：Thermo Hypersil GOLD 1.9 μm 50 × 1 mm；溶離液A：1リットル水 + 0.5 mL 50%ギ酸、溶離液B：1リットルアセトニトリル + 0.5 mL 50%ギ酸；勾配：0.0分90%A 0.1分90%A 1.5分10%A 2.2分10%A オープン：50；流量：0.33 mL / 分；UV検出：210 nm。

20

【0184】

方法4：装置：Waters UPLC Acquity 搭載 Micromass Quattro Premier；カラム：Thermo Hypersil GOLD 1.9 μm 50 × 1 mm；溶離液A：1リットル水 + 0.5 mL 50%ギ酸、溶離液B：1リットルアセトニトリル + 0.5 mL 50%ギ酸；勾配：0.0分97%A 0.5分97%A 3.2分5%A 4.0分5%A オープン：50；流量：0.3 mL / 分；UV検出：210 nm。

30

【0185】

方法5（LC-MS）：装置：Waters ACQUITY SQD UPLCシステム；カラム：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μm 30 × 2 mm；溶離液A：1リットル水 + 0.25 mL 99%ギ酸、溶離液B：1リットルアセトニトリル + 0.25 mL 99%ギ酸；勾配：0.0分90%A 1.2分5%A 2.0分5%A オープン：50；流量：0.60 mL / 分；UV検出：208 - 400 nm。

【0186】

方法6（GC-MS）：装置：Micromass GCT、GC6890；カラム：Restek RTX-35、15 m × 200 μm × 0.33 μm；定流量のヘリウム：0.88 mL / 分；オープン：70；入口：250；勾配：70、30 / 分 310（3分間保持）。

40

【0187】

方法7（分取HPLC）：カラム：Reprosil C18、10 μm、250 mm × 30 mm。溶離液A：ギ酸0.1%水溶液、溶離液B：アセトニトリル；流量：50 mL / 分；プログラム：0から6分：90%A / 10%B；6分から27分：95%Bまでの勾配；27分から38分95%B；38分から39分10%Bまでの勾配；39分から43分（終了）：60%A / 40%B。勾配において若干の変動が可能である。

50

【0188】

方法8 (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250mm \times 30mm。溶離液A : ギ酸0.1%水溶液、溶離液B : メタノール ; 流量 : 50mL / 分 ; プログラム : 0 から 4.25分 : 60% A / 40% B ; 4.25 から 4.50分 : 60% B までの勾配 ; 4.50分から17分100% B までの勾配 ; 17分から19.50分100% B ; 19.50分から19.75分40% B までの勾配 ; 19.75から22分 (終了) : 60% A / 40% B。勾配において若干の変動が可能である。

【0189】

方法9 (分取HPLC) : カラム : Sunfire C18、5 μ m、250mm \times 20mm。溶離液メタノール / TFA 1%水溶液 50 / 50 ; 流量 : 25mL / 分 ; 検出 210nm、温度 40。

10

【0190】

方法10 (分取HPLC) : カラム : Sunfire C18、5 μ m、250mm \times 20mm。溶離液アセトニトリル / TFA 1%水溶液 55 / 45 ; 流量 : 25mL / 分 ; 検出 210nm、温度 40。

【0191】

方法11 : (分取HPLC) : カラム : Reprosil C18、10 μ m、250mm \times 40mm。溶離液A : ギ酸0.1%水溶液、溶離液B : アセトニトリル ; 流量 : 50mL / 分。プログラム : 0 - 6分 : 90% A / 10% B ; 6 - 40分 : までの勾配 95% B ; 40 - 53分 : 5% A / 95% B ; 53.01 - 54分 : 10% B までの勾配 ; 54.01 - 57分 : 90% A / 10% B。

20

【0192】

方法12 (キラル分取HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 250mm \times 20mmカラム ; 流量 : 20mL / 分 ; 溶離液 : イソプロパノール / エタノール / イソヘキサン 15 : 15 : 70 (体積比) ; 検出器 230nm。

【0193】

方法13 (キラル分析HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 5 μ mカラム、250mm \times 4.6mm ; 温度 30 ; 流量 : 1mL / 分 ; 溶離液 : イソプロパノール / エタノール / イソヘキサン 15 : 15 : 70 (体積比) ; 検出器 220nm。

30

【0194】

方法14 (キラル分析HPLC) : Daicel Chiralpak AS-H 5 μ mカラム、250mm \times 4.6mm ; 温度 30 ; 流量 : 1mL / 分 ; 溶離液 : エタノール / イソヘキサン 50 : 50、1%水および0.2%トリフルオロ酢酸を添加 ; 検出器 220nm。

【0195】

方法15 (分取HPLC) : Chromatorex C18 250mm \times 30mmカラムを用いる以外は方法7と同様。

【0196】

方法16 (キラル分取HPLC) : Daicel Chiralpak AZ-H 250mm \times 20mmカラム ; 流量 : 20mL / 分 ; 溶離液 : エタノール / イソヘキサン 50 : 50 (体積比)、1%水および0.2%トリフルオロ酢酸を添加 ; 検出器 230nm。

40

【0197】

方法17 (キラル分析HPLC) : Daicel Chiralpak AZ-H 5 μ mカラム、250mm \times 4.6mm ; 温度 40 ; 流量 : 1mL / 分 ; 溶離液 : エタノール / イソヘキサン 50 : 50 (体積比)、水および0.2%トリフルオロ酢酸を添加 1% ; 検出器 220nm。

【0198】

方法18 (キラル分取HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 2

50

50 mm × 20 mm カラム；流量：20 mL / 分；溶離液：イソプロパノール / イソヘキサン 50 : 50 (体積比)、1% 水および 0.2% トリフルオロ酢酸を添加；検出器 230 nm。

【0199】

方法 19 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 5 μm カラム、250 mm × 4.6 mm；温度 30；流量：1 mL / 分；溶離液：イソプロパノール / イソヘキサン 50 : 50 (体積比)、1% 水および 0.2% トリフルオロ酢酸を添加；検出器 220 nm。

【0200】

方法 20 (キラル分取 HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 250 mm × 20 mm カラム；流量：20 mL / 分；溶離液：エタノール / イソヘキサン 70 : 30 (体積比)、1% 水および 0.2% トリフルオロ酢酸を添加；検出器 230 nm。

10

【0201】

方法 21 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 5 μm カラム、250 mm × 4.6 mm；温度 40；流量：1 mL / 分；溶離液：エタノール / イソヘキサン 70 : 30 (体積比)、1% 水および 0.2% トリフルオロ酢酸を添加；検出器 220 nm。

【0202】

方法 22 (分取 HPLC) : カラム : Sunfire C18、5 μm、250 mm × 20 mm。溶離液 アセトニトリル / 水 60 : 40；流量：25 mL / 分；検出 210 nm、温度 40。

20

【0203】

方法 24 (分取 HPLC) : カラム : Sunfire C18、5 μm、75 mm × 30 mm。溶離液 アセトニトリル / 0.05% TFA 水溶液 1 : 99 から 2.25 分、次に アセトニトリル / 1% TFA 水溶液 95 : 5；流量：60 mL / 分；検出 210 nm、温度 40。

【0204】

方法 25 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 5 μm カラム、250 mm × 4.6 mm；温度 30；流量：1 mL / 分；溶離液：イソプロパノール / イソヘキサン 5 : 95 (体積比)；検出器 220 nm。

30

【0205】

方法 26 : MS、装置 : Thermo Fisher - Scientific DSQ；化学イオン化；反応ガス NH₃；ソース温度：200；イオン化エネルギー 70 eV。

【0206】

方法 27 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak AD-H 5 μm カラム、250 mm × 4.6 mm；温度 30；流量：1 mL / 分；溶離液：イソプロパノール / エタノール / イソヘキサン 25 : 25 : 50 (体積比)；検出器 220 nm。

40

【0207】

方法 28 (LC-MS) : MCW_SQ-HSST3_long 装置 : Waters ACQUITY SQD UPLC システム；カラム : Waters Acquity UPLC HSST3 1.8 μm 50 × 1 mm；溶離液 A : 1 リットル 水 + 0.25 mL 99% ギ酸、溶離液 B : 1 リットル アセトニトリル + 0.25 mL 99% ギ酸；勾配 : 0.0 分 95% A 6.0 分 5% A 7.5 分 5% A；オープン : 50；流量 : 0.35 mL / 分；UV 検出 : 210 - 400 nm。

【0208】

方法 29 (キラル分取 HPLC) : Daicel Chiralpak IC 5 μm カラム、250 mm × 20 mm；流量：20 mL / 分；温度 25；検出器 : 220 nm

50

; 溶離液：アセトニトリル / MTBE 50 : 50 (体積比)。

【0209】

方法30 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak IC 5 μ m カラム、250 mm \times 4.6 mm; 流量：1 mL / 分; 温度30 ; 検出器：220 nm ; 溶離液：アセトニトリル / MTBE 50 : 50 (体積比)。

【0210】

方法31 (キラル分取 HPLC) : Daicel Chiralpak IA 5 μ m カラム、250 mm \times 20 mm; 流量：20 mL / 分; 温度30 ; 検出器：285 nm ; 溶離液：アセトニトリル / MTBE 50 : 50 (体積比)。

【0211】

方法32 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak IA 5 μ m カラム、250 mm \times 4.6 mm; 流量：1 mL / 分; 温度30 ; 検出器：285 nm ; 溶離液：アセトニトリル / MTBE 50 : 50 (体積比)。

【0212】

方法33 (キラル分取 HPLC) : Daicel Chiralpak IA 5 μ m カラム、250 mm \times 20 mm; 流量：20 mL / 分; 温度30 ; 検出器：285 nm ; 溶離液：アセトニトリル / MTBE 20 : 80 (体積比)。

【0213】

方法34 (キラル分析 HPLC) : Daicel Chiralpak IA 5 μ m カラム、250 mm \times 4.6 mm; 流量：1 mL / 分; 温度30 ; 検出器：285 nm ; 溶離液：アセトニトリル / MTBE 50 : 50 (体積比)。

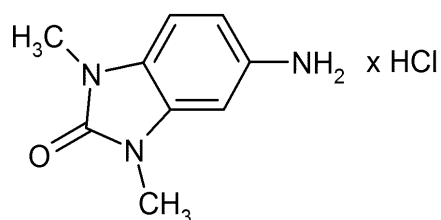
【0214】

原料化合物および中間体：

実施例 1 A

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

【化35】



30

【0215】

エタノール 1790 mL 中の 1 , 3 - ジメチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン (製造 : WO2007/120339、実施例 2、33 頁参照) 33.2 g (160 mmol) (部分的にのみ溶解) を、パラジウム触媒 (10% 活性炭担持品、50% 水で湿潤) 8.8 g の存在下に室温および水素圧 1 気圧で水素化した。原料は反応中に溶解した。変換完了後 (6 時間)、触媒を珪藻土による濾過によって除去した。濾液を塩化水素溶液 (4 N ジオキサン中溶液) 45 mL と混合し、次にロータリーエバポレータで濃縮乾固させた。残留物を HV 下にさらに乾燥させた。これによって、標題化合物 31.8 g (理論量の 91%) を得た。

40

【0216】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.18 分 ; m / z = 178 (M + H)⁺。

【0217】

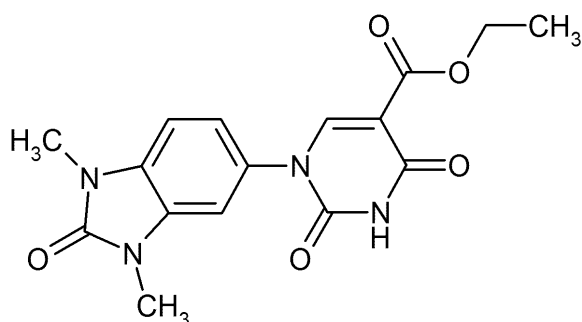
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 3.33 (s、3H)、3.34 (s、3H)、7.06 - 7.15 (m、2H)、7.23 (d、1H)、10.29 (br. s、3H)。

【0218】

50

実施例 2 A

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【化 3 6】



10

【 0 2 1 9 】

最初に実施例 1 A からの化合物 5 2 . 8 0 g (2 4 7 . 1 m m o l) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル (製造については、Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8を参照) 6 4 . 0 7 g (2 4 7 . 1 m m o l) を、エタノール 2 リットルに入れ、トリエチルアミン 5 1 . 7 m L (3 7 0 . 7 m m o l) を加えた。形成された濃厚懸濁液を加熱して還流温度として 1 . 5 時間経過させて、透明溶液を形成した。若干冷却した後 (約 6 0)、カリウム tert - ブトキシド 2 7 . 7 3 g (2 4 7 . 1 m m o l) を加えた。反応混合物を再度加熱して還流温度とし、この温度でさらに 7 時間攪拌した。冷却して室温とした後、約半量の溶媒をロータリーエバポレータで除去した。濃縮した反応混合物を 1 N 塩酸 7 . 5 リットルに投入した。沈殿固体を濾過し、水 8 0 0 m L で洗浄し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 7 1 . 7 g (理論量の 8 5 %) を得た。

20

【 0 2 2 0 】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 6 3 分 ; m / z = 3 4 5 (M + H) + .

30

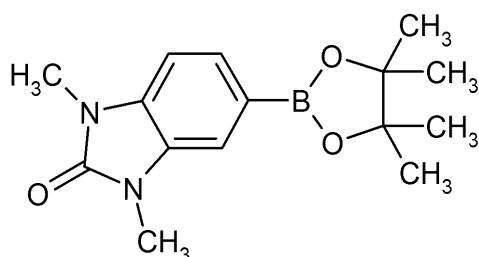
【 0 2 2 1 】

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

【 0 2 2 2 】

実施例 3 A

1 , 3 - ジメチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン
【化 3 7】



40

【 0 2 2 3 】

最初に 4 , 4 , 4 , 4 , 5 , 5 , 5 , 5 - オクタメチル - 2 , 2 - ビ - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン 3 . 1 6 g (1 2 . 4 4 m m o l) および 過酸化ジベンゾイル

50

43 mg (純度70%、0.124 mmol)を、アセトニトリル12 mLに室温に入れ、5-アミノ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン(塩化水素による処理を行わなかった以外は、実施例1Aに記載の方法に従って製造)1.47 g (8.3 mmol)および亜硝酸tert-ブチル1.48 mL (12.44 mmol)を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶媒をロータリーエバポレータで除去した。残留物を少量のジクロロメタンに溶かし、溶液に珪藻土を加え、溶液をロータリーエバポレータで再度濃縮して乾固させた。残留物を、シリカゲルカートリッジを用いて精製した(溶離液:シクロヘキサン/酢酸エチル2:1から1:1)。生成物を含む分画をロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をペンタン10 mLとともに撹拌し、沈殿固体を濾過し、ペンタンで洗浄し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物(94%純度)860 mgを得た。母液を用いて別のシリカゲルクロマトグラフィー操作を行うことで、追加の標題化合物230 mg(全体収率:理論量の43%)を得た。

10

【0224】

LC-MS(方法1): Rt = 0.95分; m/z = 289 (M+H)⁺。

【0225】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.30 (s, 12H)、3.33 (s, 一部は水のシグナルの下、3.35 (s, 3H)、7.16 (d, 1H)、7.35 (s, 1H)、7.44 (d, 1H)。

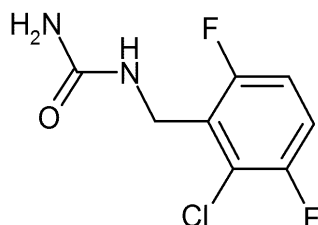
【0226】

実施例4A

20

1-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)尿素

【化38】



【0227】

30

最初に2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジルアミン1.50 g (8.44 mmol)および尿素2.03 g (33.8 mmol)を、水4 mLに入れた。濃塩酸90 μL(約1 mmol)を加えた後、反応混合物を3.5時間加熱還流した。冷却して室温とした後、水100 mLを加え、混合物を30分間撹拌した。沈殿結晶を濾過し、少量の水で2回洗浄し、次に少量のMTBEで洗浄し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物1.16 g(理論量の62%)を得た。

【0228】

LC-MS(方法1): Rt = 0.79分; m/z = 221 (M+H)⁺。

【0229】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 4.34 (dd, 2H)、5.51 (s, 2H)、6.36 (t, 1H)、7.26 - 7.34 (m, 1H)、7.39 - 7.48 (m, 1H)。

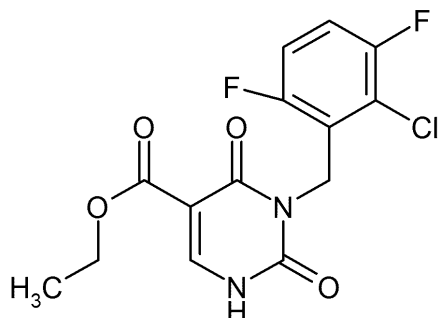
40

【0230】

実施例5A

3-(2-クロロ-3,6-ジフルオロベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化 3 9】



10

【0 2 3 1】

実施例 4 A からの 1 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) 尿素 1 . 1 6 g (5 . 2 5 m m o l) およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル 1 . 5 9 m L (7 . 8 6 m m o l) のエタノール (2 m L) 中懸濁液を加熱して 1 4 0 (浴温) とし、この温度で終夜撹拌した。冷却して室温とした反応混合物を、エタノール約 6 m L に溶かし、ナトリウムエトキシド 5 3 5 m g (7 . 9 m m o l) を加え、混合物を再度加熱還流した。2 日後、追加の 0 . 5 当量の塩基を加え、混合物を加熱して還流温度としてさらに 3 日間経過させた。冷却して室温とした後、混合物を 1 M 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を酢酸エチル / M T B E 1 : 1 とともに撹拌した。固体を濾過し、M T B E で洗浄し、H V 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 8 5 1 m g (理論量の 4 5 %) を得た。

20

【0 2 3 2】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 7 9 分 ; m / z = 3 4 5 (M + H) ⁺。

【0 2 3 3】

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

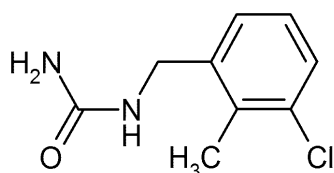
30

【0 2 3 4】

実施例 6 A

1 - (3 - クロロ - 2 - メチルベンジル) 尿素

【化 4 0】



40

【0 2 3 5】

反応時間を 6 時間とし、標題化合物の製造および精製を実施例 4 A と同様に行った。3 - クロロ - 2 - メチルベンジルアミン 2 . 0 0 g (1 2 . 8 5 m m o l) および尿素 3 . 0 8 g (5 1 . 4 0 m m o l) から出発して、これによって、標題化合物 2 . 3 6 g (理論量の 9 2 %) を得た。

【0 2 3 6】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 7 2 分 ; m / z = 1 9 9 (M + H) ⁺。

【0 2 3 7】

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

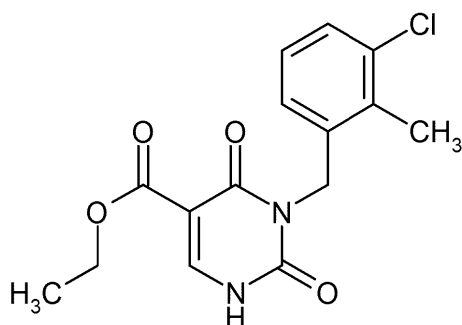
50

【0238】

実施例7A

3-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化41】



10

【0239】

実施例6Aからの1-(3-クロロ-2-メチルベンジル)尿素2.36g(11.8mmol)およびエトキシメチレンマロン酸ジエチル3.60mL(17.82mmol)のエタノール(3mL)中懸濁液を加熱して140(浴温)とし、約3時間後に形成された溶液をこの温度で終夜さらに攪拌した。冷却して室温とした混合物をエタノール20mLに溶かし、ナトリウムエトキシド1.21g(17.8mmol)を加え、混合物を再度1.5時間加熱還流した。冷却して室温とした後、反応混合物を氷冷0.5M塩酸100mLに滴下した。沈殿固体を濾過し、MTBEで洗浄し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物2.20g(理論量の57%)を得た。

20

【0240】

LC-MS(方法1): Rt=0.90分; m/z=323(M+H)⁺。

【0241】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm]=1.24(t, 3H)、2.40(s, 3H)、4.17(q, 2H)、4.96(s, 2H)、6.85(d, 1H)、7.13(t, 1H)、7.33(d, 1H)、8.25(s, 1H)、12.06(br.s, 1H)。

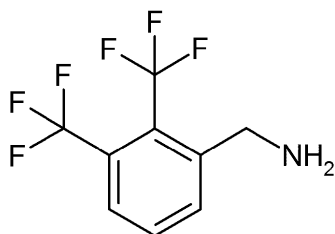
30

【0242】

実施例8A

1-[2,3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン

【化42】



40

【0243】

最初に、アルゴン下に、ボラン-THF錯体(1.0M)69.38mL(69.38mmol)を入れ、反応混合物を冷却して0とした。次に、2,3-ビス(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル(製造については、Zhurnal Organicheskoi Khimii 1973, 9(5), 1019-1024, 1046-1050を参照)5.53g(23.13mmol)のTHF(50mL)中溶液を加え、3時間加熱還流した。反応混合物を冷却して0とし、1N塩酸で酸性とし、減圧下に濃縮した。残留物を水で希釈し、水相をジクロロメタンで3回洗浄した。次に、1N水酸化ナトリウム溶液を用いてpHを14に調節し、混合物をジクロロメタンで3回抽出し、合わ

50

せた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。これによって、標題化合物 4 . 07 g (理論量の70%)を得た。

【0244】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.49分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 244 (M+H)⁺。

【0245】

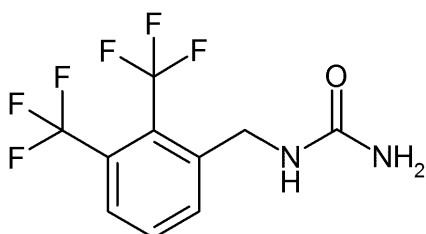
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.99 (br. s, 2H)、3.90 - 3.97 (m, 2H)、7.83 - 7.92 (m, 2H)、8.17 - 8.23 (m, 1H)。

【0246】

実施例9A

1 - [2, 3 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素

【化43】



10

20

【0247】

最初に、実施例8Aからの1 - [2, 3 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]メタンアミン780mg (3.21mmol)および尿素771mg (12.83mmol)を、水1.3mLに入れ、濃塩酸34μL (0.41mmol)を滴下し、混合物を3時間加熱還流した。次に、室温で水(100mL)による希釈を行い、30分間撹拌した。形成された固体を濾過し、それぞれ水およびジエチルエーテルで2回洗浄し、高真空下に乾燥させた。これによって、標的化合物541mg (理論量の59%)を得た。

【0248】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.85分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 287 (M+H)⁺。

30

【0249】

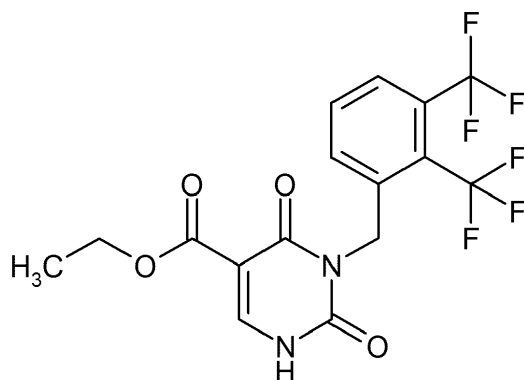
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 4.40 - 4.45 (m, 2H)、5.72 (s, 2H)、6.57 - 6.63 (m, 1H)、7.86 - 7.90 (m, 2H)、7.91 - 7.95 (m, 1H)。

【0250】

実施例10A

3 - [2, 3 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テ트라ヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化44】



40

50

【0251】

実施例9Aからの1-[2,3-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]尿素2.01g(7.04mmol)および(エトキシメチレン)マロン酸ジエチル2.13mL(10.60mmol)の混合物を対向アルゴン気流中140で4日間撹拌した。次に、反応混合物をエタノール(20mL)で希釈し、次にナトリウムエトキシド0.72g(10.60mmol)を加え、混合物をさらに2.5時間加熱還流した。室温とした混合物を氷冷塩酸(400mL、0.5M)に滴下し、形成された固体を濾過した。フィルター残留物をMTBEとともに撹拌し、濾過し、高真空下に乾燥させた。これによって、標的化合物1.92g(理論量の67%)を得た。

【0252】

LC-MS(方法1): Rt = 0.99分; MS(ESI陽イオン): m/z = 411 (M+H)⁺。

【0253】

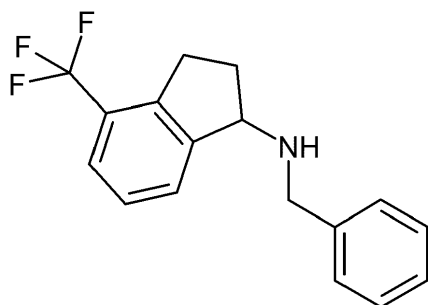
¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 1.24(t, 3H)、4.18(q, 2H)、5.17(br.s, 2H)、7.52(d, 1H)、7.76-7.83(m, 1H)、7.92-7.98(m, 1H)、8.29(s, 1H)、12.15(br.s, 1H)。

【0254】

実施例11A

N-ベンジル-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-アミン(ラセミ体)

【化45】



【0255】

4-(トリフルオロメチル)-1-インダノン15.40g(0.075mol)およびベンジルアミン9.78mL(0.090mol)のジクロロメタン(462mL)中混合物に、チタン(IV)イソプロポキシド33.0mL(0.112mol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。次に、0で、水素化ホウ素ナトリウム5.65g(0.149mol)を少量ずつ加え、混合物を室温で終夜撹拌した。後処理のため、次に、混合物を水に滴下したら、激しく気体が発生した。その後、混合物を水およびジクロロメタン(各500mL)でさらに希釈し、有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。そうして得られた粗生成物について、シリカゲルでのクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル、10:1)を行った。これによって、標的化合物12.80g(理論量の58%)を得た。

【0256】

LC-MS(方法1): Rt = 0.80分; MS(ESI陽イオン): m/z = 292 (M+H)⁺。

【0257】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 1.81-1.93(m, 1H)、2.31-2.42(m, 1H)、2.57-2.65(m, 1H)、2.81-2.93(m, 1H)、3.04-3.15(m, 1H)、3.72-3.85(m, 2H)、4.14-4.22(m, 1H)、7.19-7.25(m, 1H)、7.32(t, 2H)、7.37-7.44(m, 3H)、7.53(d, 1H)、7.6

10

20

30

40

50

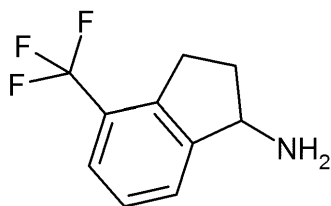
8 (d、1H)。

【0258】

実施例 12A

4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - アミン (ラセミ体)

【化46】



10

【0259】

最初に、実施例 11A からの N - ベンジル - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - アミン 9.70 g (0.032 mol) を、THF 230 mL に入れ、次にパラジウム (10% 活性炭担持品) 5.00 g を加え、混合物を室温で常圧水素下に終夜水素化した。次に、混合物を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮した。これによって、粗生成物 6.40 g (98% 理論量の) を得て、それをそれ以上精製せずに変換した。

【0260】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.56 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 202 (M + H) ⁺。

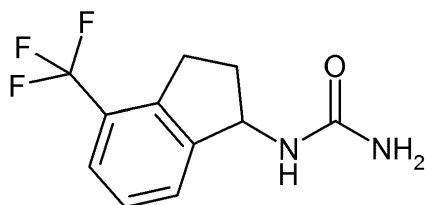
20

【0261】

実施例 13A

1 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] 尿素 (ラセミ体)

【化47】



30

【0262】

最初に、実施例 12A からの 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - アミン 6.40 g (0.03 mol) および尿素 9.55 g (0.159 mol) を、水 25 mL に入れ、濃塩酸 0.34 mL (0.004 mol) を滴下し、混合物を 3 時間加熱還流した。混合物を室温で水 (100 mL) で希釈し、30 分間撹拌した。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下に乾燥させた。粗生成物を、ジエチルエーテル (50 mL) とともに撹拌することで再結晶した。これによって、標的化合物 4.60 g (理論量の 59%) を得た。

【0263】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.83 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 245 (M + H) ⁺。

40

【0264】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.71 - 1.82 (m、1H)、2.39 - 2.49 (m、1H)、2.84 - 2.96 (m、1H)、3.00 - 3.11 (m、1H)、5.12 (q、1H)、5.53 (s、2H)、6.42 (d、1H)、7.39 - 7.45 (m、1H)、7.53 (dd、2H)。

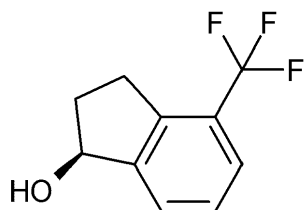
【0265】

実施例 14A

(S) - 4 - トリフルオロメチルインダン - 1 - オール

50

【化 4 8】



【0266】

4 - トリフルオロメチル - 1 - インダノン 55.7 g (278.3 mmol)、トリエチルアミン 194 mL (1.391 mol) および RuCl (p - シメン) [(S, S) - TsDPEN] (CAS 番号: 192139 - 90 - 5; IUPAC 名: (S, S) - N - (p - トルエンシルホニル) - 1, 2 - ジフェニルエタンジアミノ (クロロ) [1 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) ベンゼン] ルテニウム (II)) 1.60 g (2.50 mmol) のジクロロメタン (258 mL) 中溶液を、アルゴン下に加熱して 35 とし、この温度でギ酸 52.5 mL (1.391 mol) を徐々に加えた (添加時間約 40 分)。この途中で、反応混合物の温度は 42 まで上昇した。添加完了したら、混合物を 38 でさらに 2 時間攪拌した。全ての揮発性構成成分をロータリーエバポレータで、HV 下に除去した。次に、残留物を少量のジクロロメタンに溶かし、シリカゲル 1 kg (溶離液: 最初にシクロヘキサン / 酢酸エチル 5 : 1 3 リットル、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 6 リットル) を用いて精製した。好適な分画をロータリーエバポレータで濃縮し、生成物を HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 51.2 g (理論量の 90%) を得た。

10

20

【0267】

^1H NMR (400 MHz, DMSO - d_6): [ppm] = 1.76 - 1.91 (m, 1H)、2.40 (ddt, 1H)、2.86 (dt, 1H)、3.01 - 3.13 (m, 1H)、5.09 (q, 1H)、5.45 (d, 1H)、7.38 - 7.48 (m, 1H)、7.55 (d, 1H)、7.62 (d, 1H)。

【0268】

キラル分析 HPLC (方法 25): Rt = 7.49 分; 99% ee。

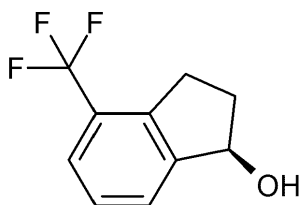
30

【0269】

実施例 15 A

(R) - 4 - トリフルオロメチルインダン - 1 - オール

【化 4 9】



40

【0270】

実施例 14 A と同様にして、4 - トリフルオロメチル - 1 - インダノン 5 g (25.0 mmol) を RuCl (p - シメン) [(R, R) - TsDPEN] (CAS 番号: 192139 - 92 - 7; IUPAC 名: (R, R) - N - (p - トルエンシルホニル) - 1, 2 - ジフェニルエタンジアミノ (クロロ) [1 - メチル - 4 - (プロパン - 2 - イル) ベンゼン] ルテニウム (II)) 143 mg (0.225 mmol) の存在下に還元した。これによって、標題化合物 4.60 g (理論量の 91%) を得た。

【0271】

GC - MS (方法 6): Rt = 3.43 分; MS (CI - 陽イオン): m/z = 202

50

(M)⁺。

【0272】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): [ppm] = 1.94 (brd, 1H)、1.96 - 2.05 (m, 1H)、2.55 (dddd, 1H)、2.91 - 3.04 (m, 1H)、3.19 - 3.30 (m, 1H)、5.27 (q, 1H)、7.32 - 7.38 (m, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)。

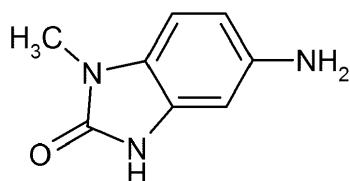
【0273】

キラル分析 HPLC (方法 25): Rt = 6.51 分; ee 約 96%。

実施例 16A

5 - アミノ - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン
【化 50】

10



【0274】

最初に、1 - メチル - 5 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン [US 6, 114, 532 に記載の合成] 2.43 g (12.6 mmol) を、THF / メタノール 混合物 (1 : 2) 78.0 mL に入れ、次にパラジウム (10% 活性炭担持品) 134 mg (0.13 mmol) を加え、混合物を標準水素圧で終夜水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物を THF で洗浄し、濾液を濃縮した。これによって、標的化合物 1.89 g (理論量の 92%) を得た。

20

【0275】

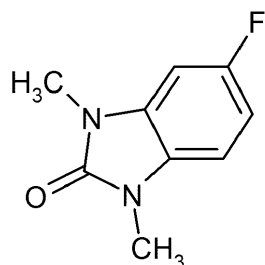
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆): [ppm] = 3.16 (s, 3H)、4.66 - 4.71 (m, 2H)、6.25 (dd, 1H)、6.28 (d, 1H)、6.71 (d, 1H)、10.39 (s, 1H)。

【0276】

実施例 17A

5 - フルオロ - 1, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン
【化 51】

30



40

【0277】

最初に、アルゴン下に、0 で DMF 5.0 mL を入れ、水素化ナトリウム (鉍油中 60% 懸濁品) 318 mg (7.96 mmol) を加えた。次に、5 - フルオロ - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン [US 2010/0305102, 28 頁、実施例 26.3 に記載の合成] 881 mg (5.30 mmol) の DMF (5.0 mL) 中溶液を滴下し、反応混合物を 30 分間攪拌した。その後、ヨードメタン 0.43 mL (6.90 mmol) を滴下し、混合物を室温で終夜攪拌した。次に、水素化ナトリウム (1.0 当量) を 0 で再度加え、混合物をさらに 15 分間攪拌し、最後にヨードメタン (1.0 当量) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に水 (

50

100 mL) を加え、混合物を酢酸エチルで抽出した (50 mL で 3 回)。合わせた有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。そうして得られた粗生成物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル、勾配 7 : 1 から 4 : 1) によって精製した。これによって、標的化合物 672 mg (理論量の 69%) を得た。

【0278】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.69$ 分 ; MS (ESI 陽イオン) : $m/z = 181$ ($M+H$)⁺。

【0279】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : [ppm] = 3.33 (s, 3H)、3.3 (s、水のシグナルによって隠れている)、6.85 - 6.93 (m, 1H)、7.09 - 7.18 (m, 2H)。

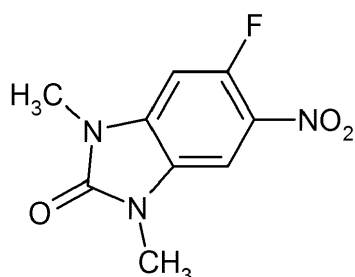
10

【0280】

実施例 18A

5-フルオロ-1,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

【化 52】



20

【0281】

最初に、実施例 17A からの 5-フルオロ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 670 mg (3.72 mmol) を、アルゴン下に 0 で THF 3.5 mL に入れた。その後、硝酸 (65%) 0.24 mL (3.72 mmol) を滴下し、混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次に、反応混合物を氷水 (50 mL) に加え、形成された固体を濾過し、水 (20 mL) で洗浄し、高真空下に 40 で乾燥した。これによって、標的化合物 807 mg (92% 理論量の) を得て、それをそれ以上精製せずに変換した。

30

【0282】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 0.70$ 分 ; MS (ESI 陽イオン) : $m/z = 226$ ($M+H$)⁺。

【0283】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : [ppm] = 3.38 (s, 3H)、3.40 (s, 3H)、7.52 (d, 1H)、7.99 (d, 1H)。

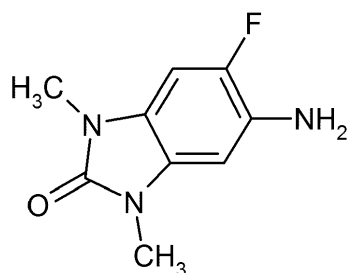
40

【0284】

実施例 19A

5-アミノ-6-フルオロ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

【化53】



【0285】

10

最初に、実施例18Aからの5-フルオロ-1,3-ジメチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン806mg(3.58mmol)を、THF/メタノール混合物(1:2)22.2mLに入れ、次にパラジウム(10%活性炭担持品)38mg(0.04mmol)を加え、混合物を標準水素圧で終夜水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をメタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、高真空下に乾燥させた。これによって、標的化合物668mg(純度85%、理論量の81%)を得て、それをそれ以上精製せずに変換した。

【0286】

20

LC-MS(方法1): Rt = 0.43分; MS(ESI陽イオン): m/z = 196 (M+H)⁺。

【0287】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 3.21(s, 3H)、3.22(s, 3H)、4.78(br.s, 2H)、6.53(d, 1H)、6.98(d, 1H)。

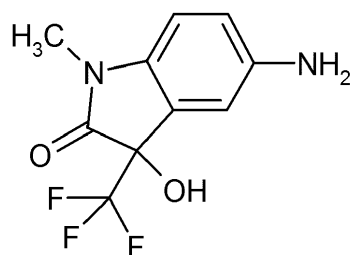
【0288】

実施例20A

5-アミノ-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化54】

30



【0289】

40

最初に、3-ヒドロキシ-1-メチル-5-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン[製造については、Journal of Heterocyclic Chemistry, 2008, 45, 4, p. 969-973を参照]2.45g(8.87mmol)を、エタノール20.0mLに入れ、次にパラジウム(10%活性炭担持品)600mgを加え、混合物を標準水素圧で4時間水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をメタノール(30mL)で洗浄し、濾液を濃縮した。これによって、標的化合物2.06g(理論量の91%)を得た。

【0290】

LC-MS(方法2): Rt = 0.97分; MS(ESI陽イオン): m/z = 247 (M+H)⁺。

【0291】

50

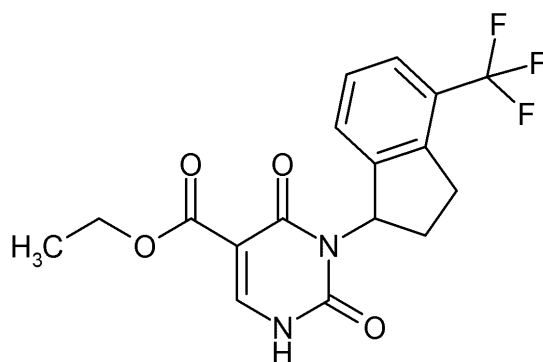
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.07 (s, 3H)、4.97 - 5.33 (m, 2H)、6.64 (dd, 1H)、6.77 - 6.81 (m, 2H)、7.51 (s, 1H)。

【0292】

実施例 2 1 A

2,4-ジオキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化55】



10

【0293】

実施例 1 3 A からの 1-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]尿素 5.2 g (20 mmol) および (エトキシメチレン)マロン酸ジエチル 8.26 mL (41 mmol) の混合物を 140 で 24 時間加熱還流した (開始時はほとんど攪拌できないが、その後均質となり、攪拌可能)。冷却して室温とした後、エタノール 47.7 mL およびナトリウムエトキシド 2.78 g (41 mmol) を加え、混合物をさらに 24 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を減圧下に濃縮し、1 M 塩酸 (80 mL) で酸性とし、酢酸エチルで各回 80 mL にて 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮した。残留物について、シリカゲル (石油エーテル/酢酸エチル 3:1 から 1:3) でのクロマトグラフィーを行った。これによって、標題化合物 4.20 g (理論量の 56%) を得た。

20

30

【0294】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.94$ 分; MS (ESI 陽イオン): $m/z = 369$ ($M+H$) $^+$ 。

【0295】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.27 - 2.38 (m, 1H)、2.39 - 2.49 (m, 1H)、3.01 - 3.13 (m, 1H)、3.23 - 3.32 (m, 1H)、4.10 - 4.22 (m, 2H)、6.29 - 6.46 (m, 1H)、7.29 - 7.39 (m, 2H)、7.52 (d, 1H)、8.13 - 8.20 (m, 1H)、11.74 - 11.99 (m, 1H)。

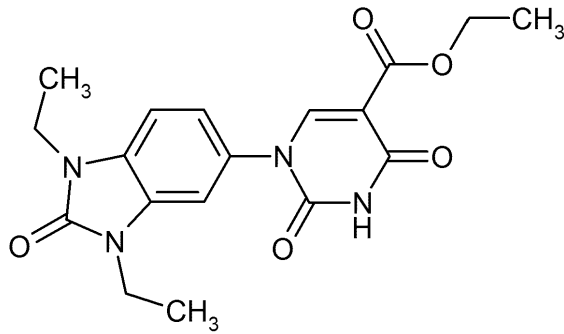
【0296】

40

実施例 2 2 A

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

【化56】



10

【0297】

最初に、5 - アミノ - 1 , 3 - ジエチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン塩酸塩 1 . 0 0 g (4 . 1 3 m m o l)、トリエチルアミン 0 . 6 3 m L (4 . 5 5 m m o l) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル (製造については、Sendai, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8を参照) 1 . 0 7 g (4 . 1 3 m m o l) を、エタノール 3 1 m L に入れ、混合物を 2 時間加熱還流した。次に、カリウム tert - ブトキシド 4 6 4 m g (4 . 1 3 m m o l) を室温で加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。その後、反応混合物をさらに 3 時間加熱還流した。後処理のため、水を室温で加え、混合物を 1 N 塩酸で酸性とした。沈殿固体を吸引濾過し、水および酢酸エチルで各 1 回洗浄し、5 0 °C で真空乾燥した。これによって、標的化合物 7 8 3 m g (理論量の 5 1 %) を得た。

20

【0298】

LC - MS (方法 3) : R t = 0 . 8 4 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 3 7 3 (M + H) + 。

【0299】

¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) : [ppm] = 1 . 1 8 - 1 . 2 6 (m , 9 H) , 3 . 8 3 - 3 . 9 5 (m , 4 H) , 4 . 1 7 (q , 2 H) , 7 . 1 8 (d d , 1 H) , 7 . 3 1 (d , 1 H) , 7 . 4 4 (d , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 1 1 . 6 8 (s , 1 H) 。

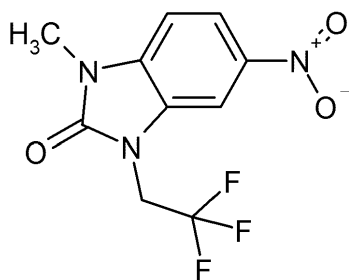
30

【0300】

実施例 23A

1 - メチル - 5 - ニトロ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン

【化57】



40

【0301】

1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン [US 6 , 1 1 4 , 5 3 2 に記載の合成] 8 . 0 0 g (4 1 . 4 m m o l) を最初に、炭酸カリウム 1 1 . 4 5 g (8 2 . 8 m m o l) とともに、アセトニトリル / DMF 2 : 1 (体積比) 6 0 0 m L に入れ、トリクロロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル 7 . 4 8 m L (4 5 . 6 m m o l) を加えた。反応混合物を加熱して還流温度とし、こ

50

の温度で終夜撹拌した。冷却して室温とした後、混合物を0.1N塩酸1.8リットルに投入した。沈殿固体を濾過し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物11.3g(理論量の97%)を得た。

【0302】

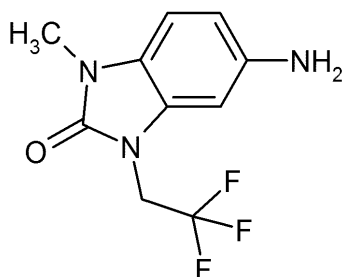
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.44 (s, 3H)、4.97 (q, 2H)、7.44 (d, 1H)、8.14 (dd, 1H)、8.33 (d, 1H)。

【0303】

実施例24A

5-アミノ-1-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

【化58】



10

20

【0304】

最初に、実施例23Aからの化合物11.3g(41.06mmol)を、メタノール/テトラヒドロフラン2:1(体積比)623mLに入れた。パラジウム/炭素(10%炭素担持品)1.66gおよびギ酸アンモニウム25.9g(410.6mmol)を加え、反応混合物を70で4時間撹拌した。冷却して室温とした後、触媒を濾過し、ロータリーエバポレータで濾液から溶媒を除去した。残留物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液100mLおよび水400mLと混合した。形成された固体を濾過し、水50mLで洗浄し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物8.90g(理論量の86%)を得た。

【0305】

LC-MS(方法5): Rt = 0.41分; m/z = 246 (M+H)⁺。

30

【0306】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.25 (s, 3H)、4.63 (q, 2H)、4.89 (br. s, 2H)、6.37 (dd, 1H)、6.48 (s, 1H)、6.85 (d, 1H)。

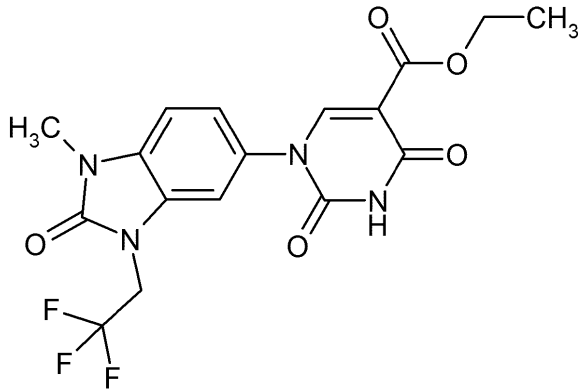
【0307】

実施例25A

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

40

【化59】



10

【0308】

実施例24Aからの化合物8.90g(36.3mmol)および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル(製造については、Send a, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8を参照)9.41g(36.3mmol)をエタノール784mL中にて加熱して還流温度として1.5時間経過させた。若干冷却した後(約60)、カリウムtert-ブトキシド4.07g(36.3mmol)を加えた。反応混合物を再度加熱して還流温度として30分間経過させた。冷却して室温とした後、反応混合物を氷冷1N塩酸5リットルに投入した。沈殿固体を濾過し、水800mLで洗浄し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物12.7g(理論量の83%)を得た。

20

【0309】

LC-MS(方法1): Rt = 0.70分; m/z = 413(M+H)⁺。

【0310】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t, 3H)、3.40(s, 3H)、4.17(q, 2H)、4.78(q, 2H)、7.25-7.30(m, 1H)、7.31-7.36(m, 1H)、7.52(s, 1H)、8.26(s, 1H)、11.71(s, 1H)。

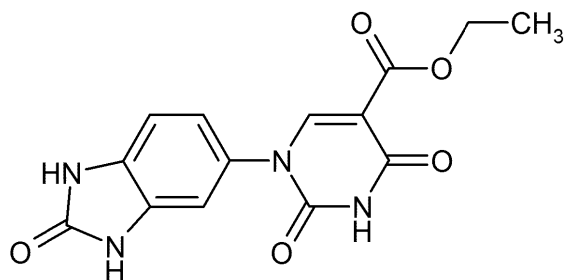
30

【0311】

実施例26A

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

【化60】



40

【0312】

5-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン1.00g(6.71mmol)および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル1.74g(6.71mmol)を用い、実施例25Aと同様にして標的化合物を製造した。これによって、標的化合物1.60g(理論量の75%)を得た。

【0313】

50

LC-MS (方法1) : R t = 0 . 4 6 分 ; MS (ESI陽イオン) : m / z = 3 1 7 (M + H) ⁺。

【0314】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1 . 2 2 (t, 3 H)、4 . 1 6 (q, 2 H)、6 . 9 7 - 7 . 0 4 (m, 2 H)、7 . 0 7 - 7 . 1 0 (m, 1 H)、8 . 2 3 (s, 1 H)、1 0 . 8 4 - 1 0 . 9 0 (m, 2 H)、1 1 . 6 1 (s, 1 H)。

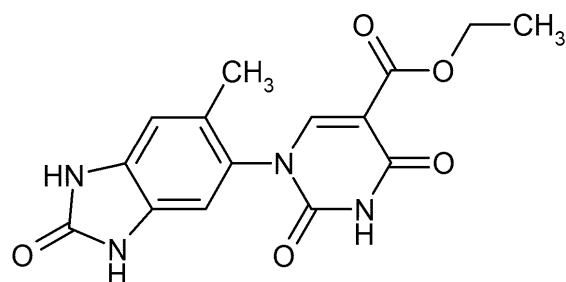
【0315】

実施例 27A

1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

10

【化61】



20

【0316】

3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル (製造については、Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20 (7), 1380 - 8を参照) 1 . 5 9 g (6 . 1 3 mmol) および 5 - アミノ - 6 - メチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 1 . 0 0 g (6 . 1 3 mmol) を、エタノール 4 6 mL 中にて 2 時間加熱還流した。その後、カリウム tert - ブトキシド 0 . 6 9 g (6 . 1 3 mmol) を室温に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌し、1 時間還流した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1 N 塩酸で酸性とした。形成された固体を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、5 0 °C で真空乾燥した。これによって、標的化合物 1 . 4 6 g (理論量の 7 2 %) を得た。

30

【0317】

LC-MS (方法1) : R t = 0 . 5 2 分 ; MS (ESI陽イオン) : m / z = 3 3 1 (M + H) ⁺。

【0318】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1 . 2 2 (t, 3 H)、2 . 0 8 (s, 3 H)、4 . 1 6 (q, 2 H)、6 . 8 9 (s, 1 H)、7 . 0 3 (s, 1 H)、8 . 1 9 (s, 1 H)、1 0 . 7 7 (s, 1 H)、1 0 . 7 8 (s, 1 H)、1 1 . 6 5 (s, 1 H)。

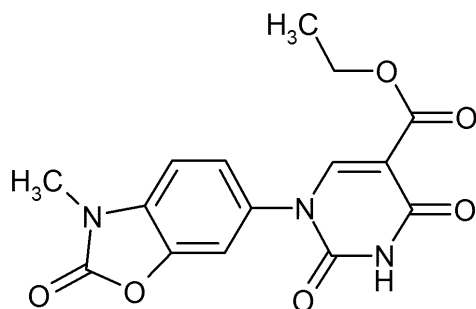
40

【0319】

実施例 28A

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

【化62】



10

【0320】

最初に、6-アミノ-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン40.0g(243.7mmol)を、エタノール2.5リットルに入れ、3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル(製造については、Sendai, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin(1972), 20(7), 1380-8を参照)63.2g(243.7mmol)を加えた。数分後、濃厚懸濁液が生じた。この混合物を加熱して還流温度として1.5時間経過させた。若干冷却した後(約60℃)、カリウムtert-ブトキシド27.3g(243.7mmol)を加え、反応混合物をさらに還流温度で4.5時間攪拌した。後処理のため、反応懸濁液をわずかに冷却し(約60℃)、冷1N塩酸約10リットルに攪拌しながら入れた。固体を吸引濾過し、水で洗浄し、真空乾燥キャビネットにおいて70℃で終夜乾燥した。これによって、標題化合物64.0g(理論量の79%)を得た。

20

【0321】

LC-MS(方法1): Rt = 0.59分; MS(ESI陽イオン): m/z = 332(M+H)⁺。

【0322】

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

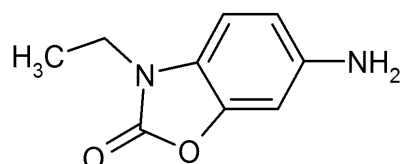
30

【0323】

実施例29A

6-アミノ-3-エチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン

【化63】



40

【0324】

最初に、3-エチル-6-ニトロ-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン[製造については、WO2007/120339A1、37-38を参照]1.00g(4.80mmol)を、エタノール32.5mLに入れ、次にパラジウム(10%活性炭担持品)51mg(0.05mmol)を加え、混合物を標準水素圧で終夜水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、濾液を濃縮した。残留物をエタノール/THF混合物(1:1)50.0mLに取り、パラジウム(10%活性炭担持品)50mg(0.05mmol)を加え、混合物をさらに標準水素圧で終夜水素化した。反応混合物を珪藻土で再度濾過し、フィルターケーキをエタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。残留物について、エタノール中で抽出攪拌を行い、固体を濾過し、エタノールで洗浄した。高真空下に乾

50

燥後、これによって、標的化合物 747 mg (理論量の 83%) を得た。

【0325】

LC-MS (方法 3) : Rt = 0.29 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 179 (M+H)⁺。

【0326】

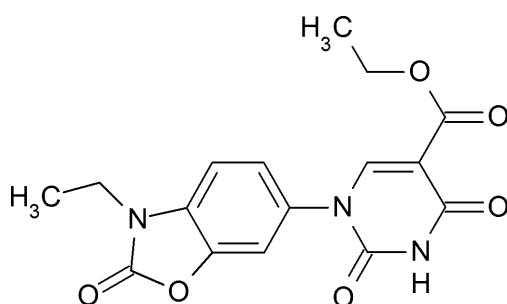
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.21 (t, 3H)、3.74 (q, 2H)、4.99 - 5.05 (m, 2H)、6.42 (dd, 1H)、6.55 (d, 1H)、6.94 (d, 1H)。

【0327】

実施例 30 A

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

【化 6 4】



【0328】

最初に、実施例 29 A からの 6 - アミノ - 3 - エチル - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 (3H) - オン 746 mg (4.19 mmol) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 1.09 g (4.19 mmol) を、エタノール 32 mL に入れ、混合物を 2 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、カリウム tert - ブトキシド 470 mg (4.19 mmol) を加え、反応混合物をさらに室温で終夜攪拌した。次に、混合物を 1 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を水と室温で混合し、1 M 塩酸で酸性とした。形成された固体を濾過し、水および酢酸エチル / MTBE (1 : 1) で洗浄し、50 °C で減圧下に終夜乾燥した。これによって、標的化合物 951 mg (理論量の 66%) を得た。

【0329】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.71 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 346 (M+H)⁺。

【0330】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.28 (t, 3H)、3.90 (q, 2H)、4.17 (q, 2H)、7.36 - 7.41 (m, 1H)、7.43 - 7.47 (m, 1H)、7.59 - 7.62 (m, 1H)、8.28 (s, 1H)、11.70 (s, 1H)。

【0331】

実施例 31 A

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

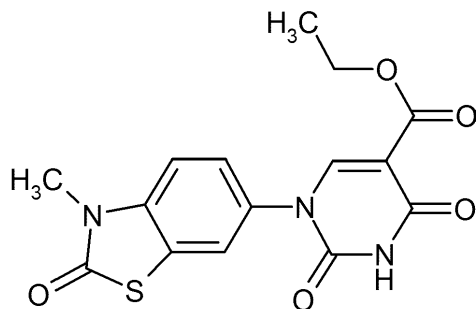
10

20

30

40

【化 6 5】



10

【0332】

最初に、6 - アミノ - 3 - メチル - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 (3H) - オン (J. Het. Chem. 1992, 29 (5), 1069 - 1076、実施例 8b) 450 mg (2.50 mmol) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 647 mg (2.50 mmol) を、エタノール 19 mL に入れ、混合物を 2 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、カリウム tert - ブトキシド 280 mg (2.50 mmol) を加え、反応混合物をさらに室温で終夜撹拌した。後処理のため、反応混合物を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性とし、形成された固体を濾過した。固体を水および酢酸エチルで洗浄し、50 °C で終夜真空乾燥した。これによって、標的化合物 736 mg (理論量の 85%) を得た。

20

【0333】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.70 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 348 (M + H) +。

【0334】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、3.45 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.42 - 7.47 (m, 1H)、7.51 - 7.55 (m, 1H)、7.83 - 7.86 (m, 1H)、8.32 (s, 1H)、11.71 (s, 1H)。

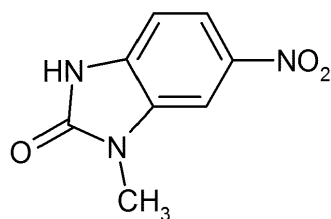
【0335】

実施例 32A

30

1 - メチル - 6 - ニトロ - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン

【化 6 6】



40

【0336】

最初に、N² - メチル - 4 - ニトロベンゼン - 1, 2 - ジアミン [WO2008/128009、49 頁に記載の合成] 500 mg (2.99 mmol) を、DMF (9 mL) に入れ、次にトリエチルアミン 4.17 mL (0.73 mmol) および N, N - カルボニルジイミダゾール 2.42 g (15.0 mmol) を加え、混合物を 100 °C で 5 時間撹拌した。次に、反応混合物を水と混合し、1 M 塩酸で pH 3 に調節した。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、50 °C で減圧下に終夜乾燥した。これによって、標的化合物 482 mg (純度 91%、理論量の 76%) を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに交換した。

【0337】

LC - MS (方法 3) : R t = 0.71 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 194

50

(M + H)⁺。

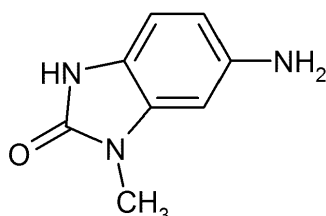
【0338】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 3.37 (s, 3H)、7.15 (d, 1H)、7.97 - 8.01 (m, 1H)、8.02 - 8.03 (m, 1H)、11.64 (s, 1H)。

【0339】

実施例 33A

6 - アミノ - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン
【化67】



10

【0340】

最初に、実施例 32A からのニトロ化合物 480 mg (2.49 mmol) を、エタノール 31 mL に入れ、次にパラジウム (10% 活性炭担持品) 132 mg (0.12 mmol) を加え、混合物を標準水素圧で 2 時間水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をメタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。これによって、標的化合物 418 mg (純度 90%、理論量の 93%) を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

20

【0341】

LC-MS (方法 2): Rt = 0.27 分; MS (ESI 陽イオン): m/z = 164 (M + H)⁺。

【0342】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 3.16 (s, 3H)、4.72 (s, 2H)、6.23 (dd, 1H)、6.28 - 6.31 (m, 1H)、6.63 (d, 1H)、10.28 (s, 1H)。

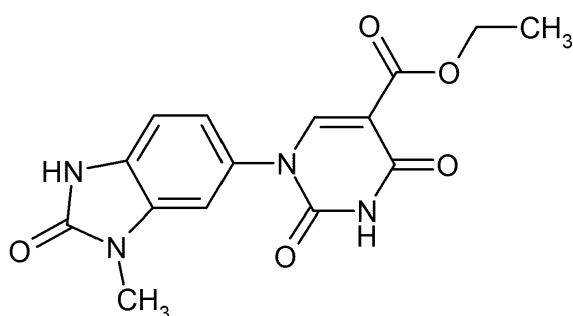
30

【0343】

実施例 34A

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

【化68】



40

【0344】

最初に、実施例 33A からの 6 - アミノ - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 410 mg (2.51 mmol) および (2E) - 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル [製造については、Sendai, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, J

50

iyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-1388を参照] 651 mg (2.51 mmol) を、エタノール 19 mL に入れ、混合物を 2 時間加熱還流した。次に、カリウム tert-ブトキシド 282 mg (2.51 mmol) を室温に加え、混合物をさらに 3 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1 N 塩酸で pH 3 の酸性とした。形成された固体を吸引濾過し、酢酸エチルで洗浄し、50 で真空乾燥した。これによって、標的化合物 251 mg (純度 73%、理論量の 22%) を得て、それをそれ以上精製せずに変換した。残った濾液を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物について、酢酸エチル / MTBE 混合物中で抽出撈拌を行い、固体を濾過し、高真空下に乾燥させた。これによって、追加の標的化合物 443 mg (理論量の 53%) を得た。

10

【0345】

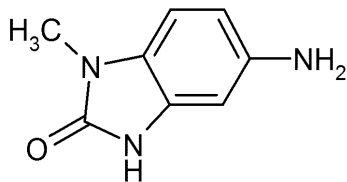
LC-MS (方法 1) : Rt = 0.51 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 331 (M+H)⁺。

【0346】

実施例 35 A

5-アミノ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

【化 69】



20

【0347】

最初に、1-メチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン [US 6,114,532 に記載の合成] 29.5 g (150 mmol) を、メタノール 630 mL に入れ、THF 315 mL、パラジウム (10% 活性炭担持品) 1.62 g を加え、混合物を常圧水素下に室温で水素化した。反応終了後、反応混合物を珪藻土で濾過し、濾液をロータリーエポレータで濃縮した。残留物をジエチルエーテルとともに撈拌し、吸引濾過し、乾燥させた。これによって、標的化合物 24.5 g (理論量の 96%) を得た。

30

【0348】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.16 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 164 (M+H)⁺。

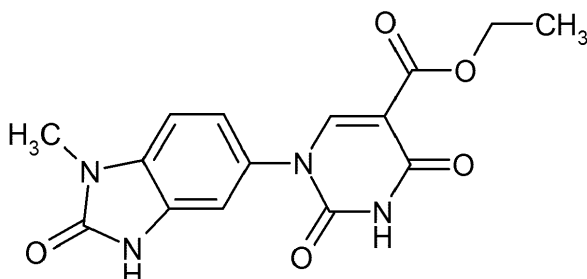
【0349】

実施例 36 A

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

40

【化 70】



【0350】

50

実施例 35 A からの 5 - アミノ - 1 - メチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン 5.00 g (29.3 mmol) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 7.60 g (29.3 mmol) をエタノール 250 mL 中で 2 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、カリウム tert - ブトキシド 3.29 g (29.3 mmol) を加え、反応混合物をさらに 2.5 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を室温で、4 M 塩酸によって酸性とし、水で希釈した。混合物を部分的に減圧下に濃縮し、残った懸濁液を濾過した。フィルター残留物を水および酢酸エチルで洗浄し、30 で真空乾燥した。これによって、標的化合物 7.56 g (理論量の 78%) を得た。

【0351】

10

LC - MS (方法 5) : Rt = 0.52 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 331 (M + H)⁺。

【0352】

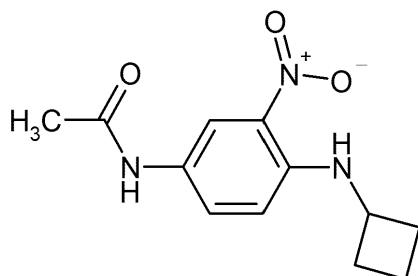
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、3.31 (s, 3H)、4.16 (q, 2H)、7.10 - 7.21 (m, 3H)、8.23 (s, 1H)、11.12 (s, 1H)、11.63 (s, 1H)。

【0353】

実施例 37 A

N - [4 - (シクロブチルアミノ) - 3 - ニトロフェニル]アセトアミド
【化 71】

20



【0354】

30

最初に、N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル)アセトアミド (製造については、WO 2005 / 72741、26 頁、実施例 117 A を参照) 1.00 g (5.04 mmol) およびシクロブチルアミン 0.86 mL (10.09 mmol) を、エタノール 40 mL に入れ、次にトリエチルアミン 1.40 mL (10.09 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波装置中 140 で 1.5 時間攪拌した。後処理のため、混合物を減圧下に濃縮し、残留物を MTBE とともに攪拌し、形成された固体を濾過し、高真空下に乾燥させた。これによって、標的化合物 185 mg (純度 69%、理論量の 10%) を得た。残った濾液を濃縮し、残留物を酢酸エチルに取り、水および飽和塩化ナトリウム溶液で各 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。高真空下に乾燥後、これによって、追加の標的化合物 1.01 g (理論量の 78%) を得た。

【0355】

40

LC - MS (方法 3) : Rt = 1.31 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 250 (M + H)⁺。

【0356】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.70 - 1.85 (m, 2H)、1.93 - 2.04 (m, 5H)、2.39 - 2.47 (m, 2H)、4.12 (sxt, 1H)、6.92 (d, 1H)、7.65 (dd, 1H)、7.93 (d, 1H)、8.46 (d, 1H)、9.97 (s, 1H)。

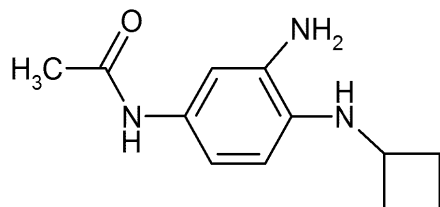
【0357】

実施例 38 A

N - [3 - アミノ - 4 - (シクロブチルアミノ)フェニル]アセトアミド

50

【化72】



【0358】

最初に、実施例37AからのN-[4-(シクロブチルアミノ)-3-ニトロフェニル]アセトアミド1.02g(4.07mmol)を、酢酸エチル96mLに入れ、次にパラジウム(10%活性炭担持品)216mg(0.20mmol)を加え、混合物を標準水素圧で2時間水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をメタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。これによって、標題化合物870mg(純度90%、理論量の87%)を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

10

【0359】

LC-MS(方法2): Rt = 1.01分; MS(ESI陽イオン): m/z = 220 (M+H)⁺。

【0360】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.64 - 1.87 (m, 4H)、1.93 (s, 3H)、2.28 - 2.38 (m, 2H)、3.76 (s, 1H)、4.42 (d, 1H)、4.51 - 4.60 (m, 2H)、6.20 (d, 1H)、6.61 (dd, 1H)、6.82 (d, 1H)、9.34 (s, 1H)。

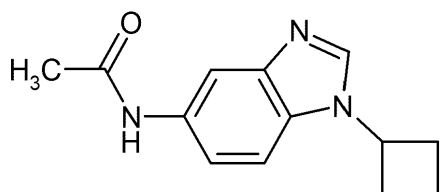
20

【0361】

実施例39A

N-(1-シクロブチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)アセトアミド

【化73】



30

【0362】

最初に、実施例38AからのN-[3-アミノ-4-(シクロブチルアミノ)フェニル]アセトアミド870mg(3.96mmol)を、(ジエトキシメトキシ)エタン25mLに入れ、次に濃塩酸0.43mL(5.17mmol)を滴下し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。沈殿固体を吸引濾過し、酢酸エチルで洗浄し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物930mg(理論量の100%)を得た。

40

【0363】

LC-MS(方法1): Rt = 0.43分; MS(ESI陽イオン): m/z = 230 (M+H)⁺。

【0364】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.89 - 2.00 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、2.57 - 2.64 (m, 4H)、5.15 (5重線, 1H)、7.59 - 7.64 (m, 1H)、7.86 (d, 1H)、8.38 (d, 1H)、9.66 (s, 1H)、10.53 (s, 1H)。

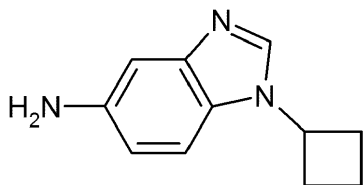
【0365】

実施例40A

1-シクロブチル-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

50

【化74】



【0366】

最初に、実施例39AからのN-(1-シクロブチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)アセトアミド920mg(4.01mmol)を、1M塩酸およびエタノールの1:1混合物20mLに入れ、反応混合物を120で1時間撹拌した。冷却して室温とした反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに取り、1N水酸化ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で各1回洗浄し、有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。これによって、標題化合物593mg(理論量の75%)を得た。

10

【0367】

LC-MS(方法2): Rt = 0.89分; MS(ESI陽イオン): m/z = 189 (M+H)⁺。

【0368】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.80 - 1.92 (m, 2H)、2.43 - 2.48 (m、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、4.66 - 4.76 (m, 2H)、4.82 (5重線、1H)、6.59 (dd、1H)、6.76 (d、1H)、7.24 (d、1H)、8.07 (s、1H)。

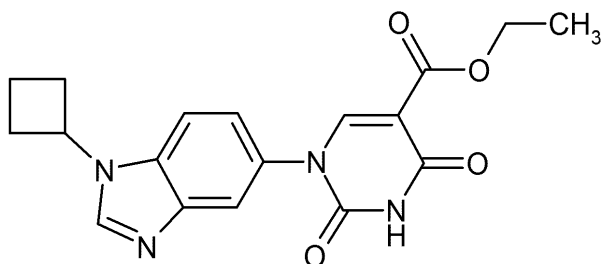
20

【0369】

実施例41A

1-(1-シクロブチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化75】



30

【0370】

還流下に反応時間を3時間として実施例27Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例40Aからの1-シクロブチル-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン590mg(3.15mmol)および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル817mg(3.15mmol)から出発して、標

40

【0371】

LC-MS(方法1): Rt = 0.62分; MS(ESI陽イオン): m/z = 355 (M+H)⁺。

【0372】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.18 (t, 3H)、1.86 - 1.97 (m, 2H)、2.55 - 2.58 (m、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、3.40 - 3.48 (m, 1H)、4.06 (q, 2H)、5.01 (5重線、1H)、7.16 (dd, 1H)、7.54 (d, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.96 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)。

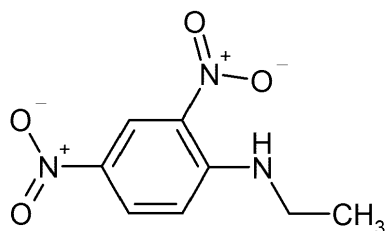
50

【0373】

実施例 4 2 A

N - エチル - 2 , 4 - ジニトロアニリン

【化 7 6】



10

【0374】

最初に、1 - クロロ - 2 , 4 - ジニトロベンゼン 2 . 0 0 g (9 . 8 7 m m o l) を、THF 2 0 m L に入れ、次に 0 で、2 M エチルアミンの THF 中溶液 5 . 9 2 m L (1 1 . 8 4 m m o l) を滴下し、反応混合物を室温で終夜撹拌した。その後、0 で、追加の 2 M エチルアミンの THF 中溶液 9 . 8 6 m L (1 9 . 7 3 m m o l) を加え、反応液を室温でさらに 5 時間撹拌した。次に、0 で、追加の 2 M エチルアミンの THF 中溶液 4 . 9 3 m L (9 . 8 6 m m o l) を加え、撹拌を終夜続けた。後処理のため、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と混合し、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物について、MTBE 中

20

【0375】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 7 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 2 1 2 (M + H) ⁺ .

【0376】

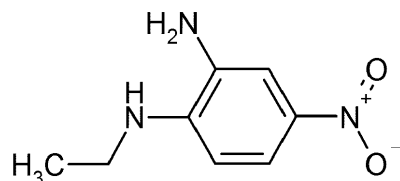
¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) : [p p m] = 1 . 2 3 (t , 3 H) 、 3 . 4 9 - 3 . 5 8 (m , 2 H) 、 7 . 2 3 (d , 1 H) 、 8 . 2 6 (d d , 1 H) 、 8 . 8 1 - 8 . 8 9 (m , 2 H) .

30

【0377】

実施例 4 3 AN¹ - エチル - 4 - ニトロベンゼン - 1 , 2 - ジアミン

【化 7 7】



40

【0378】

最初に、実施例 4 2 A からの N - エチル - 2 , 4 - ジニトロアニリン 1 . 2 0 g (5 . 6 8 m m o l) を、アルゴン下にアセトニトリル 3 m L に入れ、パラジウム (1 0 % 活性炭担持品) 6 4 m g (0 . 0 6 m m o l) およびトリエチルアミン 3 . 4 0 m L (2 4 . 3 8 m m o l) を加えた。反応混合物を冷却して - 1 5 とし、ギ酸 1 . 0 3 m L (2 7 . 4 4 m m o l) のアセトニトリル (3 m L) 中溶液を加えた。反応混合物を 4 0 で 1 時間および 6 0 で 2 時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を室温で珪藻土で濾過し、酢酸エチル / メタノール (1 : 1) で洗浄し、濾液を濃縮した。残留物を水と混合し、沈殿固体を吸引濾過し、水で洗浄し、5 0 で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物 5 4 6 m g (理論量の 4 7 %) を得た。

【0379】

50

LC-MS (方法1) : Rt = 0.79分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 182 (M+H)⁺。

【0380】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.18 - 3.26 (m, 2H)、5.09 - 5.20 (m, 2H)、5.87 (t, 1H)、6.46 (d, 1H)、7.39 (d, 2H)、7.52 (dd, 1H)。

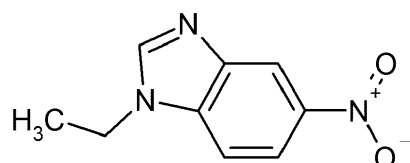
【0381】

実施例44A

1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール

【化78】

10



【0382】

最初に、実施例43AからのN¹-エチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン540mg (2.98mmol)を、(ジエトキシメトキシ)エタン19mLに入れ、次に濃塩酸0.32mL (3.89mmol)を滴下し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に、混合物を減圧下に濃縮し、残留物について、MTBE中で抽出攪拌を行い、濾過し、MTBEで洗浄し、乾燥させた。これによって、標題化合物486mg (理論量の54%)を得た。

20

【0383】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.65分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 192 (M+H)⁺。

【0384】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.46 (t, 3H)、4.42 (q, 2H)、7.97 (d, 1H)、8.26 (d, 1H)、8.60 (d, 1H)、8.83 - 8.90 (m, 1H)。

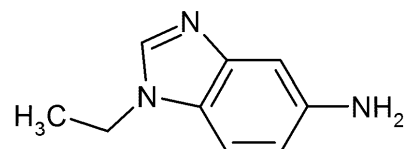
【0385】

30

実施例45A

1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン

【化79】



【0386】

実施例33Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行い、反応は終夜行った。実施例44Aからの1-エチル-5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール485mg (2.53mmol)から出発して、標題化合物417mg (理論量の101%)を得た。

40

【0387】

LC-MS (方法2) : Rt = 0.23分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 162 (M+H)⁺。

【0388】

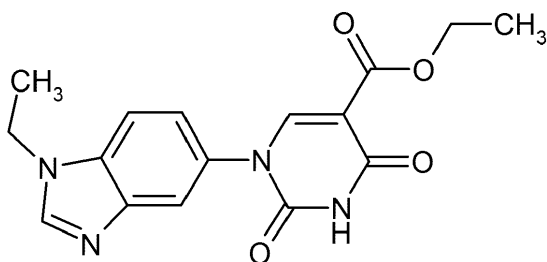
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.47 (t, 3H)、4.36 (q, 2H)、6.85 - 6.96 (m, 2H)、7.64 (d, 1H)、9.16 (s, 1H)。

【0389】

50

実施例 46A

1 - (1 - エチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【化 80】



10

【0390】

最初に、3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 659 mg (2.54 mmol) および実施例 45A からの 1 - エチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - アミン 410 mg (2.54 mmol) を、エタノール 19 mL に入れ、混合物を 2 時間還流撹拌した。その後、室温で、カリウム tert - ブトキシド 285 mg (2.54 mmol) を加え、反応混合物を 3 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、混合物を減圧下に濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノールとともに撹拌し、濾過し、濾液を濃縮した。そうして得られた残留物を MTBE / 酢酸エチル中で撹拌し、固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次に 50 °C で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物 491 mg (理論量の 59%) を得た。

20

【0391】

LC - MS (方法 3) : Rt = 0.60 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 329 (M + H)⁺。

【0392】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.17 - 1.23 (m, 3H)、1.42 (t, 3H)、4.08 - 4.16 (m, 2H)、4.28 - 4.36 (m, 2H)、7.26 (d, 1H)、7.63 - 7.71 (m, 2H)、8.15 (s, 1H)、8.35 (s, 1H)。

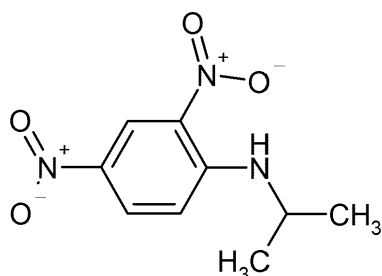
30

【0393】

実施例 47A

N - イソプロピル - 2, 4 - ジニトロアニリン

【化 81】



40

【0394】

最初に、1 - クロロ - 2, 4 - ジニトロベンゼン 1.00 g (4.93 mmol) を、THF 10 mL に入れ、次にイソプロピルアミン 0.84 mL (9.87 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。後処理のため、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と混合し、酢酸エチルで 3 回洗浄し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。これによって、標題化合物 1.13 g (理論量の 99%) を得た。

【0395】

50

LC-MS (方法3) : Rt = 1.30分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 226 (M+H)⁺。

【0396】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.31 (d, 6H)、4.02 - 4.15 (m, 1H)、7.27 (d, 1H)、8.27 (dd, 1H)、8.42 (d, 1H)、8.86 (d, 1H)。

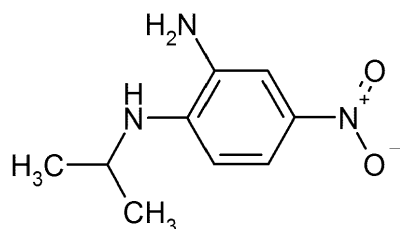
【0397】

実施例48A

N¹-イソプロピル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン

【化82】

10



【0398】

反応時間を7時間とし、実施例43Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例47AからのN-イソプロピル-2,4-ジニトロアニリン1.13g (5.01mmol) から出発して、標題化合物708mg (理論量の72%) を得た。

20

【0399】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.88分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 196 (M+H)⁺。

【0400】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.21 (d, 6H)、3.69 - 3.81 (m, 1H)、5.11 - 5.24 (m, 2H)、5.62 (d, 1H)、6.49 (d, 1H)、7.39 (d, 1H)、7.51 (dd, 1H)。

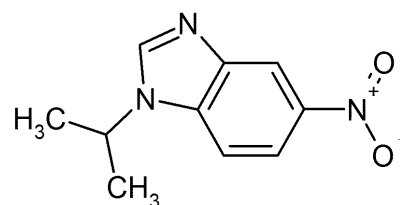
【0401】

実施例49A

1-イソプロピル-5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール

【化83】

30



【0402】

実施例48AからのN¹-イソプロピル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン700mg (3.58mmol) および(ジエトキシメトキシ)エタン23mL (137.49mmol) を用い、実施例39Aと同様にして、標的化合物の製造を行った。後処理のため、混合物を濃縮し、残留物をMTBEとともに攪拌し、濾過し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物760mgを得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

40

【0403】

LC-MS (方法3) : Rt = 0.98分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 206 (M+H)⁺。

【0404】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.58 (d, 6H)

50

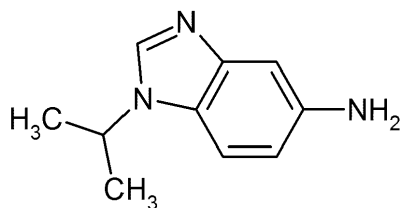
)、4.88 - 4.99 (m、1H)、8.01 (d、1H)、8.24 (dd、1H)、8.60 (d、1H)、8.94 - 9.01 (m、1H)。

【0405】

実施例 50A

1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - アミン

【化84】



10

【0406】

反応時間を16時間とし、実施例33Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例49Aからの1 - イソプロピル - 5 - ニトロ - 1H - ベンズイミダゾール 750 mg (3.65 mmol) から出発して、標的化合物 612 mg (理論量の95%) を得た。

【0407】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.23分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 176 (M+H)⁺。

20

【0408】

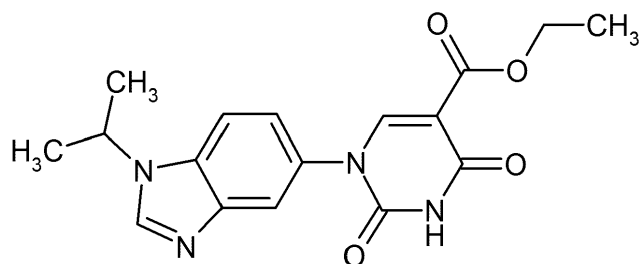
¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 1.56 (d、6H)、3.34 (s、水のシグナルによって隠れている)、4.77 - 4.90 (m、1H)、6.87 - 6.95 (m、2H)、7.67 (d、1H)、9.22 (s、1H)。

【0409】

実施例 51A

1 - (1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化85】



30

【0410】

実施例27Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例50Aからの1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - アミン 612 mg (3.49 mmol) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 905 mg (3.49 mmol) から出発して、標的化合物 684 mg (理論量の57%) を得た。

40

【0411】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.56分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 343 (M+H)⁺。

【0412】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 1.21 (t、3H)、1.56 (d、6H)、4.15 (q、2H)、4.81 (spt、1H)、7.32 (d、1H)、7.71 - 7.79 (m、2H)、8.26 (s、1H)、8.47 (

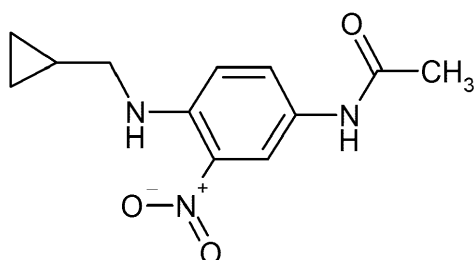
50

s、1H)、11.66 (br. s、1H)。

【0413】

実施例 5 2 A

N - { 4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } アセトアミド
【化 8 6】



10

【0414】

実施例 3 7 A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。N - (4 - フルオロ - 3 - ニトロフェニル) アセトアミド 1 . 0 0 g (5 . 0 4 m m o l) およびシクロプロピルメチルアミン 1 . 0 4 m L (1 0 . 0 9 m m o l) から出発して、標題化合物 1 . 3 4 g を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

【0415】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 1 0 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 2 5 0 (M + H) +。

20

【0416】

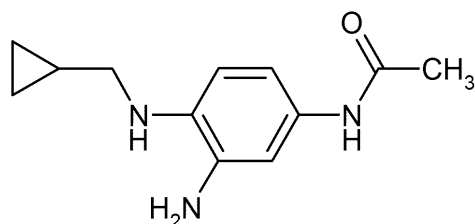
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 0 . 2 7 - 0 . 3 3 (m、2H)、0 . 4 9 - 0 . 5 5 (m、2H)、1 . 1 0 - 1 . 2 2 (m、1H)、2 . 0 2 (s、3H)、3 . 2 1 (t、2H)、7 . 0 7 (d、1H)、7 . 6 5 (dd、1H)、8 . 0 9 (t、1H)、8 . 4 6 (d、1H)、9 . 9 6 (s、1H)。

【0417】

実施例 5 3 A

N - { 3 - アミノ - 4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } アセトアミド
【化 8 7】

30



【0418】

実施例 3 8 A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例 5 2 A から
の N - { 4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] - 3 - ニトロフェニル } アセトアミド
1 . 1 0 g (4 . 4 1 m m o l) から出発して、標題化合物 9 5 2 m g (理論量の 9 8 %)
を得た。

40

【0419】

LC - MS (方法 2) : R t = 0 . 9 2 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 2 2 0 (M + H) +。

【0420】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 0 . 1 7 - 0 . 2 3 (m、2H)、0 . 4 2 - 0 . 5 2 (m、2H)、1 . 0 1 - 1 . 1 3 (m、1H)、1 . 9 3 (s、3H)、2 . 8 3 (t、2H)、4 . 2 2 (t、1H)、4 . 5 0 - 4 . 6 5 (m、2H)、6 . 3 1 (d、1H)、6 . 6 4 (dd、1H)、6 . 8 4 (d、1H)

50

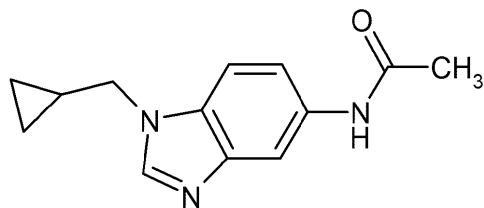
)、9.36 (s, 1H)。

【0421】

実施例 54A

N - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] アセト
アミド

【化88】



10

【0422】

実施例 39A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例 53A から
の N - { 3 - アミノ - 4 - [(シクロプロピルメチル) アミノ] フェニル } アセトアミド
951 mg (4.33 mmol) および (ジエトキシメトキシ) エタン 28 mL (166
.29 mmol) から出発して、標的化合物 929 mg (理論量の 84%) を得た。

【0423】

LC - MS (方法 3) : R t = 0.39 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 230
(M + H)⁺。

20

【0424】

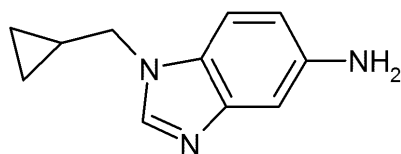
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 0.47 - 0.53
(m, 2H)、0.58 - 0.64 (m, 2H)、1.32 - 1.43 (m, 1H)、2
.10 (s, 3H)、4.25 (d, 2H)、7.55 (dd, 1H)、7.87 (d,
1H)、8.30 (d, 1H)、9.22 (s, 1H)、10.34 (s, 1H)。

【0425】

実施例 55A

1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - アミン

【化89】



30

【0426】

実施例 40A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例 54A から
の N - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] アセト
アミド 828 mg (3.61 mmol) から出発して、標的化合物 482 mg (理論量の
70%) を得た。

【0427】

LC - MS (方法 2) : R t = 0.87 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 188
(M + H)⁺。

40

【0428】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 0.34 - 0.40
(m, 2H)、0.48 - 0.55 (m, 2H)、1.19 - 1.30 (m, 1H)、3
.96 (d, 2H)、4.71 (br. s, 2H)、6.59 (dd, 1H)、6.77
(d, 1H)、7.27 (d, 1H)、7.97 (s, 1H)。

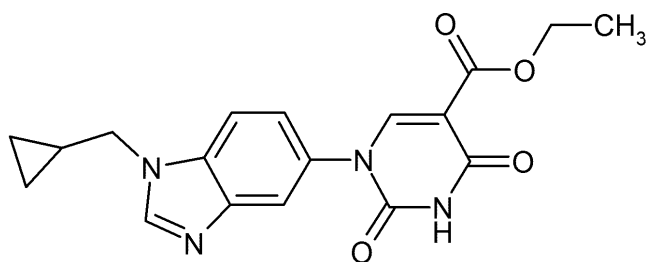
【0429】

実施例 56A

1 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2 ,

50

4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【化 9 0】



10

【0430】

実施例 5 5 A からの 1 - (シクロプロピルメチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - アミン 5 4 7 m g (2 . 9 2 m m o l) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 7 5 7 m g (2 . 9 2 m m o l) を用いて、反応時間を 5 時間とし、実施例 3 1 A と同様にして、標的化合物の製造を行った。後処理のため、反応混合物を濃縮し、残留物について、酢酸エチル / メタノール中で抽出撹拌を行い、固体を吸引濾過し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 1 . 0 2 g (理論量の 9 8 %) を得た。

【0431】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 6 1 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 3 5 5 (M + H) ⁺。

20

【0432】

¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) : [ppm] = 0 . 4 1 - 0 . 4 6 (m , 2 H) , 0 . 5 1 - 0 . 5 8 (m , 2 H) , 1 . 1 8 (t , 3 H) , 1 . 2 5 - 1 . 3 7 (m , 1 H) , 4 . 0 6 (q , 2 H) , 4 . 1 5 (d , 2 H) , 7 . 1 8 (dd , 1 H) , 7 . 5 3 (d , 1 H) , 7 . 6 7 (d , 1 H) , 7 . 9 7 (s , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) 。

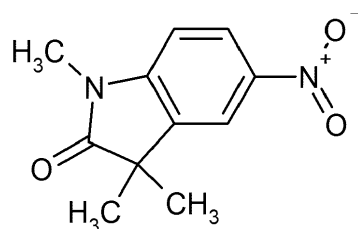
【0433】

実施例 5 7 A

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

30

【化 9 1】



【0434】

最初に、1 , 3 , 3 - トリメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - インドール - 2 - オン [製造については、Journal of Organic Chemistry , 2 0 0 0 , vol 6 5 , 2 4 , p . 8 3 1 7 - 8 3 2 5 を参照] 2 . 4 4 g (1 3 . 9 6 m m o l) を、酢酸 1 2 m L に入れ、次に硝酸 (6 5 %) 0 . 9 6 m L (1 3 . 9 6 m m o l) を室温で滴下し、反応混合物を室温で 2 週間撹拌した。反応混合物を氷水に加え、沈殿固体を吸引濾過し、水で洗浄し、5 0 ° C で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物 2 . 3 2 g (理論量の 7 2 %) を得た。

40

【0435】

LC - MS (方法 5) : R t = 0 . 8 9 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 2 2 1 (M + H) ⁺。

50

【0436】

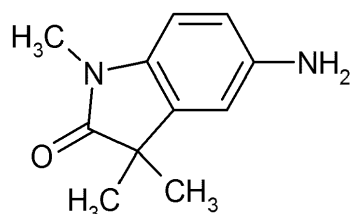
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.35 (s, 6H)、3.22 (s, 3H)、7.25 (d, 1H)、8.26 (dd, 1H)、8.33 (d, 1H)。

【0437】

実施例 58A

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

【化92】



10

【0438】

反応時間を2日間とし、実施例33Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例57Aからの1,3,3-トリメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 2.32 g (10.56 mmol) から出発して、標題化合物 1.95 g (理論量の93%) を得た。

20

【0439】

LC-MS (方法2): Rt = 0.76分; MS (ESI陽イオン): m/z = 191 (M+H)⁺。

【0440】

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

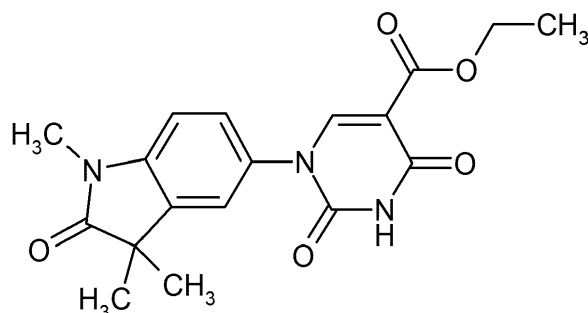
【0441】

実施例 59A

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

30

【化93】



40

【0442】

実施例31Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例58Aからの5-アミノ-1,3,3-トリメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 1.95 g (10.26 mmol) および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチルから出発して、標題化合物 2.84 g (理論量の77%) 2.66 g (10.26 mmol) を得た。

【0443】

50

LC-MS (方法2) : Rt = 1.62分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 358 (M+H)⁺。

【0444】

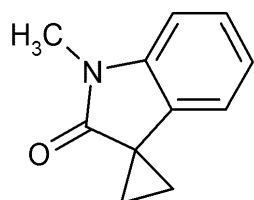
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.29 (s, 6H)、3.17 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.13 (d, 1H)、7.40 (dd, 1H)、7.51 (d, 1H)、8.25 (s, 1H)、11.65 - 11.71 (m, 1H)。

【0445】

実施例60A

1-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-2(1H)-オン 10

【化94】



【0446】

最初に、水素化ナトリウム(鉱油中60%品)5.43g(135.89mmol)を、DMF40mLに入れ、次に、0で、1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン5.00g(33.97mmol)のDMF(40mL)中溶液を滴下し、反応混合物を室温で30分間撹拌した。次に、ジプロモエタン8.81mL(101.91mmol)を滴下し、混合物を室温で1時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、酢酸エチルで3回洗浄し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。これによって、標題化合物3.78g(理論量の64%)を得た。

20

【0447】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.76分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 174 (M+H)⁺。

【0448】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.48 - 1.53 (m, 2H)、1.57 - 1.61 (m, 2H)、3.21 (s, 3H)、6.97 - 7.03 (m, 2H)、7.06 (d, 1H)、7.23 - 7.28 (m, 1H)。

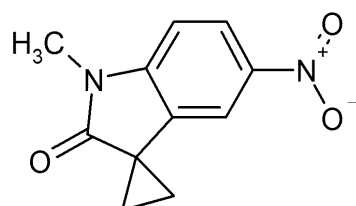
30

【0449】

実施例61A

1-メチル-5-ニトロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-2(1H)-オン

【化95】



40

【0450】

最初に、実施例60Aからの1-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-2(1H)-オン3.77g(21.79mmol)を、氷酢酸40mLに入れ、次に濃硝酸0.90mL(21.79mmol)を滴下し、混合物を室温で2時間撹拌した。その後、追加の濃硝酸0.45mL(10.89mmol)を滴下し、混合物を室温でさらに1.5時間撹拌した。後処理のため、混合物を氷水に加え、沈殿固体を吸

50

引濾過し、水で洗浄し、30℃で減圧下に乾燥したこれによって、標題化合物4.01g (理論量の84%)を得た。

【0451】

GC-MS (方法6) : Rt = 7.21分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 219 (M+H)⁺。

【0452】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 1.54 - 1.72 (m、2H)、1.80 - 1.99 (m、2H)、3.3 (s、部分的に水のシグナルによって隠れている)、7.17 - 7.38 (m、1H)、7.91 - 8.09 (m、1H)、8.14 - 8.31 (m、1H)。

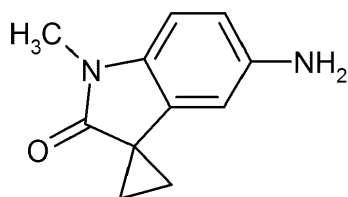
10

【0453】

実施例62A

5-アミノ-1-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-2(1H)-オン

【化96】



20

【0454】

最初に、実施例61Aからの1-メチル-5-ニトロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-2(1H)-オン1.00g (4.58mmol)を、酢酸エチル11mLに入れ、塩化スズ(II)・2水和物4.13g (18.33mmol)を加え、混合物を2.5時間加熱還流した。冷却して室温とした反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1N塩酸で2回抽出した。1N水酸化ナトリウム溶液で水相をpH10とし、ジクロロメタンで4回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。これによって、標題化合物375mg (理論量の42%)を得た。

30

【0455】

LC-MS (方法2) : Rt = 0.73分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 189 (M+H)⁺。

【0456】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 1.38 - 1.46 (m、4H)、3.11 (s、3H)、4.65 - 4.76 (m、2H)、6.24 (d、1H)、6.46 (dd、1H)、6.73 (d、1H)。

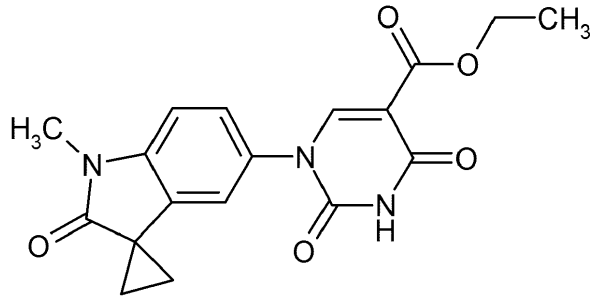
【0457】

実施例63A

1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

40

【化97】



【0458】

10

3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル510 mg (1.97 mmol) および実施例62Aからの5-アミノ-1-メチルスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-2(1H)-オン370 mg (1.97 mmol)を、エタノール10 mL中で45分間加熱還流した。その後、室温で、カリウムtert-ブトキシド221 mg (1.97 mmol)を加え、混合物を室温で1.5時間攪拌し、1時間還流させた。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1N塩酸で酸性とした。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、次に30°Cで真空乾燥した。これによって、標題化合物557 mg (理論量の78%)を得た。

【0459】

20

LC-MS (方法1): $R_t = 0.69$ 分; MS (ESI陽イオン): $m/z = 356$ (M+H)⁺。

【0460】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.54 - 1.59 (m, 2H)、1.62 - 1.68 (m, 2H)、3.25 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.15 - 7.20 (m, 2H)、7.35 - 7.41 (m, 1H)、8.25 (s, 1H)、11.68 (s, 1H)。

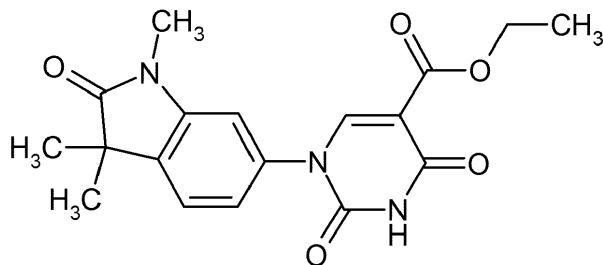
【0461】

実施例64A

30

2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化98】



40

【0462】

最初に、3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル388 mg (1.49 mmol) および6-アミノ-1,3,3-トリメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン[製造については、Journal of Medicinal Chemistry, 1989, Vol. 32, (7), 1481-1491を参照]285 mg (1.49 mmol)を、エタノール10 mLに入れ、混合物を2時間加熱還流した。その後、室温で、カリウムtert-ブトキシド167 mg (1.49 mmol)を加え、混合物を室温で1時間、還流下に15分間攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物について

50

、MTBE / 酢酸エチル中で抽出撈拌を行い、濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次に50で減圧下に乾燥した。濾液中で沈殿した固体を吸引濾過し、真空乾燥した。これによって、標題化合物を合計388mg (理論量の68%) 得た。

【0463】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.75分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 358 (M+H)⁺。

【0464】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.30 (s, 6H)、3.14 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.16 (d, 1H)、7.23 (s, 1H)、7.48 (d, 1H)、8.30 (s, 1H)、11.73 (s, 3H)。

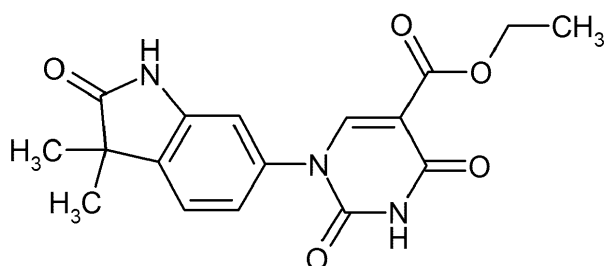
10

【0465】

実施例65A

1-(3,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化99】



20

【0466】

最初に、3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル570mg (2.20mmol) および6-アミノ-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン [製造については、US2006/258689、35頁を参照] 388mg (2.20mmol) を、エタノール14mLに入れ、2時間加熱還流した。次に、室温で、カリウムtert-ブトキシド247mg (2.20mmol) を加え、混合物を室温で1時間、60で1時間撈拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1N塩酸で酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物について、MTBE / 酢酸エチル中で抽出撈拌を行い、形成された固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次に50で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物630mg (理論量の79%) を得た。

30

【0467】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.65分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 344 (M+H)⁺。

【0468】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.28 (s, 6H)、4.16 (q, 2H)、6.96-7.01 (m, 1H)、7.04-7.09 (m, 1H)、7.42 (d, 1H)、8.27 (s, 1H)、10.58 (s, 1H)、11.65 (s, 1H)。

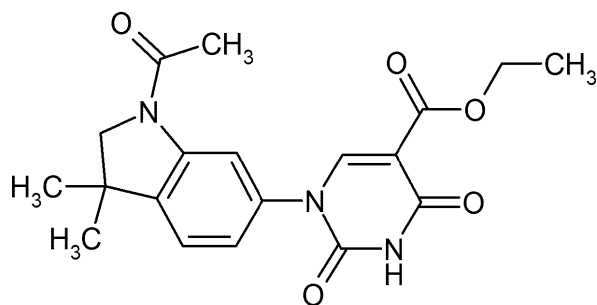
40

【0469】

実施例66A

1-(1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化100】



【0470】

10

実施例31Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。1-(6-アミノ-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)エタノン[W O 2006/12374A1、2006に記載の合成]0.81g(3.96mmol)および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル1.06g(3.96mmol)から出発して、標題化合物626mg(理論量の40%)を得た。

【0471】

LC-MS(方法1): Rt = 0.84分; MS(ESI陽イオン): m/z = 372 (M+H)⁺。

【0472】

20

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t、3H)、1.34(s、6H)、2.18(s、3H)、3.93(s、2H)、4.16(q、2H)、7.13(dd、1H)、7.38(d、1H)、8.05(d、1H)、8.23(s、1H)、11.64(br.s、1H)。

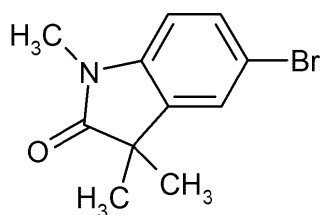
【0473】

実施例67A

5-プロモ-1,3,3-トリメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化101】

30



【0474】

アルゴン下に、水素化ナトリウム(鉱油中60%品)2.64g(66mmol)をTHF25mLに懸濁させ、冷却して0とした。5-プロモ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン4.00g(18.86mmol)のDMF(25mL)中溶液を滴下し、混合物を0で30分間攪拌した。次に、ヨウ化メチル4.11mL(66mmol)をそれにゆっくり滴下し、次に反応混合物を昇温させて室温とし、攪拌をこの温度で終夜続けた。後処理のため、混合物を、1M塩酸200mL上に注ぎ、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を水、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をアセトニトリル200mLに溶かし、鉱油をn-ペンタンで抽出した。除去したアセトニトリル相をロータリーエバポレータで濃縮し、残った褐色様固体をHV下に乾燥させた。これによって、標題化合物4.45g(理論量の84%)を純度91%で得た。

40

【0475】

LC-MS(方法3): Rt = 1.18分; m/z = 254、256 (M+H)⁺。

50

【0476】

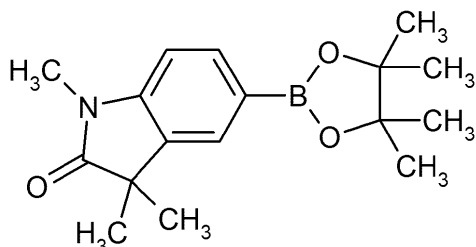
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.27 (s, 6H)、3.12 (s, 3H)、6.99 (d, 1H)、7.45 (dd, 1H)、7.60 (d, 1H)。

【0477】

実施例68A

1,3,3-トリメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

【化102】



10

【0478】

実施例67Aからの化合物3.45g(約12.35mmol)、4,4,4,4,5,5,5-オクタメチル-2,2-ビ-1,3,2-ジオキサボロラン(ビスピナコラトジボロン)4.71g(18.5mmol)および酢酸カリウム2.18g(22.2mmol)のジオキサン(60mL)中溶液を脱気し、アルゴン雰囲気下に置いた。1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II)ジクロライド・ジクロロメタン錯体1.0g(1.23mmol)を加え、混合物を終夜加熱還流した。冷却して室温とした後、反応混合物をセライトで濾過し、セライトを酢酸エチルで洗浄し、全体の濾液をロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をジクロロメタン中で珪藻土上に吸着させ、Biotageシリカゲルカートリッジに仕込んだ。カートリッジをシクロヘキサン/酢酸エチルで溶離した。生成物を含む分画をロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をジエチルエーテル20mLとともに撹拌した。固体を濾過し、少量のジエチルエーテルで洗浄し、HV下に乾燥させた。これによって、標題化合物1.82gを得た。母液を濃縮し、残留物をペンタン中で撹拌し、固体を濾過することで、追加の生成物1.13gを得ることができた。全体収率：理論量の79%。

20

30

【0479】

LC-MS(方法1): Rt = 1.09分; m/z = 302 (M+H)⁺。

【0480】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.27 (s, 6H)、1.29 (s, 12H)、3.14 (s, 3H)、7.03 (d, 1H)、7.58 (br. s, 1H)、7.62 (br d, 1H)。

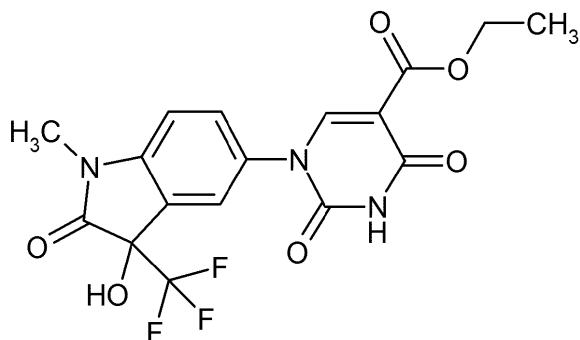
【0481】

実施例69A

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

40

【化103】



10

【0482】

実施例20Aからの5-アミノ-3-ヒドロキシ-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン1.00g(4.06mmol)および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル1.05g(4.06mmol)をエタノール100mL中で1時間加熱還流した。冷却して室温とした後、カリウムtert-ブトキシド0.46mg(4.06mmol)を加え、反応混合物をさらに室温で終夜、そして還流下に1時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を1M塩酸で酸性とし、水で希釈し、部分濃縮した。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、40℃で終夜真空乾燥した。これによって、標的化合物1.47g(理論量の88%)を得た。

20

【0483】

LC-MS(方法1): Rt = 0.72分; MS(ESI陽イオン): m/z = 414 (M+H)⁺。

【0484】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.24(t, 3H), 3.21(s, 3H), 4.18(q, 2H), 7.27(d, 1H), 7.60-7.68(m, 2H), 7.90(s, 1H), 8.23(s, 1H), 11.68(s, 1H)。

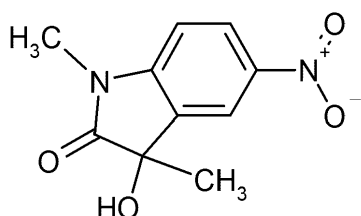
30

【0485】

実施例70A

3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン(ラセミ体)

【化104】



40

【0486】

最初に、アルゴン下に、1-メチル-5-ニトロ-1H-インドール-2,3-ジオン[製造については、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2006, 14(18), p.6434-6443を参照]8.70g(42.20mmol)を、200mLに入れ、次に0℃で、1.4M臭化マグネシウムのトルエン/THF中溶液33mL(46.42mmol)を10分以内に滴下し、反応混合物を室温で16時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を冷水と混合し、ジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、分取HPLC(方法7)によって分離した。これによって、標題化合物1.41g

50

(理論量の12%)を得た。

【0487】

LC-MS (方法5) : $R_t = 0.63$ 分 ; MS (ESI陽イオン) : $m/z = 223$ (M+H)⁺。

【0488】

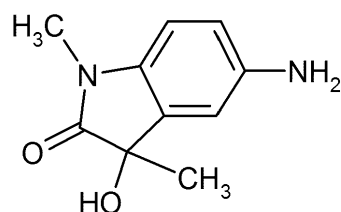
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.46 (s, 3H)、3.19 (s, 3H)、3.22 (s, 1H)、7.24 (d, 1H)、8.19 (d, 1H)、8.30 (dd, 1H)。

【0489】

実施例71A

5-アミノ-3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (ラセミ体)

【化105】



【0490】

反応時間を4時間とし、実施例33Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例70Aからの3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン1.40g (6.30 mmol) から出発して、分取HPLC (方法24) による追加精製後に、標的化合物1.15g (理論量の95%) を得た。

【0491】

LC-MS (方法2) : $R_t = 0.48$ 分 ; MS (ESI陽イオン) : $m/z = 193$ (M+H)⁺。

【0492】

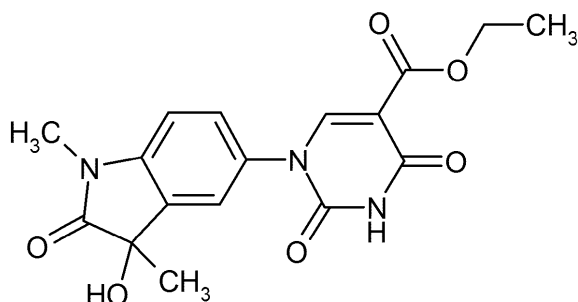
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.39 (s, 3H)、3.11 (s, 3H)、7.08 (d, 1H)、7.25-7.32 (m, 2H)。

【0493】

実施例72A

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

【化106】



【0494】

最初に、3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル674mg (2.60 mmol) および実施例71Aからの5-アミノ-3-ヒドロキシ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン500mg (2.60 mmol) を、エタノール15mLに入れ、混合物を1.5時間加熱還流した。そ

10

20

30

40

50

の後、室温で、カリウム *tert*-ブトキシド 292 mg (2.60 mmol) を加え、反応混合物を 10 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を室温で 1 N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を MTBE / 酢酸エチル中で攪拌し、形成された固体を濾過し、次に 30 で減圧下に乾燥した。濾液中で沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、真空乾燥した。これによって、標題化合物を合計 218 mg (理論量の 22%) 得た。

【0495】

LC-MS (方法 5) : Rt = 0.53 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 360 (M+H)⁺。

10

【0496】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.41 (s, 3H)、3.14 (s, 3H)、4.18 (q, 2H)、6.10 (s, 1H)、7.11 (d, 1H)、7.43 (d, 1H)、7.52 (s, 1H)、8.20 (s, 1H)、11.67 (s, 1H)。

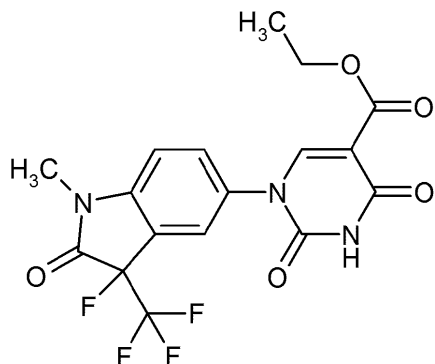
【0497】

実施例 73A

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

20

【化 107】



30

【0498】

最初に、アルゴン下に、実施例 69A からの 1 - [3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル] - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.48 mmol) を、-78 でジクロロメタン 4.74 mL に入れた。次に、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 128 μL (0.97 mmol) を滴下し、混合物を室温とし、さらに終夜攪拌した。その後、ジエチルアミノ硫黄三フッ化物 (0.5 eq.) を -78 で再度加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。後処理のため、混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で各 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。これによって、標題化合物 191 mg (理論量の 91%) を得た。

40

【0499】

LC-MS (方法 5) : Rt = 0.83 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 416 (M+H)⁺。

【0500】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.26 (s, 3H)、4.18 (q, 2H)、7.40 (d, 1H)、7.77 - 7.83 (m, 1H)、7.91 (s, 1H)、8.34 (s, 1H)、11.72 (s, 1H)。

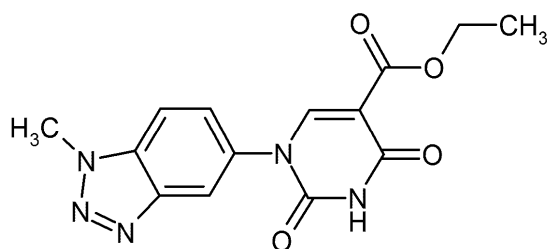
50

【0501】

実施例74A

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

【化108】



10

【0502】

3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 717 mg (2.77 mmol) および 1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - アミン 410 mg (2.77 mmol) [製造については、WO2005/092899、実施例142；製造265を参照] を、エタノール 21 mL 中で 2 時間加熱還流した。その後、室温で、カリウム tert - ブトキシド 311 mg (2.77 mmol) を加え、反応混合物をさらに 3 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1 N 塩酸で酸性とした。形成された固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、50 で真空乾燥した。これによって、標題化合物 659 mg (理論量の 76%) を得た。

20

【0503】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.59 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 316 (M + H)⁺。

【0504】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.22 (t、3 H)、4.18 (q、2 H)、4.36 (s、3 H)、7.68 (dd、1 H)、7.97 (d、1 H)、8.25 - 8.29 (m、1 H)、8.40 (s、1 H)、11.75 (s、1 H)。

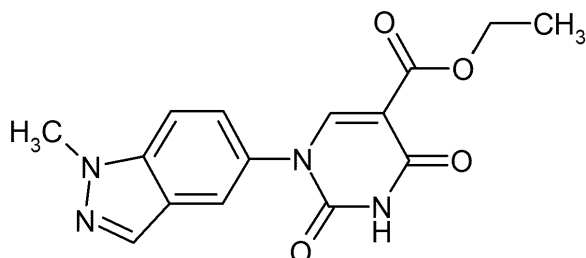
30

【0505】

実施例75A

1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化109】



40

【0506】

エタノール 51 mL 中の 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 1.76 g (6.79 mmol) および 1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - アミン 1.00 g (6.79 mmol) を 2 時間加熱還流した。その後、室温で、カリウム tert - ブトキシド 762 mg (6.79 mmol) を加え、反応混合物をさらに 3 時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1 N 塩酸で酸性とした。形成された固体を濾過し、酢酸エチル / MTBE (1 : 1) で洗浄し、50 で真空乾燥した。これによって、標題化合物 1.97 g (理論量の 92%) を得た。

50

【0507】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.62分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 315 (M+H)⁺。

【0508】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、4.09 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.45 - 7.52 (m, 1H)、7.75 (d, 1H)、7.91 (s, 1H)、8.15 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、11.68 (s, 1H)。

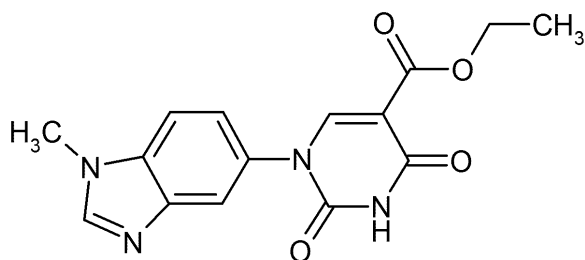
【0509】

実施例76A

10

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

【化110】



20

【0510】

エタノール51mL中の3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル1.76g(6.79mmol)および1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン[製造については、US2008/0090856、実施例B23を参照]1.00g(6.79mmol)を2時間加熱還流した。その後、室温で、カリウムtert-ブトキシド0.76g(6.79mmol)を加え、反応混合物をさらに3時間加熱還流した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1N塩酸で酸性とした。水相を濃縮し、ジクロロメタン/メタノール(1:1)を加え、形成された固体を濾過した。濾液を濃縮し、MTBE/酢酸エチル(1:1)を加え、形成された固体を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、次に50で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物1.55g(理論量の73%)を得た。

30

【0511】

LC-MS (方法2) : Rt = 1.00分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 315 (M+H)⁺。

【0512】

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

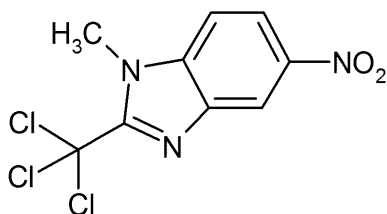
40

【0513】

実施例77A

1-メチル-5-ニトロ-2-(トリクロロメチル)-1H-ベンズイミダゾール

【化111】



50

【0514】

N¹-メチル-4-ニトロベンゼン-1,2-ジアミン 1.50 g (8.97 mmol) の氷酢酸 (40.0 mL) 中懸濁液を 0 に冷却し、それに 2,2,2-トリクロロアセトイミド酸メチル 1.22 mL (9.87 mmol) を滴下し、混合物を室温で 3 時間 10 攪拌した。後処理のため、混合物を水に加え、固体を濾過し、水で洗浄した。固体を 50 で高真空下に乾燥した。これによって、標題化合物 2.50 g (理論量の 93%) を得た。

【0515】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.06 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 296 (M+H)⁺。

【0516】

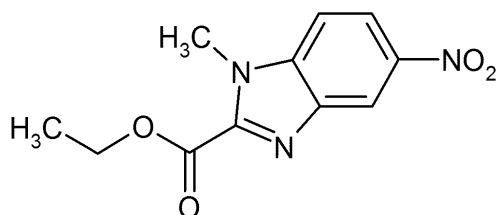
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 4.20 (s, 3H)、8.00 (d, 1H)、8.35 (dd, 1H)、8.75 (d, 1H)。

【0517】

実施例 78A

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボン酸エチル

【化112】



【0518】

最初に、実施例 77A から 1-メチル-5-ニトロ-2-(トリクロロメチル)-1H-ベンズイミダゾール 2.50 g (8.48 mmol) を、エタノール 24.0 mL に入れ、次に硝酸銀 (I) 4.75 g (27.98 mmol) を加え、混合物を終夜加熱還流した。後処理のため、混合物を濃縮し、残留物を 1M 塩酸および酢酸エチルと混合した。その後、混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物を MTBE とともに攪拌し、形成された 30 固体を濾過し、MTBE で洗浄した。固体を高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 0.32 g (理論量の 15%) を得た。

【0519】

LC-MS (方法 5) : Rt = 0.86 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 250 (M+H)⁺。

【0520】

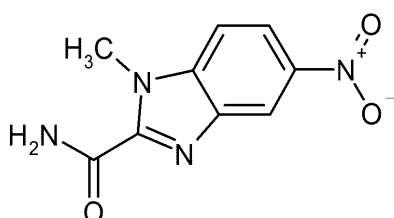
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.39 (t, 3H)、4.15 (s, 3H)、4.44 (q, 2H)、7.99 (d, 1H)、8.28 - 8.35 (m, 1H)、8.69 - 8.74 (m, 1H)。

【0521】

実施例 79A

1-メチル-5-ニトロ-1H-ベンズイミダゾール-2-カルボキサミド

【化113】



【0522】

10

20

30

40

50

最初に、実施例 78A からの 1 - メチル - 5 - ニトロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - カルボン酸エチル 745 mg (2 . 99 mmol) を、THF 10 . 0 mL に入れ、次に 25 % アンモニア水溶液 27 . 4 mL (54 . 90 mmol) を加え、混合物を室温で 2 . 5 時間攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、形成された固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下に 50 で乾燥させた。これによって、標題化合物 512 mg (純度 88 %、理論量の 68 %) を得た。

【 0523 】

LC - MS (方法 5) : R t = 0 . 64 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 221 (M + H) ⁺。

【 0524 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 4 . 18 (s、3 H)、7 . 94 (d、1 H)、8 . 04 (br . s、1 H)、8 . 28 (dd、1 H)、8 . 46 (br . s、1 H)、8 . 60 (d、1 H)。

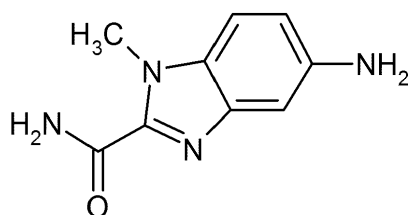
10

【 0525 】

実施例 80A

5 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド

【 化 114 】



20

【 0526 】

最初に、実施例 79A からのニトロ化合物 512 mg (2 . 33 mmol) を、エタノール 16 mL に入れ、次にパラジウム (10 % 活性炭担持品) 74 mg (0 . 07 mmol) を加え、混合物を標準水素圧で終夜水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をエタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。これによって、標的化合物 440 mg (純度 90 %、理論量の 90 %) を得た。

【 0527 】

LC - MS (方法 5) : R t = 0 . 19 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 191 (M + H) ⁺。

30

【 0528 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 4 . 02 (s、3 H)、4 . 88 - 4 . 96 (m、2 H)、6 . 73 - 6 . 77 (m、1 H)、6 . 77 - 6 . 81 (m、1 H)、7 . 31 (d、1 H)、7 . 64 (br . s、1 H)、8 . 06 (br . s、1 H)。

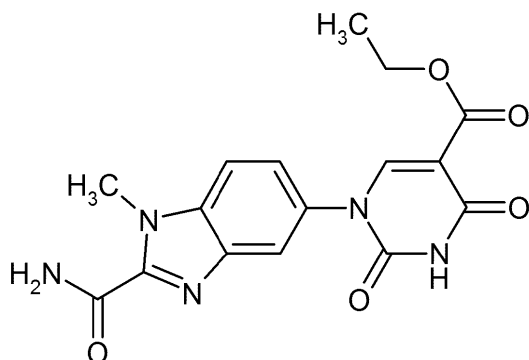
【 0529 】

実施例 81A

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

40

【化 1 1 5】



10

【0530】

実施例 3 1 A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例 8 0 A から 5 - アミノ - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - カルボキサミド 4 4 0 m g (2 . 3 1 m m o l) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 6 0 0 m g (2 . 3 1 m m o l) から出発して、標題化合物 1 5 8 m g (純度 8 7 % 、 理論量の 1 7 %) を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

【0531】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 5 5 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 3 5 8 (M + H) ⁺。

20

【0532】

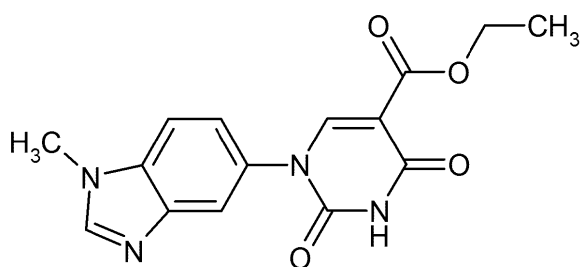
¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) : [ppm] = 1 . 2 2 (t , 3 H) 、 4 . 1 3 - 4 . 2 1 (m , 5 H) 、 7 . 4 6 - 7 . 5 3 (m , 1 H) 、 7 . 8 0 (d , 1 H) 、 7 . 8 9 - 7 . 9 3 (m , 2 H) 、 8 . 3 1 - 8 . 3 7 (m , 2 H) 、 1 1 . 6 9 (s , 1 H) 。

【0533】

実施例 8 2 A

1 - (1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 1 1 6】



30

【0534】

実施例 3 1 A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - アミン 1 . 0 0 g (6 . 7 9 m m o l) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 1 . 7 6 g (6 . 7 9 m m o l) から出発して、標題化合物 1 . 0 3 g (理論量の 4 8 %) を得た。

40

【0535】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 3 6 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 3 1 5 (M + H) ⁺。

【0536】

¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) : [ppm] = 1 . 2 3 (t , 3 H) 、 4 . 0 1 (s , 3 H) 、 4 . 1 9 (q , 2 H) 、 7 . 6 1 - 7 . 6 7 (m , 1 H) 、 7 . 9 0 - 7 . 9 6 (m , 1 H) 、 8 . 1 5 (s , 1 H) 、 8 . 3 7 (s , 1 H) 、 9 .

50

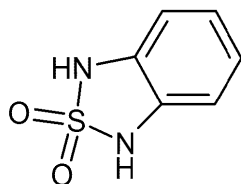
29.37 (m, 1H)、11.80 (s, 1H)。

【0537】

実施例 83A

1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2,2-ジオキサイド

【化117】



10

【0538】

最初に、1,2-フェニレンジアミン 1.00 g (9.25 mmol) およびスルファミド 2.67 g (27.74 mmol) を、ピリジン 14 mL に入れ、混合物を 130 で終夜撹拌した。後処理のため、反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（シクロヘキサン/酢酸エチル 勾配 7:1、5:1）によって分離した。これによって、標題化合物 659 mg（理論量の 42%）を得た。

【0539】

LC-MS（方法 5）：Rt = 0.51 分；MS（ESI 陽イオン）：m/z = 171 (M+H)⁺。

20

【0540】

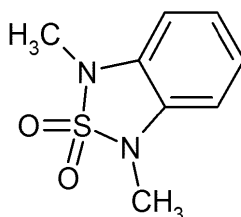
¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：[ppm] = 6.76 - 6.83 (m, 2H)、6.85 - 6.91 (m, 2H)、10.95 (br. s, 2H)。

【0541】

実施例 84A

1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2,2-ジオキサイド

【化118】



30

【0542】

最初に、アルゴン下に、DMF 41 mL 中の水素化ナトリウム（鉱油中 60% 品）1.54 g (38.45 mmol) を入れ、次に、0 で、実施例 83A からの 1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2,2-ジオキサイド 2.62 g (15.38 mmol) の DMF (5 mL) 中溶液を滴下し、反応混合物を 0 で 30 分間撹拌した。その後、ヨードメタン 2.39 mL (38.45 mmol) を滴下し、反応混合物を室温とし、1 時間撹拌した。後処理のため、水 (200 mL) を 0 で加え、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物について、MTBE 中で抽出撹拌を行い、固体を濾過し、MTBE で洗浄し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 1.89 g（理論量の 62%）を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

40

【0543】

LC-MS（方法 1）：Rt = 0.78 分；MS（ESI 陽イオン）：m/z = 199 (M+H)⁺。

【0544】

¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）：[ppm] = 3.23 (s, 6H)

50

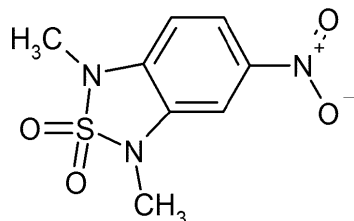
)、6.98 - 7.05 (m、4H)。

【0545】

実施例 85A

1,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2,2-ジオキサイド

【化119】



10

【0546】

最初に、実施例 84A からの 1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2,2-ジオキサイド 1.88 g (9.52 mmol) を、酢酸 8 mL に入れ、次に濃硝酸 0.60 mL (9.52 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。後処理のため、反応混合物を氷水に加え、沈殿固体を吸引濾過し、水で洗浄し、50 で真空乾燥した。これによって、標題化合物 2.17 g (理論量の 93%) を得た。

20

【0547】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.81 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 244 (M+H)⁺。

【0548】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 3.37 - 3.42 (m、6H)、7.23 (d、1H)、7.92 (d、1H)、8.03 (dd、1H)。

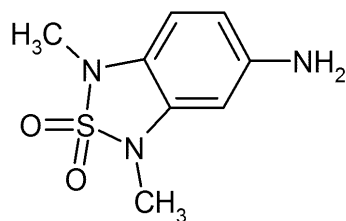
【0549】

実施例 86A

1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-アミン2,2-ジオキサイド

30

【化120】



【0550】

実施例 33A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。反応時間を 16 時間とした。実施例 85A からの 1,3-ジメチル-5-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアジアゾール2,2-ジオキサイド 2.17 g (8.92 mmol) から出発して、標題化合物 851 mg (理論量の 44%) を得た。

40

【0551】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.31 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 214 (M+H)⁺。

【0552】

¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 3.07 (s、3H)、3.10 (s、3H)、4.89 - 4.99 (m、2H)、6.18 - 6.24 (m、2H)、6.70 (d、1H)。

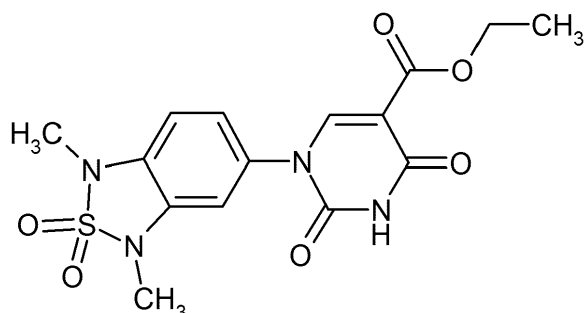
50

【0553】

実施例 87A

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

【化121】



10

【0554】

最初に、3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 1.03 g (3.99 mmol) および実施例 86A からの 1, 3 - ジメチル - 1, 3 - ジヒドロ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - アミン 2, 2 - ジオキサイド 851 mg (3.99 mmol) を、エタノール 30 mL に入れ、2 時間加熱還流した。次に、室温で、カリウム tert - ブトキシド 448 mg (3.99 mmol) を加え、混合物を室温で 16 時間および還流下に 5 時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を 1 N 塩酸で酸性とし、形成された固体を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄し、次に 50 で真空乾燥した。これによって、標題化合物 1.36 g (純度 84%、理論量の 75%) を得た。

20

【0555】

LC - MS (方法 1) : $R_t = 0.74$ 分 ; MS (ESI 陽イオン) : $m/z = 381$ ($M+H$)⁺。

【0556】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.20 - 1.24 (m, 3H)、3.25 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.12 - 7.19 (m, 2H)、7.24 - 7.28 (m, 1H)、8.29 (s, 1H)、11.71 (br. s, 1H)。

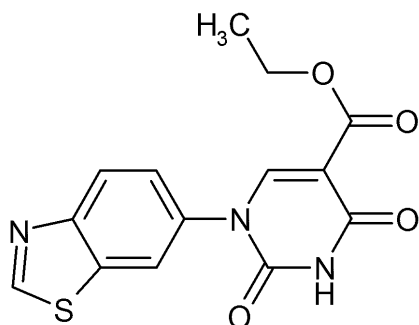
30

【0557】

実施例 88A

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

【化122】



40

【0558】

実施例 76A と同様にして、1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 6 - アミン 1.00 g (6.65 mmol) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アク

50

リル酸エチル 1.72 g (6.65 mmol) を用い、標的化合物の製造を行った。後処理のため、反応混合物を水および 1 N 塩酸と混合し、沈殿固体を吸引濾過し、酢酸エチルで洗浄し、50 で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物 1.85 g (理論量の 87%) を得た。

【0559】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.61 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 318 (M+H)⁺。

【0560】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、4.18 (q, 2H)、7.67 (dd, 1H)、8.20 (d, 1H)、8.36 (d, 1H)、8.42 (s, 1H)、9.53 (s, 1H)、11.76 (s, 1H)。

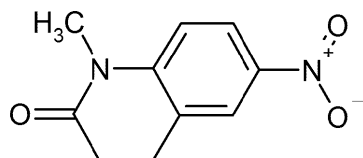
10

【0561】

実施例 89A

1-メチル-6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化123】



20

【0562】

最初に、アルゴン下に、6-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン [製造については、WO2006/71940、416を参照] 1.00 g (5.20 mmol) を、THF 148 mL に入れ、次に水素化ナトリウム (鉱油中 60% 品) 2.29 g (5.72 mmol) を 0 で加え、混合物を 30 分間攪拌した。その後、ヨードメタン 0.36 mL (5.72 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で終夜攪拌した。後処理のため、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をエタノールとともに攪拌し、固体を濾過し、エタノールで洗浄し、終夜高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 535 mg (理論量の 50%) を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

30

【0563】

LC-MS (方法 3) : Rt = 0.88 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 207 (M+H)⁺。

【0564】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.60 - 2.66 (m, 2H)、3.02 (t, 2H)、3.31 (s, 3H)、7.26 - 7.32 (m, 1H)、8.12 - 8.20 (m, 2H)。

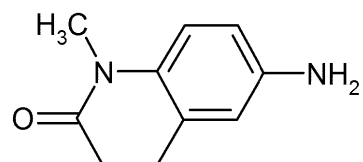
40

【0565】

実施例 90A

6-アミノ-1-メチル-3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オン

【化124】



【0566】

最初に、実施例 89A からのニトロ化合物 1.10 g (5.33 mmol) を、エタノ

50

ール 36 mL に入れ、次にパラジウム (10% 活性炭担持品) 170 mg (0.16 mmol) を加え、混合物を標準水素圧で終夜水素化した。次に、反応混合物を珪藻土で濾過し、残留物をエタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。これによって、標的化合物 936 mg (理論量の 99%) を得た。粗生成物を、それ以上精製せずに変換した。

【0567】

LC-MS (方法 2) : Rt = 0.73 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 177 (M+H)⁺。

【0568】

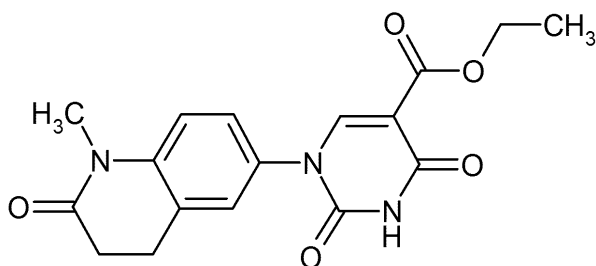
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.43 (t, 2H)、2.69 (t, 2H)、3.16 (s, 3H)、4.79 - 4.90 (m, 2H)、6.41 - 6.47 (m, 2H)、6.77 (d, 1H)。

10

【0569】

実施例 91A

1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【化 125】



20

【0570】

実施例 31A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。実施例 90A から 6 - アミノ - 1 - メチル - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン [WO 2003/72553、150 - 151 頁に記載の合成] 935 mg (5.30 mmol) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 1.37 g (5.30 mmol) から出発して、標題化合物 1.33 g (理論量の 73%) を得た。

30

【0571】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.65 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 344 (M+H)⁺。

【0572】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.56 - 2.61 (m、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、2.87 - 2.94 (m, 2H)、3.28 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、7.20 (d, 1H)、7.35 - 7.41 (m, 2H)、8.25 (s, 1H)、11.68 (s, 1H)。

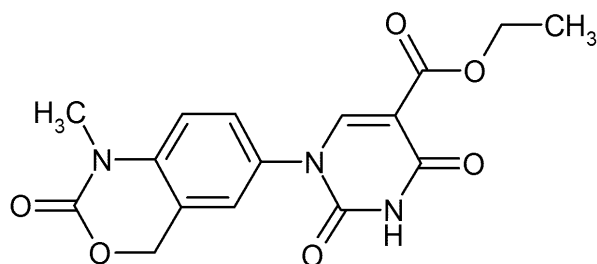
40

【0573】

実施例 92A

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

【化 1 2 6】



【0 5 7 4】

10

最初に、3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 9 1 6 m g (3 . 5 3 m m o l) および 6 - アミノ - 1 - メチル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 2 - オン [製造については、WO 2 0 0 7 / 9 3 9 0 4 ; p . 2 2、段階 3 を参照] 6 3 0 m g (3 . 5 3 m m o l) を、エタノール 2 0 m L に入れ、1 時間加熱還流した。その後、室温で、カリウム tert - ブトキシド 3 9 7 m g (3 . 5 3 m m o l) を加え、反応混合物を室温で 1 6 時間および還流下に 3 時間撹拌した。後処理のため、混合物を室温で 1 N 塩酸で酸性とし、形成された固体を濾過し、M T B E で洗浄し、次に 5 0 で真空乾燥した。これによって、標題化合物 1 . 1 1 g (理論量の 9 0 %) を得た。

【0 5 7 5】

20

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 5 8 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 3 4 6 (M + H) ⁺。

【0 5 7 6】

¹H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d₆) : [p p m] = 1 . 2 2 (t、3 H)、3 . 3 (s、部分的に水のシグナルによって隠れている)、4 . 1 7 (q、2 H)、5 . 2 9 (s、2 H)、7 . 2 1 (d、1 H)、7 . 4 0 - 7 . 4 4 (m、1 H)、7 . 4 8 - 7 . 5 4 (m、1 H)、8 . 2 7 (s、1 H)、1 1 . 7 0 (s、1 H)。

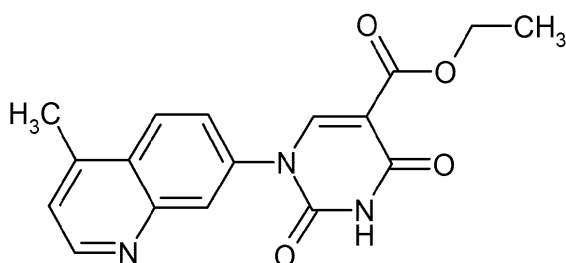
【0 5 7 7】

実施例 9 3 A

30

1 - (4 - メチルキノリン - 7 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 1 2 7】



40

【0 5 7 8】

実施例 3 1 A と同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。4 - メチルキノリン - 7 - アミン [製造については、Nasr, M. et al., J. Med. Chem. 1 9 8 8, vol. 3 1 (7), p. 1 3 4 7 - 1 3 5 1 を参照] 9 8 7 m g (5 . 3 1 m m o l) および 3 - エトキシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 1 . 3 7 g (5 . 3 1 m m o l) から出発して、標題化合物 7 4 5 m g (理論量の 4 3 %) を得た。

【0 5 7 9】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 6 3 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 3 2 6 (M + H) ⁺。

50

【0580】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.24 (t, 3H), 2.88 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 11.82 (s, 1H)。

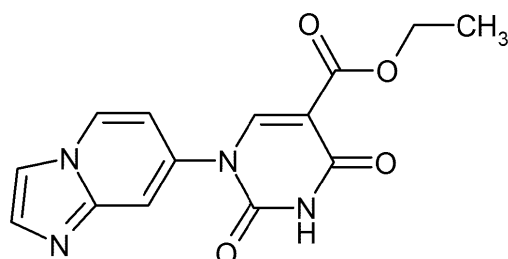
【0581】

実施例94A

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化128】

10



【0582】

実施例31Aと同様にして、標的化合物の製造および精製を行った。イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-アミン[製造については、Tetrahedron, 2002, vol. 58(2), p. 295-308を参照]500mg(3.75mmol)および3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル973mg(3.75mmol)から出発して、標的化合物1.11g(理論量の94%)を得た。

20

【0583】

LC-MS(方法1): Rt = 0.19分; MS(ESI陽イオン): m/z = 301 (M+H)⁺。

【0584】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.24 (t, 3H), 4.21 (q, 2H), 7.60 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 11.91 (s, 1H)。

30

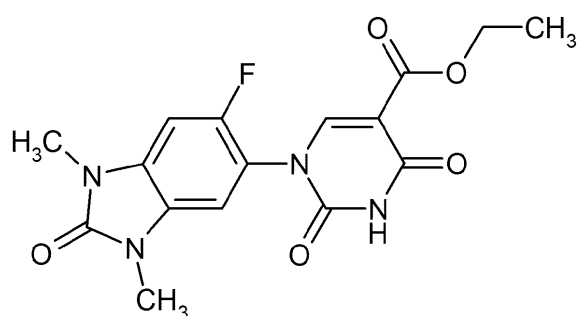
【0585】

実施例95A

1-(6-フルオロ-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化129】

40



【0586】

実施例19Aからの5-アミノ-6-フルオロ-1,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン660mg(3.38mmol)および3-エト

50

キシ - 2 - [(エトキシカルボニル) カルバモイル] アクリル酸エチル 877 mg (3 . 38 mmol) を用い、実施例 31A と同様にして、標的化合物の製造を行った。得られた粗生成物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 勾配 54 : 1 - 20 : 1) によって精製して、標的化合物 437 mg (理論量の 36%) を得た。

【0587】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 62 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m / z = 363 (M + H)⁺。

【0588】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 23 (t, 3 H)、3 . 32 (s, 3 H)、3 . 36 (s, 3 H)、4 . 18 (q, 2 H)、7 . 40 (d, 1 H)、7 . 48 (d, 1 H)、8 . 40 (s, 1 H)、11 . 85 (s, 1 H)。

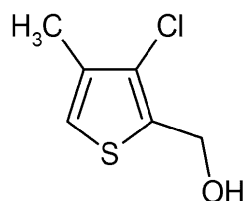
10

【0589】

実施例 96A

(3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - チエニル) メタノール

【化130】



20

【0590】

ボラン - テトラヒドロフラン錯体の溶液 (1 M THF 中溶液、3 . 40 mL、3 . 40 mmol) に、アルゴン下に、3 - クロロ - 4 - メチルチオフェン - 2 - カルボン酸 200 mg (1 . 13 mmol) を室温で少量ずつ加え、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。次に、反応混合物を、ガス発生が止むまで 1 N 塩酸に注意深く加えた。混合物全体を分取 HPLC (方法 8) によって分離した。これによって、標的化合物 115 mg (理論量の 62%) を得た。

【0591】

30

GC - MS (方法 6) : R t = 4 . 00 分 ; EI⁺ : m / z = 162 (M)⁺

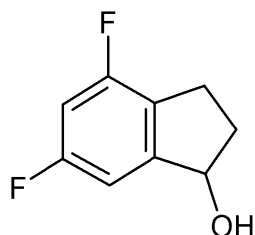
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 2 . 12 (s, 3 H)、4 . 58 (d, 2 H)、5 . 57 (t, 1 H)、7 . 25 (s, 1 H)。

【0592】

実施例 97A

4, 6 - ジフルオロインダン - 1 - オール (ラセミ体)

【化131】



40

【0593】

水素化ホウ素ナトリウム 146 . 3 mg (3 . 87 mmol) を 4, 6 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - オン 1 . 00 g (5 . 95 mmol) のエタノール (15 mL) 中溶液に室温で加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を酢酸エチルおよび水と混合し、激しく振盪した。有機相を除去し、飽和塩化アンモニウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、溶媒をロータリー

50

エバポレータで除去した。残留物をHV下に短時間乾燥させた。これによって、標題化合物 950 mg (理論量の94%)を得た。

【0594】

GC-MS (方法6) : Rt = 3.35分 ; MS (CI-陽イオン) : m/z = 170 (M)⁺。

【0595】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.78 - 1.88 (m, 1H)、2.35 - 2.44 (m, 1H)、2.67 (dt, 1H)、2.90 (ddd, 1H)、5.05 (q, 1H)、5.49 (d, 1H)、6.99 (dd, 1H)、7.04 (td, 1H)。

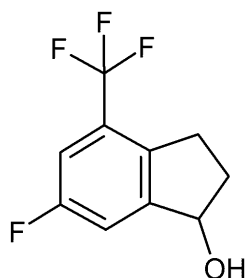
10

【0596】

実施例 98 A

6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オール(ラセミ体)

【化132】



20

【0597】

水素化ホウ素ナトリウム 23.3 mg (0.62 mmol) を 6-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (製造: US 2011/53974、77頁、実施例 61C 参照) 207 mg (0.95 mmol) のエタノール (6 mL) 中溶液に室温で加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルおよび 1 N 塩酸と混合し、激しく振盪した。有機相を除去し、1 N 塩酸で洗浄し、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで溶媒を完全に除去した。これによって、標題化合物 203 mg (理論量の97%)を得た。

30

【0598】

GC-MS (方法6) : Rt = 3.19分 ; MS (CI-陽イオン) : m/z = 220 (M)⁺。

【0599】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.84 - 1.96 (m, 1H)、2.43 - 2.54 (m, 1H)、2.82 (dt, 1H)、3.02 - 3.14 (m, 1H)、5.14 (t, 1H)、7.17 (d, 1H)、7.21 (d, 1H)。

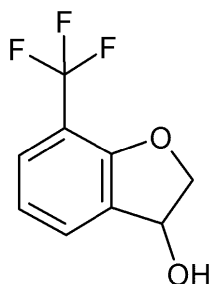
40

【0600】

実施例 99 A

7-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-オール(ラセミ体)

【化 1 3 3】



【0 6 0 1】

10

実施例 9 8 A と同様にして、7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - オン (製造 : US 2 0 1 1 / 5 3 9 7 4、5 6 頁、実施例 4 7 E 参照) 3 8 8 m g (1 . 9 2 m m o l) を水素化ホウ素ナトリウムで還元した。これによって、標題化合物 2 1 0 m g (理論量の 5 1 %) を得た。

【0 6 0 2】

GC - MS (方法 6) : R t = 3 . 8 0 分 ; MS (CI - 陽イオン) : m / z = 2 0 4 (M) ⁺。

【0 6 0 3】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 4 . 3 8 (dd、1 H)、4 . 6 6 (dd、1 H)、5 . 3 3 (dd、1 H)、5 . 7 2 - 5 . 9 1 (br . m、1 H)、7 . 0 7 (t、1 H)、7 . 5 2 (d、1 H)、7 . 6 6 (d、1 H)。

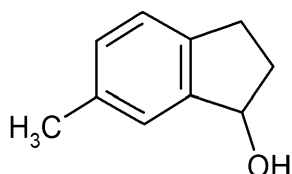
20

【0 6 0 4】

実施例 1 0 0 A

6 - メチルインダン - 1 - オール (ラセミ体)

【化 1 3 4】



30

【0 6 0 5】

実施例 9 7 A と同様にして、6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン 1 . 0 0 g (6 . 8 4 m m o l) を水素化ホウ素ナトリウムで還元した。これによって、標題化合物 9 5 0 m g (理論量の 9 4 %) を得た。

【0 6 0 6】

GC - MS (方法 6) : R t = 3 . 8 9 分 ; MS (CI - 陽イオン) : m / z = 1 4 8 (M) ⁺。

【0 6 0 7】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 7 4 (dddd、1 H)、2 . 2 5 - 2 . 3 5 (m、1 H)、2 . 6 4 (dt、1 H)、2 . 8 4 (ddd、1 H)、4 . 9 9 (q、1 H)、5 . 1 4 (d、1 H)、6 . 9 9 (br . d、1 H)、7 . 0 8 (d、1 H)、7 . 1 2 (s、1 H)。

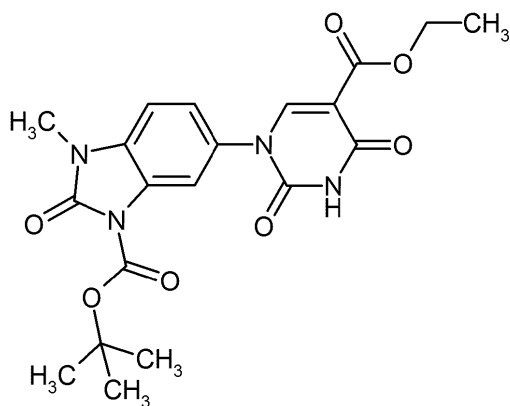
40

【0 6 0 8】

実施例 1 0 1 A

6 - [5 - (エトキシカルボニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル] - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【化 1 3 5】



10

【0609】

実施例 36A からの化合物 8.00 g (24.2 mmol) および DMAP 30 mg (0.24 mmol) の DMF (500 mL) およびジクロロメタン (100 mL) 中懸濁液を室温でジ-tert-ブチルジカーボネート 6.12 mL (26.6 mmol) と混合し、室温で終夜撹拌した。後処理のため、水 1.6 リットルを加え、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機相を水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をジエチルエーテルとともに撹拌し、沈殿した生成物を濾過によって単離し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 6.00 g (理論量の 58%) を得た。

20

【0610】

LC-MS (方法 4) : Rt = 1.80 分 ; m/z = 431 (M+H)⁺。

【0611】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.58 (s, 9H)、4.17 (q, 2H)、7.28 - 7.40 (m, 2H)、7.84 (d, 1H)、8.25 (s, 1H)、11.65 (s, 1H) (恐らく DMSO シグナルの下のメチル基)。

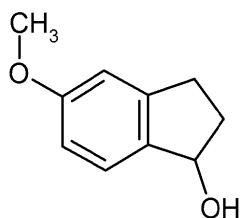
【0612】

実施例 102A

5-メトキシインダン-1-オール (ラセミ体)

30

【化 1 3 6】



【0613】

実施例 97A と同様にして、5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン 1.00 g (6.17 mmol) を水素化ホウ素ナトリウムで還元した。これによって、標題化合物 930 mg (純度 80%、理論量の 73%) を得た。

40

【0614】

GC-MS (方法 6) : Rt = 4.70 分 ; MS (CI-陽イオン) : m/z = 164 (M)⁺。

【0615】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.71 - 1.82 (m, 1H)、2.25 - 2.34 (m, 1H)、2.61 - 2.72 (m, 1H)、2.83 - 2.93 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、4.97 (q, 1H)、5.05 (d, 1H)、6.71 - 6.76 (m, 1H)、6.77 (br. s, 1H)、7.

50

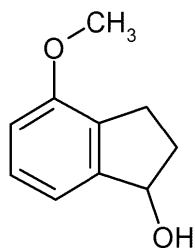
2 1 (d、1 H)。

【 0 6 1 6 】

実施例 1 0 3 A

4 - メトキシインダン - 1 - オール (ラセミ体)

【 化 1 3 7 】



10

【 0 6 1 7 】

実施例 9 7 A と同様にして、4 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - オン 1 . 0 0 g (6 . 1 7 m m o l) を水素化ホウ素ナトリウムで還元した。これによって、標題化合物 9 1 0 m g (理論量の 9 0 %) を得た。

【 0 6 1 8 】

G C - M S (方法 6) : R t = 4 . 6 5 分 ; M S (C I - 陽イオン) : m / z = 1 6 4 (M) ⁺。

【 0 6 1 9 】

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

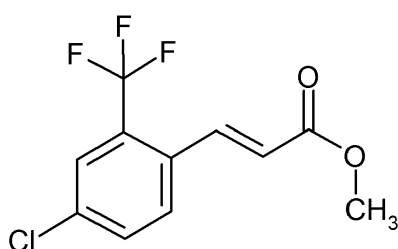
20

【 0 6 2 0 】

実施例 1 0 4 A

(2 E) - 3 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] アクリル酸メチル

【 化 1 3 8 】



30

【 0 6 2 1 】

4 - クロロ - 1 - ヨード - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 8 . 0 0 g (2 6 . 1 m m o l)、アクリル酸メチル 3 . 7 6 m L (4 1 . 8 m m o l)、テトラ - n - ブチル塩化アンモニウム 7 . 4 7 g (2 6 . 9 m m o l)、酢酸パラジウム (I I) 1 1 7 m g (0 . 5 2 m m o l) および炭酸カリウム 7 . 2 2 g (5 2 . 2 m m o l) の (8 0 m L) D M F 中混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物をジエチルエーテル 1 リットルで希釈し、水で各回 2 0 0 m L で 3 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物はしばらく後に固化した。これによって、標題化合物 6 . 6 5 g (理論量の 9 2 %) を得た。

40

【 0 6 2 2 】

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

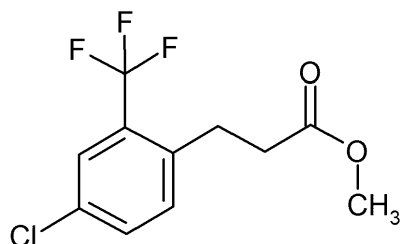
【 0 6 2 3 】

50

実施例 105A

3 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸メチル

【化 139】



10

【0624】

実施例 104A からの化合物 6.65 g (25.1 mmol) を酢酸エチル 250 mL 中、パラジウム (10% 炭素担持品) 2 g の存在下に、常圧水素下にて 2 日間水素化した。触媒を珪藻土による濾過によって除去し、濾液をロータリーエバポレータで濃縮した。これによって、純度約 75% での標題化合物 5.26 g (理論量の 59%) を得た。

【0625】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.62 - 2.68 (m, 2H)、3.01 (t, 2H)、3.61 (s, 3H)、7.56 (d, 1H)、7.69 - 7.76 (m, 2H)。

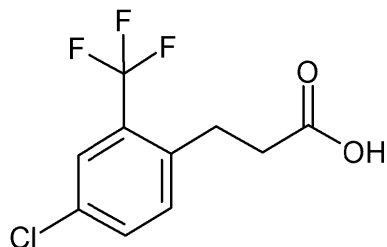
20

【0626】

実施例 106A

3 - [4 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸

【化 140】



30

【0627】

実施例 105A からの化合物 5.26 g (19.7 mmol) のメタノール (150 mL) 中溶液を 1 M 水酸化ナトリウム溶液 59.2 mL (59.2 mmol) と混合し、室温で 2 時間攪拌した。メタノールをロータリーエバポレータで除去した。残った水系残留物を水 600 mL で希釈し、濾過した。濾液を 1 M 塩酸で酸性とした。沈殿固体を吸引濾過し、水で洗浄し、HV 下に乾燥させた。これによって、純度約 90% での標題化合物 4.45 g (理論量の 80%) を得た。

【0628】

LC-MS (方法 5): R_t = 1.02 分; MS (ESI-陰イオン): m/z = 251 (M-H) $^-$ 。

40

【0629】

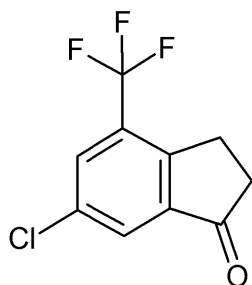
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.52 - 2.58 (m, 2H、一部が DMSO シグナル下に隠れている)、2.97 (t, 2H)、7.56 (d, 1H)、7.68 - 7.76 (m, 2H)、12.32 (br. s, 1H)。

【0630】

実施例 107A

6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル)インダン - 1 - オン

【化 1 4 1】



【0 6 3 1】

10

実施例 1 0 6 A からの化合物 4 . 0 8 g (純度 9 2 % 、 1 4 . 8 m m o l) を、氷冷しながらクロロスルホン酸 4 4 m L と混合し、次に室温で 5 時間攪拌した。次に、反応混合物を注意深く砕いた氷 6 0 0 g に滴下した (非常に発熱的) 。混合物をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を 1 M 炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を H V 下にごく短時間乾燥した。これによって、純度約 9 2 % での標題化合物 2 . 3 8 g (理論量の 6 3 %) を得た。

【0 6 3 2】

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

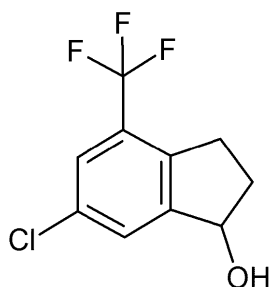
20

【0 6 3 3】

実施例 1 0 8 A

6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール (ラセミ体)

【化 1 4 2】



30

【0 6 3 4】

実施例 9 8 A と同様にして、実施例 1 0 7 A からの 6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オン 2 . 3 8 g (1 0 . 1 m m o l) を水素化ホウ素ナトリウムで還元した。これによって、標題化合物 1 . 9 7 g (理論量の 8 2 %) を得た。

【0 6 3 5】

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

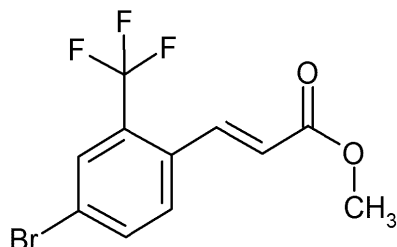
40

【0 6 3 6】

実施例 1 0 9 A

(2 E) - 3 - [4 - プロモ - 2 - (トリフルオロメチル) フェニル] アクリル酸メチル

【化143】



【0637】

実施例104Aと同様にして、4-ブロモ-1-ヨード-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン8.00g(22.8mmol)をアクリル酸メチル3.29mL(36.5mmol)と反応させ、生成物を単離した。粗生成物を、シリカゲルでのクロマトグラフィー(溶離液:シクロヘキサン/酢酸エチル10:1)によって精製した。これによって、標題化合物5.70g(理論量の81%)を得た。

10

【0638】

GC-MS(方法6): Rt = 4.75分; MS(CI-陽イオン): m/z = 308 / 310(M)⁺。

【0639】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 3.76(s, 3H)、6.82(d, 1H)、7.77(dq, 1H)、7.94-8.07(m, 3H)

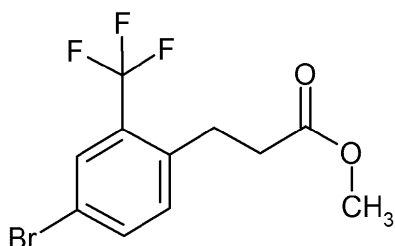
20

【0640】

実施例110A

3-[4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸メチル

【化144】



30

【0641】

最初に、実施例109Aからの化合物5.70g(18.4mmol)を、常圧水素下、パラジウム(10%炭素担持品)を用いて、実施例105Aと同様にして水素化した。LC-MSによる反応のモニタリングによって、二重結合の還元がなく、約25%の脱臭素化が起こっていることが明らかになった。水素化を停止し、触媒を濾過し、溶媒をロータリーエバポレータで除去した。そうして回収された反応物(5.0g)を、[Rh{(S,S)-Phebox-iPr}(OAc)₂]·H₂O(製造:H. Nishiyama et al, Chem. Eur. J. 2006, 12(1), 63-71, 実施例3a参照)87mg(0.16mmol)とともにトルエン30mL中で加熱して60とし、この温度でメチルジエトキシシラン3.89mL(24.26mmol)と混合した。混合物をさらに60で4時間攪拌し、次に還流温度で終夜攪拌した。冷却して室温とした後、混合物を1N塩酸50mLと混合し、酢酸エチル150mLで抽出した。有機相を水で2回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、そして飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物は、純度約80%での標題化合物(5.84g、理論量の93%)に相当するものであり、精製せずにさらに変換した。

40

【0642】

GC-MS(方法6): Rt = 4.42分; MS(CI-陽イオン): m/z = 310 /

50

312 (M)⁺。

【0643】

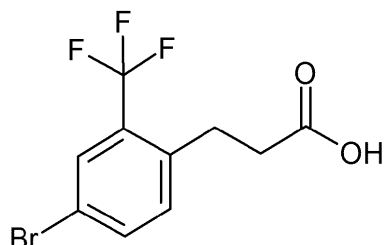
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 2.54 - 2.64 (m, 2H)、3.07 (t, 2H)、3.66 (s, 3H)、7.27 (d, 1H)、7.63 (d, 1H)、7.78 (d, 1H)。

【0644】

実施例 111A

3 - [4 - ブロモ - 2 - (トリフルオロメチル)フェニル]プロパン酸

【化145】



10

【0645】

実施例 106Aと同様にして、実施例 110Aからの化合物 5.60 g (18 mmol)を変換し、単離した。これによって、純度約 85%で標題化合物 3.42 g (理論量の 54%)を得た。

20

【0646】

LC-MS (方法 4): Rt = 2.25 分; MS (ESI 陽イオン): m/z = 295 / 297 (M-H)⁻。

【0647】

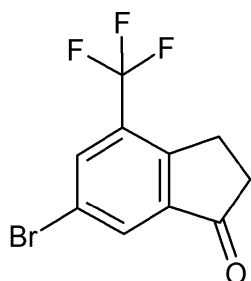
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 2.52 - 2.58 (m, 2H、一部が DMSO シグナル下に隠れている)、2.95 (t, 2H)、7.49 (d, 1H)、7.81 - 7.88 (m, 2H)、12.37 (br. s, 1H)。

【0648】

実施例 112A

6 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル)インダン - 1 - オン

【化146】



40

【0649】

実施例 107Aと同様にして、実施例 111Aからの化合物 3.42 g (純度 85%、9.8 mmol)を変換し、単離した。これによって、純度約 90%で標題化合物 2.10 g (理論量の 69%)を得た。

【0650】

GC-MS (方法 6): Rt = 4.34 分; MS (CI-陽イオン): m/z = 278 / 280 (M)⁺。

【0651】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): [ppm] = 2.75 - 2.82 (m, 2H)、3.23 - 3.31 (m, 2H)、7.96 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)。

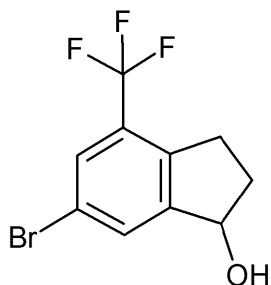
50

【0652】

実施例 113A

6 - ブロモ - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール (ラセミ体)

【化147】



10

【0653】

実施例 112A からの化合物 500 mg (1.79 mmol) のエタノール (3.9 mL) 中溶液を水素化ホウ素ナトリウム 44.0 mg (1.16 mmol) と混合し、室温で終夜攪拌した。1 N 塩酸 3 mL を加え、混合物を数分間攪拌し、次に HPLC によって完全に分離した (方法 7)。生成物を含む分画を減圧下に完全に濃縮し、残留物を HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 352 mg (理論量の 92%) を得た。

【0654】

GC - MS (方法 6) : $R_t = 4.58$ 分 ; MS (CI - 陽イオン) : $m/z = 280 / 282 (M)^+$ 。

20

【0655】

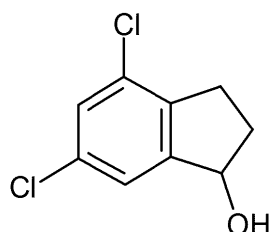
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.79 - 1.90 (m, 1H)、2.35 - 2.46 (m, 1H)、2.82 (dt, 1H)、2.97 - 3.07 (m, 1H)、5.09 (q, 1H)、5.57 (dd, 1H)、7.74 (br. s, 1H)、7.77 (br. s, 1H)。

【0656】

実施例 114A

4, 6 - ジクロロインダン - 1 - オール (ラセミ体)

【化148】



30

【0657】

実施例 98A と同様にして、4, 6 - ジクロロインダン - 1 - オン 1.25 g (6.22 mmol) を水素化ホウ素ナトリウムで還元し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 1.20 g (理論量の 95%) を得た。

40

【0658】

MS (方法 26 DCI / NH_3) : $m/z = 202 (M)^+$ 。

【0659】

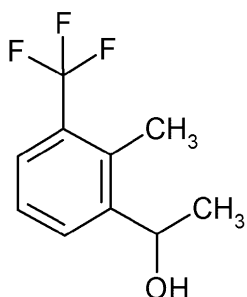
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO - d_6) : [ppm] = 1.75 - 1.90 (m, 1H)、2.30 - 2.44 (m, 1H)、2.64 - 2.78 (m, 1H)、2.85 - 2.98 (m, 1H)、5.09 (q, 1H)、5.53 (d, 1H)、7.32 (s, 1H)、7.44 (d, 1H)。

【0660】

実施例 115A

50

1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール
【化 1 4 9】



10

【0661】

メチルマグネシウムブロマイド溶液 4.25 mL (3 M ジエチルエーテル中溶液、12.75 mmol) を 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 2.00 g (10.6 mmol) のジエチルエーテル (50 mL) 中溶液に滴下し、その途中に反応混合物を昇温させて還流温度とした。添加終了後、反応混合物をさらに 1 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、氷の小片を加え、次に生成した沈澱が再度溶解するまで 6 N 塩酸を滴下した。相を分離した。水相をジエチルエーテルでさらに 1 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。これによって、標題化合物 2.40 g (理論量の 100%、NMR によれば、まだ約 10% ジエチルエーテルを含む) を得た。

20

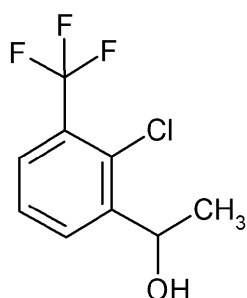
【0662】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.48 (d, 3H)、5.25 (q, 1H)、7.32 (t, 1H)、7.56 (d, 1H)、7.76 (d, 1H)。

【0663】

実施例 116A

1 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール
【化 1 5 0】



30

【0664】

実施例 115A と同様にして、2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド 2.00 g (9.59 mmol) をメチルマグネシウムブロマイドと反応させた。これによって、標題化合物 2.40 g (理論量の 89%、NMR によれば、まだ約 20% ジエチルエーテルを含む) を得た。

40

【0665】

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): [ppm] = 1.51 (d, 3H)、5.41 (q, 1H)、7.41 (t, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.85 (d, 1H)。

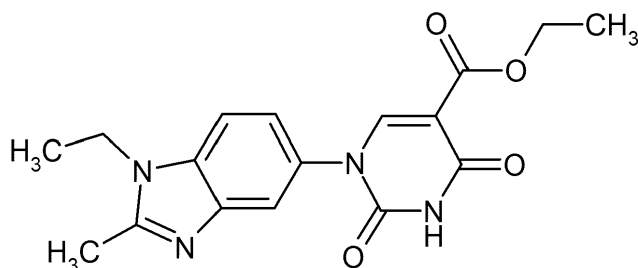
【0666】

実施例 117A

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

50

【化 1 5 1】



【0 6 6 7】

10

最初に、3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 1.04 g (4.03 mmol) および 1-エチル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン 2 塩酸塩 1.00 g (4.03 mmol) を、エタノール 30 mL に入れ、次にトリエチルアミン 1.24 mL (8.87 mmol) を加え、混合物を 2 時間加熱還流した。その後、室温で、カリウム tert-ブトキシド 452 mg (4.03 mmol) を加え、反応混合物を最初に、さらに室温で終夜攪拌し、次に加熱還流し、この温度で終夜攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1 N 塩酸で酸性とした。混合物を濃縮乾固し、残留物をジクロロメタン/メタノール (1 : 1) とともに攪拌し、濾過した。濾液を再度濃縮し、残留物を MTBE / 酢酸エチル とともに攪拌し、形成された固体を濾過した。HV 下に乾燥後、標的化合物 1.07 g (純度 87%、理論量の 68%) を得た。

20

【0 6 6 8】

LC-MS (方法 2) : Rt = 1.06 分 ; MS (ESI 陽イオン) : m/z = 343 (M+H)⁺。

【0 6 6 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.41 (t, 3H)、2.84 (s, 3H)、4.18 (q, 2H)、4.47 (q, 2H)、7.64 - 7.70 (m, 1H)、7.99 - 8.02 (m, 1H)、8.06 (d, 1H)、8.35 (s, 1H)、11.75 (s, 1H)。

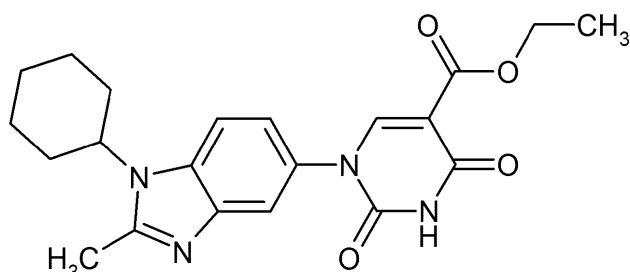
30

【0 6 7 0】

実施例 1 1 8 A

1-(1-シクロヘキシル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化 1 5 2】



40

【0 6 7 1】

最初に、3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 0.86 g (3.31 mmol) および 1-シクロヘキシル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-アミン 2 塩酸塩 1.00 g (3.31 mmol) を、エタノール 25 mL に入れ、混合物を 2 時間加熱還流した。次に、室温で、カリウム tert-ブトキシド 371 mg (3.31 mmol) を加え、反応混合物を室温で終夜および還流下に 5 日間攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、1 N 塩酸で酸性とし、次にロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をジクロロメタン/メタノール (1 : 1) 中で攪

50

拌し、不溶性残留物を濾過した。濾液を濃縮し、エタノールと混合し、形成された固体を濾過し、乾燥させた。これによって、標題化合物 1.85 g を粗生成物として得て、それをそれ以上精製せずに変換した。

【0672】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.72分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 397 (M+H)⁺。

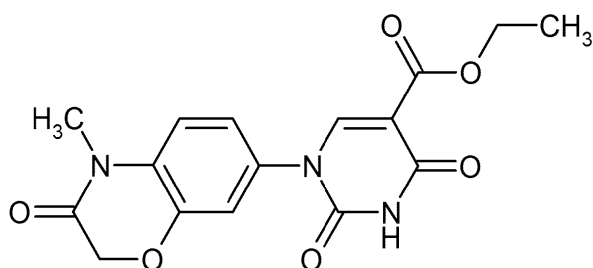
【0673】

実施例 119 A

1-(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

10

【化153】



20

【0674】

最初に、7-アミノ-4-メチル-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 2.00 g (11.2 mmol) および 3-エトキシ-2-[(エトキシカルボニル)カルバモイル]アクリル酸エチル 2.65 g (10.2 mmol) を、エタノール 100 mL に入れ、混合物を 2 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、カリウム tert-ブトキシド 1.15 g (10.2 mmol) を加え、反応混合物をさらに室温で 2 日間、次に還流温度で 1 時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を水で希釈し、1 M 塩酸で酸性とした。形成された固体を濾過し、水で洗浄し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 2.79 mg (理論量の 70%) を得た。

【0675】

LC-MS (方法3) : Rt = 0.76分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 346 (M+H)⁺。

30

【0676】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、4.17 (q, 2H)、4.71 (s, 2H)、7.18 - 7.23 (m, 2H)、7.28 (d, 1H)、8.22 (s, 1H)、11.68 (s, 1H)。

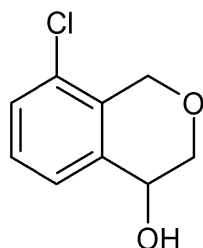
【0677】

実施例 120 A

8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-オール

【化154】

40



【0678】

8-クロロ-1H-イソクロメン-4(3H)-オン (社内で製造した反応物、文献に記載されていないが、カタログ番号および CAS 番号で ACD 供給者から入手可能) 2.7

50

0 mg (1.48 mmol) のメタノール (5 mL) 中溶液に、室温で、水素化ホウ素ナトリウム 224 mg (5.91 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に、1 N 塩酸水溶液 5 mL を加え、混合物をさらに 10 分間攪拌し、次に分取 HPLC (方法 15) によって分離した。ロータリーエバポレータで 130 mbar で好適な分画からアセトニトリルを除去し、残った水相をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで 130 mbar で濃縮した。これによって標題化合物 400 mg を得たが、それは NMR によると、まだアセトニトリルおよびジクロロメタンを含んでいる。それを実施例 302 の製造のためにそのまま使用した。

【0679】

LC/MS (方法 4) : Rt = 1.69 分 ; m/z = 167 (M - OH) ⁺。

10

【0680】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : [ppm] = 2.57 (br. s, 1 H)、3.85 (dd, 1 H)、4.09 (dd, 1 H)、4.56 (br. s, 1 H)、4.62 (d, 1 H)、4.89 (d, 1 H)、7.22 - 7.35 (m, 2 H)、7.39 (d, 1 H)。

【0681】

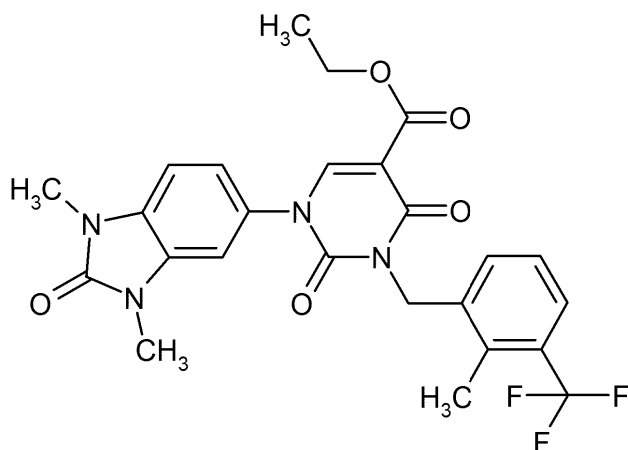
作業実施例 :

実施例 1

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

20

【化 155】



30

【0682】

実施例 2 A からの 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 14.95 g (43.42 mmol) の DMF (200 mL) 中溶液に、炭酸カリウム 12.00 g (86.84 mmol)、2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイド 12.09 g (47.76 mmol) およびヨウ化カリウム 0.721 g (4.34 mmol) を加え、反応混合物を 80 °C で 3 時間攪拌した。次に、混合物を冷却して室温とし、水を加え、生成した沈澱を濾過した。固体を水および MTBE で順次洗浄し、50 °C で真空乾燥した。これによって、標題化合物 21.04 g (理論量の 94%) を得た。

40

【0683】

LC - MS (方法 1) : Rt = 1.07 分 ; m/z = 517 (M + H) ⁺。

【0684】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3 H)、2.46 (s, 3 H)、3.34 (s, 3 H)、3.37 (s, 3 H)、4.20 (

50

q、2H)、5.09 (s、2H)、7.23 - 7.30 (m、2H)、7.32 - 7.43 (m、3H)、7.58 - 7.62 (m、1H)、8.42 (s、1H)。

【0685】

実施例1と同様にして、上記の1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン-2, 4-ジオン-5-カルボン酸エステル(ウラシル-5-カルボン酸エステル)を用いて、炭酸カリウムおよびヨウ化カリウムの存在下に個々のベンジルクロライドまたはベンジルブロマイドとの反応によって、下記のベンジル置換ウラシル化合物を得た。相違は、1から3当量の炭酸カリウムおよび0.1から2当量のヨウ化カリウムも用いることが可能である点である。十分な溶解度の化合物を考慮して、一部の場合で溶媒としてアセトニトリルを用いた。

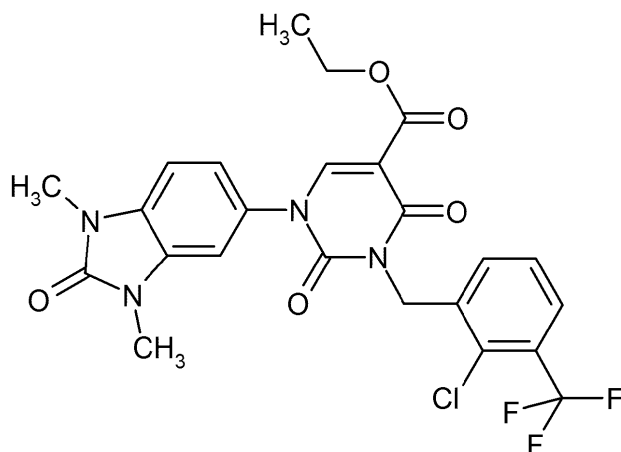
10

【0686】

実施例2

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

【化156】



20

【0687】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。実施例2Aからの1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.58mmol)および2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルブロマイド175mg(0.64mmol)から出発して、標題化合物234mg(理論量の73%)を得た。

30

【0688】

LC-MS(方法1): Rt = 1.08分; m/z = 537 (M+H)⁺。

【0689】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.34 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、4.20 (d, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.27 (s, 2H)、7.39 - 7.42 (m, 1H)、7.50 - 7.60 (m, 2H)、7.78 - 7.83 (m, 1H)、8.44 (s, 1H)。

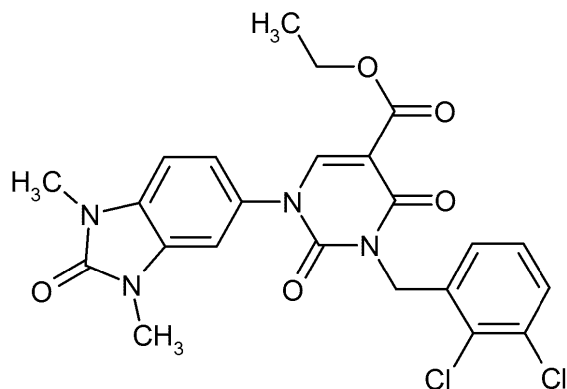
40

【0690】

実施例3

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

【化 1 5 7】



10

【0 6 9 1】

アセトニトリルを溶媒として用い、実施例 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) および 2 , 3 - ジクロロベンジルクロライド 1 2 5 m g (0 . 6 4 m m o l) から出発して、標題化合物 2 4 1 m g (理論量の 7 9 %) を得た。

【0 6 9 2】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 5 分 ; m / z = 5 0 3 (M + H) ⁺。

20

【0 6 9 3】

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

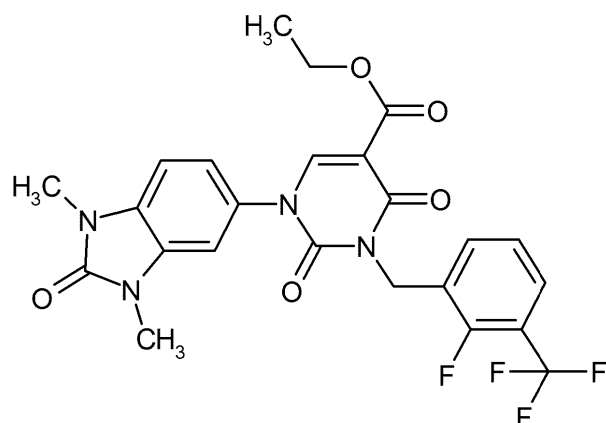
【0 6 9 4】

実施例 4

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

30

【化 1 5 8】



40

【0 6 9 5】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。実施例 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) および 2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベ

50

ンジルブロマイド 164 mg (0.64 mmol) から出発して、標題化合物 162 mg (理論量の 53%) を得た。

【0696】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.13 分 ; m/z = 521 (M+H)⁺。

【0697】

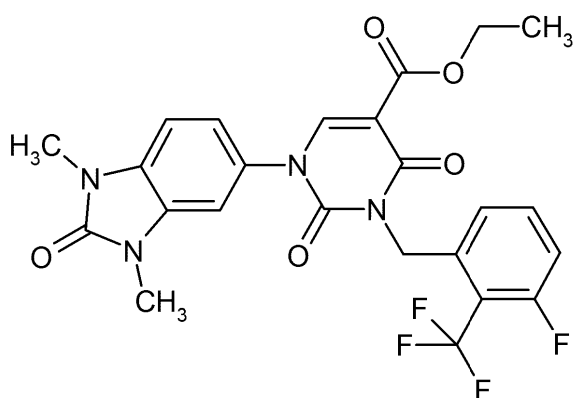
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.23 (t, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 4.20 (d, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.19 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.44 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 8.40 (s, 1H)。

【0698】

実施例 5

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

【化 159】



【0699】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。実施例 2 A からの 1 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 179 mg (0.52 mmol) および 3 - フルオロ - 2 - トリフルオロベンジルブロマイド 147 mg (0.57 mmol) から出発して、標題化合物 207 mg (理論量の 74%) を得た。

【0700】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.12 分 ; m/z = 521 (M+H)⁺。

【0701】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 4.20 (q, 2H), 5.21 (s, 2H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.30 (m, 2H), 7.37 - 7.44 (m, 2H), 7.63 - 7.71 (m, 1H), 8.45 (s, 1H)。

【0702】

実施例 6

3 - (2 - クロロ - 3, 6 - ジフルオロベンジル) - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

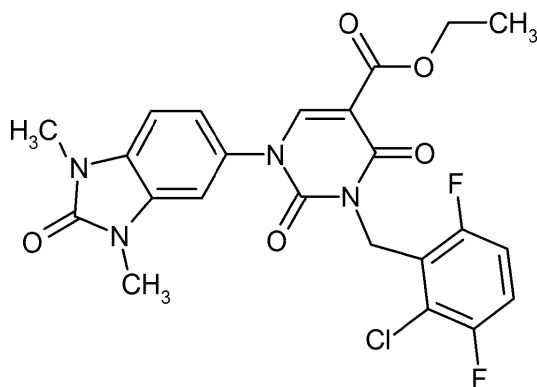
10

20

30

40

【化160】



10

【0703】

最初に、実施例5Aからの化合物150mg(0.43mmol)を、実施例3Aからのボロン酸エステル417mg(純度60%、0.87mmol)およびトリエチルアミン0.18mL(1.30mmol)とともにアセトニトリル(2.06mL)に入れた。次に、モレキュラーシーブス(3)、酢酸銅(I)118mg(0.65mmol)およびDMSO0.13mL(1.83mmol)を加え、反応混合物を密閉容器中、80で3日間撹拌した。後処理のため、反応混合物を酢酸エチルと混合し、次に塩酸(1M)で2回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で1回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノールとともに撹拌し、固体を吸引濾過し、メタノールで洗浄し、50で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物114mg(純度84%、理論量の44%)を得た。

20

【0704】

LC-MS(方法2): Rt = 2.06分; m/z = 505 (M+H)⁺。

【0705】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t, 3H)、4.16(q, 2H)、5.21(s, 2H)、7.16(d, 1H)、7.22-7.31(m, 2H)、7.34(s, 1H)、7.38-7.48(m, 1H)、8.36(s, 1H)。

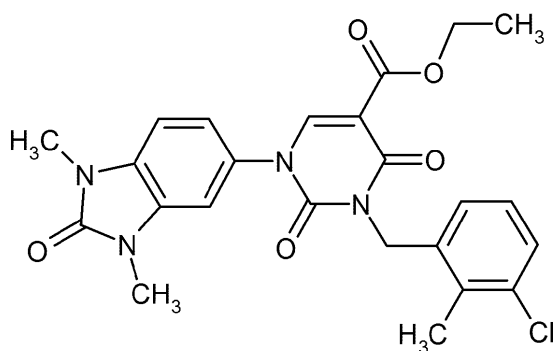
30

【0706】

実施例7

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

【化161】



40

【0707】

最初に、実施例7A150mg(0.46mmol)からの化合物を、実施例3Aからのボロン酸エステル267mg(0.93mmol)およびトリエチルアミン0.19mL(1.39mmol)とともに、アセトニトリル(4.00mL)に入れた。次に、モ

50

レキユラーシース(3)、酢酸銅(II) 126 mg (0.69 mmol) および DMSO 0.13 mL (1.83 mmol) を加え、反応混合物を密閉容器中 80 で 1 日間攪拌した。後処理のため、混合物を酢酸エチルと混合し、次に 1 M 塩酸で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 1 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を MTBE とともに攪拌し、固体を吸引濾過し、50 で減圧下に乾燥した。この固体を、分取 HPLC (方法 8) によって精製した。これによって、標題化合物 78 mg (理論量の 35%) を得た。

【0708】

LC-MS (方法 3) : Rt = 1.34 分 ; m/z = 483 (M+H)⁺。

【0709】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.41 (s, 3H)、3.34 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、4.19 (q, 2H)、5.05 (s, 2H)、7.05 (d, 1H)、7.17 (t, 1H)、7.22 - 7.30 (m, 2H)、7.35 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、8.40 (s, 1H)。

10

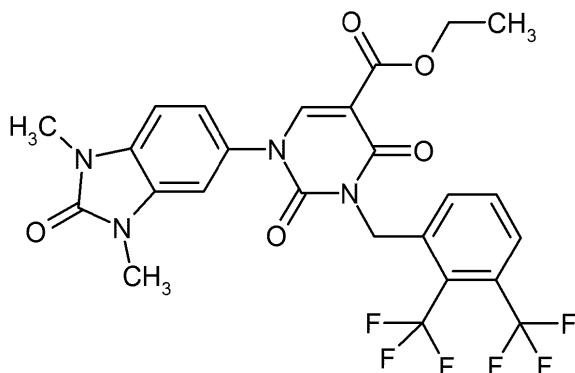
【0710】

実施例 8

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

20

【化162】



30

【0711】

最初に、実施例 10 A からの化合物 150 mg (0.37 mmol) を、実施例 3 A からのボロン酸エステル 248 mg (純度 85%、0.73 mmol) およびトリエチルアミン 0.15 mL (1.10 mmol) とともにアセトニトリル (4.00 mL) に入れた。次に、モレキュラーシース(3)、酢酸銅(II) 100 mg (0.54 mmol) および DMSO 0.13 mL (1.83 mmol) を加え、反応混合物を密閉容器中 80 で 3 日間攪拌した。後処理のため、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、次に 1 M 塩酸で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和塩化ナトリウム溶液でそれぞれ 1 回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (方法 8) によって分離した。生成物を含む分画をロータリーエバポレータで部分濃縮した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 127 mg (理論量の 61%) を得た。

40

【0712】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.05 分 ; m/z = 571 (M+H)⁺。

【0713】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.2 - 3.4 (2s、部分的に水のシグナルによって隠れている)、4.20 (q, 2H)、5.25 (br. s, 2H)、7.26 (q, 2H)、7.39 (s, 1H)、7.73 (d, 1H)、7.85 (t, 1H)、7.98 (d, 1H)、8.46 (s

50

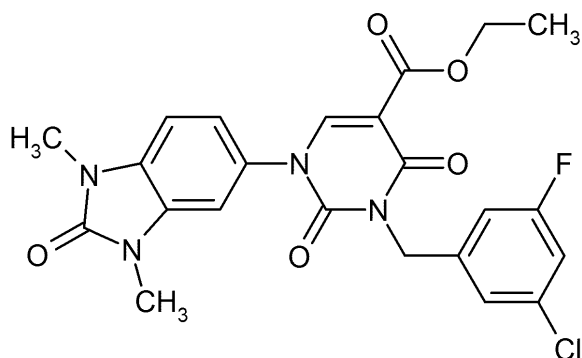
、1H)。

【0714】

実施例 9

3-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化163】



10

【0715】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は1時間であった。実施例2Aからの1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.58mmol)および1-(プロモメチル)-3-クロロ-5-フルオロベンゼン142mg(0.63mmol)から出発して、標題化合物255mg(理論量の90%)を得た。

20

【0716】

LC-MS(方法1): Rt = 0.97分; m/z = 487 (M+H)⁺。

【0717】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): = 1.23(t, 3H)、3.34(s, 3H)、3.37(s, 3H)、4.19(q, 2H)、5.03(s, 2H)、7.19(d, 1H)、7.22-7.25(m, 1H)、7.27(s, 1H)、7.28-7.31(m, 1H)、7.32-7.37(m, 1H)、7.40(d, 1H)、8.36(s, 1H)。

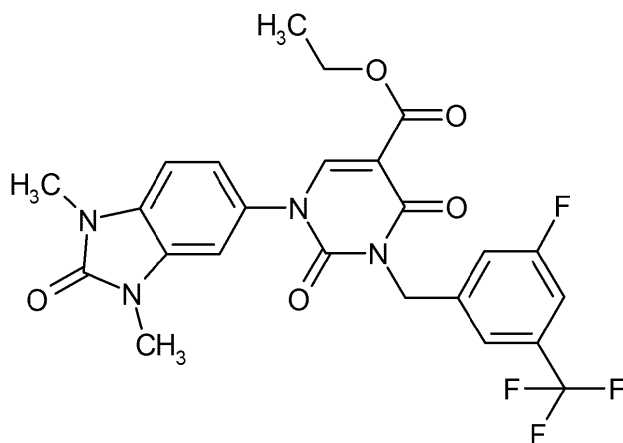
30

【0718】

実施例 10

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

【化164】



40

50

【0719】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は1時間であった。実施例2Aからの1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.58mmol)および1-(プロモメチル)-3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン164mg(0.63mmol)から出発して、標題化合物278mg(理論量の91%)を得た。

【0720】

LC-MS(方法1): Rt = 1.01分; m/z = 521 (M+H)⁺。

【0721】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.23(s, 3H), 3.31(s, 3H), 3.37(s, 3H), 4.20(q, 2H), 5.12(s, 2H), 7.23(dd, 1H), 7.28(d, 1H), 7.39(d, 1H), 7.52(d, 1H), 7.58-7.63(m, 2H), 8.37(s, 1H)。

10

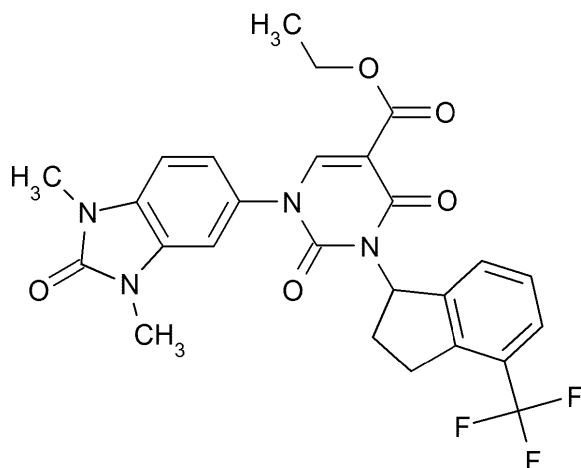
【0722】

実施例11

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

20

【化165】



30

【0723】

方法A: 標題化合物の製造および精製を、実施例8と同様に行った。反応時間は4日間であった。実施例21Aからの2,4-ジオキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル300mg(純度80%, 0.65mmol)および実施例3Aからの1,3-ジメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン375mg(1.30mmol)から出発して、フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール98:2)によってさらに精製した後、標題化合物190mg(理論量の52%)を得た。

40

【0724】

LC-MS(方法5): Rt = 1.08分; m/z = 529 (M+H)⁺。

【0725】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t, 3H), 2.35-2.43(m, 1H), 2.44-2.48(m, 1H), 3.03-3.15(m, 1H), 3.21-3.29(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.3

50

6 (s, 3H)、4.18 (q, 2H)、6.35 - 6.58 (m, 1H)、7.13 - 7.28 (m, 2H)、7.37 (t, 2H)、7.45 - 7.55 (m, 2H)、8.33 (s, 1H)。

【0726】

方法B：別の実験で、同様にして、実施例21Aからの化合物1.00gを用いた。しかしながら、フラッシュクロマトグラフィーによる精製後、生成物(1.20g)は、純度63%のものでしかなかった(理論量の約50%に相当)。これを直接、分取キラルHPLC(方法12)によってエナンチオマーに分離し、最初に溶出するエナンチオマー377mg(理論量の24%) (実施例12参照)および後で溶出するエナンチオマー31mg(理論量の21%) (実施例13参照)を得た。

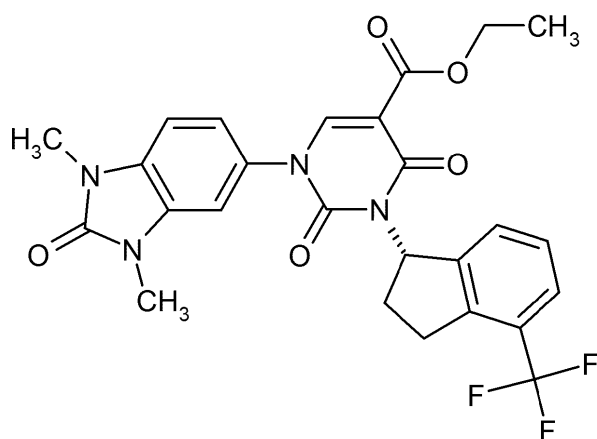
10

【0727】

実施例12

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

【化166】



20

【0728】

方法A：キラル相での分取HPLC(方法12)による実施例11からの化合物の分離(方法B)からの最初に溶出するエナンチオマー(377mg)。

30

【0729】

キラルHPLC(方法13)：Rt = 9.39分、100% ee。

【0730】

比旋光度： $D^{20} = -117.1^\circ$ (アセトニトリル、 $c = 0.05 \text{ g} / 100 \text{ mL}$)。

【0731】

方法B：最初に、アルゴン雰囲気下、実施例2Aからの化合物5.68g(16.49mmol)、実施例15Aからの(1R)-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オール4.00g(19.79mmol)およびトリフェニルホスフィン7.78g(29.68mmol)を、DMF 200mLおよびTHF 100mLに入れ、冷却して0とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル5.19mL(5.33g、26.4mmol)を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で2時間攪拌した。次に、1N塩酸25mLを加え、混合物を15分間攪拌した。後処理のため、酢酸エチル約2リットルおよび希塩酸(約2.5N)1.33リットルを加えた。攪拌後、有機相を分離し、希塩酸で2回、1N炭酸ナトリウム溶液で1回および飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水した。溶媒をロータリーエバポレータで除去した。残留物を分取HPLC(方法11)によって精製した。これによって、標題化合物5.15g(理論量の59%)を得た。

40

50

【0732】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.04$ 分 ; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺。

【0733】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.31 (t, 3H)、2.36 - 2.51 (m, 1H)、2.59 (ddt, 1H)、3.07 - 3.20 (m, 1H)、3.39 (s, 3H)、3.40 (s, 3H)、3.42 - 3.54 (m, 1H)、4.29 (q, 2H)、6.57 - 6.68 (br. m, 1H)、6.94 (br. s, 1H)、7.02 (s, 2H)、7.25 - 7.38 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、8.31 (s, 1H)。

【0734】

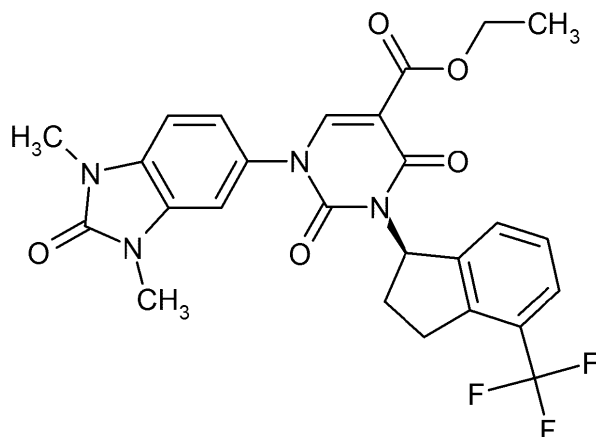
キラルHPLC (方法13) : $R_t = 9.39$ 分、92% ee。

【0735】

実施例13

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

【化167】



【0736】

方法A : キラル相での分取HPLC (方法12) による実施例11からの化合物の分離 (方法B) から最後に溶出するエナンチオマー (331 mg)。

【0737】

キラルHPLC (方法13) : $R_t = 11.12$ 分、92% ee。

【0738】

方法B : 最初に、実施例2Aからの1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 3.05 g (8.86 mmol)、実施例14Aからの(1S) - 4 - (トリフルオロメチル)インダン - 1 - オール 2.15 g (10.63 mmol) およびトリフェニルホスフィン 6.97 g (26.6 mmol) をアルゴン下、THF / DMF 1 : 1 (1.7リットル) に入れ、冷却して -15 とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 3.48 mL (17.71 mmol) を徐々に加えた。次に、反応混合物を室温でさらに30分間攪拌した。氷冷しながら、追加のアゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.8当量 (1.39 mL、6.86 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を冷却して -40 とし、1M塩酸と混合し、酢酸エチルで希釈し、数分間高攪拌した。有機相を分離し、1M炭酸ナトリウム溶液で2回および飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物をMTBEと混合し、室温で終夜攪拌し、次に氷浴冷却しながら20分間攪拌した。沈殿固体を吸引濾過し、冷MTBEで洗浄した。濾液全体

10

20

30

40

50

を濃縮し、分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 2.90 g (理論量の 62%) を得た。

【0739】

LC-MS (方法 1) : R t = 1.05 分 ; m / z = 529 (M + H) ⁺。

【0740】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : = 1.36 (t, 3H)、2.42 - 2.55 (m, 1H)、2.57 - 2.71 (m, 1H)、3.12 - 3.24 (m, 1H)、3.43 (s, 3H)、3.43 - 3.58 (m, 1H)、3.45 (s, 3H)、4.33 (q, 2H)、6.60 - 6.73 (m, 1H)、6.99 (s, 1H)、7.07 (s, 2H)、7.30 - 7.42 (m, 2H)、7.54 (d, 2H)、8.36 (s, 1H)。

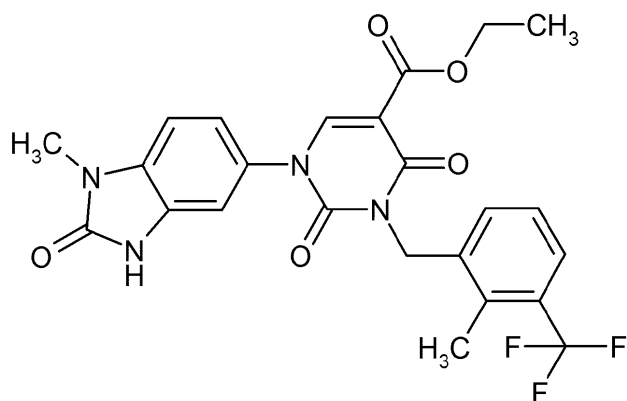
10

【0741】

実施例 14

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

【化 168】



20

【0742】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 1 時間であった。実施例 36A からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 500 mg (1.51 mmol) および 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイド 421 mg (1.67 mmol) から出発して、標題化合物 606 mg (純度約 83%、理論量の 66%) を得た。

30

【0743】

LC-MS (方法 1) : R t = 0.96 分 ; m / z = 503 (M + H) ⁺。

【0744】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、3.30 (s, 一部が水のシグナルによって隠れている)、4.19 (q, 2H)、5.07 (s, 2H)、7.18 - 7.23 (m, 3H)、7.31 - 7.42 (m, 2H)、7.57 - 7.62 (m, 1H)、8.39 (s, 1H)、11.13 (s, 1H)。

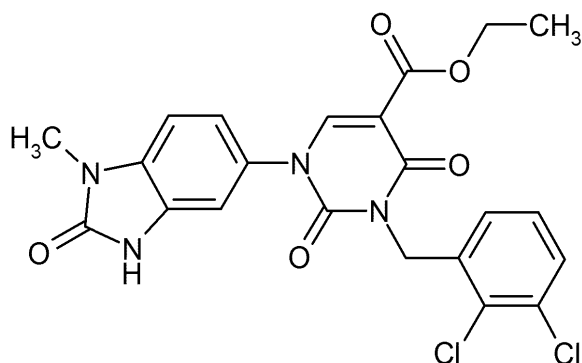
40

【0745】

実施例 15

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化169】



10

【0746】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は5時間であった。実施例36Aからの1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.61mmol)および2,3-ジクロロベンジルクロライド130mg(0.67mmol)から出発して、分取HPLC(方法8)によってさらに精製した後、標題化合物40mg(理論量の13%)を得た。

【0747】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.94$ 分; $m/z = 489$ ($M+H$)⁺。

20

【0748】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t, 3H)、3.30(s、一部が水のシグナルによって隠れている)、4.19(q, 2H)、5.09(s, 2H)、7.16-7.27(m, 4H)、7.32(t, 1H)、7.56-7.60(m, 1H)、8.41(s, 1H)、11.14(s, 1H)。

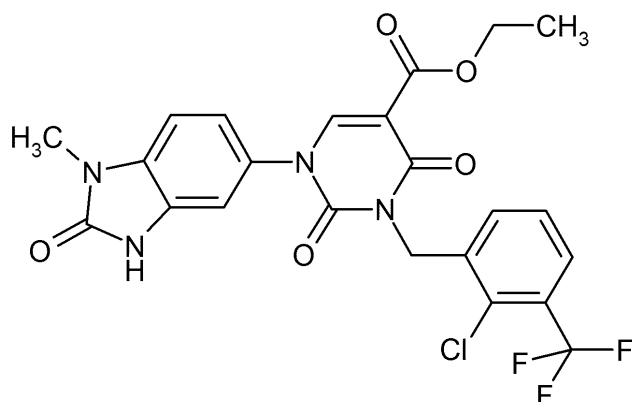
【0749】

実施例16

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

30

【化170】



40

【0750】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は5時間であった。実施例36Aからの1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.61mmol)および2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジルプロマイド182mg(0.67mmol)から出発して、分取HPLC(方法8)による精製後、標題化合物33mg(理論量の10%)を得た。

【0751】

50

LC-MS (方法1) : Rt = 0.97分 ; m/z = 523 (M+H)⁺。

【0752】

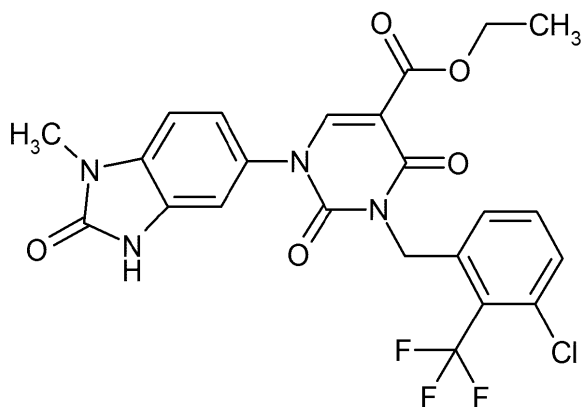
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.30 (s、一部が水のシグナルによって隠れている)、4.20 (q, 2H)、5.14 (s, 2H)、7.19 - 7.23 (m, 3H)、7.48 - 7.55 (m, 1H)、7.58 - 7.62 (m, 1H)、7.78 - 7.82 (m, 1H)、8.42 (s, 1H)、11.14 (s, 1H)。

【0753】

実施例 17

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

【化171】



【0754】

実施例36Aからの1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル 0.74 g (2.24 mmol) のDMF (28 mL) 中溶液に、1-(プロモメチル)-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (製造: WO2004/52858、149頁、実施例176参照) 1.04 g (65%純度、2.46 mmol)、炭酸カリウム 0.62 g (4.48 mmol) およびヨウ化カリウム 0.04 g (0.22 mmol) を加え、混合物を 60 °C で5時間攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール、50:1) によって精製した。これによって、標題化合物 0.36 g (理論量の29%) を得た。

【0755】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.96分 ; MS (ESI陽イオン) : m/z = 523 (M+H)⁺。

【0756】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.3 (s、DMSOシグナルによって隠れている)、4.19 (q, 2H)、5.18 - 5.24 (m, 2H)、7.16 - 7.23 (m, 3H)、7.33 - 7.38 (m, 1H)、7.55 - 7.67 (m, 2H)、8.43 (s, 1H)、11.15 (s, 1H)。

【0757】

実施例 18

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

10

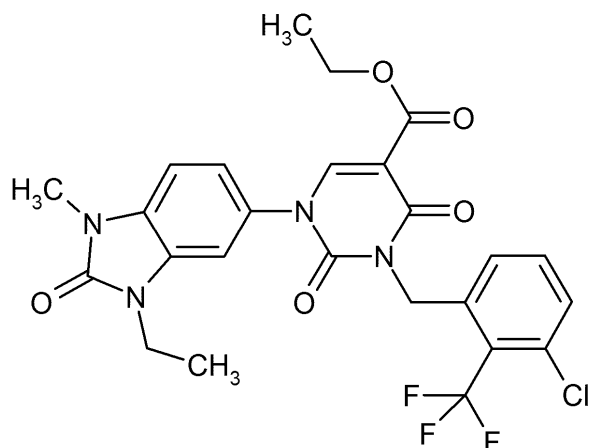
20

30

40

50

【化 172】



10

【0758】

最初に、実施例17からの3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル120mg(0.23mmol)を、DMF(3mL)に入れ、ヨードエタン39mg(0.25mmol)、炭酸カリウム63mg(0.46mmol)およびヨウ化カリウム4mg(0.02mmol)を加えた。反応混合物を60℃で5時間撹拌した。冷却して室温とした反応混合物を水と混合し、沈殿を吸引濾過し、水およびMTBEで洗浄し、50℃で真空乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール70:1)によるさらなる精製後、標題化合物73mg(理論量の55%)を得た。

20

【0759】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.11$ 分; $m/z = 551$ ($M+H$)⁺。

【0760】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.19 - 1.26 (m, 6H)、3.37 (s, 3H)、3.87 (q, 2H)、4.20 (q, 2H)、5.20 - 5.25 (m, 2H)、7.22 - 7.30 (m, 2H)、7.31 - 7.35 (m, 1H)、7.44 - 7.46 (m, 1H)、7.57 - 7.67 (m, 2H)、8.47 (s, 1H)。

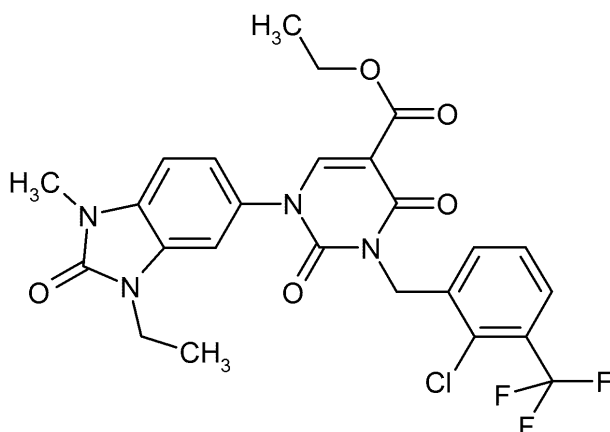
30

【0761】

実施例19

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

【化 173】



40

【0762】

50

標題化合物の製造および精製を、実施例 18 と同様に行った。実施例 16 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 90 mg (0 . 17 mmol) およびヨードエタン 29 mg (0 . 19 mmol) から出発して、75 mg (77 % 理論量の) 標題化合物を得た。

【 0763 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 11 分 ; m / z = 551 (M + H) ⁺。

【 0764 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 19 - 1 . 27 (m, 6 H)、3 . 37 (s、一部が水のシグナルによって隠れている)、3 . 88 (q、2 H)、4 . 20 (q、2 H)、5 . 16 (s、2 H)、7 . 22 - 7 . 31 (m、2 H)、7 . 44 - 7 . 48 (m、1 H)、7 . 50 - 7 . 60 (m、2 H)、7 . 78 - 7 . 82 (m、1 H)、8 . 47 (s、1 H)。

10

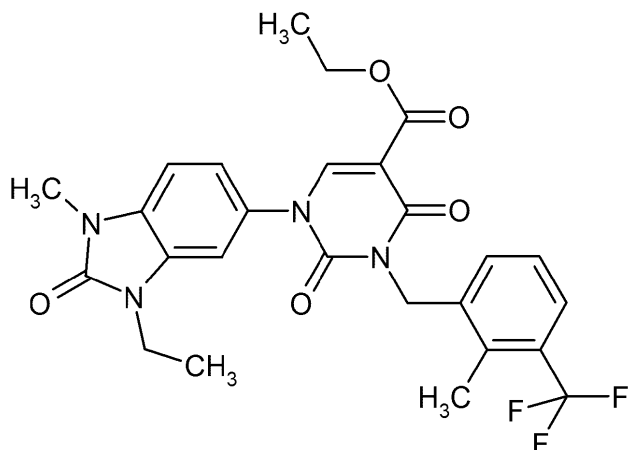
【 0765 】

実施例 20

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

20

【 化 174 】



30

【 0766 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 18 と同様に行った。実施例 14 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 214 mg (0 . 42 mmol) およびヨードエタン 73 mg (0 . 47 mmol) から出発して、標題化合物 152 mg (理論量の 65 %) を得た。

【 0767 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 06 分 ; m / z = 531 (M + H) ⁺。

40

【 0768 】

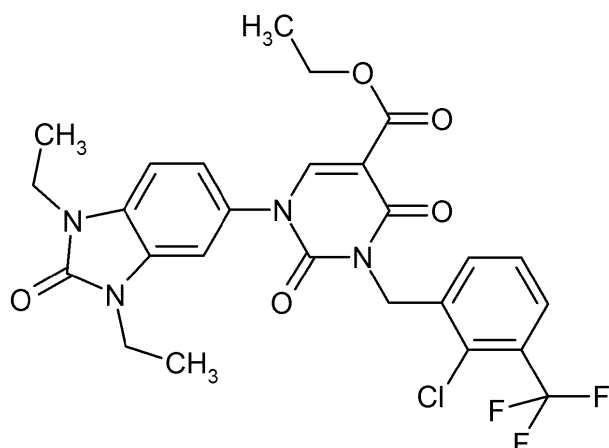
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 19 - 1 . 26 (m、6 H)、2 . 46 (s、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、3 . 37 (s、一部が水のシグナルによって隠れている)、3 . 87 (q、2 H)、4 . 20 (q、2 H)、5 . 09 (s、2 H)、7 . 23 - 7 . 30 (m、2 H)、7 . 33 - 7 . 39 (m、2 H)、7 . 47 - 7 . 49 (m、1 H)、7 . 59 - 7 . 62 (m、1 H)、8 . 44 (s、1 H)。

【 0769 】

実施例 21

50

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【化 1 7 5】



10

【 0 7 7 0 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 5 時間であった。実施例 2 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 4 m m o l) および 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイド 1 6 2 m g (0 . 5 9 m m o l) から出発して、標題化合物 2 0 4 m g (理論量の 6 6 %) を得た。

20

【 0 7 7 1 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 7 分 ; m / z = 5 6 5 (M + H) ⁺。

【 0 7 7 2 】

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

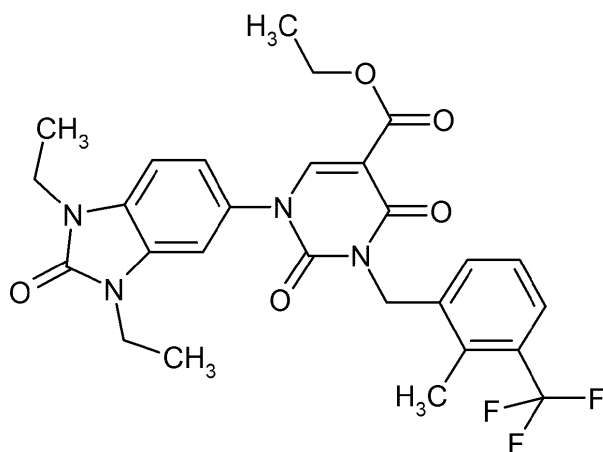
30

【 0 7 7 3 】

実施例 2 2

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

【化 1 7 6】



40

【 0 7 7 4 】

50

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 5 時間であった。実施例 2 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 4 m m o l) および 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイド 1 5 0 m g (0 . 5 9 m m o l) から出発して、標題化合物 1 7 4 m g (理論量の 5 9 %) を得た。

【 0 7 7 5 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 6 分 ; m / z = 5 4 5 (M + H) ⁺。

【 0 7 7 6 】

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

10

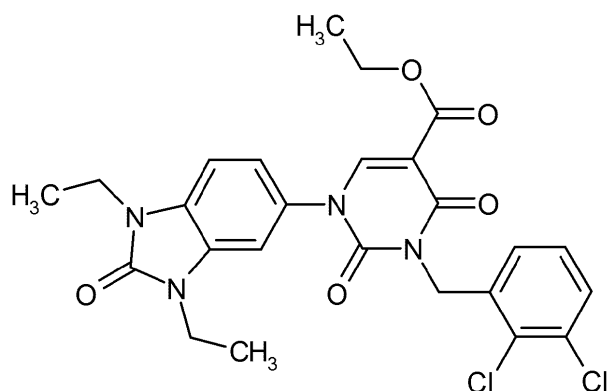
【 0 7 7 7 】

実施例 2 3

3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【 化 1 7 7 】

20



30

【 0 7 7 8 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 5 時間であった。実施例 2 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 3 m m o l) および 2 , 3 - ジクロロベンジルクロライド 1 1 5 m g (0 . 5 9 m m o l) から出発して、標題化合物 2 4 4 m g (理論量の 8 1 %) を得た。

【 0 7 7 9 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 5 分 ; m / z = 5 3 1 (M + H) ⁺。

40

【 0 7 8 0 】

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

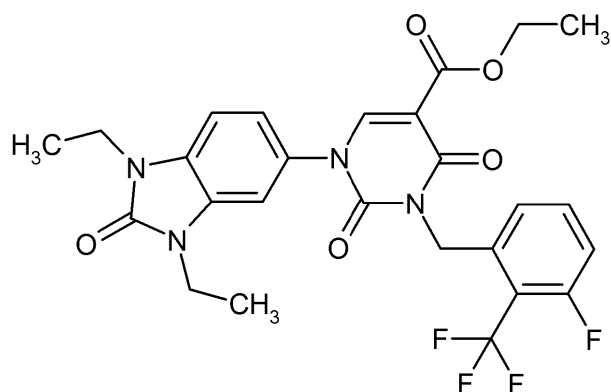
【 0 7 8 1 】

実施例 2 4

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

50

【化 178】



10

【0782】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は5時間であった。実施例22Aからの1-(1,3-ジエチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル165mg(0.44mmol)および1-(プロモメチル)-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン125mg(0.48mmol)から出発して、標題化合物198mg(理論量の82%)を得た。

【0783】

LC-MS(方法3): Rt = 1.28分; m/z = 549 (M+H)⁺。

20

【0784】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(td, 9H)、3.82-3.96(m, 4H)、4.20(q, 2H)、5.21(s, 2H)、7.17-7.26(m, 2H)、7.31-7.49(m, 3H)、7.67(q, 1H)、8.49(s, 1H)。

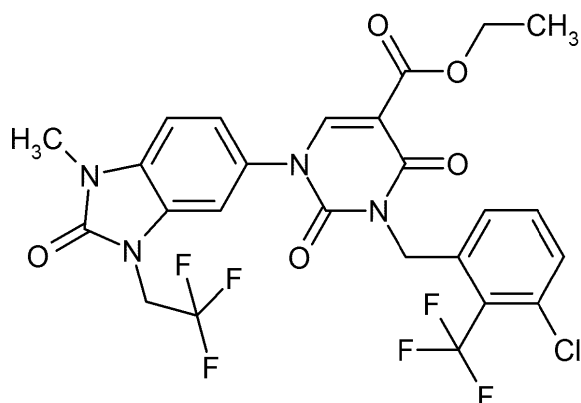
【0785】

実施例25

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

30

【化 179】



40

【0786】

最初に、実施例17からの3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル121mg(0.23mmol)を、DMF(3mL)に入れ、トリクロロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチル76μL(130mg, 0.46mmol)

50

、炭酸カリウム 64 mg (0.46 mmol) およびヨウ化カリウム 4 mg (0.02 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 5 時間攪拌した。冷却して室温とした反応混合物を水と混合し、沈殿を吸引濾過し、水および MTBE で洗浄し、50 で真空乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 70 : 1) によるさらなる精製後、標題化合物 91 mg (理論量の 63%) を得た。

【0787】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.16 分 ; m/z = 605 (M+H)⁺。

【0788】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.41 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、4.80 (q, 2H)、5.22 (br. s, 2H)、7.31 - 7.39 (m, 3H)、7.53 (s, 1H)、7.57 - 7.67 (m, 2H)、8.44 (s, 1H)。

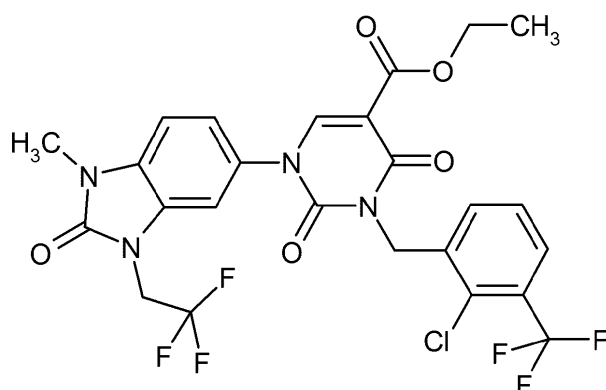
10

【0789】

実施例 26

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

【化 180】



20

30

【0790】

標題化合物の製造および精製を、実施例 25 と同様に行った。実施例 16 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキシ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 89 mg (0.17 mmol) およびトリクロロメタンスルホン酸 2, 2, 2 - トリフルオロエチル 96 mg (0.34 mmol) から出発して、標題化合物 80 mg (理論量の 75%) を得た。

【0791】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.16 分 ; m/z = 605 (M+H)⁺。

【0792】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.41 (s, 3H)、4.21 (q, 2H)、4.80 (q, 2H)、5.15 (s, 2H)、7.31 - 7.39 (m, 2H)、7.50 - 7.56 (m, 2H)、7.57 - 7.61 (m, 1H)、7.78 - 7.82 (m, 1H)、8.43 (s, 1H)。

40

【0793】

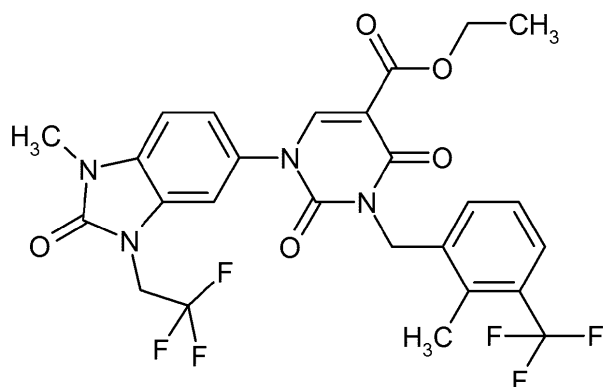
実施例 27

1 - [1 - メチル - 2 - オキシ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキシ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン

50

- 5 - カルボン酸エチル

【化 1 8 1】



10

【 0 7 9 4 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 25 と同様に行った。実施例 14 から 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 3 3 m g (純度 7 5 % 、 0 . 1 9 m m o l) およびトリクロロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル 1 1 1 m g (0 . 3 9 m m o l) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 1 0 0 : 1) による精製後、標題化合物 4 1 m g (理論量の 3 5 %) を得た。

20

【 0 7 9 5 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 5 分 ; m / z = 5 8 5 (M + H) + .

【 0 7 9 6 】

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

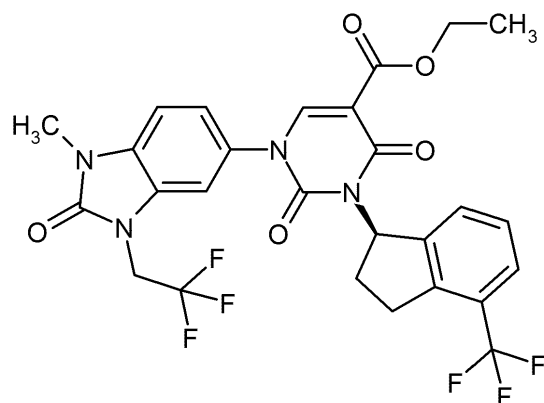
30

【 0 7 9 7 】

実施例 2 8

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

【化 1 8 2】



40

【 0 7 9 8 】

最初に、実施例 25 A から 1 - [1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4

50

- ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 400 mg (0.97 mmol)、実施例 14 A からの (1S) - 4 - (トリフルオロメチル) イندان - 1 - オール 235 mg (1.16 mmol) およびトリフェニルホスフィン 763 mg (2.91 mmol) を、アルゴン下に DMF / THF 1 : 1 (19.6 mL) に入れ、反応混合物を冷却して -15 とし、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.53 mL (2.71 mmol) と混合した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に、氷冷しながら、追加のアゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.2 当量 (38 μ L、0.19 mmol) を滴下し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を冷却して 0 とし、1 N 塩酸と混合し、室温で 15 分間攪拌した。形成された溶液を酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 N 塩酸で 2 回、飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物を分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 370 mg (理論量の 57%) を得た。

【0799】

LC-MS (方法 5) Rt = 1.17 分; m/z = 597 (M+H)⁺。

【0800】

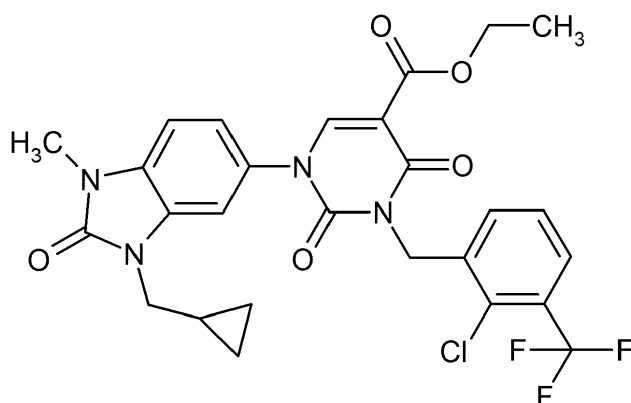
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.29 - 2.42 (m, 1H)、2.43 - 2.57 (m, 1H)、3.00 - 3.12 (m, 1H)、3.31 - 3.44 (m, 4H)、4.20 (q, 2H)、4.41 (q, 2H)、6.47 - 6.60 (m, 1H)、6.94 - 7.07 (m, 3H)、7.17 - 7.28 (m, 2H)、7.41 (d, 1H)、8.22 (s, 1H)。

【0801】

実施例 29

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

【化183】



【0802】

実施例 16 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 90 mg (0.17 mmol) の DMF (2 mL) 中溶液に (プロモメチル) シクロプロパン 254 mg (0.18 mmol)、炭酸カリウム 47 mg およびヨウ化カリウム 3 mg を加えた。次に、反応混合物を 60 で 5 時間攪拌した。冷却して室温とした後、水を加え、生成した沈澱を濾過した。固体を水および MTBE で順次洗浄し、50 で真空乾燥した。固体をジクロロメタンに溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 70 / 1) によって精製した。得られた生成物を高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 67 mg (理論量の 66%) を得た。

【0803】

10

20

30

40

50

LC - MS (方法1) : R t = 1 . 17 分 ; m / z = 577 (M + H) ⁺ 。

【0804】

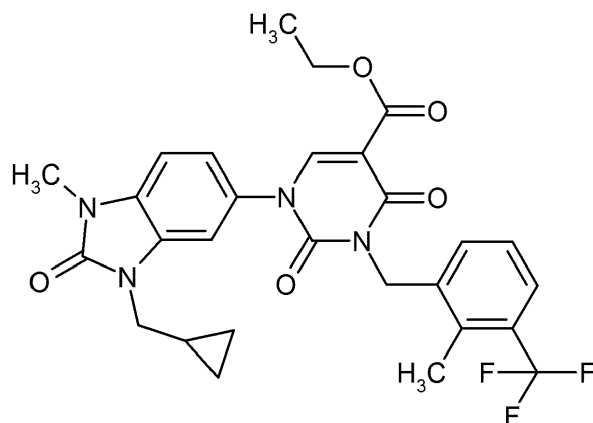
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : = 0 . 34 - 0 . 50 (m、4 H)、1 . 14 - 1 . 26 (m、4 H)、3 . 38 (s、3 H)、3 . 72 (d、2 H)、4 . 20 (q、2 H)、5 . 15 (s、2 H)、7 . 23 - 7 . 31 (m、2 H)、7 . 50 - 7 . 60 (m、3 H)、7 . 80 (d、1 H)、8 . 46 (s、1 H)。

【0805】

実施例 30

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

【化184】



【0806】

標題化合物の製造および精製を、実施例 29 と同様に行った。実施例 14 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 133 mg (75 % 純度、0 . 19 mmol) および (プロモメチル)シクロプロパン 29 mg (0 . 18 mmol) から出発して、標題化合物 69 mg (理論量の 56 %) を得た。

【0807】

LC - MS (方法1) : R t = 1 . 16 分 ; m / z = 557 (M + H) ⁺ 。

【0808】

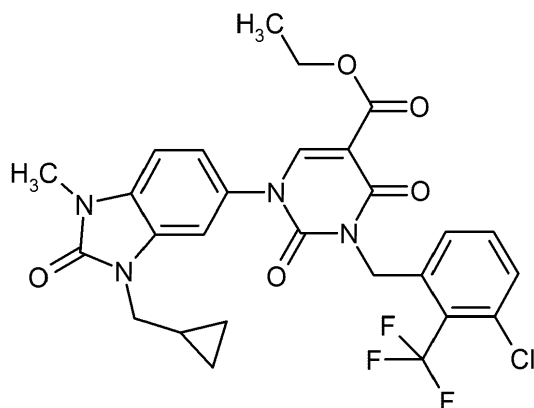
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 0 . 35 - 0 . 41 (m、2 H)、0 . 42 - 0 . 49 (m、2 H)、1 . 16 - 1 . 26 (m、4 H)、2 . 46 (s、3 H)、3 . 38 (s、3 H)、3 . 72 (d、2 H)、4 . 20 (q、2 H)、5 . 09 (s、2 H)、7 . 23 - 7 . 30 (m、2 H)、7 . 33 - 7 . 40 (m、2 H)、7 . 52 - 7 . 54 (m、1 H)、7 . 59 - 7 . 62 (m、1 H)、8 . 44 (s、1 H)。

【0809】

実施例 31

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

【化 1 8 5】



10

【0 8 1 0】

標題化合物の製造および精製を、実施例 29 と同様に行った。実施例 17 からの 3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 120 mg (0.23 mmol) および (プロモメチル)シクロプロパン 34 mg (0.25 mmol) から出発して、標題化合物 89 mg (理論量の 62%) を得た。

【0 8 1 1】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.17 分 ; m / z = 577 (M + H) +。

20

【0 8 1 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H)、0.41 - 0.49 (m, 2H)、1.14 - 1.27 (m, 4H)、3.38 (s, 3H)、3.72 (d, 2H)、4.20 (q, 2H)、5.22 (br. s, 2H)、7.22 - 7.30 (m, 2H)、7.31 - 7.36 (m, 1H)、7.49 - 7.52 (m, 1H)、7.57 - 7.67 (m, 2H)、8.47 (s, 1H)。

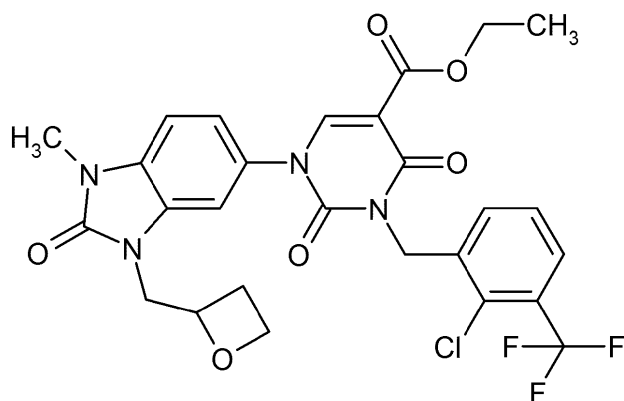
【0 8 1 3】

実施例 3 2

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - [1 - メチル - 3 - (オキセタン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

30

【化 1 8 6】



40

【0 8 1 4】

最初に、実施例 16 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

50

エチル 100 mg (0.23 mmol) を、DMF 2.4 mL に入れ、2-(プロモメチル)オキセタン 32 mg (0.21 mmol)、炭酸カリウム 53 mg (0.38 mmol) およびヨウ化カリウム 3 mg (0.02 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 2 時間撹拌した。次に、追加の 1 当量の 2-(プロモメチル)オキセタンを室温に加え、反応混合物を 80 で 2 時間撹拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、沈殿を吸引濾過し、水で洗浄し、50 で真空乾燥した。固体をジクロロメタンに溶かし、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール 70:1)によって精製した。これによって、標題化合物 56 mg (理論量の 50%) を得た。

【0815】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.09$ 分; $m/z = 593$ ($M+H$)⁺。

10

【0816】

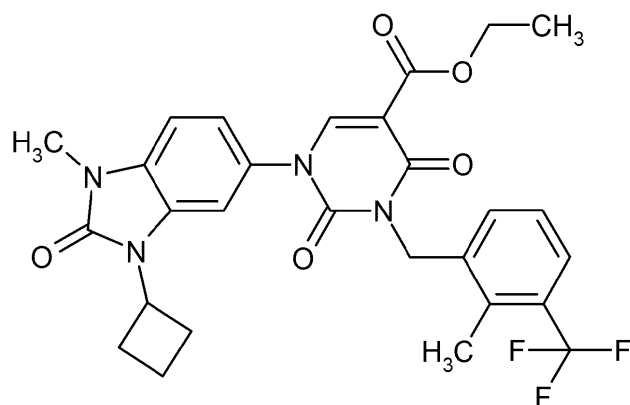
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.23$ (t, 3H)、2.10 - 2.22 (m, 1H)、2.25 - 2.38 (m, 1H)、3.36 (s, 3H)、3.39 - 3.48 (m, 1H)、3.73 (q, 1H)、3.85 - 3.92 (m, 1H)、3.92 - 3.98 (m, 1H)、4.11 - 4.17 (m, 1H)、4.21 (q, 2H)、5.15 (s, 2H)、7.25 - 7.33 (m, 2H)、7.45 (s, 1H)、7.53 (t, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、8.46 (s, 1H)。

【0817】

実施例 33

20

1-(3-シクロブチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル【化187】



30

【0818】

最初に、シクロブタノール 39 μ L (0.49 mmol) およびトリフェニルホスフィン 130 mg (0.49 mmol) をアルゴン下に THF (2.5 mL) に入れ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 98 μ L (0.49 mmol) をゆっくり滴下し、次に実施例 14 からの 1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル 100 mg (0.19 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。混合物を濃縮し、分取 HPLC (方法 8) によって精製した。これによって、標題化合物 46 mg (理論量の 41%) を得た。

40

【0819】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.16$ 分; $m/z = 557$ ($M+H$)⁺。

【0820】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.72 - 1.91 (m, 2H)、2.20 - 2.30 (m, 2H)、2.47 (s

50

、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、2.75 - 2.87 (m、2H)、3.31 (s、一部が水のシグナルによって隠れている)、4.20 (q、2H)、4.78 - 4.88 (m、1H)、5.09 (s、2H)、7.24 - 7.29 (m、2H)、7.33 - 7.42 (m、2H)、7.60 (d、1H)、7.67 (s、1H)、8.45 (s、1H)。

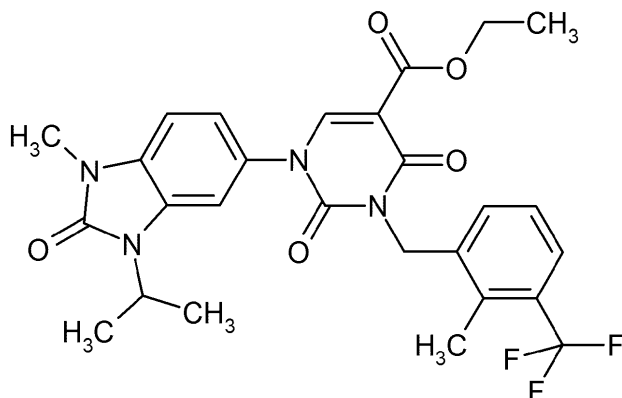
【0821】

実施例34

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

10

【化188】



20

【0822】

標題化合物の製造および精製を、実施例33と同様に行った。実施例14からの1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル100mg (0.19mmol)および2 - プロパノール38μL (0.49mmol)から出発して、分取HPLC (方法8)によってさらに精製した後、標題化合物38mg (理論量の34%)を得た。

30

【0823】

LC - MS (方法1) : R t = 1.12分 ; m / z = 545 (M + H) +。

【0824】

¹H NMR (400MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t、3H)、1.45 (d、6H)、2.46 (s、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、3.31 (s、一部が水のシグナルによって隠れている)、4.20 (q、2H)、4.54 - 4.65 (m、1H)、5.09 (s、2H)、7.22 - 7.29 (m、2H)、7.32 - 7.41 (m、2H)、7.58 - 7.62 (m、2H)、8.43 (s、1H)。

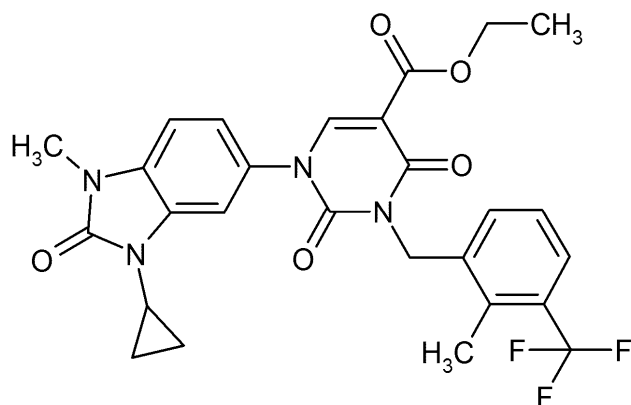
【0825】

実施例35

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

40

【化 1 8 9】



10

【 0 8 2 6】

最初に、実施例 1 4 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 5 0 m g (0 . 4 9 m m o l)、シクロプロピルボロン酸 8 5 m g (0 . 9 9 m m o l) およびトリエチルアミン 0 . 4 1 m L (2 . 9 8 m m o l) を、ジクロロメタン (4 m L) に入れた。モレキュラーシーブス (3) および 2 7 1 m g (1 . 4 9 m m o l) 酢酸銅 (I I) を加え、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。混合物を酢酸エチルで 20 希釈し、1 M 塩酸で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 1 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 H P L C (方法 8) によって精製した。これによって、標題化合物 1 5 5 m g (理論量の 5 6 %) を得た。

20

【 0 8 2 7】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 6 分 ; m / z = 5 4 3 (M + H) + .

【 0 8 2 8】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 0 . 8 6 - 0 . 9 2 (m , 2 H)、0 . 9 9 - 1 . 0 6 (m , 2 H)、1 . 2 3 (t , 3 H)、2 . 4 6 (s 、部分的に D M S O シグナルによって隠されている)、2 . 8 7 - 2 . 9 5 (m , 1 H) 30、3 . 3 1 (s 、一部が水のシグナルによって隠れている)、4 . 2 0 (q , 2 H)、5 . 0 8 (s , 2 H)、7 . 2 2 - 7 . 2 8 (m , 2 H)、7 . 3 2 - 7 . 4 3 (m , 2 H)、7 . 4 7 (s , 1 H)、7 . 6 0 (d , 1 H)、8 . 4 1 (s , 1 H)。

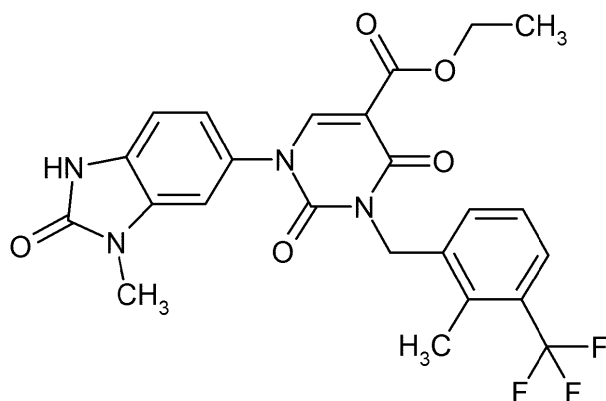
30

【 0 8 2 9】

実施例 3 6

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

【化 1 9 0】



40

50

【0830】

実施例34Aからの1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル250mg(0.76mmol)のDMF(10mL)中溶液に、1-(ブromoメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン211mg(0.83mmol)、炭酸カリウム209mg(1.51mmol)およびヨウ化カリウム13mg(0.08mmol)を加え、混合物を60℃で3時間攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、生成した沈澱を吸引濾過し、水およびMTBEで洗浄し、高真空下に50℃で終夜乾燥させた。これによって、標的化合物42mg(理論量の11%)を得た。

10

【0831】

LC-MS(方法3): $R_t = 1.19$ 分; MS(ESI陽イオン): $m/z = 503$ ($M+H$)⁺。

【0832】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t, 3H)、3.41(s, 3H)、4.17(q, 2H)、5.20(s, 2H)、7.07-7.16(m, 3H)、7.29-7.36(m, 1H)、7.46(s, 1H)、7.62(d, 1H)、8.28(s, 1H)、11.70(s, 1H)。

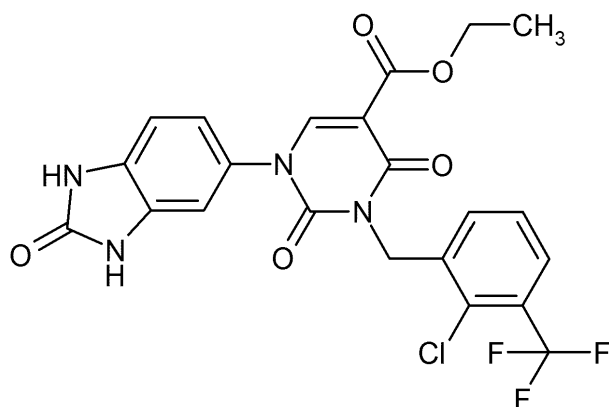
【0833】

実施例37

20

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

【化191】



30

【0834】

最初に、実施例26Aからの2,4-ジオキソ-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.63mmol)を、DMF 8mLに入れた。1-(ブromoメチル)-2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン190mg(0.70mmol)、炭酸カリウム175mg(1.27mmol)およびヨウ化カリウム10.5mg(63μmol)を加え、反応混合物を60℃で5時間攪拌した。冷却して室温とした後、混合物に水を加えた。沈澱を濾過し、少量の水およびMTBEで洗浄し、乾燥キャビネット中50℃で乾燥させた。得られた生成物を少量のDMFに溶かし、分取HPLC(方法8)によって精製した。これによって、標題化合物111mg(理論量の35%)を得た。

40

【0835】

LC-MS(方法3): $R_t = 1.13$ 分; $m/z = 509$ ($M+H$)⁺。

【0836】

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

50

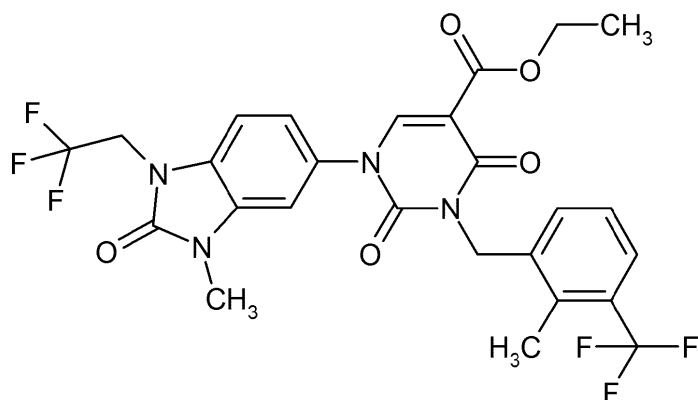
)、4.20 (q、2H)、5.14 (s、2H)、7.02 (d、1H)、7.09 (dd、1H)、7.15 (s、1H)、7.51 (t、1H)、7.59 (d、1H)、7.79 (d、1H)、8.41 (s、1H)、10.88 (d、2H)。

【0837】

実施例 38

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

【化192】



10

20

【0838】

標題化合物の製造および精製を、実施例25と同様に行った。実施例36からの1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 91 mg (0.18 mmol) およびトリクロロメタンスルホン酸 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル 101 mg (0.36 mmol) から出発して、標題化合物 57 mg (理論量の 52%) を得た。

【0839】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.11 分 ; m / z = 585 (M + H) ⁺。

30

【0840】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t、3 H)、2.46 (s、3 H)、3.38 (s、3 H)、4.19 (q、2 H)、4.86 (q、2 H)、5.09 (s、2 H)、7.28 - 7.41 (m、3 H)、7.44 (d、1 H)、7.50 (d、1 H)、7.61 (d、1 H)、8.47 (s、1 H)。

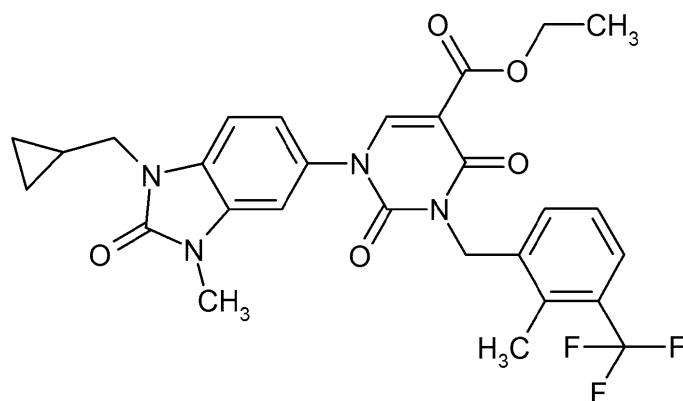
【0841】

実施例 39

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

40

【化 1 9 3】



10

【0 8 4 2】

実施例 36 からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 91 mg (0 . 1 8 mmol) を実施例 29 と同様にして、(プロモメチル)シクロプロパン 26 mg (0 . 1 9 mmol) と反応させた。2 時間の反応時間後、追加の (プロモメチル)シクロプロパン 24 mg (0 . 1 7 mmol) を加え、反応混合物を 80 でさらに 1 時間攪拌した。水を加えることで生成物を沈殿させ、濾過した。フラッシュクロマト

20

【0 8 4 3】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 3 分 ; m / z = 5 5 7 (M + H) + 。

【0 8 4 4】

¹H NMR (4 0 0 MHz , DMSO - d₆) : = 0 . 3 6 - 0 . 4 2 (m , 2 H) , 0 . 4 2 - 0 . 5 0 (m , 2 H) , 1 . 1 4 - 1 . 2 0 (m , 1 H) , 1 . 2 3 (t , 3 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 3 . 3 5 (s , 3 H) , 3 . 7 7 (d , 2 H) , 4 . 1 9 (q , 2 H) , 5 . 0 9 (s , 2 H) , 7 . 2 4 (dd , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 4 (m , 4 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 2 (m , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) 。

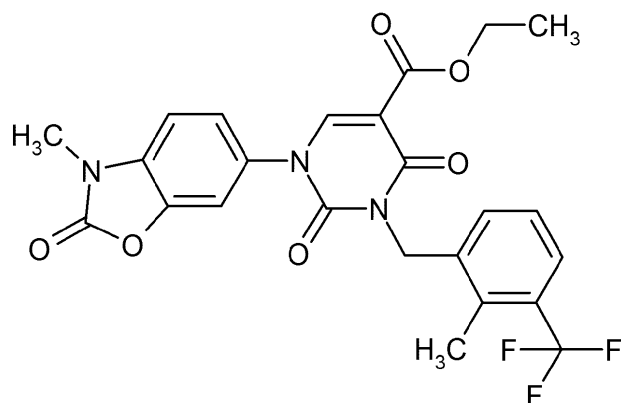
30

【0 8 4 5】

実施例 40

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

【化 1 9 4】



40

【0 8 4 6】

反応時間を 2 時間とし、実施例 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 28 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾ

50

キサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.60 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 168 mg (0.66 mmol) から出発して、標題化合物 288 mg (理論量の 93%) を得た。

【0847】

LC - MS (方法 5) : R t = 1.10 分 ; m / z = 504 (M + H) ⁺。

【0848】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、3.38 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.07 (s, 2H)、7.31 - 7.42 (m, 3H)、7.43 - 7.48 (m, 1H)、7.58 - 7.62 (m, 1H)、7.63 - 7.66 (m, 1H)、8.44 (s, 1H)。

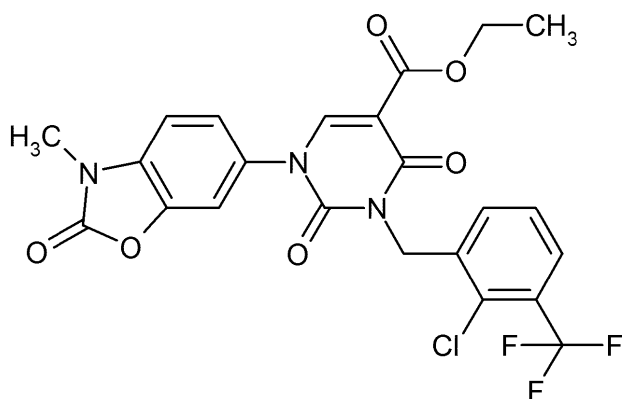
10

【0849】

実施例 4 1

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 195】



20

【0850】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 2 時間であった。実施例 28A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.60 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 181 mg (0.66 mmol) から出発して、標題化合物 263 mg (理論量の 79%) を得た。

30

【0851】

LC - MS (方法 5) : R t = 1.11 分 ; m / z = 523 (M + H) ⁺。

【0852】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : = 1.23 (t, 3H)、3.38 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.14 (s, 2H)、7.38 - 7.48 (m, 2H)、7.53 (t, 1H)、7.59 (d, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.80 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)。

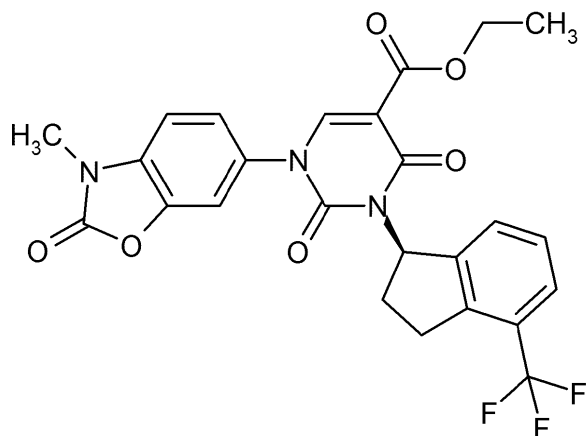
40

【0853】

実施例 4 2

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

【化 1 9 6】



10

【0854】

方法 A : アルゴン下に、実施例 28 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 60 mmol) およびトリフェニルホスフィン 475 mg (1 . 81 mmol) の THF / DMF 1 : 1 (7 . 6 mL) 中溶液を冷却して - 30 とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 238 μ L (1 . 20 mmol) を滴下し、次に実施例 14 A からの (1 S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 146 mg (0 . 69 mmol) の THF (約 1 mL) 中溶液を滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、室温で 30 分間攪拌した。後処理のため、混合物を冷却して 0 とし、1 M 塩酸 5 mL と混合し、昇温させて室温とし、30 分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 M 塩酸で 2 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下に濃縮した。残留物について、エタノールで抽出的攪拌を行い、沈殿固体を吸引濾過し、廃棄した。濾液を濃縮し、少量のジクロロメタンに溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 120 : 1 から 20 : 1) によって精製した。これによって、純度約 95 % の標題化合物 135 mg (理論量の 43 %) を得た。

20

【0855】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 13 分 ; m / z = 516 (M + H) ⁺。

30

【0856】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 22 (t , 3 H) , 2 . 37 - 2 . 43 (m , 1 H) , 2 . 43 - 2 . 48 (m , 1 H , 部分的に DMSO シグナルによって隠されている) , 3 . 03 - 3 . 14 (m , 1 H) , 3 . 22 - 3 . 30 (m , 1 H , 一部が水のシグナルによって隠れている) , 3 . 38 (s , 3 H) , 4 . 18 (q , 2 H) , 6 . 34 - 6 . 56 (m , 1 H) , 7 . 32 - 7 . 43 (m , 3 H) , 7 . 45 - 7 . 50 (m , 1 H) , 7 . 53 (d , 1 H) , 7 . 55 - 7 . 64 (m , 1 H) , 8 . 35 (s , 1 H) 。

40

【0857】

類似の実験で、純度 99 % の分画を単離することが可能であった。このバッチについては、測定された比旋光度は下記の通りであった。

【0858】

比旋光度 : $D^{20}_D = +132.9^\circ$ 、(クロロホルム、c = 0 . 395 g / 100 mL) 。

【0859】

方法 B : 最初に、実施例からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 5 . 0 g (15 . 1 mmol)、トリフェニルホスフィン 6 . 73 g (25 . 7 mmol) および実施例 14 A からの (1 S) - 4 - (ト

50

リフルオロメチル)インダン-1-オール 3.66 g (18.1 mmol) の溶液をアルゴン下に DMF / THF 2 : 1 (体積比) 240 mL に入れ、冷却して -15 とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 4.76 mL (24.15 mmol) を、反応混合物の温度が -10 より高く上昇しないような速度でゆっくり滴下した。添加終了後、混合物を -10 でさらに 1 時間攪拌し、次に昇温させて室温とし、水 1.3 リットルに投入した。混合物を各回酢酸エチル 300 mL で 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、ロータリーエバポレータで溶媒を除去した。残留物 (18 g) を 2 回のクロマトグラフィー段階で精製した。最初は、溶離液としてジクロロメタン / アセトン 97 : 5 : 2.5 を用いて 200 g シリカゲルカラムを使用した。得られた生成物を含む分画を濃縮し、残留物を再度 200 g シリカゲルカラムに乗せた。溶離液としてのシクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 2.5 リットルを用いて、さらなる不純物を溶出させ、次に所望の生成物を、ジクロロメタン / メタノール 95 : 5 でカラムから溶出させた。これによって、純度 95 % での標題化合物 3.40 g (理論量の 44 %) を得た (NMR では、約 5 % の酢酸エチルが示された。)。混合分画の新たな精製によって、追加の 920 mg を得ることができた。全体収率 : 4.32 g (56 % 理論量の)。

10

【0860】

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

【0861】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.31 (t, 3H)、2.37 - 2.49 (m, 1H)、2.59 (dtd, 1H)、3.14 (dt, 1H)、3.40 (s, 3H)、3.42 - 3.53 (m, 1H)、4.29 (q, 2H)、6.54 - 6.68 (m, 1H)、7.06 (d, 1H)、7.17 (d, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.26 - 7.36 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、8.28 (s, 1H)。

20

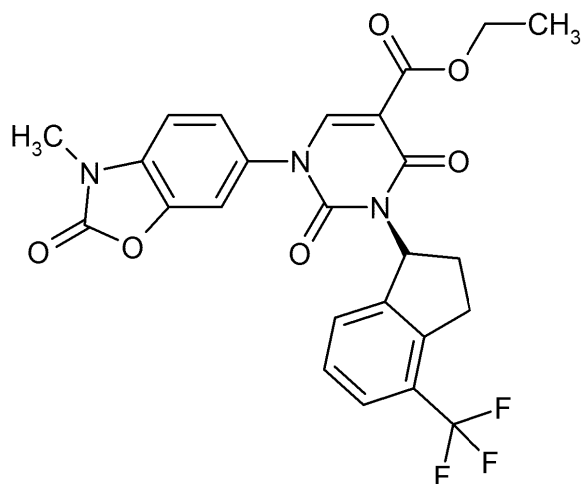
【0862】

実施例 43

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

30

【化 197】



40

【0863】

最初に、実施例 28 A からの化合物 1.00 g (3.02 mmol)、実施例 15 A からの化合物 732 mg (3.62 mmol) およびトリフェニルホスフィン 1.35 g (5.13 mmol) を、THF 9 mL および DMF 18 mL に入れ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 951 μL (4.83 mmol) を室温で滴下した。反応混合物を室温

50

で1時間攪拌した。後処理のため、氷冷しながら1N塩酸5mLを反応混合物に加え、混合物を10分間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を1N塩酸で2回、1M炭酸ナトリウム溶液で2回、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を分取HPLC(方法15)によって精製した。これによって、標題化合物590mg(理論量の38%)を得た。

【0864】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.08$ 分; $m/z = 516 (M+H)^+$ 。

【0865】

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.31(t, 3H)、2.33-2.50(m, 1H)、2.51-2.67(m, 1H)、3.14(dt, 1H)、3.39-3.52(m, 1H)、3.40(s, 3H)、4.29(q, 2H)、6.55-6.68(m, 1H)、7.06(d, 1H)、7.18(d, 1H)、7.22(s, 1H)、7.26-7.35(m, 2H)、7.49(d, 1H)、8.28(s, 1H)。

10

【0866】

キラル分析HPLC(方法27): $R_t = 9.94$ 分; 約93% ee。

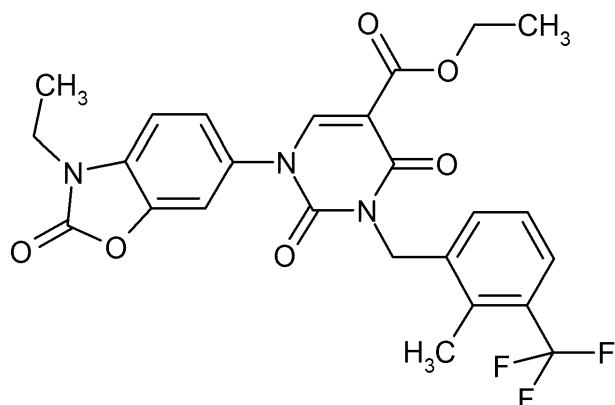
【0867】

実施例44

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

20

【化198】



30

【0868】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は5時間であった。実施例30Aからの1-(3-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.58mmol)および2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジルプロマイド161mg(0.64mmol)から出発して、標題化合物192mg(理論量の64%)を得た。

40

【0869】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.11$ 分; $m/z = 518 (M+H)^+$ 。

【0870】

1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.23(t, 3H)、1.28(t, 3H)、2.46(s, 3H)、3.90(q, 2H)、4.20(q, 2H)、5.08(s, 2H)、7.31-7.42(m, 2H)、7.43-7.50(m, 2H)、7.58-7.62(m, 1H)、7.64-7.67(m, 1H)、8.45(s, 1H)。

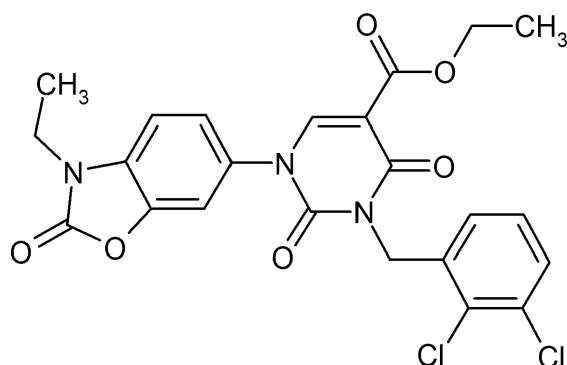
【0871】

50

実施例 4 5

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

【化 1 9 9】



10

【 0 8 7 2】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 5 時間であった。実施例 3 0 A からの 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) および 1 , 2 - ジクロロ - 3 - (クロロメチル) ベンゼン 1 2 4 m g (0 . 6 4 m m o l) から出発して、標題化合物 2 2 0 m g (理論量の 7 5 %) を得た。

20

【 0 8 7 3】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 9 分 ; m / z = 5 0 4 (M + H) +。

【 0 8 7 4】

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

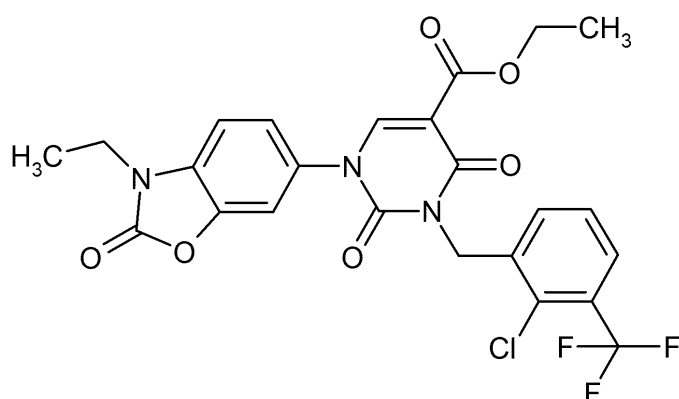
30

【 0 8 7 5】

実施例 4 6

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 2 0 0】



40

【 0 8 7 6】

標題化合物の製造および精製を、実施例 3 7 と同様に行った。実施例 3 0 A からの 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル

50

) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.58 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 174 mg (0.63 mmol) から出発して、標題化合物 209 mg (理論量の 67%) を得た。

【0877】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.11 分 ; m / z = 538 (M + H) ⁺。

【0878】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.28 (t, 3H)、3.90 (q, 2H)、4.20 (q, 2H)、5.14 (s, 2H)、7.42 - 7.56 (m, 3H)、7.59 (d, 1H)、7.65 (d, 1H)、7.81 (d, 1H)、8.48 (s, 1H)。

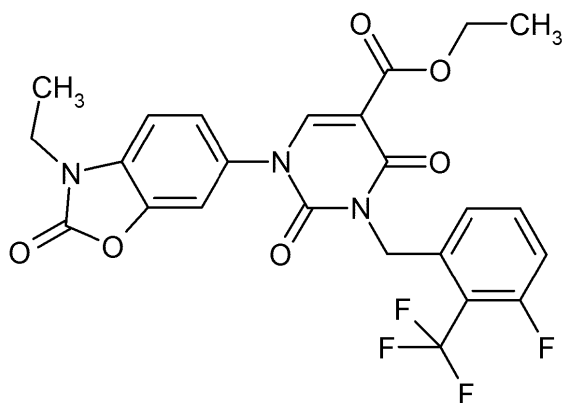
10

【0879】

実施例 47

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

【化 201】



20

【0880】

標題化合物の製造および精製を、実施例 37 と同様に行った。実施例 30 A からの 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.58 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 163 mg (0.63 mmol) から出発して、標題化合物 159 mg (理論量の 52%) を得た。

30

【0881】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.06 分 ; m / z = 522 (M + H) ⁺。

【0882】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.28 (t, 3H)、3.90 (q, 2H)、4.20 (q, 2H)、5.19 (s, 2H)、7.18 - 7.23 (m, 1H)、7.37 - 7.51 (m, 3H)、7.62 - 7.70 (m, 2H)、8.49 (s, 1H)。

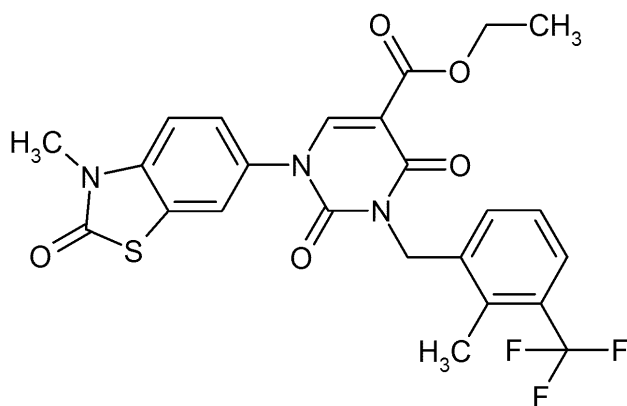
40

【0883】

実施例 48

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

【化 2 0 2】



10

【 0 8 8 4】

標題化合物の製造および精製を、実施例 37 と同様に行った。実施例 31 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 500 mg (1 . 4 4 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 400 mg (1 . 5 8 mmol) から出発して、標題化合物 392 mg (理論量の 50%) を得た。

【 0 8 8 5】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 1 1 分 ; m / z = 5 2 0 (M + H) ⁺。

20

【 0 8 8 6】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 2 3 (t, 3 H)、2 . 4 6 (s、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、3 . 4 5 (s、3 H)、4 . 2 0 (q、2 H)、5 . 0 8 (s、2 H)、7 . 3 1 - 7 . 4 2 (m、2 H)、7 . 4 6 (d、1 H)、7 . 5 6 - 7 . 6 3 (m、2 H)、7 . 8 8 - 7 . 9 1 (m、1 H)、8 . 4 8 (s、1 H)。

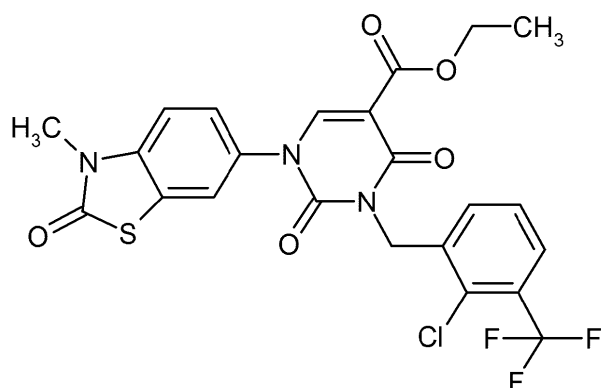
【 0 8 8 7】

実施例 49

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

30

【化 2 0 3】



40

【 0 8 8 8】

標題化合物の製造および精製を、実施例 37 と同様に行った。実施例 31 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 184 mg (0 . 5 3 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 159 mg (0 . 5 8 mmol) から出発して、標題化合物 2

50

16 mg (理論量の75%)を得た。

【0889】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.11分 ; m/z = 540 (M+H)⁺。

【0890】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、3.45 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.15 (s, 2H)、7.46 (d, 1H)、7.49 - 7.55 (m, 1H)、7.56 - 7.61 (m, 2H)、7.78 - 7.82 (m, 1H)、7.88 - 7.90 (m, 1H)、8.51 (s, 1H)。

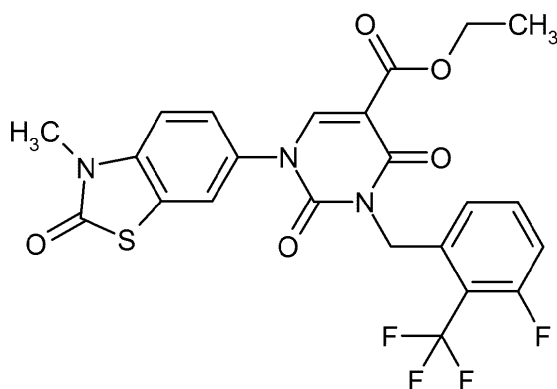
【0891】

10

実施例 50

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

【化204】



20

【0892】

標題化合物の製造および精製を、実施例37と同様に行った。実施例31Aからの1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.53 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 149 mg (0.58 mmol) から出発して、標題化合物 241 mg (理論量の87%)を得た。

30

【0893】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.06分 ; m/z = 524 (M+H)⁺。

【0894】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.45 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.19 (s, 2H)、7.21 (d, 1H)、7.41 (t, 1H)、7.47 (d, 1H)、7.57 (dd, 1H)、7.66 (q, 1H)、7.88 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)。

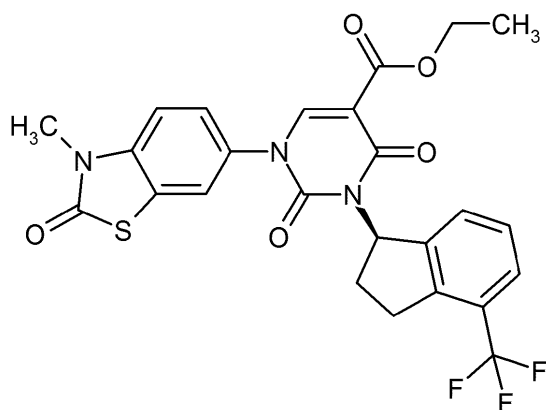
40

【0895】

実施例 51

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

【化 2 0 5】



10

【 0 8 9 6】

最初に、実施例 3 1 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 8 . 0 0 g (2 3 . 0 3 m m o l) 、実施例 1 4 A からの (1 S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 5 . 1 2 g (2 5 . 3 3 m m o l) およびトリフェニルホスフィン 1 0 . 2 7 g (3 9 . 1 5 m m o l) を、T H F 3 1 7 m L および D M F 3 1 7 m L に入れ、冷却して 5 とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 7 . 2 5 m L (3 6 . 8 5 m m o l) を少量ずつ加えた。冷却浴を外し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。後処理のため、1 N 塩酸 2 0 0 m L を加え、混合物を 5 分間高撹拌した。酢酸エチル 4 0 0 m L を加えた。1 0 分間高撹拌した後、有機相を除去した。水相を酢酸エチル 4 0 0 m L でさらに 1 回抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液各回 1 0 0 m L で 2 回、次に飽和塩化ナトリウム溶液 1 0 0 m L で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を M T B E 4 0 0 m L と混合し、氷浴で冷却しながら 3 0 分間撹拌した。沈殿固体を吸引濾過し、冷 M T B E で 2 回洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 2 から 1 : 4) によって精製した。そうして得られた生成物をアセトニトリルから再結晶し、高真空下に乾燥させた。これによって、

20

30

【 0 8 9 7】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 1 8 分 ; m / z = 5 3 2 (M + H) ⁺ 。

【 0 8 9 8】

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

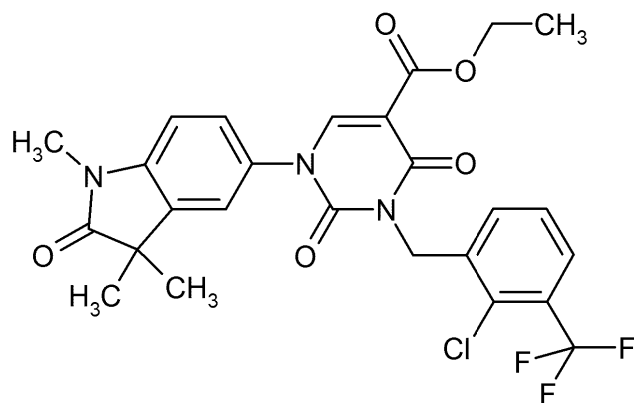
40

【 0 8 9 9】

実施例 5 2

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

【化206】



10

【0900】

標題化合物の製造および精製を、実施例37と同様に行った。実施例59Aからの2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.56mmol)および1-(プロモメチル)-2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン168mg(0.61mmol)から出発して、標題化合物241mg(理論量の77%)を得た。

【0901】

LC-MS(方法1): Rt = 1.11分; m/z = 550 (M+H)⁺。

20

【0902】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.24(t, 3H)、1.30(s, 6H)、3.18(s, 3H)、4.21(q, 2H)、5.15(s, 2H)、7.16(d, 1H)、7.44-7.49(m, 1H)、7.50-7.60(m, 3H)、7.78-7.83(m, 1H)、8.44(s, 1H)。

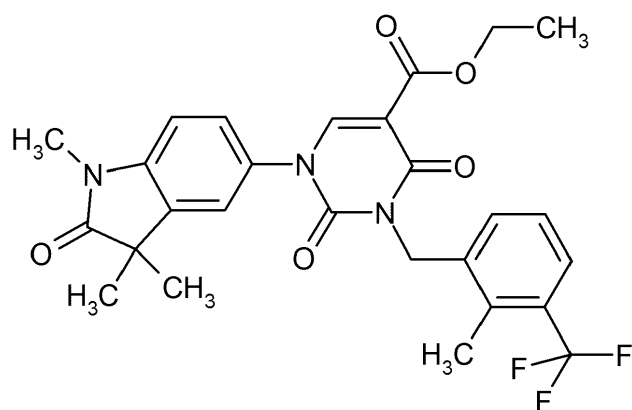
【0903】

実施例53

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

30

【化207】



40

【0904】

標題化合物の製造および精製を、実施例37と同様に行った。実施例59Aからの2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル500mg(1.39mmol)および1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン389mg(1.53mmol)から出発して、標題化合物571mg(理論量の77%)を得た。

50

【0905】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.11分 ; m/z = 530 (M+H)⁺。

【0906】

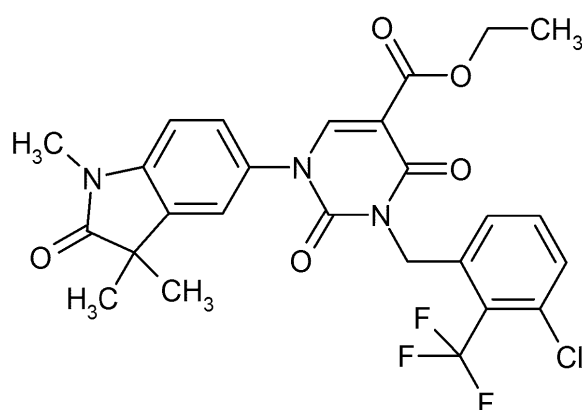
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.29 (s, 6H)、2.46 (s, 3H)、3.18 (s, 3H)、3.30 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.08 (s, 2H)、7.15 (d, 1H)、7.34 - 7.39 (m, 2H)、7.44 - 7.49 (m, 1H)、7.53 - 7.56 (m, 1H)、7.58 - 7.63 (m, 1H)、8.42 (s, 1H)。

【0907】

実施例54

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

【化208】



【0908】

実施例37と同様にして、実施例59Aからの2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル153mg(0.42mmol)を1-(プロモメチル)-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(製造: WO2004/52858、149頁、実施例176参照)198mg(純度65%、0.47mmol)と反応させた。後処理のため、冷却して室温とした反応混合物を水と混合し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物をMTBEとともに攪拌し、沈殿固体を吸引濾過し、MTBEで洗浄し、高真空ポンプで乾燥した。これによって、標題化合物109mg(理論量の46%)を得た。

【0909】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.14分 ; m/z = 550 (M+H)⁺。

【0910】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.29 (s, 6H)、3.18 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.21 (br.s, 2H)、7.16 (d, 1H)、7.30 - 7.35 (m, 1H)、7.45 (dd, 1H)、7.53 (d, 1H)、7.57 - 7.66 (m, 2H)、8.45 (s, 1H)。

【0911】

実施例55

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

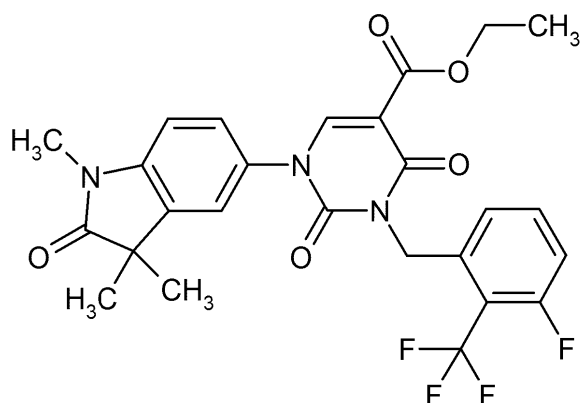
10

20

30

40

【化209】



10

【0912】

標題化合物の製造および精製を、実施例37と同様に行った。実施例59Aからの2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.56mmol)および1-(プロモメチル)-3-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン158mg(0.61mmol)から出発して、標題化合物247mg(理論量の80%)を得た。

【0913】

LC-MS(方法1): Rt = 1.06分; m/z = 534 (M+H)⁺。

20

【0914】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t, 3H)、1.29(s, 6H)、3.18(s, 3H)、4.20(q, 2H)、5.20(s, 2H)、7.13-7.22(m, 2H)、7.37-7.48(m, 2H)、7.53(d, 1H)、7.63-7.70(m, 1H)、8.45(s, 1H)。

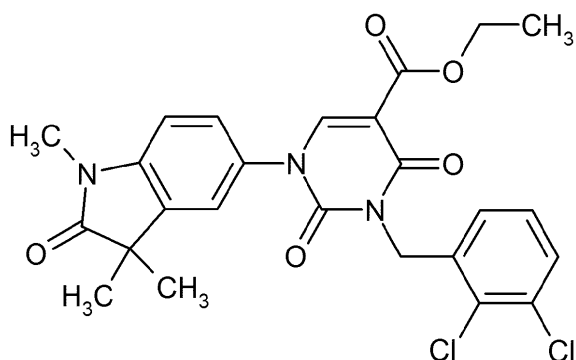
【0915】

実施例56

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

30

【化210】



40

【0916】

標題化合物の製造および精製を、実施例37と同様に行った。実施例59Aからの2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.56mmol)および1,2-ジクロロ-3-(クロロメチル)ベンゼン120mg(0.61mmol)から出発して、標題化合物230mg(理論量の78%)を得た。

【0917】

50

LC-MS (方法1) : R t = 1.09分 ; m / z = 520 (M + H) ⁺。

【0918】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t、3H)、1.29 (s、6H)、3.18 (s、3H)、4.20 (q、2H)、7.15 (d、1H)、7.22 (d、1H)、7.33 (t、1H)、7.46 (dd、1H)、7.54 (d、1H)、7.58 (d、1H)、8.43 (s、1H)。

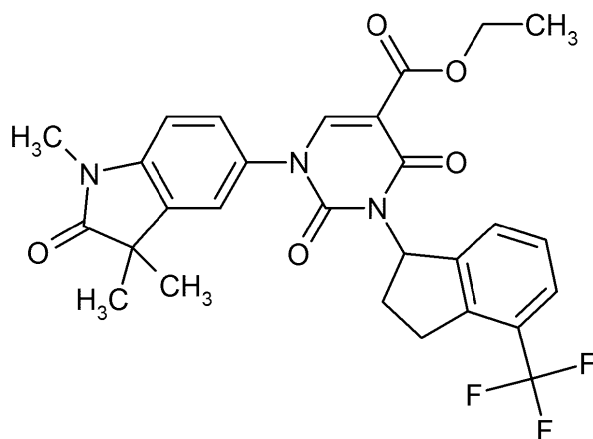
【0919】

実施例 57

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

10

【化211】



20

【0920】

標題化合物の製造および精製を、実施例8と同様に行った。反応時間を2日間とした。実施例21Aからの2,4-ジオキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル190mg(0.51mmol)および実施例68Aからの1,3,3-トリメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン310mg(1.03mmol)から出発して、フラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール98:2)によってさらに精製した後、標題化合物合計169mg(理論量の60%)を得た。

30

【0921】

LC-MS (方法1) : R t = 1.14分 ; m / z = 542 (M + H) ⁺。

【0922】

¹H NMR (400MHz、DMSO-d₆) : [ppm] = 1.20 - 1.25 (m、3H)、1.29 (s、6H)、2.38 - 2.43 (m、1H)、2.44 - 2.48 (m、1H、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、3.03 - 3.13 (m、1H)、3.17 (s、3H)、3.23 - 3.29 (m、1H、一部が水のシグナルによって隠れている)、4.18 (q、2H)、6.33 - 6.56 (m、1H)、7.13 (d、1H)、7.32 - 7.45 (m、2H)、7.45 - 7.57 (m、3H)、8.33 (s、1H)。

40

【0923】

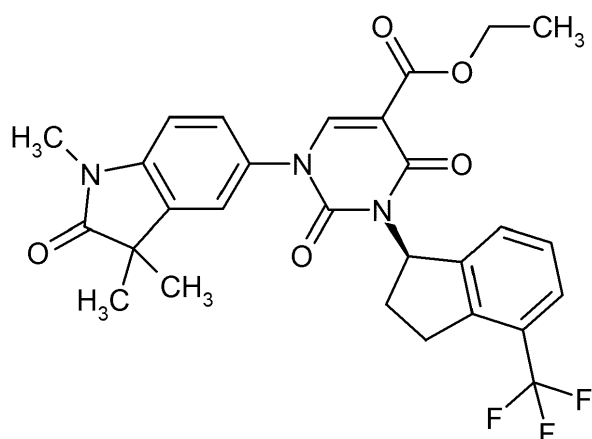
実施例 58

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

50

ン酸エチル (R エナンチオマー)

【化 2 1 2】



10

【 0 9 2 4 】

実施例 5 9 A からの化合物 7 0 0 m g (1 . 9 6 m m o l)、実施例 1 4 A からの (S) - 4 - トリフルオロメチルインダン - 1 - オール 5 1 5 m g (2 . 5 5 m m o l) およびトリフェニルホスフィン 1 . 5 4 g (5 . 8 8 m m o l) を、最初に、 - 1 5 で T H F 2 0 m L および D M F 2 0 m L に入れ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 1 . 1 2 m L (5 . 6 8 m m o l) を滴下した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。後処理のため、混合物を再度冷却して - 1 5 とし、1 N 塩酸 3 0 m L と混合し、室温で 1 0 分間攪拌し、次に酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 N 塩酸で 2 回、1 M 炭酸ナトリウム溶液で 1 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、次に硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を分取 H P L C (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 7 2 5 m g (理論量の 6 8 %) を得た。

20

【 0 9 2 5 】

L C - M S (方法 5) : R t = 1 . 1 8 分 ; m / z = 5 4 2 (M + H) + 。

【 0 9 2 6 】

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

30

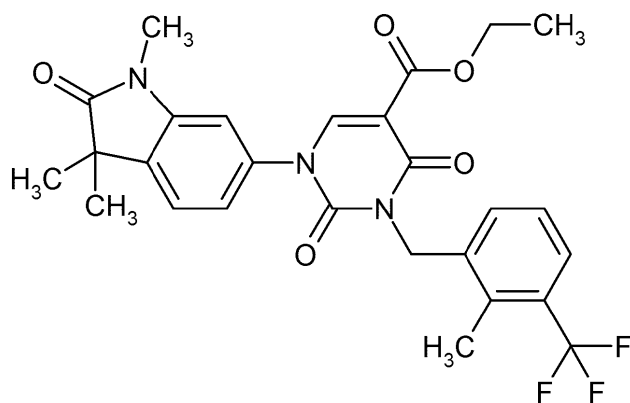
【 0 9 2 7 】

実施例 5 9

3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

40

【化 2 1 3】



10

【0928】

最初に、実施例 6 4 A からの 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 125 mg (0.35 mmol) を、DMF 3 mL に入れた。1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 97 mg (0.38 mmol)、炭酸カリウム 97 mg (0.70 mmol) およびヨウ化カリウム 6 mg (0.04 mmol) を加え、反応混合物を 60 で 2 時間攪拌した。冷却して室温とした後、水を混合物に加えた。沈殿を濾過し、少量の水およびシクロヘキサ

20

【0929】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.16 分 ; m / z = 530 (M + H) +。

【0930】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3 H)、1.30 (s, 6 H)、2.47 (s, 3 H)、3.14 (s, 3 H)、4.20 (q, 2 H)、5.09 (s, 2 H)、7.22 (dd, 1 H)、7.27 (d, 1 H)、7.31 - 7.41 (m, 2 H)、7.51 (d, 1 H)、7.60 (d, 1 H)、8.47 (s, 1 H)。

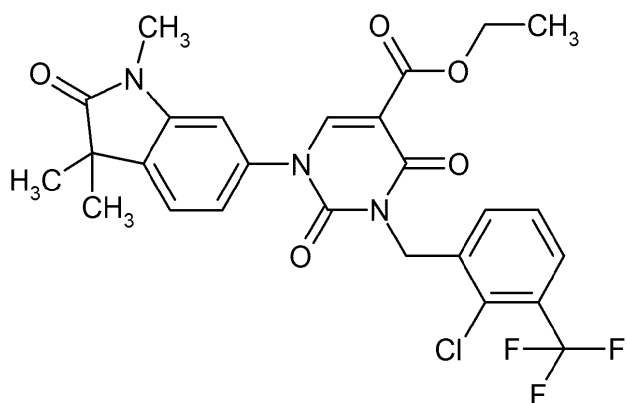
30

【0931】

実施例 6 0

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 2 1 4】



40

【0932】

標題化合物の製造および精製を、実施例 5 9 と同様に行った。実施例 6 4 A からの 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H -

50

インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 125 mg (0.35 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 105 mg (0.38 mmol) から出発して、標題化合物 182 mg (理論量の 85%) を得た。

【0933】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.16 分 ; m / z = 550 (M + H) ⁺。

【0934】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、1.31 (s, 6H)、3.15 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.22 (dd, 1H)、7.26 (d, 1H)、7.50 - 7.55 (m, 2H)、7.58 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)。

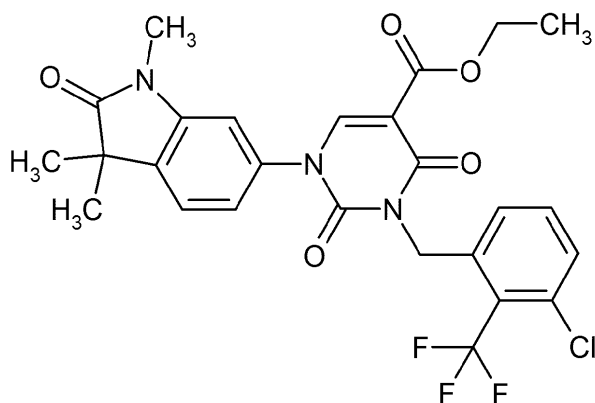
10

【0935】

実施例 6 1

3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 2 1 5】



20

【0936】

最初に、実施例 6 4 A からの 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 125 mg (0.35 mmol) を、DMF (3 mL) に入れた。1 - (プロモメチル) - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 161 mg (純度 65%、0.38 mmol)、炭酸カリウム 96 mg (0.70 mmol) およびヨウ化カリウム 6 mg (0.03 mmol) を加えた。次に、反応混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。冷却して室温とした混合物を水と混合し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物をシクロヘキサン / 酢酸エチルとともに攪拌し、沈殿固体を吸引濾過し、真空乾燥した。これによって、標題化合物 133 mg (理論量の 62%) を得た。

30

【0937】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.16 分 ; m / z = 550 (M + H) ⁺。

40

【0938】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、1.30 (s, 6H)、3.15 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.22 (br. s, 2H)、7.21 (d, 1H)、7.25 (s, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.56 - 7.68 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)。

【0939】

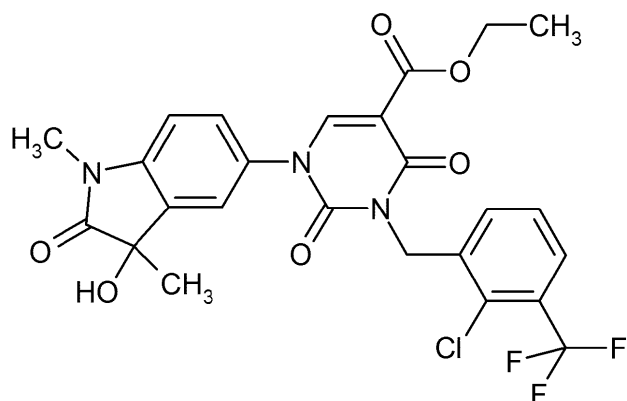
実施例 6 2

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 2

50

, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 2 1 6】



10

【0940】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 1 時間であった。実施例 7 2 A からの 1 - (3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 105 mg (0.29 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 88 mg (0.32 mmol) から出発して、標題化合物 133 mg (理論量の 74%) を得た。

20

【0941】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.98 分 ; m/z = 552 (M+H)⁺。

【0942】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H), 1.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 4.21 (q, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.47 - 7.57 (m, 3H), 7.58 - 7.62 (m, 1H), 7.78 - 7.82 (m, 1H), 8.40 (s, 1H)。

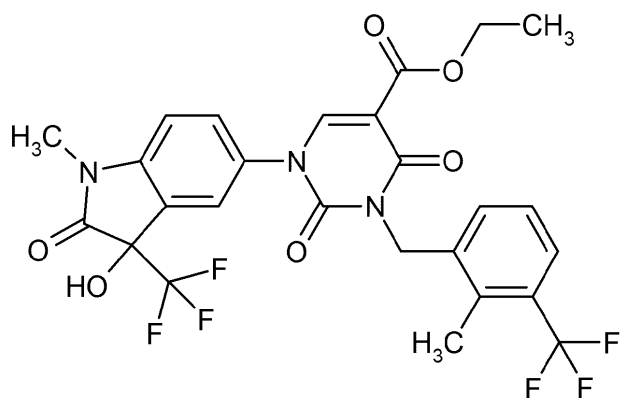
30

【0943】

実施例 6 3

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

【化 2 1 7】



40

【0944】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 45 分間であった。実施例 6 9 A からの 1 - [3 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (トリフ

50

ルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.48 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 134 mg (0.53 mmol) から出発して、HPLC (方法 8) によってさらに精製した後、標題化合物 76 mg (理論量の 26%) を得た。

【0945】

LC - MS (方法 5) : R t = 1.11 分 ; m / z = 585 (M + H) ⁺。

【0946】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、3.22 (s, 3H)、4.21 (q, 2H)、5.07 (s, 2H)、7.30 (d, 1H)、7.35 (t, 1H)、7.41 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.67 - 7.71 (m, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、8.40 (s, 1H)。

10

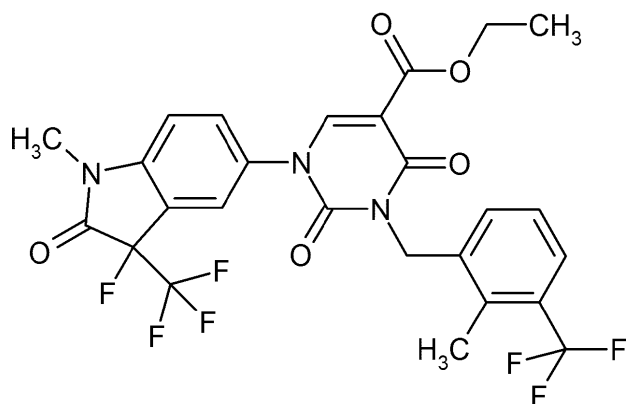
【0947】

実施例 64

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

【化 218】

20



30

【0948】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 45 分間であった。実施例 73A からの 1 - [3 - フルオロ - 1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 90 mg (0.21 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 60 mg (0.23 mmol) から出発して、HPLC (方法 8) によってさらに精製した後、標題化合物 97 mg (理論量の 72%) を得た。

【0949】

LC - MS (方法 5) : R t = 1.24 分 ; m / z = 588 (M + H) ⁺。

40

【0950】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、3.27 (s, 3H)、4.21 (q, 2H)、5.07 (s, 2H)、7.32 - 7.37 (m, 1H)、7.38 - 7.45 (m, 2H)、7.60 (d, 1H)、7.84 - 7.88 (m, 1H)、7.96 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)。

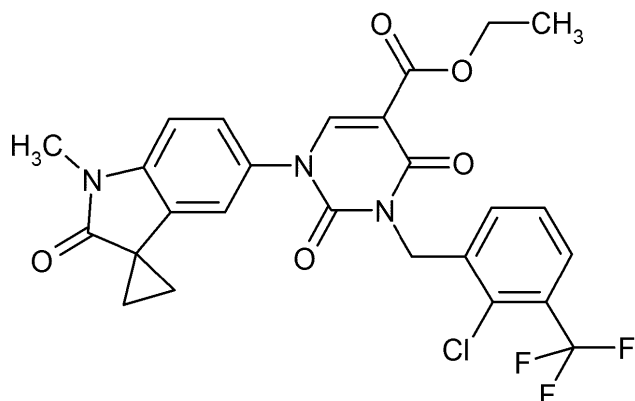
【0951】

実施例 65

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2

50

- オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【化 2 1 9】



10

【 0 9 5 2 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 1 時間であった。実施例 6 3 A からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 2 0 m g (0 . 3 3 m m o l) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 1 0 1 m g (0 . 3 7 m m o l) から出発して、標題化合物 1 7 7 m g (理論量の 9 0 %) を得た。

20

【 0 9 5 3 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 2 分 ; m / z = 5 4 8 (M + H) + 。

【 0 9 5 4 】

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

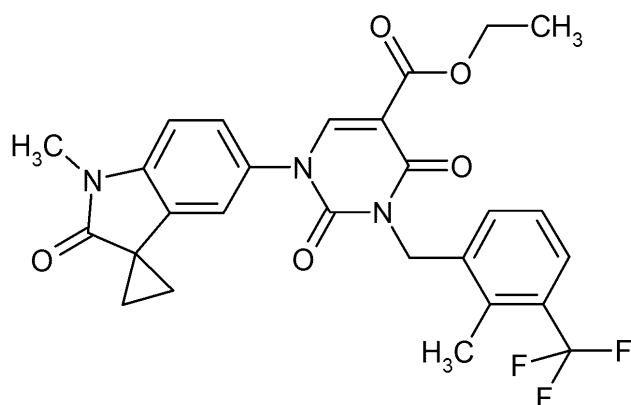
30

【 0 9 5 5 】

実施例 6 6

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

【化 2 2 0】



40

【 0 9 5 6 】

50

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 1.5 時間であった。実施例 63A からの 1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル 120 mg (0.33 mmol) および 1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン 94 mg (0.37 mmol) から出発して、標題化合物 140 mg (理論量の 77%) を得た。

【0957】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.12$ 分; $m/z = 528$ ($M+H$)⁺。

【0958】

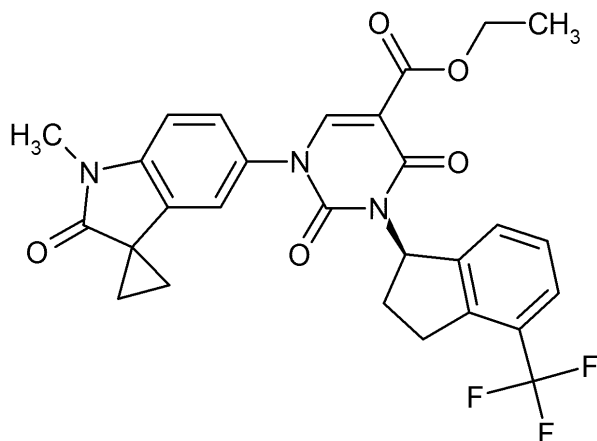
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.55 - 1.60 (m, 2H)、1.64 - 1.69 (m, 2H)、2.46 (s、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、3.26 (s, 3H)、4.19 (q, 2H)、5.07 (s, 2H)、7.17 - 7.25 (m, 2H)、7.32 - 7.37 (m, 2H)、7.44 (dd, 1H)、7.57 - 7.63 (m, 1H)、8.42 (s, 1H)。

【0959】

実施例 67

1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[(1R)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル (R エナンチオマー)

【化 221】



【0960】

最初に、実施例 63A からの 1-(1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[シクロプロパン-1,3-インドール]-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル 8.00 g (22.5 mmol)、(1S)-4-(トリフルオロメチル)インデン-1-オール (実施例 14A からのもの) 5.46 g (27.0 mmol) およびトリフェニルホスフィン 10.0 g (38.26 mmol) を、室温でアルゴン下に THF / DMF 1:1 (215 mL) に入れた。この混合物に、攪拌しながら、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 7.09 mL (36.02 mmol) を滴下した。1 時間後、追加のトリフェニルホスフィン 1.2 g (4.51 mmol) およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル 0.89 mL (4.51 mmol) を加えた。反応混合物を室温でさらに 1.5 時間攪拌した。氷冷しながら、混合物を 1 M 塩酸 10 mL と混合し、15 分間攪拌し、次に酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を 1 M 塩酸で 2 回、次に飽和炭酸ナトリウム溶液で 2 回、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を MTBE 100 mL とともに攪拌し、終夜放置した。形成された固体を濾過し、廃棄

10

20

30

40

50

した。濾液をロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を少量のジクロロメタンに取り、フラッシュクロマトグラフィー（溶離液：シクロヘキサン/酢酸エチル 1 : 2）によって精製した。これによって、標題化合物 7.81 g（理論量の 59%、NMR による純度 92%）を得た。

【0961】

LC-MS（方法 4）：Rt = 2.49 分；m/z = 540 (M+H)⁺。

【0962】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.31 (t, 3H)、1.54 - 1.61 (m, 2H)、1.69 - 1.81 (m, 2H)、2.35 - 2.49 (m, 1H)、2.51 - 2.66 (m, 1H)、3.05 - 3.21 (m, 1H)、3.28 (s, 3H)、3.39 - 3.54 (m, 1H)、4.28 (q, 2H)、6.54 - 6.67 (m, 1H)、6.80 (br. s, 1H)、6.97 (d, 1H)、7.19 (d, 1H)、7.24 - 7.36 (m, 2H)、7.49 (d, 1H)、8.26 (s, 1H)。

10

【0963】

比旋光度：D²⁰ = +131.7°、(クロロホルム、c = 0.405 g / 100 mL)。

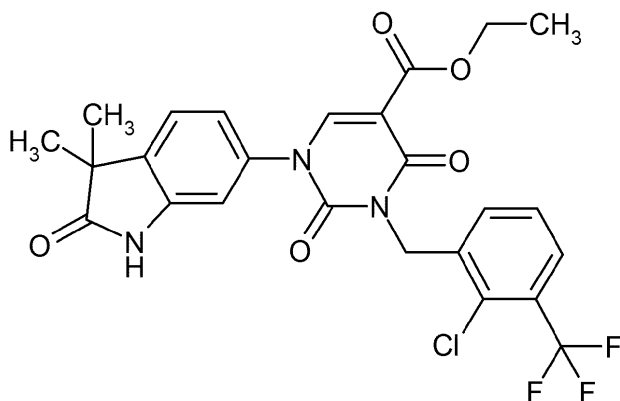
【0964】

実施例 68

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

20

【化 222】



30

【0965】

実施例 65 A からの 1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 629 mg (1.83 mmol) の DMF (10 mL) 中溶液に、1 - (ブロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 551 mg (2.02 mmol)、炭酸カリウム 506 mg (3.66 mmol) およびヨウ化カリウム 30 mg (0.18 mmol) を加え、混合物を 60 °C で 1.5 時間攪拌した。後処理のため、反応混合物を水と混合し、生成した沈澱を吸引濾過し、水で洗浄した。そうして得られた粗生成物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン/メタノール、98 : 2）によって精製した。これによって、標的化合物 371 mg（純度 88%、理論量の 33%）を得た。

40

【0966】

LC-MS（方法 1）：Rt = 1.11 分；MS (ESI 陽イオン) : m/z = 536 (M+H)⁺。

【0967】

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

50

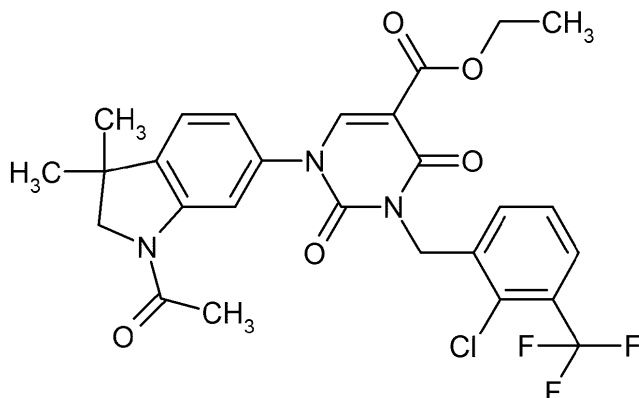
)、1.28 (s、6H)、4.19 (q、2H)、5.13 (s、2H)、7.04 - 7.07 (m、1H)、7.11 - 7.15 (m、1H)、7.44 - 7.47 (m、1H)、7.48 - 7.54 (m、1H)、7.59 - 7.63 (m、1H)、7.77 - 7.82 (m、1H)、8.47 (s、1H)、10.61 (s、1H)。

【0968】

実施例 69

1 - (1 - アセチル - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化223】



10

20

【0969】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は2時間であった。実施例66Aからの1 - (1 - アセチル - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.53 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 162 mg (0.59 mmol) から出発して、標題化合物 228 mg (理論量の71%) を得た。

【0970】

LC - MS (方法1) : R t = 1.18分 ; m / z = 564 (M + H) +。

30

【0971】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t、3H)、1.34 (s、6H)、2.18 (s、3H)、3.94 (s、2H)、4.19 (q、2H)、5.12 (s、2H)、7.19 (dd、1H)、7.40 (d、1H)、7.50 (t、1H)、7.60 (d、1H)、7.79 (d、1H)、8.14 (s、1H)、8.41 (s、1H)。

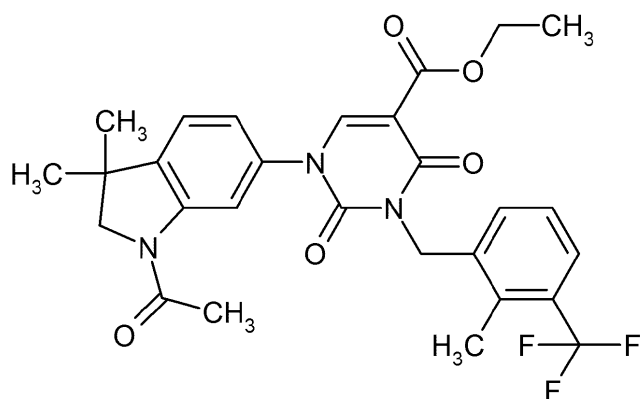
【0972】

実施例 70

1 - (1 - アセチル - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

40

【化 2 2 4】



10

【0973】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は2時間であった。実施例66Aからの1-(1-アセチル-3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.53mmol)および1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン149mg(0.59mmol)から出発して、標題化合物253mg(理論量の84%)を得た。

【0974】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.22$ 分; $m/z = 544$ ($M+H$)⁺。

20

【0975】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t, 3H)、1.34(s, 6H)、2.18(s, 3H)、2.45(s, 3H)、3.93(s, 2H)、4.19(q, 2H)、5.06(s, 2H)、7.19(dd, 1H)、7.33(t, 1H)、7.40(d, 2H)、7.59(d, 1H)、8.13(d, 1H)、8.39(s, 1H)。

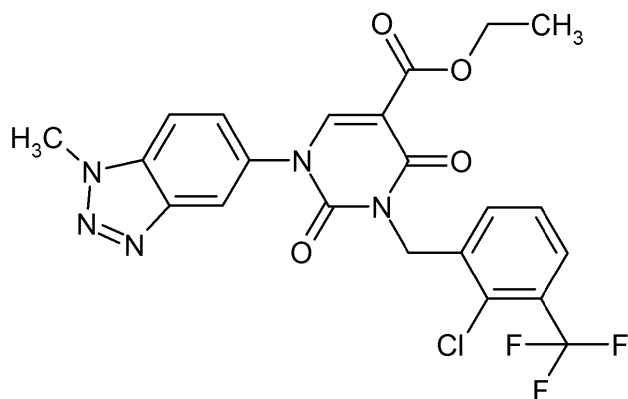
【0976】

実施例71

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

30

【化 2 2 5】



40

【0977】

最初に、実施例74Aからの1-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル162mg(0.51mmol)を、DMF 6.5mLに入れた。1-(プロモメチル)-2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン155mg(0.56mmol)、炭酸カリウム142mg(1.03mmol)およびヨウ化カリウム9mg(52μ

50

mol) を加え、反応混合物を 60 で 5 時間攪拌した。冷却して室温とした後、水を混合物に加えた。沈殿を濾過し、少量の水および M T B E で洗浄し、乾燥キャビネット中 50 で乾燥させた。これによって、標題化合物 149 mg (純度 95%、理論量の 54%) を得た。

【0978】

LC-MS (方法 1) : R t = 1.03 分 ; m / z = 508 (M + H) ⁺。

【0979】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、4.21 (q, 2H)、4.37 (s, 3H)、5.17 (s, 2H)、7.51 - 7.57 (m, 1H)、7.61 - 7.65 (m, 1H)、7.71 - 7.75 (m, 1H)、7.79 - 7.83 (m, 1H)、7.99 - 8.02 (m, 1H)、8.31 - 8.33 (m, 1H)、8.61 (s, 1H)。

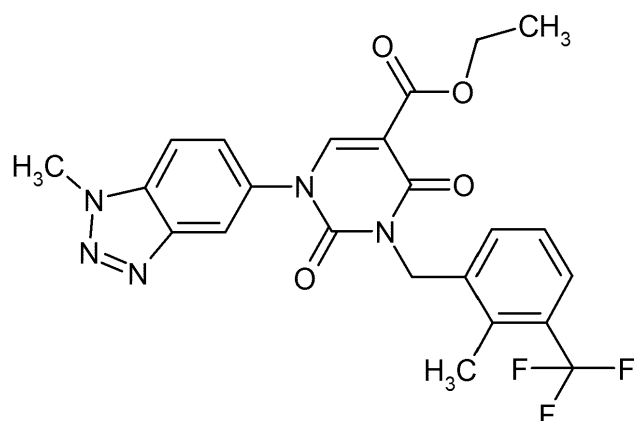
10

【0980】

実施例 7 2

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

【化 2 2 6】



20

30

【0981】

標題化合物の製造および精製を、実施例 7 1 と同様に行った。実施例 7 4 A からの 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 162 mg (0.51 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン 143 mg (0.56 mmol) から出発して、標題化合物 152 mg (理論量の 59%) を得た。

【0982】

LC-MS (方法 1) : R t = 1.02 分 ; m / z = 488 (M + H) ⁺。

【0983】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.47 (s、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、4.20 (q, 2H)、4.37 (s, 3H)、5.10 (s, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、7.40 - 7.45 (m, 1H)、7.58 - 7.64 (m, 1H)、7.73 (dd, 1H)、8.00 (d, 1H)、8.32 - 8.34 (m, 1H)、8.58 (s, 1H)。

40

【0984】

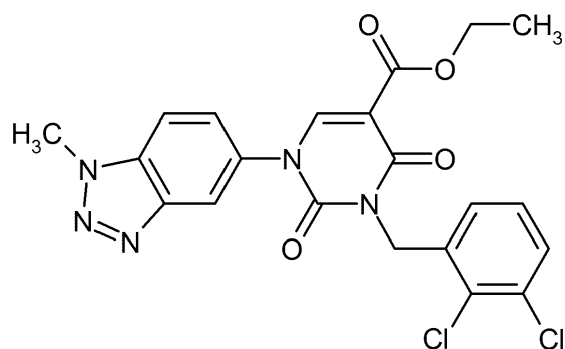
実施例 7 3

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボ

50

ン酸エチル

【化227】



10

【0985】

標題化合物の製造および精製を、実施例71と同様に行った。実施例74Aからの1-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル162mg(0.51mmol)および2,3-ジクロロベンジルプロマイド136mg(0.56mmol)から出発して、標題化合物188mg(理論量の74%)を得た。

【0986】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.99$ 分; $m/z = 474$ ($M+H$)⁺。

20

【0987】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t, 3H)、4.20(q, 2H)、4.37(s, 3H)、5.12(s, 2H)、7.27(d, 1H)、7.35(t, 1H)、7.59(d, 1H)、7.72(d, 1H)、8.00(d, 1H)、8.32(s, 1H)、8.59(s, 1H)。

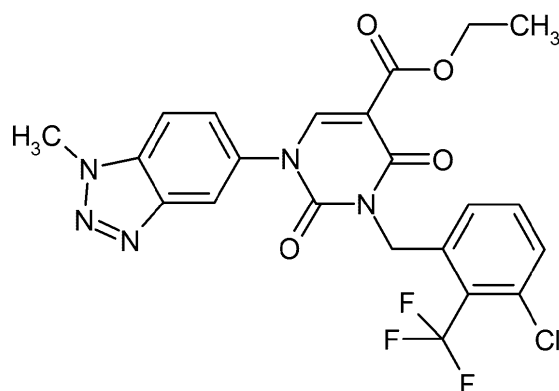
【0988】

実施例74

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

30

【化228】



40

【0989】

最初に、実施例74Aからの1-(1-メチル-1H-ベンゾトリアゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル162mg(0.51mmol)を、DMF(6mL)に入れ、1-(プロモメチル)-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン238mg(純度65%、0.56mmol)、炭酸カリウム142mg(1.03mmol)およびヨウ化カリウム8mg(0.05mmol)を加えた。次に、反応混合物を60で5時間攪拌した。冷却して室温とした混合物を水と混合し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機相を飽和塩化

50

ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をシクロヘキサン/酢酸エチルとともに攪拌し、沈殿固体を吸引濾過し、真空乾燥した。これによって、標題化合物 115 mg (理論量の 43%) を得た。

【0990】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.02$ 分 ; $m/z = 508$ ($M+H$)⁺。

【0991】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、4.21 (q, 2H)、4.37 (s, 3H)、5.23 (br. s, 2H)、7.36 - 7.41 (m, 1H)、7.58 - 7.67 (m, 2H)、7.70 - 7.75 (m, 1H)、8.00 (d, 1H)、8.30 - 8.33 (m, 1H)、8.62 (s, 1H)。

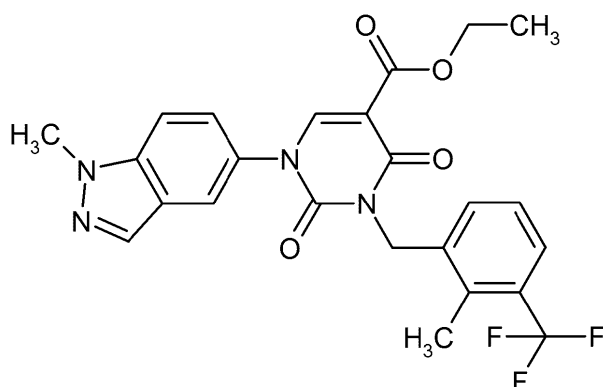
10

【0992】

実施例 75

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

【化229】



20

【0993】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 2 時間であった。実施例 75 A からの 1 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.63 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 177 mg (0.70 mmol) から出発して、標題化合物 254 mg (理論量の 80%) を得た。

30

【0994】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.11$ 分 ; $m/z = 487$ ($M+H$)⁺。

【0995】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、4.10 (s, 3H)、4.19 (q, 2H)、5.09 (s, 2H)、7.32 - 7.44 (m, 2H)、7.54 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.78 (d, 1H)、7.98 (s, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)。

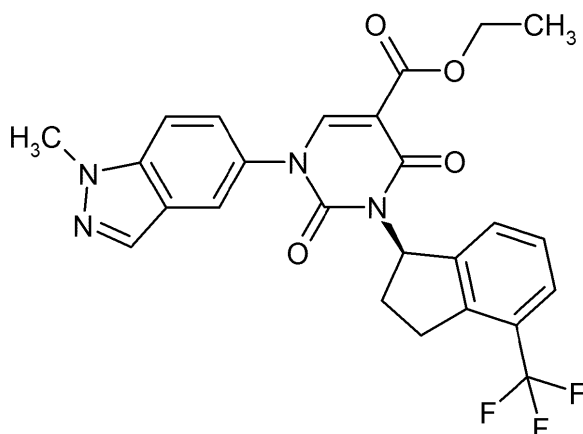
40

【0996】

実施例 76

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

【化 2 3 0】



10

【0997】

最初に、実施例 75 A からの 1 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 63 mmol) およびトリフェニルホスフィン 500 mg (1 . 90 mmol) を、アルゴン下に THF / DMF 1 : 1 (8 . 4 mL) に入れ、冷却して - 30 とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 257 mg (1 . 27 mmol) および実施例 14 A からの (1 S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 154 mg (0 . 76 mmol) の THF (1 mL) 中溶液を滴下した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。後処理のため、反応混合物を冷却して - 40 とし、1 M 塩酸と混合し、昇温させて室温とし、酢酸エチルで抽出した。有機相を、1 M 塩酸で 2 回および飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物を、HPLC (方法 8) によって精製した。これによって、標題化合物 142 mg (理論量の 43 %) を得た。

20

【0998】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 11 分 ; m / z = 499 (M + H) ⁺。

【0999】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : [ppm] = 1 . 36 (t, 3 H)、2 . 40 - 2 . 52 (m, 1 H)、2 . 53 - 2 . 61 (m, 1 H、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、3 . 08 - 3 . 19 (m, 1 H)、3 . 45 - 3 . 58 (m, 1 H)、4 . 11 (s, 3 H)、4 . 35 (q, 2 H)、6 . 61 - 6 . 77 (m, 1 H)、7 . 23 - 7 . 33 (m, 3 H、部分的に CDCl₃ シグナルによって隠されている)、7 . 44 - 7 . 53 (m, 2 H)、7 . 69 (s, 1 H)、8 . 04 (s, 1 H)、8 . 37 (s, 1 H)。

30

【1000】

比旋光度 : $D^{20} = +146.6^\circ$ 、(クロロホルム、c = 0 . 405 g / 100 mL)。

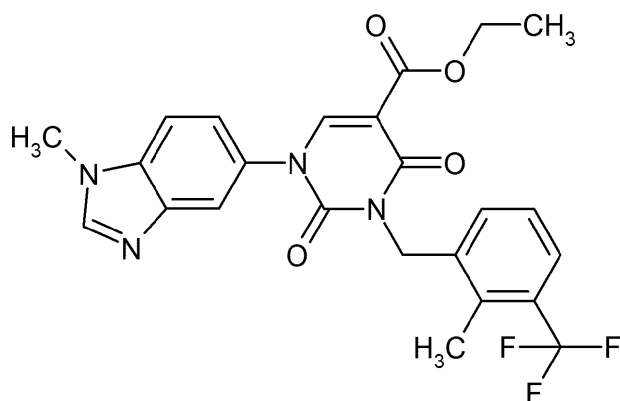
【1001】

実施例 77

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

40

【化231】



10

【1002】

最初に、実施例76Aからの1-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル1.00g(3.18mmol)を、DMF(8mL)に入れ、1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン886mg(3.50mmol)、炭酸カリウム879mg(6.36mmol)および5ヨウ化カリウム3mg(0.32mmol)を加えた。次に、反応混合物を60℃で5時間撹拌した。冷却して室温とした混合物を水と混合し、沈殿を吸引濾過し、水およびエタノール/MTBEで洗浄し、50℃で真空乾燥した。これによって、標題化合物1.06g(理論量の68%)を得た。

20

【1003】

LC-MS(方法1): Rt=0.93分; m/z=487(M+H)⁺。

【1004】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm]=1.23(t, 3H)、2.46(s, 3H)、3.89(s, 3H)、4.19(q, 2H)、5.09(s, 2H)、7.32-7.46(m, 3H)、7.60(d, 1H)、7.71(d, 1H)、7.89(d, 1H)、8.33(s, 1H)、8.46(s, 1H)。

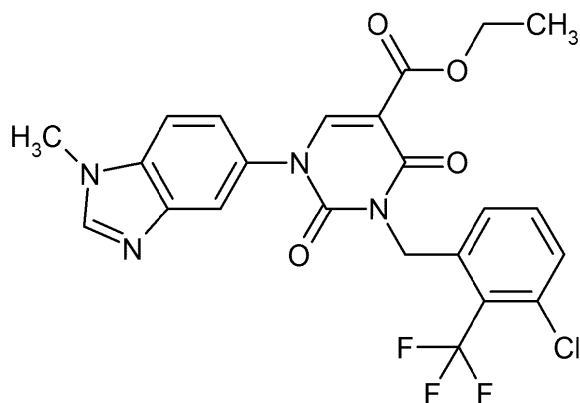
【1005】

実施例78

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

30

【化232】



40

【1006】

標題化合物の製造および精製を、実施例77と同様に行った。実施例76Aからの1-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.63mmol)および1-(プロモメチル)-3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン295

50

mg (純度65%、0.70mmol)から出発して、標題化合物82mg(理論量の26%)を得た。

【1007】

LC-MS(方法1): Rt = 0.97分; m/z = 507 (M+H)⁺。

【1008】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t、3H)、3.89(s、3H)、4.20(q、2H)、5.23(s、2H)、7.36(d、1H)、7.41-7.46(m、1H)、7.57-7.67(m、2H)、7.70(d、1H)、7.87(d、1H)、8.32(s、1H)、8.49(s、1H)。

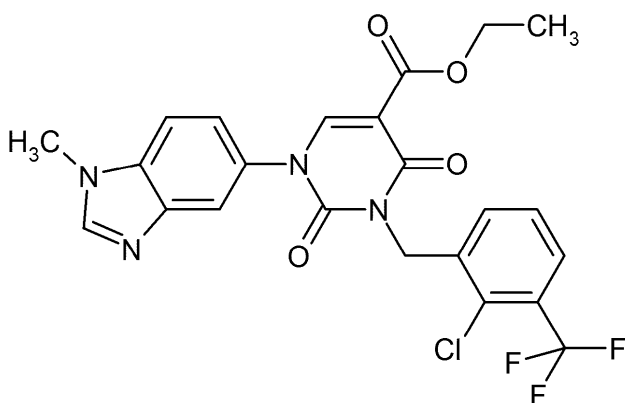
10

【1009】

実施例79

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

【化233】



20

【1010】

実施例77と同様にして、標題化合物の製造を行った。実施例76Aからの1-(1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.63mmol)および1-(ブromoメチル)-2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン191mg(0.70mmol)から出発して、分取HPLC(方法8)によってさらに精製した後、標題化合物153g(理論量の47%)を得た。

30

【1011】

LC-MS(方法1): Rt = 0.97分; m/z = 507 (M+H)⁺。

【1012】

¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t、3H)、3.89(s、3H)、4.20(q、2H)、5.16(s、2H)、7.44(dd、1H)、7.50-7.56(m、1H)、7.59-7.63(m、1H)、7.71(d、1H)、7.78-7.83(m、1H)、7.88(d、1H)、8.33(s、1H)、8.49(s、1H)。

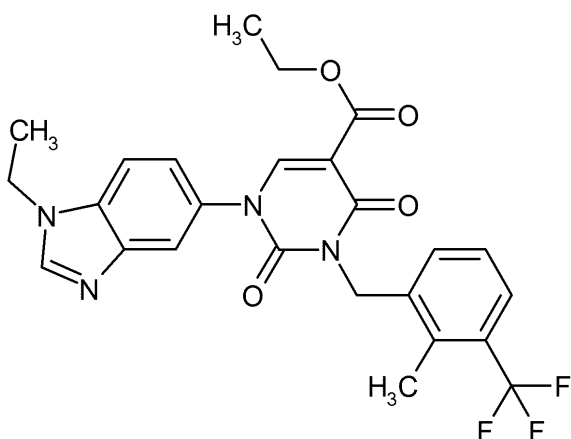
40

【1013】

実施例80

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

【化 2 3 4】



10

【1014】

最初に、実施例 46 A からの 1 - (1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 122.5 mg (0.37 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 103 mg (0.41 mmol) を、DMF (4 mL) に入れ、炭酸カリウム 103 mg (0.74 mmol) およびヨウ化カリウム 6 mg (0.04 mmol) を加えた。反応混合物を 60 で 5 時間攪拌し、次に室温とし、水と混合した。沈殿を吸引濾過し、水および MTBE で洗浄し、50 で終夜真空乾燥した。これによって、標題化合物 38 mg (理論量の 19%) を得た。

20

【1015】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.97 分 ; m / z = 501 (M + H) + .

【1016】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t、3 H)、1.43 (t、3 H)、2.46 (s、3 H)、4.19 (q、2 H)、4.33 (q、2 H)、5.09 (s、2 H)、7.31 - 7.46 (m、3 H)、7.60 (d、1 H)、7.76 (d、1 H)、7.89 (d、1 H)、8.40 (s、1 H)、8.48 (s、1 H)、8.48 (s、1 H)。

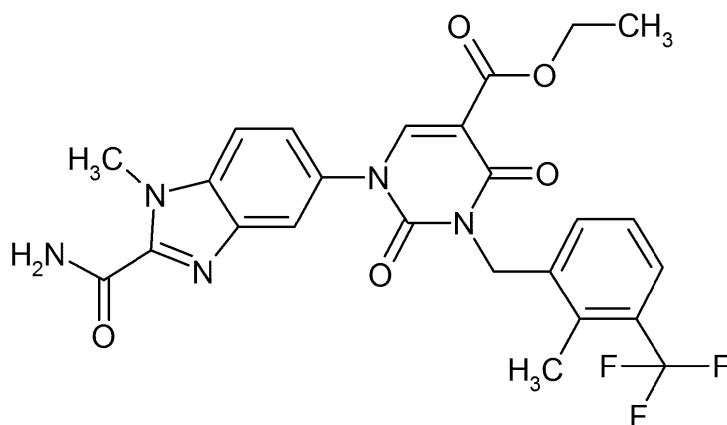
30

【1017】

実施例 8 1

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

【化 2 3 5】



40

【1018】

最初に、実施例 8 1 A からの 1 - (2 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミ

50

ダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 158 mg (0.44 mmol) を、DMF (3 mL) に入れ、1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 123 mg (0.48 mmol)、炭酸カリウム 122 mg (0.88 mmol) およびヨウ化カリウム 7 mg (0.04 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 1 時間攪拌した。冷却した混合物を水と混合し、沈殿固体を濾過し、水で洗浄した。濾液をジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を先に単離された固体と合わせ、分取 HPLC (方法 8) によって精製した。これによって、131 mg (理論量の 54%) 標題化合物を得た。

【1019】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.98 分 ; m/z = 530 (M+H)⁺。

【1020】

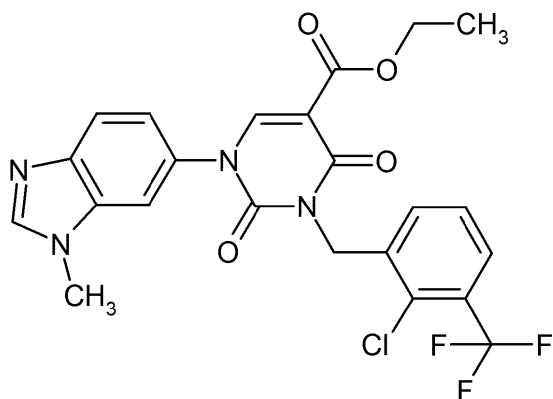
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.47 (s、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、4.16 (s、3H)、4.20 (q, 2H)、5.10 (s, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、7.39 - 7.44 (m, 1H)、7.53 - 7.63 (m, 2H)、7.82 (d, 1H)、7.92 (br. s, 1H)、7.96 - 8.00 (m, 1H)、8.32 (br. s, 1H)、8.50 (s, 1H)。

【1021】

実施例 82

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 236】



【1022】

標題化合物の製造および精製を、実施例 80 と同様に行った。反応時間は 1 時間であった。実施例 82 A からの 1 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 150 mg (0.47 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 143 mg (0.52 mmol) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 98:2) によってさらに精製した後、標題化合物 110 mg (理論量の 44%) を得た。

【1023】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.92 分 ; m/z = 507 (M+H)⁺。

【1024】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、3.87 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.17 (s, 2H)、7.37 (dd, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.77 (d, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.84 (d, 1H)、8.34 (s, 1H)、8.52 (s,

10

20

30

40

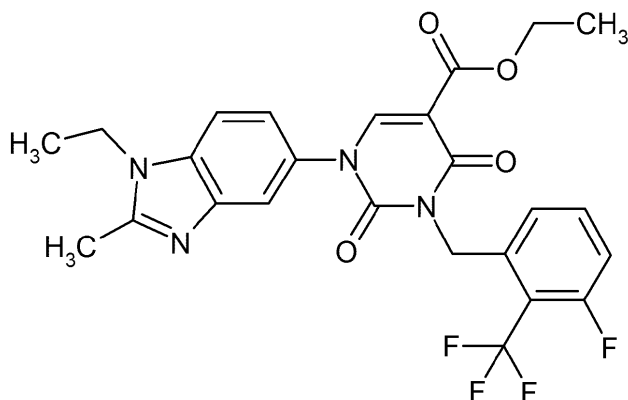
50

1 H)。

【 1 0 2 5 】

実施例 8 3

1 - (1 - エチル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル
【 化 2 3 7 】



10

【 1 0 2 6 】

最初に、実施例 1 1 7 A からの 1 - (1 - エチル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) を、DMF (7 m L) に入れ、1 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 1 6 5 m g (0 . 6 4 m m o l)、炭酸カリウム 1 6 1 m g (1 . 1 7 m m o l) およびヨウ化カリウム 1 0 m g (0 . 0 6 m m o l) と混合した。反応混合物を 6 0 °C で 5 時間攪拌した。冷却した混合物を水と混合し、沈殿固体を濾過し、水で洗浄した。固体をジクロロメタンに溶かし、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール、3 0 : 1) によって精製した。これによって、標題化合物 1 5 3 m g (理論量の 5 0 %) を得た。

20

【 1 0 2 7 】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 8 5 分 ; m / z = 5 1 9 (M + H) + 。

30

【 1 0 2 8 】

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

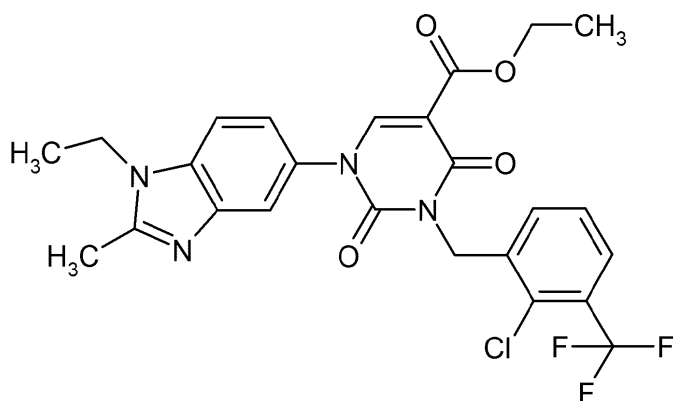
【 1 0 2 9 】

実施例 8 4

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

40

【化 2 3 8】



10

【1030】

標題化合物の製造および精製を、実施例 8 3 と同様に行った。実施例 1 1 7 A からの 1 - (1 - エチル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 1 7 5 m g (0 . 6 3 m m o l) から出発して、標題化合物 1 1 4 m g (理論量の 3 6 %) を得た。

【1031】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 8 9 分 ; m / z = 5 3 5 (M + H) ⁺ .

20

【1032】

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

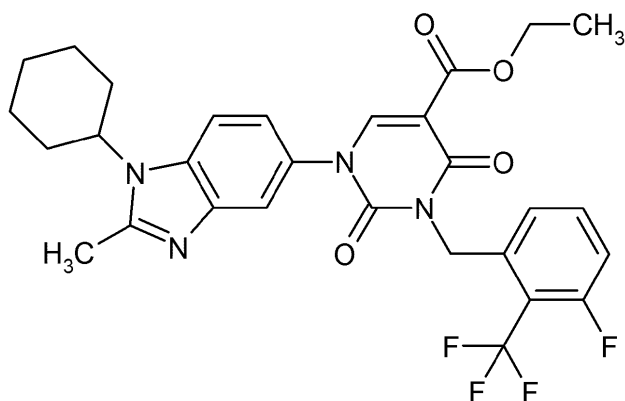
【1033】

実施例 8 5

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

30

【化 2 3 9】



40

【1034】

標題化合物の製造および精製を、実施例 8 3 と同様に行った。実施例 1 1 8 A からの 1 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 0 m m o l) および 1 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 1 4 2 m g (0 . 5 5 m m o l) から出発して、標題化合物 9 0 m g

50

(理論量の30%)を得た。

【1035】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.05分 ; m/z = 573 (M+H)⁺。

【1036】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.34 - 1.57 (m, 3H)、1.67 - 1.75 (m, 1H)、1.82 - 1.92 (m, 4H)、2.10 - 2.23 (m, 2H)、2.60 (s, 3H)、4.19 (q, 2H)、4.26 - 4.37 (m, 1H)、5.20 (s, 2H)、7.22 (d, 1H)、7.29 (dd, 1H)、7.36 - 7.45 (m, 1H)、7.62 - 7.70 (m, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.83 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)。

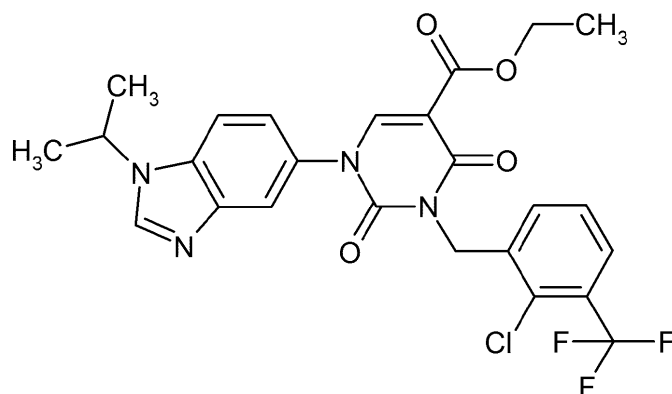
10

【1037】

実施例 8 6

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

【化240】



20

【1038】

実施例 8 3 と同様にして、標題化合物の製造を行った。実施例 5 1 A からの 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.58 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン 175 mg (0.64 mmol) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 50 : 1) による精製後、標題化合物 64 mg (理論量の 19%) を得た。

30

【1039】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.05分 ; m/z = 535 (M+H)⁺。

【1040】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.56 (d, 6H)、4.19 (q, 2H)、4.82 (spt, 1H)、5.16 (s, 2H)、7.42 (dd, 1H)、7.54 (t, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.80 (d, 2H)、7.88 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)。

40

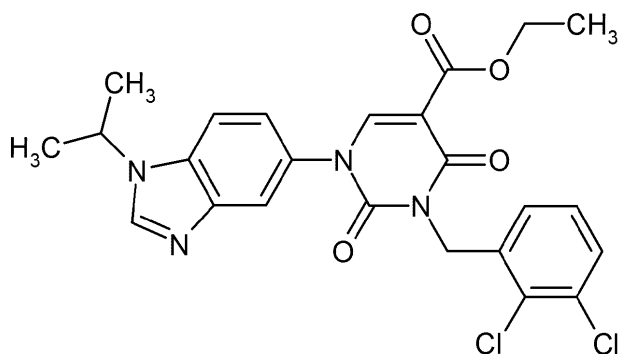
【1041】

実施例 8 7

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

50

【化 2 4 1】



10

【1042】

実施例 83 と同様にして、標題化合物の製造を行った。実施例 51A からの 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.58 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2, 3 - ジクロロベンゼン 154 mg (0.64 mmol) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 50 : 1) による精製後、標題化合物 83 mg (理論量の 28%) を得た。

【1043】

LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.02$ 分 ; $m/z = 501$ ($M + H$)⁺。

20

【1044】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.56 (d, 6H)、4.19 (q, 2H)、4.82 (spt, 1H)、5.11 (s, 2H)、7.26 (d, 1H)、7.34 (t, 1H)、7.42 (dd, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.79 (d, 1H)、7.88 (d, 1H)、8.49 (s, 2H)。

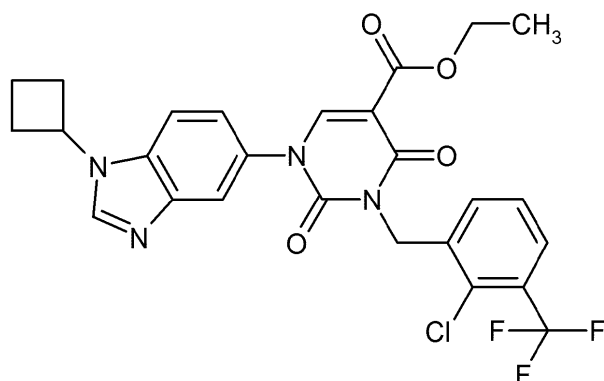
【1045】

実施例 88

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - シクロブチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラ

30

【化 2 4 2】



40

【1046】

実施例 41A からの 1 - (1 - シクロブチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.56 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 169 mg (0.62 mmol) を用い、実施例 83 と同様にして、標題化合物の製造を行った。後処理のため、反応混合物を水と混合し、沈殿を吸引濾過し、水および MTBE で洗浄し、50 °C で終夜真空乾燥した。固体を、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 70 : 1) によって精製した。生成物を

50

含む分画を濃縮し、残留物について、エタノールで抽出撹拌を行い、濾過し、エタノールで洗浄し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 141 mg (理論量の 42%) を得た。

【1047】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.06分 ; m/z = 547 (M+H)⁺。

【1048】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.86 - 1.96 (m, 2H)、2.56 (s, 4H、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、4.20 (q, 2H)、5.04 (5重線、1H)、5.16 (s, 2H)、7.42 (dd, 1H)、7.53 (t, 1H)、7.62 (d, 1H)、7.74 (d, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、8.55 (s, 1H)。

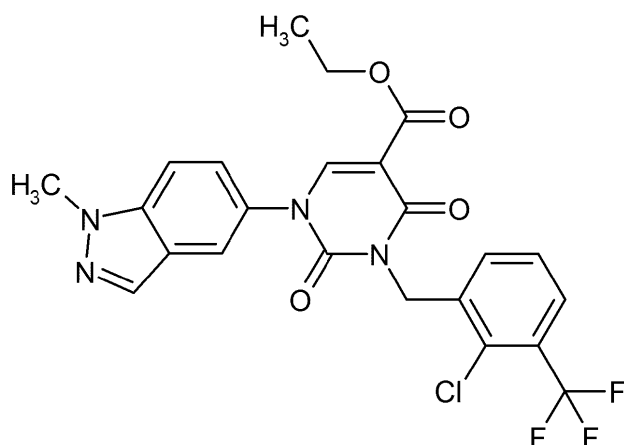
10

【1049】

実施例 89

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

【化243】



20

30

【1050】

標題化合物の製造および精製を、実施例 80 と同様に行った。実施例 75 A からの 1-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル 200 mg (0.63 mmol) および 1-(プロモメチル)-2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン 191 mg (0.70 mmol) から出発して、標題化合物 228 mg (理論量の 67%) を得た。

【1051】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.11分 ; m/z = 507 (M+H)⁺。

【1052】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、4.10 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.49 - 7.57 (m, 2H)、7.62 (d, 1H)、7.74 - 7.84 (m, 2H)、7.98 (d, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.52 (s, 1H)。

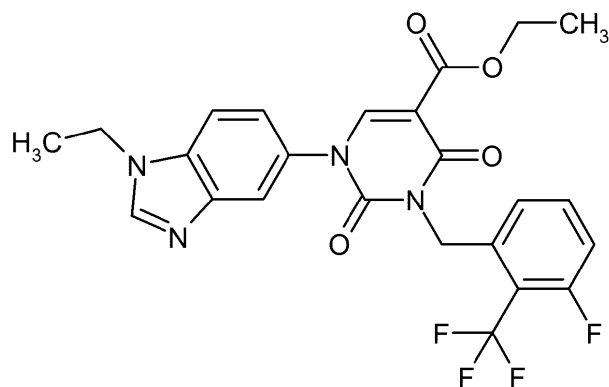
40

【1053】

実施例 90

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

【化 2 4 4】



10

【1054】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。実施例 46A からの 1 - (1 - エチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 122.5 mg (0.37 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 105 mg (0.41 mmol) から出発して、標題化合物 73 mg (理論量の 35%) を得た。

【1055】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.92 分 ; m/z = 505 (M+H)⁺。

20

【1056】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.43 (t, 3H)、4.20 (q, 2H)、4.33 (q, 2H)、5.21 (br. s, 2H)、7.22 (d, 1H)、7.36 - 7.46 (m, 2H)、7.67 (q, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.84 - 7.90 (m, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.51 (s, 1H)。

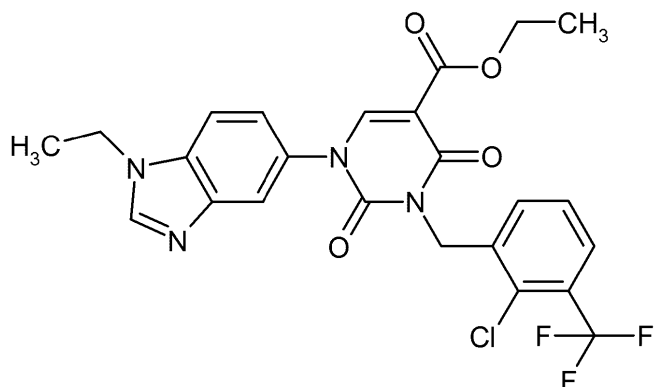
【1057】

実施例 91

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

30

【化 2 4 5】



40

【1058】

実施例 80 と同様にして、標題化合物の製造を行った。実施例 46A からの 1 - (1 - エチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 122.5 mg (0.37 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 112 mg (0.41 mmol) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン

50

ノメタノール 30 : 1) によってさらに精製した後、標題化合物 52 mg (理論量の 27%) を得た。

【1059】

LC-MS (方法 1) : R t = 1.01 分 ; m / z = 521 (M + H) ⁺。

【1060】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.43 (t, 3H)、4.20 (q, 2H)、4.34 (q, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.43 (dd, 1H)、7.53 (t, 1H)、7.61 (d, 1H)、7.76 (d, 1H)、7.81 (d, 1H)、7.88 (d, 1H)、8.40 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)。

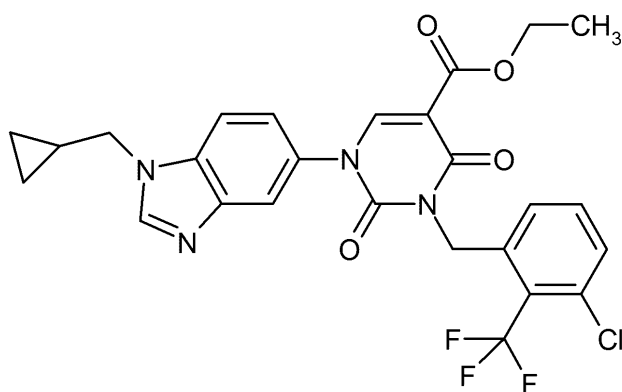
10

【1061】

実施例 92

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

【化 246】



20

【1062】

最初に、実施例 56A からの 1 - [1 - (シクロプロピルメチル) - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.56 mmol) を、DMF 7.1 mL に入れた。炭酸カリウム 156 mg (1.13 mmol)、ヨウ化カリウム 9 mg (0.05 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 261 mg (純度 65%、0.62 mmol) を加え、混合物を加熱して 60℃ として 5 時間経過させた。冷却した反応混合物を水と混合し、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物をエタノール中で攪拌し、沈殿固体を吸引濾過し、高真空ポンプで乾燥した。これによって、標題化合物 137 mg (理論量の 44%) を得た。濾液を濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 50 : 1) によって精製した。そうして、追加の標題化合物 56 mg (全体収率 : 理論量の 61%) を単離することができた。

30

40

【1063】

LC-MS (方法 3) : R t = 1.29 分 ; m / z = 547 (M + H) ⁺。

【1064】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 0.40 - 0.48 (m, 2H)、0.51 - 0.58 (m, 2H)、1.23 (t, 3H)、1.27 - 1.37 (m, 1H)、4.14 - 4.24 (m, 4H)、5.23 (s, 2H)、7.36 (d, 1H)、7.42 (dd, 1H)、7.56 - 7.68 (m, 2H)、7.81 (d, 1H)、7.87 (d, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)。

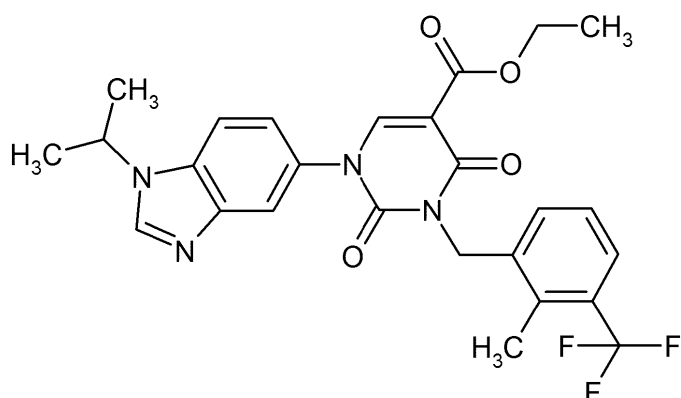
【1065】

50

実施例 9 3

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

【化 2 4 7】



10

【1066】

実施例 80 と同様にして、標題化合物の製造を行った。実施例 5 1 A からの 1 - (1 - イソプロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.58 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンゼン 162 mg (0.64 mmol) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール 50 : 1) によってさらに精製した後、標題化合物 90 mg (理論量の 29%) を得た。

20

【1067】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.04 分 ; m / z = 515 (M + H) +。

【1068】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、1.56 (d, 6H)、2.46 (s, 3H)、4.19 (q, 2H)、4.82 (spt, 1H)、5.09 (s, 2H)、7.32 - 7.46 (m, 3H)、7.60 (d, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.89 (d, 1H)、8.48 (d, 2H)。

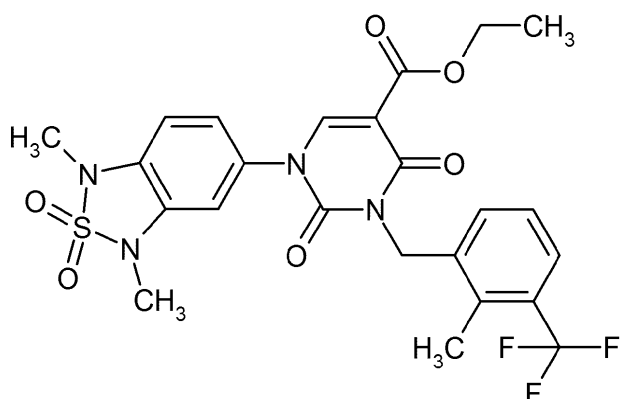
30

【1069】

実施例 9 4

1 - (1, 3 - ジメチル - 2, 2 - ジオキシド - 1, 3 - ジヒドロ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 2 4 8】



40

【1070】

50

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 2 時間であった。実施例 87A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 160 mg (0 . 42 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 117 mg (0 . 46 mmol) から出発して、標題化合物 195 mg (理論量の 84%) を得た。

【1071】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 10 分 ; m / z = 553 (M + H) ⁺。

【1072】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 23 (t , 3 H)、2 . 46 (s , 3 H)、3 . 26 (s , 3 H)、3 . 30 (s , 3 H)、4 . 20 (q , 2 H)、5 . 08 (s , 2 H)、7 . 15 (d , 1 H)、7 . 23 (dd , 1 H)、7 . 29 (d , 1 H)、7 . 31 - 7 . 39 (m , 2 H)、7 . 58 - 7 . 63 (m , 1 H)、8 . 45 (s , 1 H)。

10

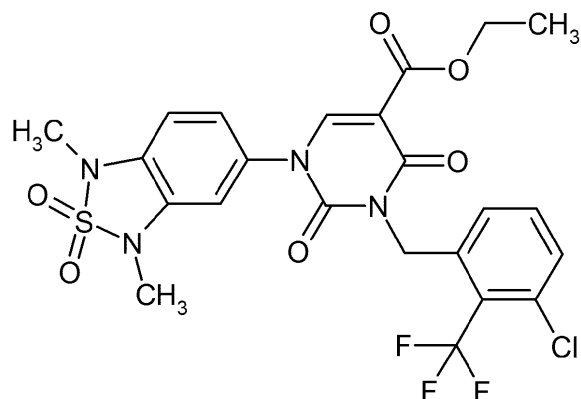
【1073】

実施例 95

3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

20

【化 249】



30

【1074】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。反応時間は 2 時間であった。実施例 87A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキシド - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 160 mg (0 . 42 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンゼン (製造 : WO 2004 / 52858、149 頁、実施例 176 参照) 194 mg (純度 65%、0 . 46 mmol) から出発して、フラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール 250 : 1) によってさらに精製した後、標題化合物 120 mg (理論量の 50%) を得た。

40

【1075】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 11 分 ; m / z = 573 (M + H) ⁺。

【1076】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 23 (t , 3 H)、3 . 27 (s , 3 H)、3 . 30 (s , 3 H)、4 . 20 (q , 2 H)、5 . 21 (br . s , 2 H)、7 . 17 (d , 1 H)、7 . 21 (dd , 1 H)、7 . 26 (d , 1 H)、7 . 32 (d , 1 H)、7 . 56 - 7 . 67 (m , 2 H)、8 . 49 (s , 1 H)。

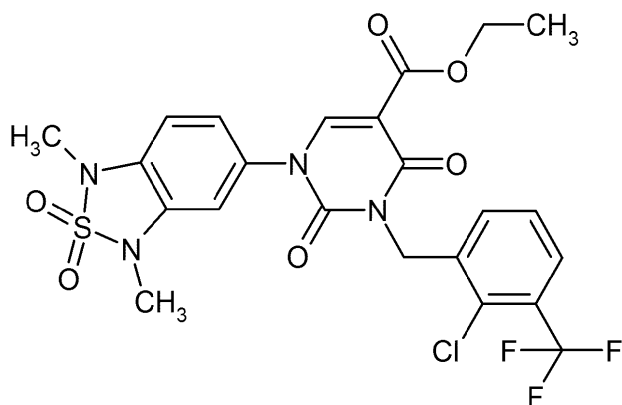
50

【1077】

実施例 96

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソド - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化250】



10

【1078】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。実施例87Aからの1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソド - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 160 mg (0 . 42 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 126 mg (0 . 46 mmol) から出発して、標題化合物 167 mg (理論量の 69%) を得た。

20

【1079】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 11 分 ; m / z = 573 (M + H) ⁺。

【1080】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 23 (t , 3 H) , 3 . 27 (s , 3 H) , 3 . 31 (s , 3 H) , 4 . 20 (q , 2 H) , 5 . 15 (s , 2 H) , 7 . 16 (d , 1 H) , 7 . 22 (dd , 1 H) , 7 . 27 (d , 1 H) , 7 . 49 - 7 . 60 (m , 2 H) , 7 . 80 (d , 1 H) , 8 . 48 (s , 1 H) 。

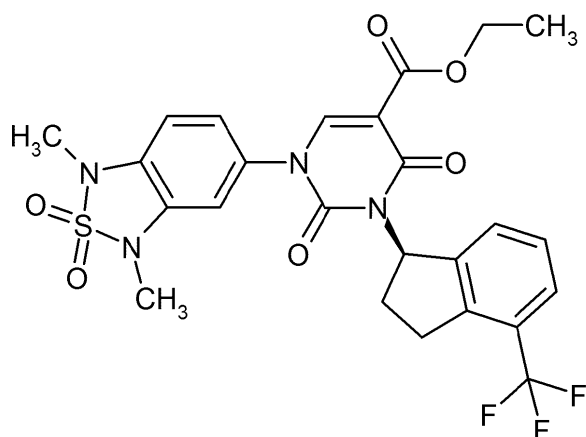
30

【1081】

実施例 97

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

【化 2 5 1】



10

【1082】

標題化合物の製造および精製を、実施例42(方法A)と同様に行った。実施例87Aからの1-(1,3-ジメチル-2,2-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2,1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.52mmol)および実施例14Aからの(1S)-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オール127mg(0.63mmol)から出発して、標題化合物149mg(理論量の50%)を得た。

20

【1083】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.15$ 分; $m/z = 565$ ($M+H$)⁺。

【1084】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t, 3H)、2.35-2.43(m, 1H)、2.43-2.48(m, 1H、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、3.03-3.15(m, 1H)、3.22-3.27(m, 4H)、3.29(s, 3H)、4.17(q, 2H)、6.31-6.59(m, 1H)、7.09-7.31(m, 3H)、7.36(t, 1H)、7.47(d, 1H)、7.53(d, 1H)、8.37(s, 1H)。

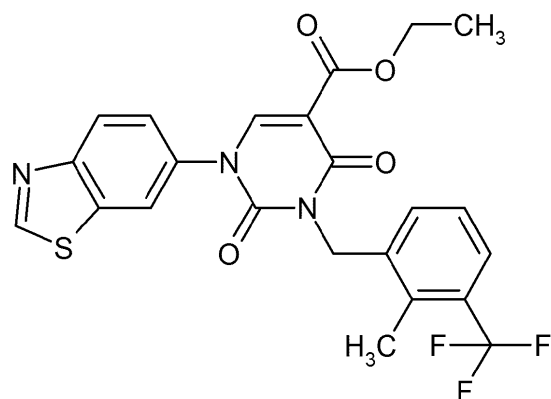
30

【1085】

実施例98

1-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル

【化 2 5 2】



40

【1086】

標題化合物の製造および精製を、実施例80と同様に行った。実施例88Aからの1-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.63mmol)および1-(

50

ブロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 175 mg (0.69 mmol) から出発して、標題化合物 204 mg (理論量の 65%) を得た。

【1087】

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

【1088】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、4.20 (q, 2H)、5.10 (s, 2H)、7.36 (t, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.60 (d, 1H)、7.73 (dd, 1H)、8.22 (d, 1H)、8.41 (d, 1H)、8.59 (s, 1H)、9.54 (s, 1H)。

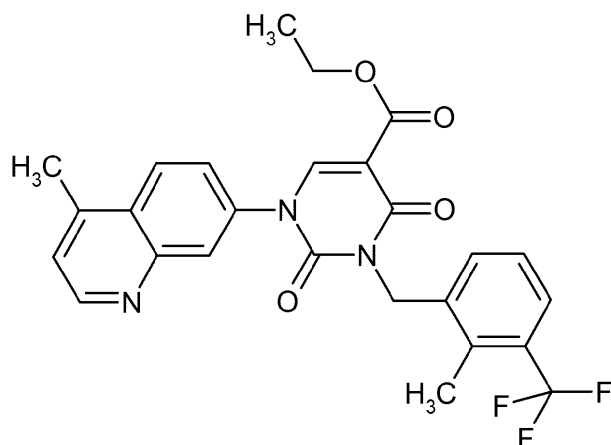
10

【1089】

実施例 99

1 - (4 - メチルキノリン - 7 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化253】



20

【1090】

標題化合物の製造および精製を、実施例 80 と同様に行った。実施例 93 A からの 1 - (4 - メチルキノリン - 7 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.61 mmol) および 1 - (ブロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 171 mg (0.67 mmol) から出発して、標題化合物 230 mg (理論量の 75%) を得た。

30

【1091】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.13 分 ; m/z = 498 (M+H)⁺。

【1092】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、2.47 (s, 3H)、2.74 (s, 3H)、4.21 (q, 2H)、5.11 (s, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、7.43 - 7.47 (m, 1H)、7.48 - 7.51 (m, 1H)、7.59 - 7.63 (m, 1H)、7.77 - 7.81 (m, 1H)、8.22 - 8.27 (m, 2H)、8.62 (s, 1H)、8.85 (d, 1H)。

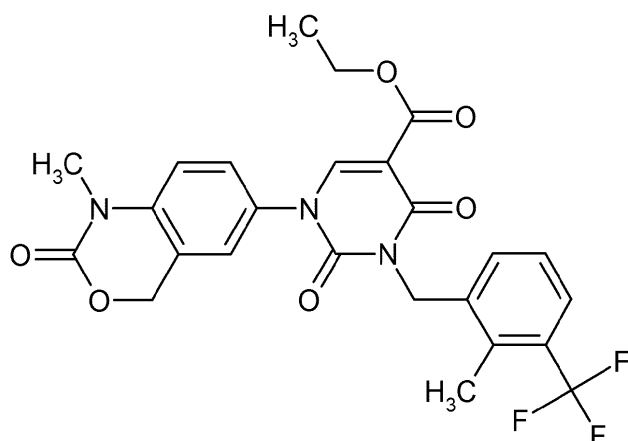
40

【1093】

実施例 100

1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 2 5 4】



10

【1094】

標題化合物の製造および精製を、実施例1と同様に行った。反応時間は約16時間であった。実施例92Aからの1-(1-メチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.57mmol)および1-(プロモメチル)-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン161mg(0.63mmol)から出発して、標題化合物255mg(理論量の85%)を得た。

20

【1095】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.07$ 分; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺。

【1096】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.23(t, 3H)、2.46(s, 3H)、3.30(s, 一部が水のシグナルによって隠れている)、4.20(q, 2H)、5.07(s, 2H)、5.30(s, 2H)、7.24(d, 1H)、7.30-7.41(m, 2H)、7.47(d, 1H)、7.54-7.62(m, 2H)、8.44(s, 1H)。

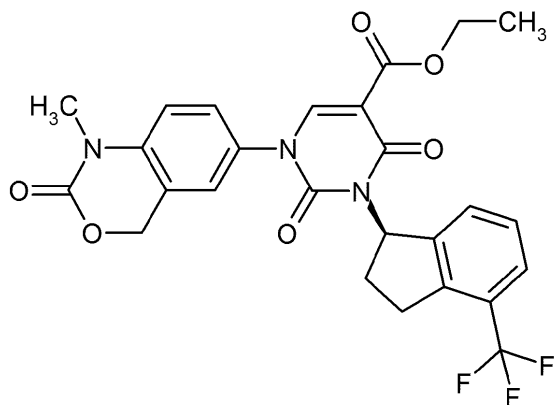
【1097】

実施例101

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

30

【化 2 5 5】



40

【1098】

標題化合物の製造および精製を、実施例67と同様に行った。実施例92Aからの1-(1-メチル-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-3,1-ベンゾオキサジン-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

50

エチル 200 mg (0.56 mmol) および実施例 14 A からの (1S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 140 mg (0.69 mmol) から出発して、HPLC (方法 8) による精製後、標題化合物 160 mg (理論量の 51%) を得た。

【1099】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.07 分 ; m/z = 530 (M+H)⁺。

【1100】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : [ppm] = 1.36 (t, 3H)、2.37 - 2.48 (m, 1H)、2.53 - 2.60 (m, 1H)、3.08 - 3.19 (m, 1H)、3.39 (s, 3H)、3.45 - 3.58 (m, 1H)、4.36 (q, 2H)、5.21 (s, 2H)、6.61 - 6.73 (m, 1H)、7.03 (d, 1H)、7.13 (s, 1H)、7.26 (d, 3H、部分摘記に CHCl₃ シグナルによって隠れている)、7.47 (d, 1H)、8.26 - 8.30 (m, 1H)。

10

【1101】

比旋光度 : $D^{20} = +124.4^\circ$ 、(クロロホルム、c = 0.360 g/100 mL)。

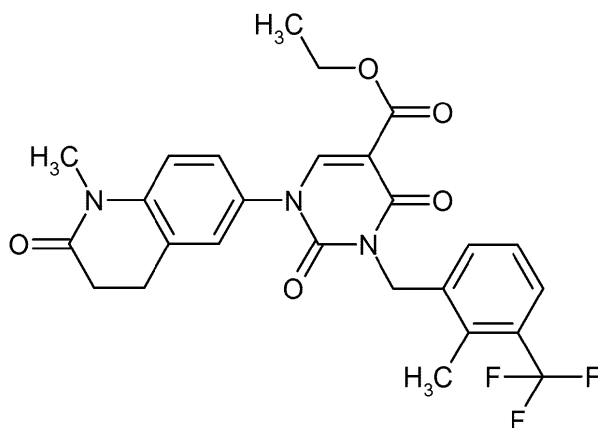
【1102】

実施例 102

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

20

【化 256】



30

【1103】

標題化合物の製造および精製を、実施例 80 と同様に行った。実施例 91 A からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.58 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 162 mg (0.64 mmol) から出発して、標題化合物 267 mg (理論量の 89%) を得た。

40

【1104】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.06 分 ; m/z = 516 (M+H)⁺。

【1105】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.46 (s, 3H)、2.58 (t, 2H)、2.92 (t, 2H)、3.28 (s, 3H)、4.19 (q, 2H)、5.08 (s, 2H)、7.22 (d, 1H)、7.31 - 7.39 (m, 2H)、7.40 - 7.46 (m, 2H)、7.60 (d, 1H)、8.41 (s, 1H)。

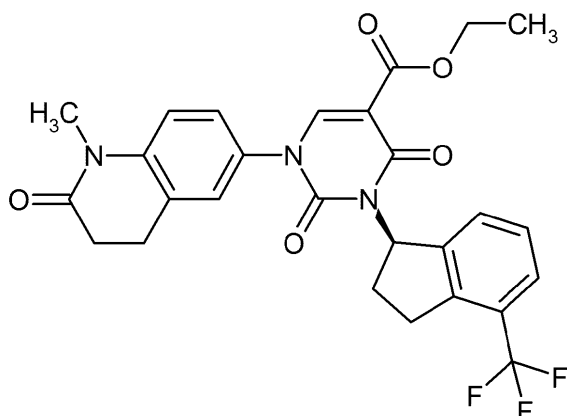
【1106】

実施例 103

50

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

【化 2 5 7】



10

【 1 1 0 7 】

最初に、実施例 9 1 A からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラ
 ヒドロキノリン - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミ
 ジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) およびトリフェニルホスフ
 イン 4 7 5 m g (1 . 8 1 m m o l) を、アルゴン下に T H F / D M F 1 : 1 (7 . 6 m
 L) に入れた。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 2 3 5 m g (1 . 1 6 m m o l) を滴下
 し、次に実施例 1 4 A からの (1 S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オ
 ール 1 4 1 m g (0 . 6 9 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。後
 処理のため、混合物を 1 M 塩酸と混合し、酢酸エチルで希釈し、相を分離した。有機相を
 、 1 M 塩酸で 2 回および飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回順次洗浄し、硫酸マグネシウムで
 脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 H P L C (方法 8) によって精製した。これ
 によって、標題化合物 1 2 5 m g (理論量の 4 0 %) を得た。

20

【 1 1 0 8 】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 0 9 分 ; m / z = 5 2 8 (M + H) + .

30

【 1 1 0 9 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : [p p m] = 1 . 3 6 (t , 3 H) 、
 2 . 3 8 - 2 . 5 0 (m , 1 H) 、 2 . 5 3 - 2 . 6 1 (m , 1 H 、 部分的に D M S O シ
 グナルによって隠されている) 、 2 . 6 7 (t , 2 H) 、 2 . 9 4 (t , 2 H) 、 3 . 0
 8 - 3 . 1 9 (m , 1 H) 、 3 . 3 6 (s , 3 H) 、 3 . 4 6 - 3 . 5 8 (m , 1 H) 、
 4 . 3 6 (q , 2 H) 、 6 . 6 2 - 6 . 7 4 (m , 1 H) 、 7 . 0 5 (d , 1 H) 、 7 .
 1 3 (s , 1 H) 、 7 . 1 8 - 7 . 2 3 (m , 1 H) 、 7 . 2 4 - 7 . 3 0 (m , 2 H)
 、 7 . 4 7 (d , 1 H) 、 8 . 2 9 (s , 1 H) 。

【 1 1 1 0 】

比旋光度 : $D^{20} = + 1 2 8 . 5 ^{\circ}$ 、 (クロロホルム、 c = 0 . 4 1 5 g / 1 0 0 m
 L) 。

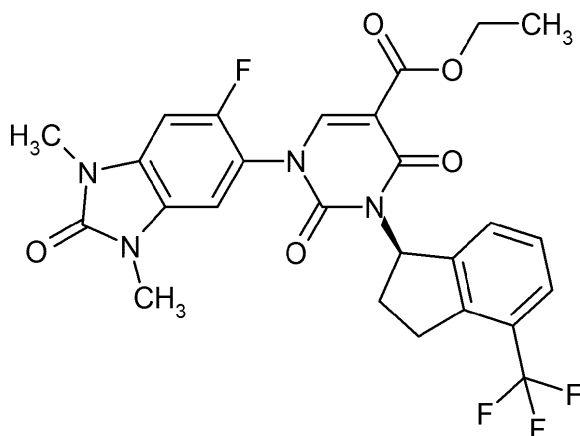
40

【 1 1 1 1 】

実施例 1 0 4

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

【化 2 5 8】



10

【 1 1 1 2】

最初に、実施例 9 5 A からの 1 - (6 - フルオロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 5 m m o l) およびトリフェニルホスフィン 4 3 4 m g (1 . 6 6 m m o l) を、アルゴン下に T H F / D M F 1 : 1 (7 . 3 m L) に入れ、冷却して - 3 0 とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル 2 1 8 μ L (1 . 1 0 m m o l)、次に実施例 1 4 A からの (1 S) - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 1 3 4 m g (0 . 6 6 m m o l) の T H F (3 m L) 中溶液を滴下した。反応混合物を昇温させて室温とし、室温で 3 0 分間撹拌した。後処理のため、反応混合物を冷却して 0 とし、1 M 塩酸 5 m L と混合し、次に室温で酢酸エチルによって抽出した。有機相を 1 M 塩酸で 2 回および飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回順次洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物について、エタノールで抽出的撹拌を行い、沈殿固体を吸引濾過し、廃棄した。濾液をロータリーエバポレータで濃縮し、少量のジクロロメタンに溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (溶離液 : ジクロロメタン / メタノール 1 2 0 : 1 から 2 0 : 1) によって精製した。得られた生成物を H V 下に乾燥させ、次にシクロヘキサン / 酢酸エチル 1 : 1 1 0 m L 中で撹拌した。固体を濾過し、H V 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 1 4 6 m g (理論量の 4 7 %) を得た。

20

30

【 1 1 1 3】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 0 分 ; m / z = 5 4 7 (M + H) ⁺。

【 1 1 1 4】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 1 . 2 2 (t , 3 H)、2 . 3 0 - 2 . 4 2 (m , 1 H)、2 . 5 2 - 2 . 5 3 (m , 1 H 、部分的に D M S O シグナルによって隠されている)、3 . 0 4 - 3 . 1 5 (m , 1 H)、3 . 2 2 - 3 . 3 0 (m , 1 H)、3 . 3 2 (s , 3 H)、3 . 3 5 (s , 3 H)、4 . 1 9 (q , 2 H)、6 . 3 7 - 6 . 5 7 (m , 1 H)、7 . 3 3 - 7 . 5 0 (m , 4 H)、7 . 5 4 (d , 1 H)、8 . 4 8 (s , 1 H)。

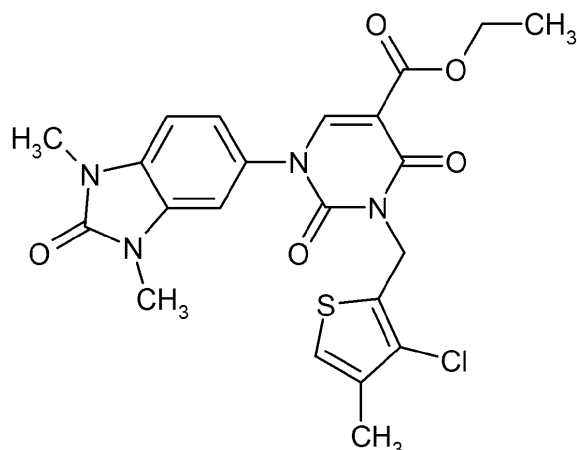
40

【 1 1 1 5】

実施例 1 0 5

3 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - チエニル) メチル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 2 5 9】



10

【 1 1 1 6 】

最初にアルゴン下に入れた実施例 9 6 A からの (3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - チエニル) メタノール 3 3 m g (0 . 2 0 m m o l) および 7 4 m g (0 . 2 8 m m o l) の脱水 T H F (2 m L) 中溶液に、室温でアゾジカルボン酸ジイソプロピル 4 5 μ L (0 . 2 3 m m o l) を滴下した。5 分後、実施例 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 6 5 m g (0 . 1 8 m m o l) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌した。後処理のため、1 N 塩酸 3 滴を加え、反応混合物全体を、分取 H P L C (方法 8) によって分離した。生成物を含む分画をロータリーエバポレータで濃縮し、残留物をジエチルエーテル中で撹拌した。固体を吸引濾過し、高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 2 6 m g (理論量の 2 6 %) を得た。

20

【 1 1 1 7 】

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

【 1 1 1 8 】

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 1 . 2 3 (t , 3 H)、2 . 1 2 (s , 3 H)、3 . 3 0 (s , 3 H、一部が水のシグナルによって隠れている)、3 . 3 7 (s , 3 H)、4 . 1 9 (q , 2 H)、5 . 1 9 (s , 2 H)、7 . 1 4 - 7 . 2 3 (m , 1 H)、7 . 2 4 - 7 . 3 2 (m , 2 H)、7 . 3 8 (s , 1 H)、8 . 3 6 (s , 1 H)。

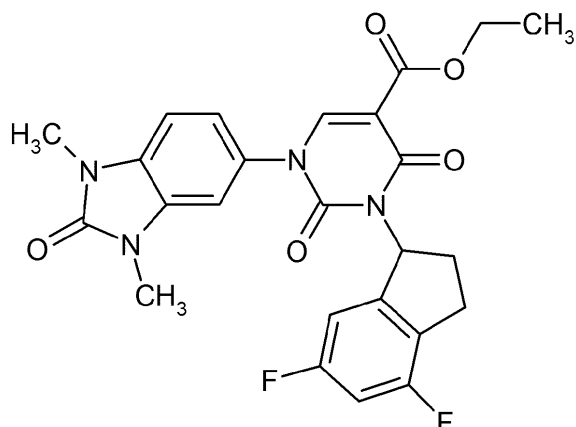
30

【 1 1 1 9 】

実施例 1 0 6

3 - (4 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 2 6 0】



10

【 1 1 2 0】

最初にアルゴン下に - 40 で入れた実施例 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 58 mmol) および 457 mg (1 . 74 mmol) トリフェニルホスフィンの THF / DMF 1 : 1 (16 mL) 中溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 229 μL (1 . 16 mmol) を滴下した。実施例 97 A からの 4 , 6 - ジフルオロインダン - 1 - オール 128 mg (1 . 16 mmol) を加えた。反応混合物を昇温させて室温とし、さらに終夜攪拌した。後処理のため、氷冷しながら、1 N 塩酸 5 mL を加え、混合物をさらに 15 分間攪拌し、次に酢酸エチルで抽出した。有機相を 1 N 塩酸で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 2 回、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を、分取 HPLC (方法 8) によって精製した。これによって、標題化合物 178 mg (理論量の 61%) を得た。

20

【 1 1 2 1】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 01 分 ; m / z = 497 (M + H) ⁺。

【 1 1 2 2】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 22 (t , 3 H)、2 . 35 - 2 . 48 (m , 2 H)、2 . 84 - 2 . 96 (m , 1 H)、3 . 02 - 3 . 16 (m , 1 H)、3 . 31 (s , 3 H)、3 . 37 (s , 3 H)、4 . 18 (q , 2 H)、6 . 25 - 6 . 55 (m , 1 H)、6 . 93 - 7 . 08 (m , 2 H)、7 . 13 - 7 . 30 (m , 2 H)、7 . 31 - 7 . 45 (m , 1 H)、8 . 33 (s , 1 H)。

30

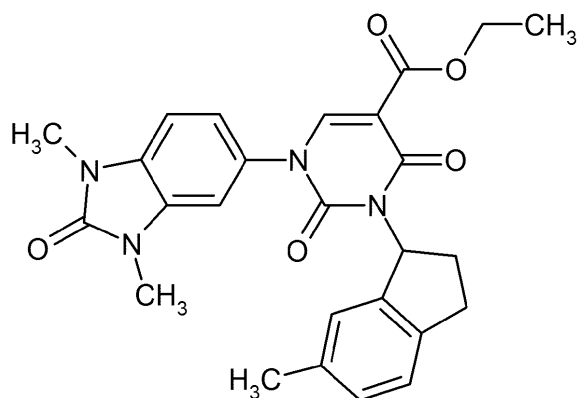
【 1 1 2 3】

実施例 107

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - (6 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

40

【化 2 6 1】



10

【 1 1 2 4 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 106 と同様に行った。実施例 2 A からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 5 8 mmol) および実施例 100 A からの 6 - メチルインダン - 1 - オール 112 mg (0 . 7 5 mmol) から出発して、標題化合物 130 mg (理論量の 47%) を得た。

【 1 1 2 5 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 2 分 ; m / z = 475 (M + H) ⁺。

20

【 1 1 2 6 】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 21 (t, 3 H)、2 . 25 (s, 3 H)、2 . 31 - 2 . 43 (m, 2 H)、2 . 79 - 2 . 91 (m, 1 H)、3 . 04 - 3 . 18 (m, 1 H)、3 . 31 (s, 3 H)、3 . 37 (s, 3 H)、4 . 17 (q, 2 H)、6 . 24 - 6 . 51 (m, 1 H)、6 . 93 - 7 . 01 (m, 2 H)、7 . 09 (d, 1 H)、7 . 14 - 7 . 29 (m, 2 H)、7 . 31 - 7 . 47 (m, 1 H)、8 . 31 (s, 1 H)。

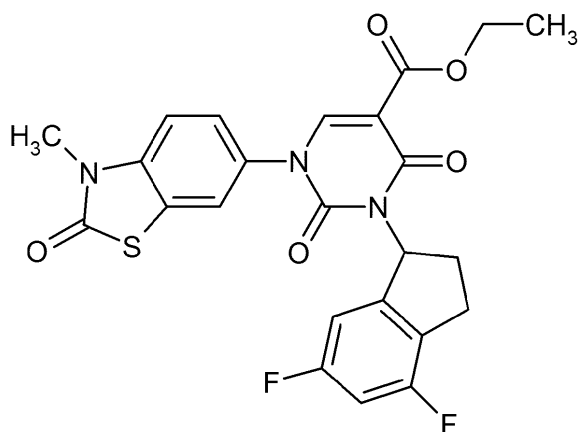
【 1 1 2 7 】

実施例 108

3 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

30

【化 2 6 2】



40

【 1 1 2 8 】

反応時間を 1 時間とし、実施例 31 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4

50

- テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.57 mmol) および実施例 97A からの 4, 6 - ジフルオロインダン - 1 - オール 127 mg (0.74 mmol) から出発して、実施例 103 と同様にして、標題化合物の製造を行った。生成物を分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 173 mg (理論量の 57%) を得た。

【1129】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.10 分 ; m / z = 500 (M + H) ⁺。

【1130】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、2.35 - 2.48 (m, 2H)、2.84 - 2.96 (m, 1H)、3.00 - 3.15 (m, 1H)、3.44 (s, 3H)、4.18 (q, 2H)、6.27 - 6.52 (m, 1H)、6.93 - 7.07 (m, 2H)、7.39 - 7.65 (m, 2H)、7.76 - 7.92 (m, 1H)、8.40 (s, 1H)。

10

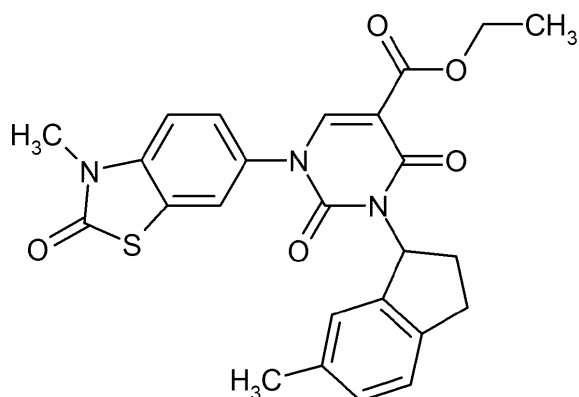
【1131】

実施例 109

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

【化 263】

20



30

【1132】

標題化合物の製造および精製を、実施例 108 と同様に行った。実施例 31A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.57 mmol) および実施例 100A からの 6 - メチルインダン - 1 - オール 111 mg (0.74 mmol) から出発して、標題化合物 131 mg (理論量の 47%) を得た。

【1133】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.11 分 ; m / z = 478 (M + H) ⁺。

40

【1134】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.24 (s, 3H)、2.31 - 2.43 (m, 2H)、2.79 - 2.91 (m, 1H)、3.01 - 3.17 (m, 1H)、3.44 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、6.21 - 6.51 (m, 1H)、6.91 - 7.02 (m, 2H)、7.09 (d, 1H)、7.42 (d, 1H)、7.48 - 7.63 (m, 1H)、7.77 - 7.92 (m, 1H)、8.38 (s, 1H)。

【1135】

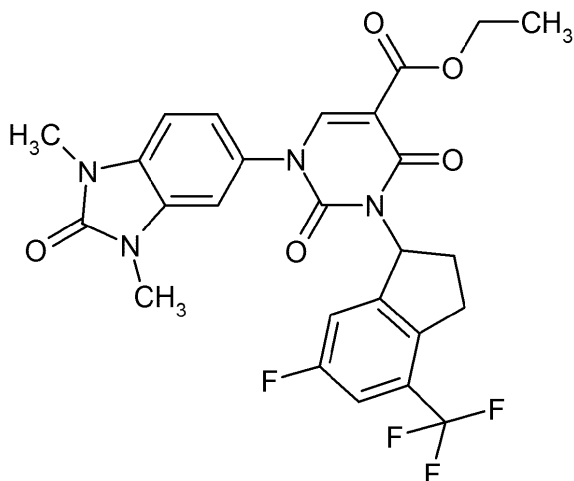
実施例 110

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール

50

- 5 - イル) - 3 - [6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 2 6 4】



10

【 1 1 3 6 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 0 8 と同様に行った。実施例 2 A からの 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 6 0 m g (0 . 1 7 m m o l) および実施例 9 8 A からの 6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 5 0 m g (0 . 2 2 m m o l) から出発して、標題化合物 6 8 m g (理論量の 7 1 %) を得た。

20

【 1 1 3 7 】

LC - MS (方法 4) : R t = 2 . 3 8 分 ; m / z = 5 4 7 (M + H) + .

【 1 1 3 8 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D ₂ C l ₂) : [p p m] = 1 . 2 3 (t , 3 H) 、 2 . 3 3 - 2 . 4 6 (m , 1 H) 、 2 . 4 8 - 2 . 6 0 (m , 1 H) 、 2 . 9 5 - 3 . 0 7 (m , 1 H) 、 3 . 2 6 - 3 . 4 0 (m , 7 H) 、 4 . 2 1 (q , 2 H) 、 6 . 4 7 - 6 . 5 7 (m , 1 H) 、 6 . 8 6 (s , 1 H) 、 6 . 9 2 - 7 . 0 1 (m , 3 H) 、 7 . 0 8 - 7 . 1 7 (m , 1 H) 、 8 . 2 4 (s , 1 H) 。

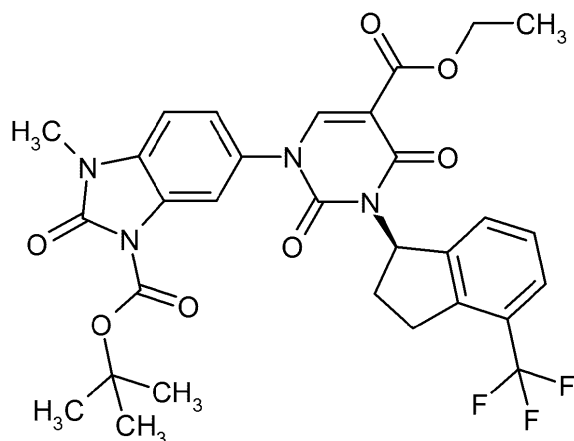
30

【 1 1 3 9 】

実施例 1 1 1

6 - [5 - (エトキシカルボニル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1 R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 3, 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル] - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (R エナンチオマー)

【化 2 6 5】



10

【 1 1 4 0】

標題化合物の製造および精製を、最初に氷浴冷却して、実施例 108 と同様に行った。実施例 101A からの 6 - [5 - (エトキシカルボニル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 , 4 - ジヒドロピリミジン - 1 (2 H) - イル] - 3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 2 . 5 0 g (5 . 8 0 m m o l) および実施例 14A からの 4 - (トリフルオロメチル) インデン - 1 - オール (S エナンチオマー) 1 . 2 9 g (6 . 3 9 m m o l) から出発して、標題化合物 2 . 2 9 g (理論量の 6 1 %) を得た。

20

【 1 1 4 1】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 2 4 分 ; m / z = 6 1 5 (M + H) ⁺。

【 1 1 4 2】

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

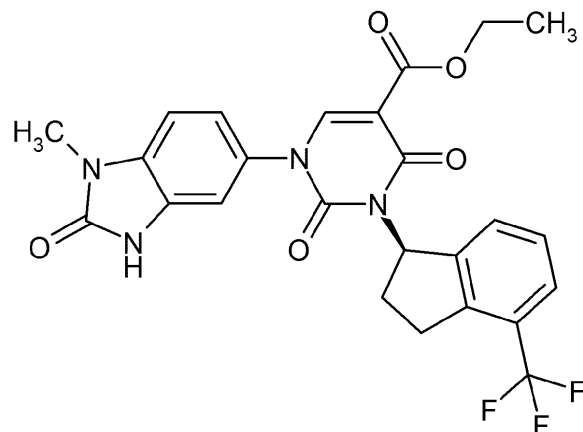
30

【 1 1 4 3】

実施例 112

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

【化 2 6 6】



40

【 1 1 4 4】

50

実施例 111 からの化合物 2.29 g (3.73 mmol) をジクロロメタン 50 mL およびトリフルオロ酢酸 50 mL 中室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮乾固させた。残留物を酢酸エチルおよび 1 M 炭酸ナトリウム溶液と混合した。有機相を分離し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を H V 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 1.66 g (理論量の 84%) を得た。

【1145】

LC-MS (方法 1) : R t = 1.03 分 ; m / z = 515 (M + H) ⁺。

【1146】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.34 - 2.55 (m, 2H)、3.01 - 3.15 (m, 1H)、3.21 - 3.33 (m, 1H)、3.30 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、6.46 (br. m., 1H)、7.06 - 7.23 (m, 2H)、7.36 (t, 1H)、7.45 - 7.55 (m, 2H)、8.31 (s, 1H)、11.12 (br. s, 1H)。

10

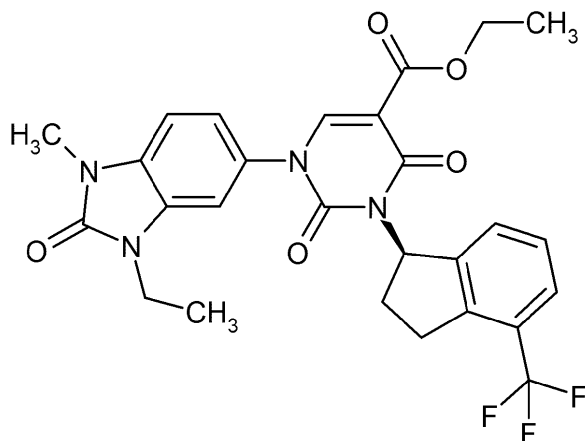
【1147】

実施例 113

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

20

【化 267】



30

【1148】

最初に、実施例 112 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (R エナンチオマー) 100 mg (0.19 mmol) を、DMF (3 mL) に入れた。ヨードエタン 36 mg (0.23 mmol) および炭酸セシウム 126 mg (0.38 mmol) を加えた。反応混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物冷却して室温とし、濾過し、濾液を分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 77 mg (理論量の 72%) を得た。

40

【1149】

LC-MS (方法 4) : R t = 2.40 分 ; m / z = 543 (M + H) ⁺。

【1150】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.22 (t, 6H)、2.31 - 2.45 (m, 1H)、2.45 - 2.56 (m, 1H)、2.99 - 3.12 (m, 1H)、3.32 (s, 3H)、3.35 - 3.43 (m, 1H)、3.82 (q, 2H)、4.20 (q, 2H)、6.48 - 6.59 (m, 1H)、6.88 (s, 1H)、6.91 - 6.98 (m, 2H)、7.17 - 7.29 (m, 2H)、7.4

50

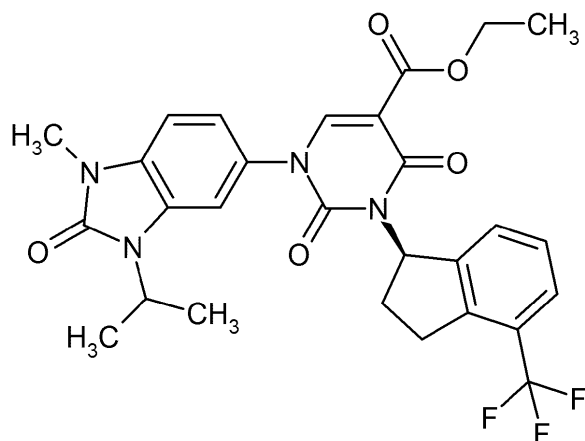
1 (d、1H)、8.24 (s、1H)。

【1151】

実施例 114

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

【化268】



10

20

【1152】

標題化合物の製造および精製を、実施例 113 と同様に行った。実施例 112 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2,4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (Rエナンチオマー) 200 mg (0.30 mmol) および 2 - ヨードプロパン 79 mg (0.46 mmol) から出発して、標題化合物 125 mg (理論量の 57%) を得た。

【1153】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.17 分 ; m/z = 557 (M+H)⁺。

30

【1154】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.23 (t, 3H)、1.40 - 1.44 (m, 6H)、2.31 - 2.43 (m, 1H)、2.45 - 2.57 (m, 1H)、3.00 - 3.12 (m, 1H)、3.30 (s, 3H)、3.34 - 3.46 (m, 1H)、4.20 (q, 2H)、4.49 - 4.59 (m, 1H)、6.47 - 6.60 (m, 1H)、6.93 (s, 3H)、7.17 - 7.28 (m, 2H)、7.41 (d, 1H)、8.23 (s, 1H)。

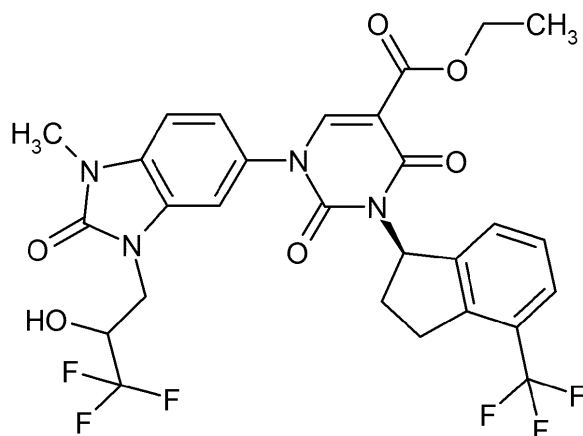
【1155】

実施例 115

1 - [1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3,3,3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2,4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ジアステレオマー混合物)

40

【化269】



10

【1156】

標題化合物の製造および精製を、反応時間を16時間とし、実施例113と同様に行った。実施例112からの1-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(Rエナンチオマー)250mg(0.48mmol)および3-プロモ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(ラセミ体)112mg(0.58mmol)から出発して、標題化合物186mg(理論量の57%)を得た。

20

【1157】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.10$ 分; $m/z = 627 (M+H)^+$ 。

【1158】

1H NMR(400MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.23(t, 3H)、2.28-2.43(m, 1H)、2.44-2.57(m, 1H)、2.98-3.12(m, 1H)、3.33-3.44(m, 4H)、4.00-4.10(m, 1H)、4.11-4.24(m, 3H)、4.25-4.47(m, 2H)、6.47-6.60(m, 1H)、6.94-7.06(m, 3H)、7.17-7.29(m, 2H)、7.41(d, 1H)、8.21(s, 1H)。

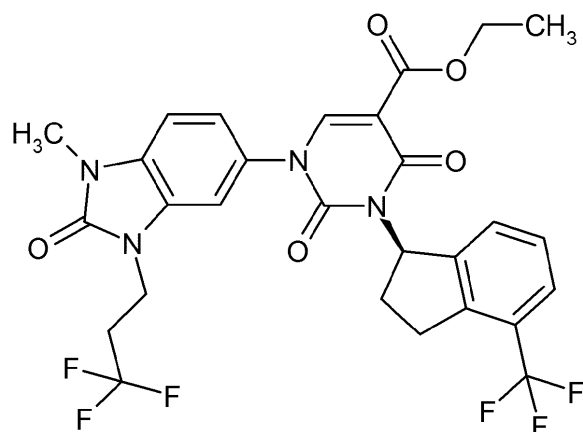
30

【1159】

実施例116

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

【化270】



40

【1160】

50

DMF 7.5 mL 中の実施例 112 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (R エナンチオマー) 250 mg (0.48 mmol)、炭酸セシウム 317 mg (0.97 mmol)、ヨウ化カリウム 2 mg (12 μmol) および 3 - プロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン 103 mg (0.58 mmol) を 60 で攪拌した。16 時間後の変換が不十分であったことから、16 時間後に追加の炭酸セシウムおよび 3 - プロモ - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン各 1 当量を加え、再度 40 時間後に、混合物を 60 で終夜攪拌した。次に、冷却して室温とした反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸で 2 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒をロータリーエバポレータで除去した。残留物を MTBE 中で攪拌し、形成された固体を吸引濾過した。固体は未反応の反応物であった (88 mg)。濾液を濃縮し、残留物を分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 106 mg (理論量の 35%) を得た。

【1161】

LC - MS (方法 5) : Rt = 1.19 分 ; m/z = 611 (M + H)⁺。

【1162】

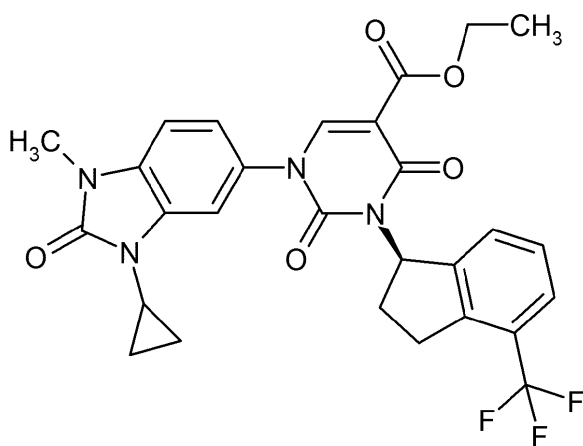
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.36 - 2.44 (m, 1H)、2.44 - 2.48 (m, 1H)、2.69 - 2.82 (m, 2H)、3.03 - 3.15 (m, 1H)、3.23 - 3.30 (m, 1H)、3.37 (s, 3H)、4.10 (t, 2H)、4.18 (q, 2H)、6.36 - 6.55 (m, 1H)、7.17 - 7.32 (m, 2H)、7.37 (t, 1H)、7.45 - 7.51 (m, 2H)、7.51 - 7.56 (m, 1H)、8.35 (s, 1H)。

【1163】

実施例 117

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

【化 271】



【1164】

実施例 112 からの化合物 100 mg (0.19 mmol)、シクロプロピルボロン酸 33.4 mg (0.39 mmol)、酢酸銅 (I) 24 mg (0.19 mmol)、炭酸ナトリウム 41.2 mg (0.39 mmol)、ピリジン 31 μL (0.39 mmol) のトルエン (2 mL) の混合物を 70 で 6 時間攪拌した。次に、冷却して室温とした反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 N 塩酸で 2 回洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒をロータリーエバポレータで除去した。残留物を分取 HPLC (方法 8) によ

って精製した。これによって、標題化合物 90 mg (理論量の 84%) を得た。

【1165】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.09分 ; m/z = 555 (M+H)⁺。

【1166】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 0.92 - 1.01 (m, 2H)、1.04 - 1.11 (m, 2H)、1.31 (t, 3H)、2.39 - 2.51 (m, 1H)、2.53 - 2.65 (m, 1H)、2.86 (br. spt, 1H)、3.08 - 3.21 (m, 1H)、3.36 (s, 3H)、3.42 - 3.55 (m, 1H)、4.29 (q, 2H)、6.55 - 6.68 (m, 1H)、6.96 - 7.05 (m, 2H)、7.11 - 7.16 (m, 1H)、7.27 - 7.32 (m, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.49 (d, 1H)、8.32 (s, 1H)。

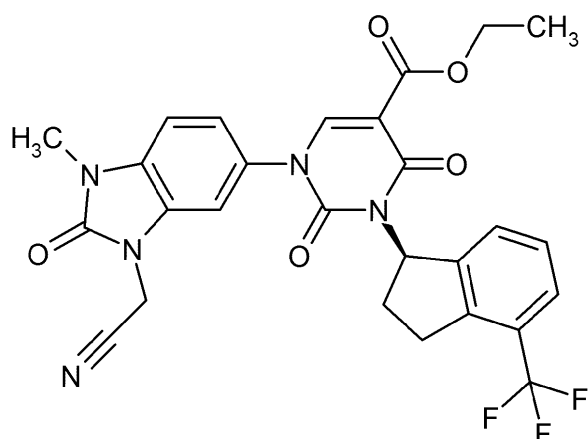
10

【1167】

実施例 118

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

【化272】



20

30

【1168】

最初に、実施例 112 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (Rエナンチオマー) 200 mg (0.38 mmol) を、アセトニトリル (3.7 mL) に入れ、プロモアセトニトリル 93 mg (0.77 mmol) および炭酸カリウム 161 mg (1.16 mmol) を加えた。反応混合物を 70 で 2 時間攪拌した。冷却して室温とした反応混合物を 1N 塩酸 3 mL と混合し、10 分間攪拌した。混合物全体を分取 HPLC (方法 7) によって直接分離した。これによって、標題化合物 180 mg (理論量の 83%) を得た。

40

【1169】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.09分 ; m/z = 554 (M+H)⁺。

【1170】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.38 - 2.47 (m, 2H)、3.03 - 3.15 (m, 1H)、3.23 - 3.28 (m, 1H)、3.40 (s, 3H)、4.17 (q, 2H)、5.13 (s, 2H)、6.35 - 6.56 (m, 1H)、7.26 - 7.40 (m, 3H)、7.46 - 7.61 (m, 3H)、8.36 (s, 1H)。

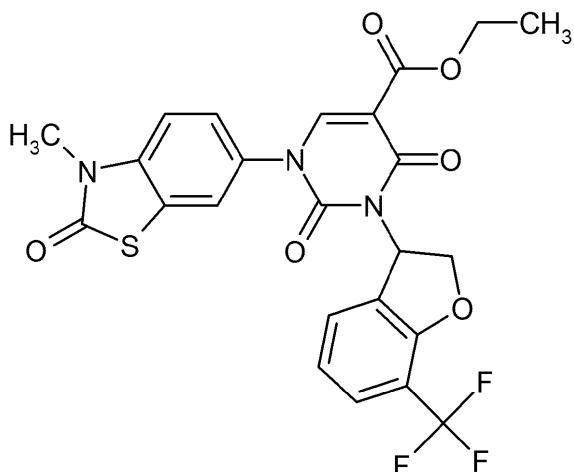
【1171】

実施例 119

50

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 2 7 3】



10

【 1 1 7 2 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 0 8 と同様に行った。実施例 3 1 A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 7 1 m g (0 . 2 0 m m o l) および実施例 9 9 A からの 7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 3 - オール (ラセミ体) 5 0 m g (0 . 2 4 m m o l) から出発して、標題化合物 3 5 m g (理論量の 3 1 %) を得た。

20

【 1 1 7 3 】

LC - MS (方法 4) : R t = 2 . 3 5 分 ; m / z = 5 3 4 (M + H) ⁺ 。

【 1 1 7 4 】

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

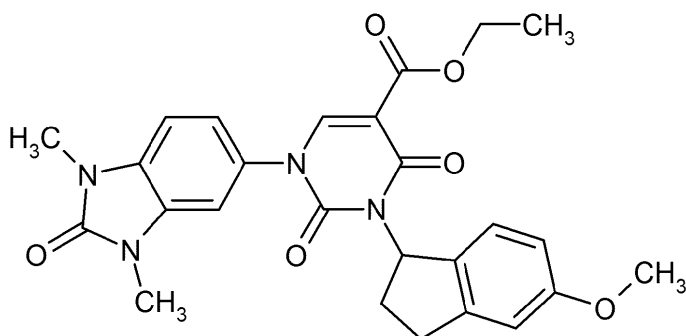
30

【 1 1 7 5 】

実施例 1 2 0

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 2 7 4】



40

50

【1176】

最初に、アルゴン雰囲気下、実施例2Aからの化合物200mg(0.58mmol)およびトリフェニルホスフィン457mg(1.74mmol)を、DMF 8mLおよびTHF 8mLに入れ、冷却して-40とした。アゾジカルボン酸ジイソプロピル229μL(1.16mmol)と、次に実施例102Aからの化合物155mg(純度80%、0.76mmol)を滴下した。冷却浴を外し、混合物を室温で終夜撹拌した。次に、1N塩酸25mLを加え、混合物をさらに15分間撹拌した。後処理のため、氷冷しながら、1N塩酸5mLを反応混合物に加え、混合物をさらに15分間撹拌し、次に酢酸エチルで抽出した。有機相を1N塩酸で2回、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で2回、次に飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、次に硫酸ナトリウムで脱水し、ロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を分取HPLC(方法7)によって精製した。これによって、標題化合物89mg(理論量の30%)を得た。

10

【1177】

LC-MS(方法1): Rt = 0.96分; m/z = 491 (M+H)⁺。

【1178】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.22(t, 3H)、2.24-2.48(m, 2H)、2.80-2.96(m, 1H)、3.09-3.21(m, 1H)、3.31(s, 3H)、3.36(s, 3H)、3.72(s, 3H)、4.17(q, 2H)、6.25-6.48(m, 1H)、6.69(dd, 1H)、6.78(s, 1H)、7.04(d, 1H)、7.10-7.29(m, 2H)、7.37(br.s, 1H)、8.30(s, 1H)。

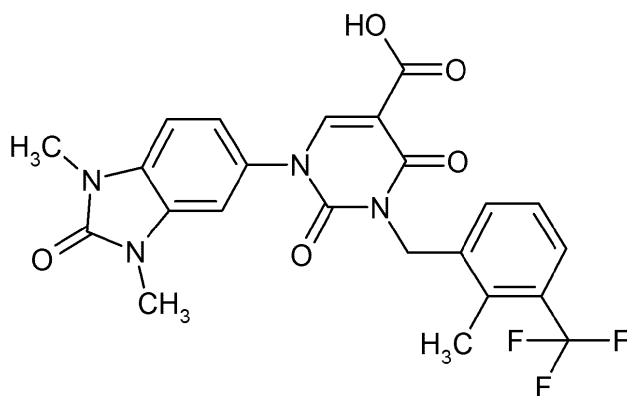
20

【1179】

実施例121

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

【化275】



30

【1180】

最初に、実施例1からの1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル5.60g(10.84mmol)を、氷酢酸78mLおよび濃塩酸39mLに入れ、120で1時間撹拌した。次に、冷却して室温とした混合物を水と混合し、沈殿を吸引濾過した。固体を水およびMTBEで順次洗浄し、次に50で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物5.11g(理論量の96%)を得た。

40

【1181】

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

【1182】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 2.47(s, 3H)

50

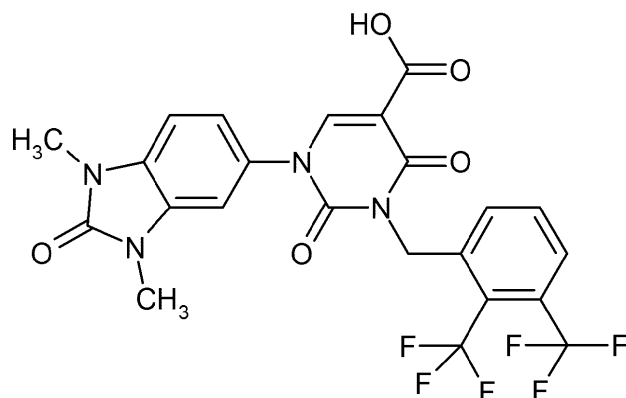
)、3.31 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、5.11 (s, 2H)、7.22 - 7.30 (m, 2H)、7.33 - 7.43 (m, 3H)、7.59 - 7.63 (m, 1H)、8.45 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

【1183】

実施例 1 2 2

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

【化 2 7 6】



10

20

【1184】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 2 1 と同様に行った。実施例 8 からの 3 - [2 , 3 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 1 4 m g (0 . 2 0 m m o l) から出発して、標題化合物 9 2 m g (理論量の 8 5 %) を得た。

【1185】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 1 分 ; m / z = 5 4 3 (M + H) ⁺。

【1186】

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

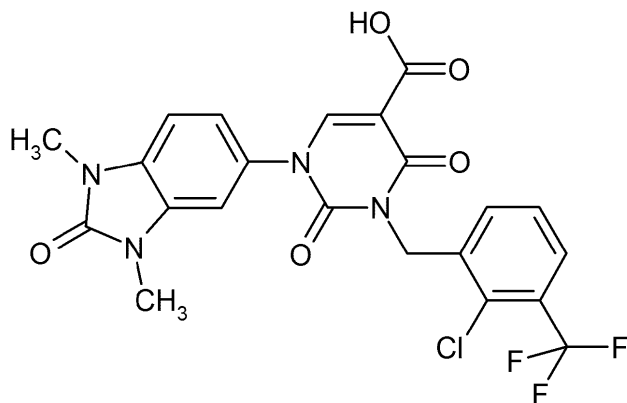
30

【1187】

実施例 1 2 3

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

【化277】



10

【1188】

標題化合物の製造および精製を、実施例121と同様に行った。実施例2からの3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.37mmol)から出発して、標題化合物67mg(理論量の88%)を得た。

【1189】

LC-MS(方法3): $R_t = 1.21$ 分; $m/z = 509$ ($M+H$)⁺。

20

【1190】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 3.34(s, 3H)、3.37(s, 3H)、5.18(s, 2H)、7.22-7.30(m, 2H)、7.38-7.41(m, 1H)、7.51-7.57(m, 1H)、7.58-7.63(m, 1H)、7.78-7.83(m, 1H)、8.47(s, 1H)、12.72(br. s, 1H)。

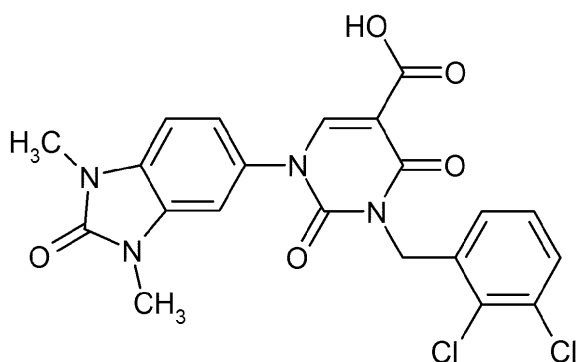
【1191】

実施例124

3-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

30

【化278】



40

【1192】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例3からの3-(2,3-ジクロロベンジル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.40mmol)から出発して、標題化合物147mg(理論量の78%)を得た。

【1193】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.00$ 分; $m/z = 475$ ($M+H$)⁺。

50

【 1 1 9 4 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.34 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、5.13 (s, 2H)、7.22 - 7.30 (m, 3H)、7.31 - 7.37 (m, 1H)、7.38 - 7.41 (m, 1H)、7.57 - 7.61 (m, 1H)、8.45 (s, 1H)、12.72 (br. s, 1H)。

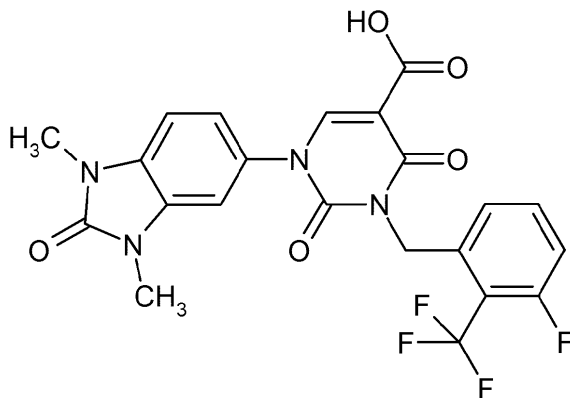
【 1 1 9 5 】

実施例 1 2 5

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

10

【化 2 7 9】



20

【 1 1 9 6 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 5 からの 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 170 mg (0.33 mmol) から出発して、標題化合物 141 mg (理論量の 87%) を得た。

【 1 1 9 7 】

LC-MS (方法 1): Rt = 0.98 分; m/z = 493 (M+H)⁺。

30

【 1 1 9 8 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.34 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、5.22 (s, 2H)、7.19 - 7.30 (m, 3H)、7.36 - 7.45 (m, 2H)、7.63 - 7.71 (m, 1H)、8.47 (s, 1H)、12.71 (br. s, 1H)。

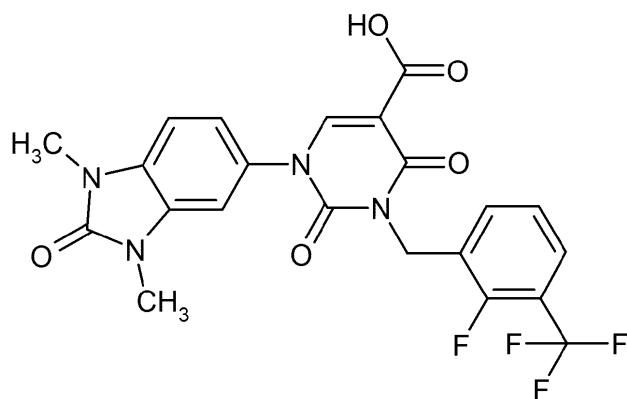
【 1 1 9 9 】

実施例 1 2 6

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

40

【化 2 8 0】



10

【 1 2 0 0】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 6 1 m g (0 . 3 1 m m o l) から出発して、標題化合物 1 1 5 m g (理論量の 7 6 %) を得た。

【 1 2 0 1】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 8 分 ; m / z = 4 9 3 (M + H) ⁺。

20

【 1 2 0 2】

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

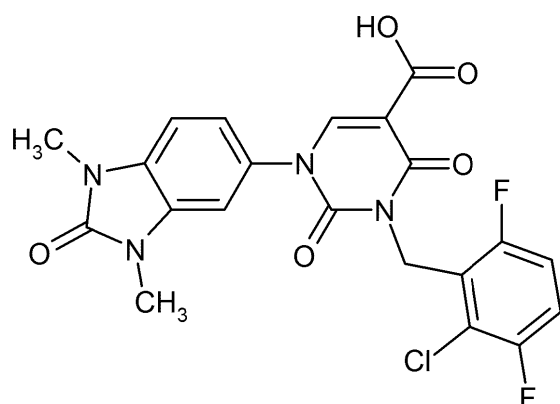
【 1 2 0 3】

実施例 1 2 7

3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

30

【化 2 8 1】



40

【 1 2 0 4】

反応時間を 3 0 分間として実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 6 からの 3 - (2 - クロロ - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 1 0 m g (0 . 2 2 m m o l) から出発して、標題化合物 8 0 m g (理論量の 7 6 %) を得た。

【 1 2 0 5】

50

LC-MS (方法1) : Rt = 0.93分 ; m/z = 477 (M+H)⁺。

【1206】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.2 - 3.4 (2s、水のシグナルによって隠れている)、5.24 (s、2H)、7.14 - 7.19 (m、1H)、7.23 - 7.32 (m、2H)、7.32 - 7.36 (m、1H)、7.40 - 7.48 (m、1H)、8.39 (s、1H)、12.74 (br.s、1H)。

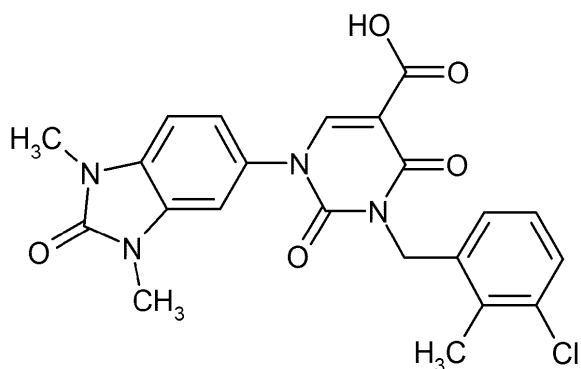
【1207】

実施例128

3-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

10

【化282】



20

【1208】

反応時間を30分間として実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例7からの3-(3-クロロ-2-メチルベンジル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル75mg (0.16mmol) から出発して、標題化合物62mg (理論量の87%) を得た。

【1209】

LC-MS (方法1) : Rt = 0.96分 ; m/z = 455 (M+H)⁺。

30

【1210】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.41 (s、3H)、3.34 (s、3H)、3.37 (s、3H)、5.08 (s、2H)、7.06 - 7.09 (m、1H)、7.17 (t、1H)、7.22 - 7.29 (m、2H)、7.33 - 7.37 (m、1H)、7.39 - 7.42 (m、1H)、8.44 (s、1H)、12.73 (br.s、1H)。

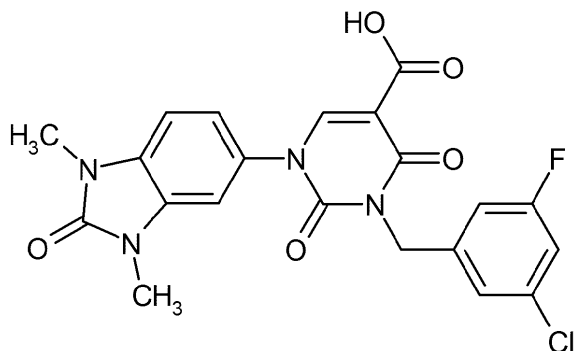
【1211】

実施例129

3-(3-クロロ-5-フルオロベンジル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

40

【化 2 8 3】



10

【 1 2 1 2 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 2 1 と同様に行った。反応時間は 4 5 分であった。実施例 9 からの 3 - (3 - クロロ - 5 - フルオロベンジル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 4 4 m g (0 . 5 0 m m o l) から出発して、標題化合物 1 9 8 m g (理論量の 8 5 %) を得た。

【 1 2 1 3 】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 8 分 ; m / z = 4 5 9 (M + H) ⁺。

20

【 1 2 1 4 】

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

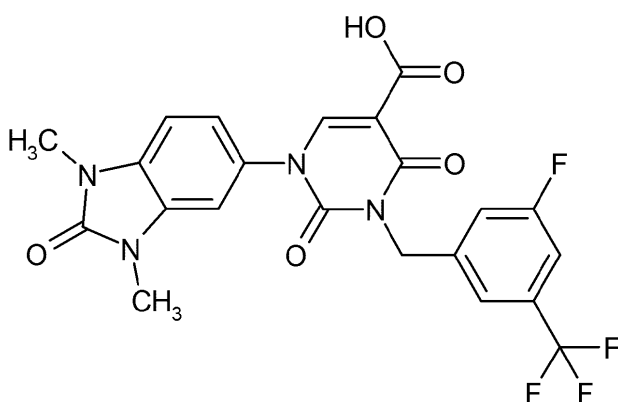
【 1 2 1 5 】

実施例 1 3 0

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

30

【化 2 8 4】



40

【 1 2 1 6 】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 2 1 と同様に行った。反応時間は 4 5 分間であった。実施例 1 0 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 6 8 m g (0 . 5 1 m m o l) から出発して、標題化合物 2 1 5 m g (理論量の 8 4 %) を得た。

【 1 2 1 7 】

50

LC - MS (方法1) : R t = 1 . 0 0 分 ; m / z = 4 9 3 (M + H) ⁺ .

【 1 2 1 8 】

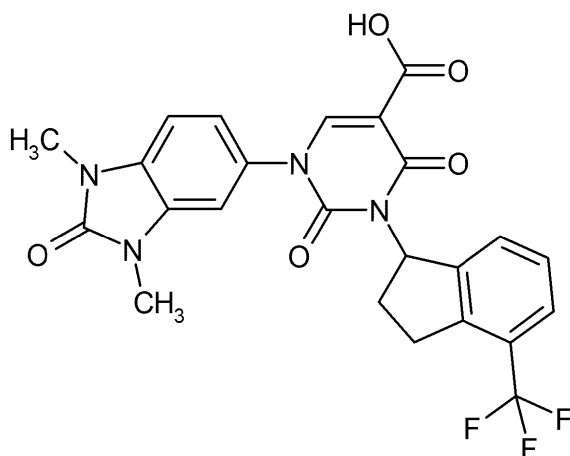
¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 3 . 3 1 (s , 3 H)、3 . 3 7 (s , 3 H)、5 . 1 5 (s , 2 H)、7 . 2 3 (d d , 1 H)、7 . 2 8 (d , 1 H)、7 . 3 8 (d , 1 H)、7 . 5 4 (d , 1 H)、7 . 5 8 - 7 . 6 5 (m , 2 H)、8 . 4 0 (s , 1 H)、1 2 . 7 3 (s , 1 H) .

【 1 2 1 9 】

実施例 1 3 1

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【 化 2 8 5 】



【 1 2 2 0 】

最初に、実施例 1 1 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 0 3 m g (0 . 1 9 m m o l) を、アセトニトリル / 水 1 . 5 : 1 (2 . 5 m L) に入れ、炭酸水素ナトリウム 3 6 m g (0 . 4 3 m m o l) を加え、混合物を 8 0 ° で 4 時間攪拌した。冷却した反応混合物を 1 N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、HPLC (方法7) によって分離した。生成物分画をロータリーエバポレータでほぼ完全に濃縮し、沈殿固体を濾過し、高真空ポンプで乾燥した。これによって、標題化合物 3 2 m g (理論量の 3 3 %) を得た。

【 1 2 2 1 】

LC - MS (方法1) : R t = 1 . 0 1 分 ; m / z = 5 0 1 (M + H) ⁺ .

【 1 2 2 2 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 2 . 3 9 - 2 . 4 6 (m , 1 H)、2 . 4 6 - 2 . 4 8 (m , 1 H 、部分的に D M S O シグナルによって隠されている)、3 . 0 4 - 3 . 1 6 (m , 1 H)、3 . 2 3 - 3 . 2 9 (m , 1 H 、一部が水のシグナルによって隠れている)、3 . 3 1 (s , 3 H)、3 . 3 5 - 3 . 3 8 (m , 3 H)、6 . 3 6 - 6 . 6 0 (m , 1 H)、7 . 1 3 - 7 . 2 9 (m , 2 H)、7 . 3 1 - 7 . 4 2 (m , 2 H)、7 . 4 9 - 7 . 5 7 (m , 2 H)、8 . 3 8 (s , 1 H)、1 2 . 7 0 (b r . s , 1 H) .

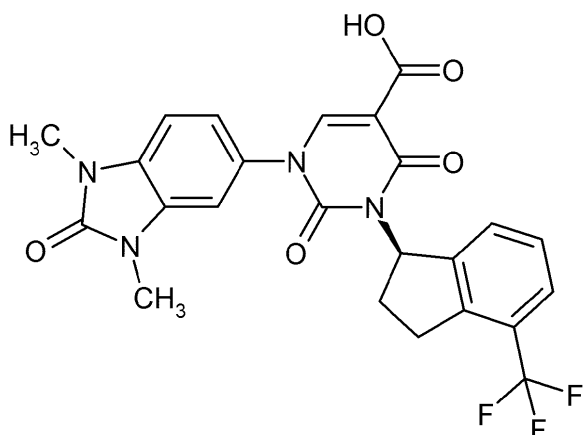
【 1 2 2 3 】

実施例 1 3 2

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [(1 R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 ,

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

【化 2 8 6】



10

【 1 2 2 4】

実施例 1 3 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 4 . 2 0 g (7 . 7 9 m m o l) をと氷酢酸 4 0 m L および濃塩酸 2 0 m L とともに還流温度で 1 時間撹拌した。反応混合物を冷却して室温とし、次に水 3 0 0 m L で希釈した沈殿固体を吸引濾過し、少量の水で洗浄し、HV 下に乾燥させた。そうして得られた固体をトルエン 4 5 m L とともに撹拌した。最初に、それは完全に溶解したが、数分後に結晶固体が生成した。混合物を冷却して 0 とし、この温度で 3 0 分間撹拌した。次に、固体を濾過し、トルエン 5 m L で洗浄し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 3 . 1 7 g (理論量の 8 1 %) を得た。

20

【 1 2 2 5】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 6 分 ; m / z = 5 0 1 (M + H) + 。

【 1 2 2 6】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 2 . 3 8 - 2 . 4 6 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 6 0 (m , 1 H ; 部分的に D M S O シグナル下に隠れている) , 3 . 1 0 (d t , 1 H) , 3 . 2 3 - 3 . 3 5 (m , 1 H ; 部分的に D M S O シグナル下に隠れている) , 3 . 3 1 (s , 4 H) , 3 . 3 6 (s , 3 H) , 6 . 3 6 - 6 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 1 2 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 7 . 3 1 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7 . 4 8 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 1 2 . 7 1 (b r . s , 1 H) 。

30

【 1 2 2 7】

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

40

【 1 2 2 8】

同様の実験で、純度 9 9 % の分画を単離することができた。このバッチについて、測定された比旋光度は次の通りであった。

【 1 2 2 9】

比旋光度 : $D^{20} = + 1 1 0 . 6 ^{\circ}$ 、(メタノール、c = 0 . 4 0 5 g / 1 0 0 m L) 。

【 1 2 3 0】

50

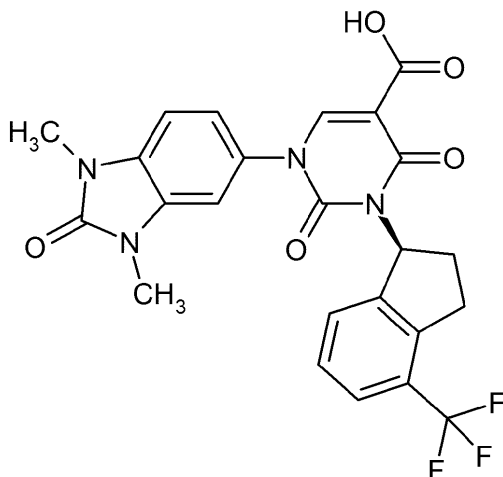
キマーゼとの複合体における X 線構造解析によって、このエナンチオマーについての R 配置が確認された。

【 1 2 3 1 】

実施例 1 3 3

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

【 化 2 8 7 】



10

20

【 1 2 3 2 】

実施例 1 2 からの化合物 5 . 1 0 g (9 . 6 5 m m o l) を氷酢酸 5 0 m L および濃塩酸 2 5 m L 中還流温度で 1 5 分間攪拌した。冷却して室温とした後、混合物をアセトニトリル 5 m L で希釈し、分取 H P L C (方法 7) によって少量ずつ分離した。これによって、標題化合物 4 . 5 g (理論量の 9 3 %) を得た。

【 1 2 3 3 】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 0 2 分 ; m / z = 5 0 1 (M + H) ⁺ .

【 1 2 3 4 】

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

30

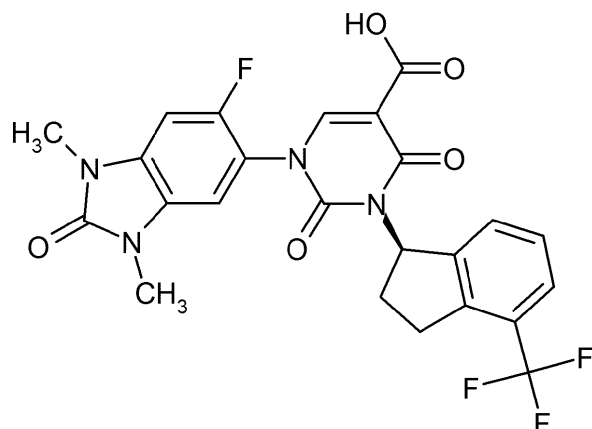
【 1 2 3 5 】

実施例 1 3 4

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

40

【化 2 8 8】



10

【 1 2 3 6】

反応時間を 45 分間として実施例 1 2 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 1 0 4 からの 1 - (6 - フルオロ - 1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 2 0 m g (0 . 2 2 m m o l) から出発して、HPLC (方法 8) によってさらに精製した後、標題化合物 9 2 m g (理論量の 8 0 %) を得た。

20

【 1 2 3 7】

LC - MS (方法 5) : R t = 1 . 0 9 分 ; m / z = 5 1 9 (M + H) ⁺。

【 1 2 3 8】

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

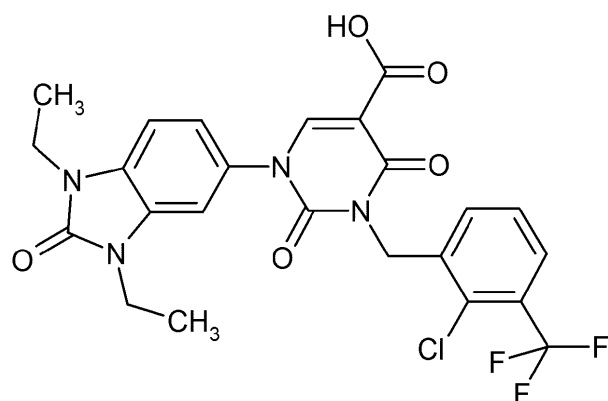
30

【 1 2 3 9】

実施例 1 3 5

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

【化 2 8 9】



40

【 1 2 4 0】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 1 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジエチル -

50

2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 170 mg (0 . 30 mmol) から出発して、標題化合物 133 mg (理論量の 82%) を得た。

【1241】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 20 分 ; m / z = 537 (M + H)⁺。

【1242】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 22 (t、6 H)、3 . 82 - 3 . 96 (m、4 H)、5 . 18 (s、2 H)、7 . 21 - 7 . 27 (m、1 H)、7 . 34 (d、1 H)、7 . 43 - 7 . 48 (m、1 H)、7 . 50 - 7 . 63 (m、2 H)、7 . 77 - 7 . 84 (m、1 H)、8 . 50 (s、1 H)、12 . 71 (br . s、1 H)。

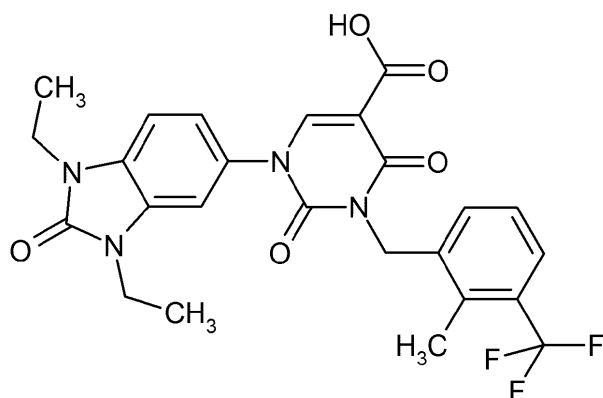
10

【1243】

実施例 136

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

【化290】



20

【1244】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 22 からの 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 170 mg (0 . 31 mmol) から出発して、標題化合物 144 mg (理論量の 89%) を得た。

30

【1245】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 10 分 ; m / z = 517 (M + H)⁺。

【1246】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 22 (t、6 H)、2 . 47 (s、3 H)、3 . 84 - 3 . 95 (m、4 H)、5 . 12 (s、2 H)、7 . 22 - 7 . 26 (m、1 H)、7 . 33 (s、3 H)、7 . 46 - 7 . 48 (m、1 H)、7 . 59 - 7 . 63 (m、1 H)、8 . 49 (s、1 H)、12 . 72 (br . s、1 H)。

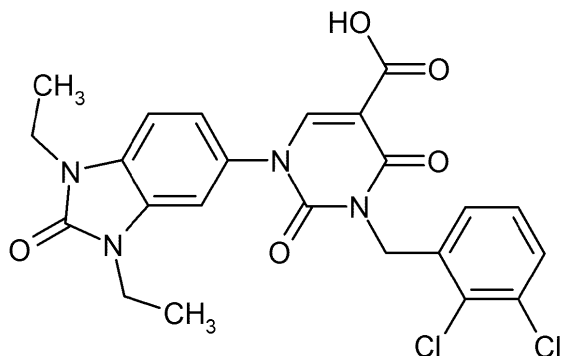
40

【1247】

実施例 137

3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 2 9 1】



10

【 1 2 4 8 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 3 からの 3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 4 4 m g (0 . 4 6 m m o l) から出発して、標題化合物 1 8 8 m g (理論量の 8 1 %) を得た。

【 1 2 4 9 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 5 0 3 (M + H) ⁺。

【 1 2 5 0 】

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

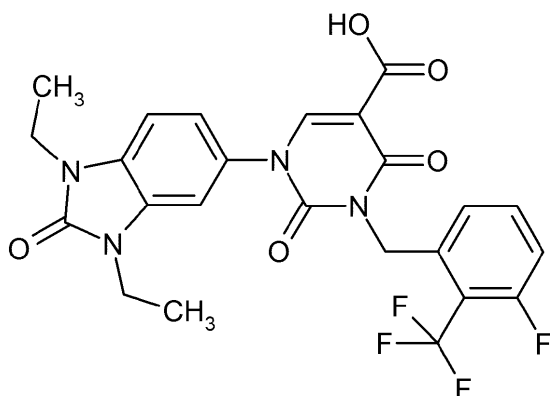
20

【 1 2 5 1 】

実施例 1 3 8

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

【化 2 9 2】



30

40

【 1 2 5 2 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 4 からの 1 - (1 , 3 - ジエチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 6 7 m g (0 . 3 0 m m o l) から出発して、標題化合物 9 6 m g (理論量の 6 1 %) を得た。

【 1 2 5 3 】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 2 4 分 ; m / z = 5 2 1 (M + H) ⁺。

【 1 2 5 4 】

50

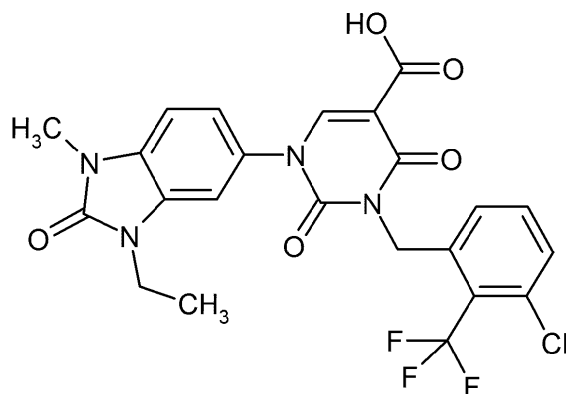
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.22 (t, 6H)、3.83 - 3.96 (m, 4H)、5.23 (s, 2H)、7.19 - 7.26 (m, 2H)、7.31 - 7.37 (m, 1H)、7.37 - 7.48 (m, 2H)、7.63 - 7.72 (m, 1H)、8.50 (s, 1H)、12.71 (br. s, 1H)。

【1255】

実施例 139

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

【化293】



10

20

【1256】

実施例 121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 18からの3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-(3-エチル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル73mg(0.13mmol)から出発して、標題化合物50mg(理論量の69%)を得た。

【1257】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.08$ 分; $m/z = 523$ ($M+H$) $^+$ 。

【1258】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.22 (t, 3H)、3.37 (s, 3H)、3.88 (q, 2H)、5.21 - 5.27 (m, 2H)、7.21 - 7.30 (m, 2H)、7.33 - 7.37 (m, 1H)、7.43 - 7.46 (m, 1H)、7.58 - 7.68 (m, 2H)、8.49 (s, 1H)、12.72 (br. s, 1H)。

30

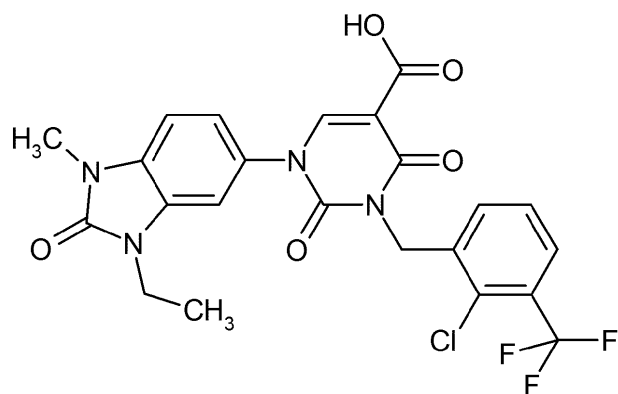
【1259】

実施例 140

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

40

【化 2 9 4】



10

【 1 2 6 0】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 1 9 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - エチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 7 5 m g (0 . 1 4 m m o l) から出発して、標題化合物 3 5 m g (理論量の 4 9 %) を得た。

【 1 2 6 1】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 2 分 ; m / z = 5 2 3 (M + H) ⁺。

20

【 1 2 6 2】

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

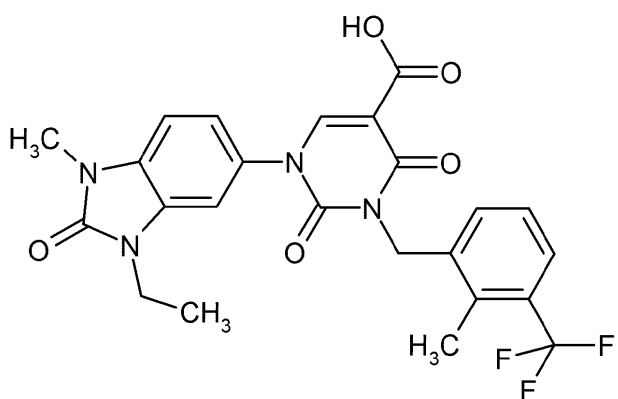
【 1 2 6 3】

実施例 1 4 1

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

30

【化 2 9 5】



40

【 1 2 6 4】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 0 からの 1 - (3 - エチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 5 3 m g (0 . 1 0 m m o l) から出発して、標題化合物 2 3 m g (理論量の 4 6 %) を得た。

【 1 2 6 5】

50

LC-MS (方法1) : Rt = 1.06分 ; m/z = 503 (M+H)⁺。

【1266】

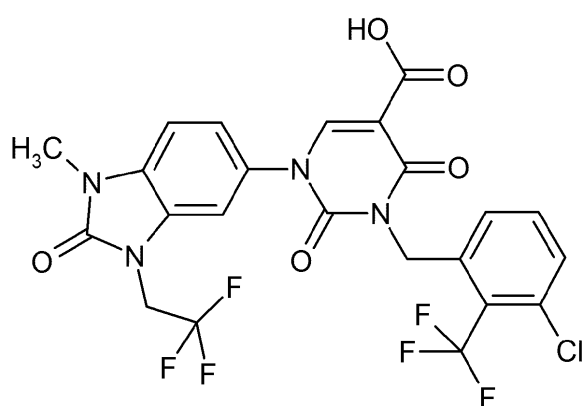
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (t, 3H)、2.47 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、3.87 (q, 2H)、5.11 (s, 2H)、7.22 - 7.30 (m, 2H)、7.33 - 7.43 (m, 2H)、7.46 - 7.49 (m, 1H)、7.59 - 7.64 (m, 1H)、8.48 (s, 1H)、12.74 (br.s, 1H)。

【1267】

実施例142

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

【化296】



【1268】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例25からの3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[1-メチル-2-オキソ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル90mg(0.15mmol)から出発して、標題化合物55mg(理論量の61%)を得た。

【1269】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.12分 ; m/z = 577 (M+H)⁺。

【1270】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.41 (s, 3H)、4.81 (q, 2H)、5.22 - 5.26 (m, 2H)、7.30 - 7.39 (m, 3H)、7.51 - 7.55 (m, 1H)、7.57 - 7.67 (m, 2H)、8.46 (s, 1H)、12.74 (br.s, 1H)。

【1271】

実施例143

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

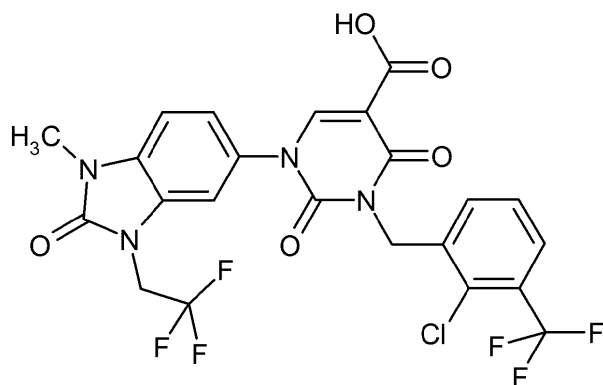
10

20

30

40

【化 2 9 7】



10

【 1 2 7 2】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 6 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - [1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 8 0 m g (0 . 1 3 m m o l) から出発して、標題化合物 4 6 m g (理論量の 5 7 %) を得た。

【 1 2 7 3】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 2 分 ; m / z = 5 7 7 (M + H) ⁺。

20

【 1 2 7 4】

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

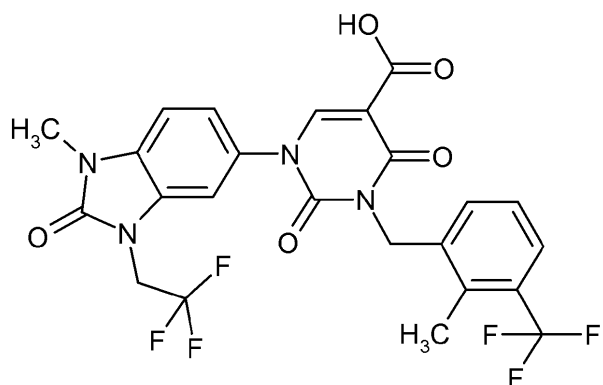
【 1 2 7 5】

実施例 1 4 4

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

30

【化 2 9 8】



40

【 1 2 7 6】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 7 からの 1 - [1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 4 1 m g (0 . 0 7 m m o l) から出発して、標題化合物 2 5 m g (理論量の 6 3 %) を得た。

50

【 1 2 7 7 】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 3 3 分 ; m / z = 5 5 7 (M + H) ⁺ .

【 1 2 7 8 】

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

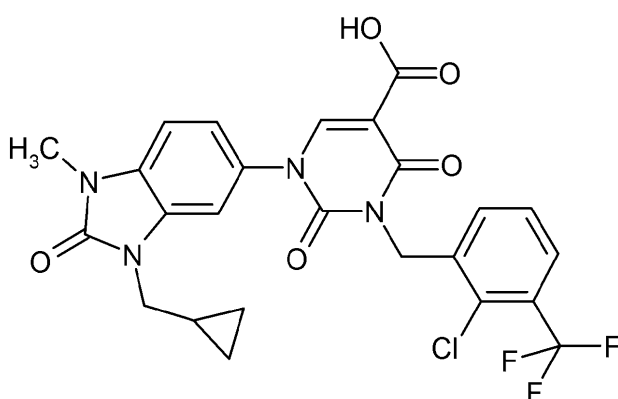
【 1 2 7 9 】

実施例 1 4 5

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - [3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【 化 2 9 9 】



20

【 1 2 8 0 】

実施例 2 9 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - [3 - (シクロプロピルメチル) - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 6 5 m g (0 . 1 1 m m o l) から出発して、実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。得られた粗生成物をさらに、分取 H P L C (方法 2 2) によって精製した。これによって、標題化合物 2 3 m g (理論量の 6 2 %) を得た。

30

【 1 2 8 1 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 5 4 9 (M + H) ⁺ .

【 1 2 8 2 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 0 . 3 5 - 0 . 4 9 (m , 4 H) , 1 . 1 4 - 1 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 5 (s , D M S O シグナルによって隠れている) , 3 . 3 8 (s , 3 H) , 3 . 7 2 (d , 2 H) , 5 . 1 8 (s , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 5 0 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 5 8 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 8 3 (m , 1 H) , 8 . 4 8 (s , 1 H) , 1 2 . 7 3 (b r . s , 1 H) .

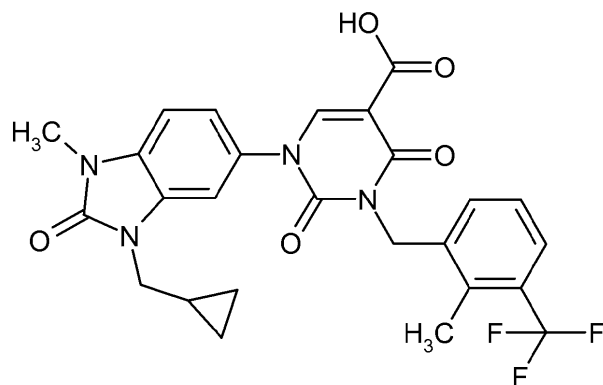
40

【 1 2 8 3 】

実施例 1 4 6

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

【化300】



10

【1284】

標題化合物の製造および精製を、実施例121と同様に行った。実施例30からの1-[3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル69mg(0.12mmol)から出発して、分取HPLC(方法10)によってさらに精製した後、標題化合物29mg(90%、理論量の40%)を得た。

【1285】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.08$ 分; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺。

20

【1286】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H)、0.42 - 0.49 (m, 2H)、1.15 - 1.25 (m, 1H)、2.47 (s, 3H)、3.38 (s, DMSOシグナルによって隠れている)、3.72 (d, 2H)、5.12 (s, 2H)、7.23 - 7.30 (m, 2H)、7.33 - 7.43 (m, 2H)、7.51 - 7.54 (m, 1H)、7.59 - 7.63 (m, 1H)、8.47 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

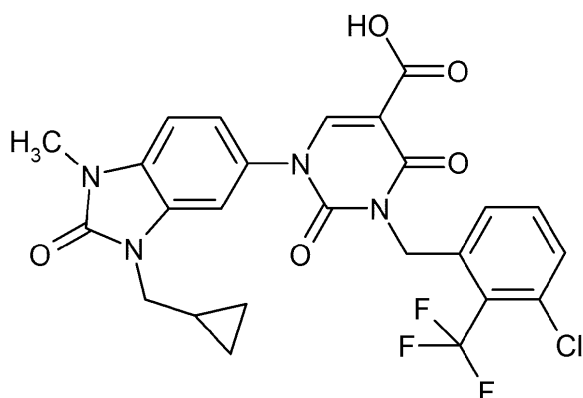
【1287】

実施例147

3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

30

【化301】



40

【1288】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例31からの3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[3-(シクロプロピルメチル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-

50

5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 115 mg (0.23 mmol) から出発して、標題化合物 92 mg (理論量の 84%) を得た。

【1289】

LC - MS (方法 1) : Rt = 1.13 分 ; m/z = 549 (M + H)⁺。

【1290】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 0.35 - 0.41 (m, 2H)、0.41 - 0.49 (m, 2H)、1.15 - 1.25 (m, 1H)、3.4 (s、水のシグナルによって隠れている)、3.72 (d, 2H)、5.25 (br. s, 2H)、7.22 - 7.31 (m, 2H)、7.32 - 7.38 (m, 1H)、7.49 - 7.52 (m, 1H)、7.57 - 7.68 (m, 2H)、8.48 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

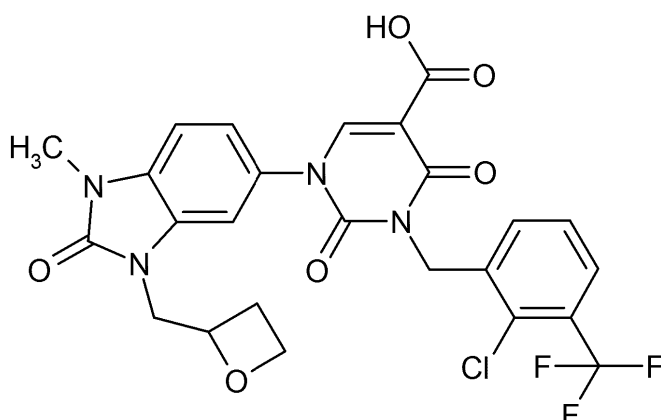
10

【1291】

実施例 148

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - [1 - メチル - 3 - (オキサタン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 302】



20

30

【1292】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 32 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - [1 - メチル - 3 - (オキサタン - 2 - イルメチル) - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル から出発して 56 mg (0.09 mmol)、標題化合物 10 mg (理論量の 18%) を得た。

【1293】

LC - MS (方法 3) : Rt = 1.24 分 ; m/z = 565 (M + H)⁺。

40

【1294】

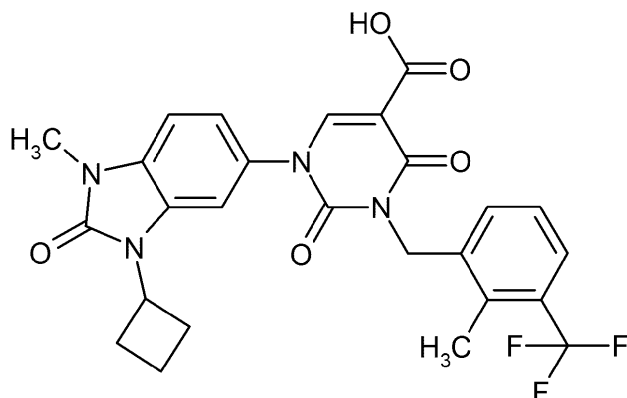
¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 2.11 - 2.21 (m, 1H)、2.26 - 2.36 (m, 1H)、3.36 (s, 3H)、3.72 (q, 1H)、3.84 - 3.91 (m, 1H)、3.93 - 3.99 (m, 1H)、4.11 - 4.18 (m, 1H)、5.09 - 5.20 (m, 3H)、7.25 - 7.32 (m, 2H)、7.43 - 7.46 (m, 1H)、7.50 - 7.57 (m, 1H)、7.60 - 7.65 (m, 1H)、7.78 - 7.84 (m, 1H)、8.48 (s, 1H)、12.74 (br. s, 1H)。

【1295】

実施例 149

50

1 - (3 - シクロブチル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズ
イミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル]
- 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸
【化 3 0 3】



10

【 1 2 9 6】

反応時間を 5 . 5 時間として 6 0 で実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造お
よび精製を行った。実施例 3 3 からの 1 - (3 - シクロブチル - 1 - メチル - 2 - オキソ
- 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 -
(トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ
ピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 3 3 m g (0 . 0 6 m m o l) から出発して、標題化
合物 1 8 m g (理論量の 5 7 %) を得た。

20

【 1 2 9 7】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 0 分 ; m / z = 5 2 9 (M + H) + .

【 1 2 9 8】

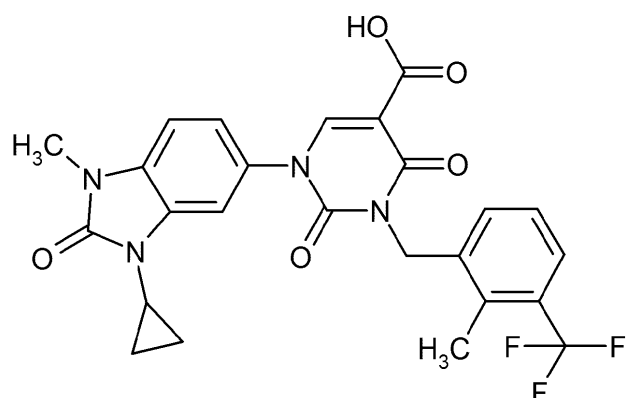
¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 1 . 7 3 - 1 . 9 0
(m , 2 H) , 2 . 2 1 - 2 . 3 1 (m , 2 H) , 2 . 4 7 (s , 部分的に D M S O シグ
ナルによって隠されている) , 2 . 7 5 - 2 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 3 4 (s , 一部が
水のシグナルによって隠れている) , 4 . 7 8 - 4 . 8 9 (m , 1 H) , 5 . 1 2 (s ,
2 H) , 7 . 2 4 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 4 0
- 7 . 4 4 (m , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 6 7 (m ,
1 H) , 8 . 4 9 (s , 1 H) , 1 2 . 7 3 (b r . s , 1 H) .

30

【 1 2 9 9】

実施例 1 5 0

1 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベン
ズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル
] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸
【化 3 0 4】



40

【 1 3 0 0】

50

反応時間を2時間とし60 で実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例35からの1-(3-シクロプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル141mg(0.26mmol)から出発して、標題化合物107mg(理論量の80%)を得た。

【1301】

LC-MS(方法5): $R_t = 1.07$ 分; $m/z = 515 (M+H)^+$ 。

【1302】

1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 0.86-0.92(m, 2H)、0.99-1.05(m, 2H)、2.47(s、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、2.88-2.95(m, 1H)、3.31(s、一部が水のシグナルによって隠れている)、5.11(s, 2H)、7.25(s, 2H)、7.33-7.39(m, 1H)、7.40-7.47(m, 2H)、7.59-7.63(m, 1H)、8.45(s, 1H)、12.72(br. s, 1H)。

10

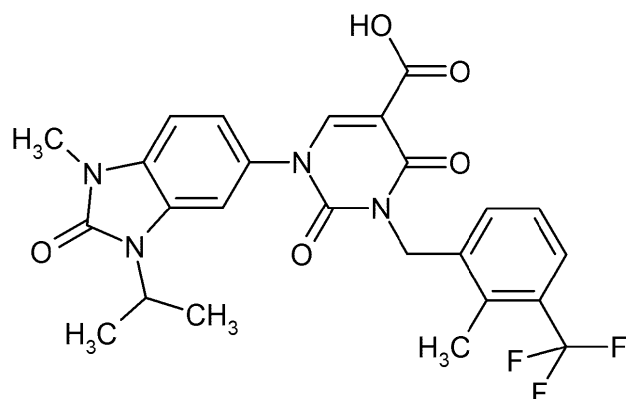
【1303】

実施例151

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

20

【化305】



30

【1304】

反応時間を5.5時間として60 で実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例34からの1-(3-イソプロピル-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル33mg(0.06mmol)から出発して、標題化合物25mg(理論量の76%)を得た。

【1305】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.06$ 分; $m/z = 517 (M+H)^+$ 。

40

【1306】

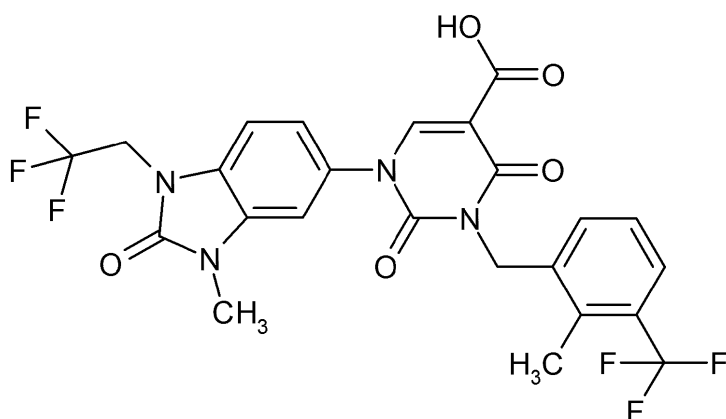
1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.44(d, 6H)、2.47(s、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、3.35(s、一部が水のシグナルによって隠れている)、4.55-4.64(m, 1H)、5.12(s, 2H)、7.21-7.28(m, 2H)、7.33-7.43(m, 2H)、7.58-7.63(m, 2H)、8.47(s, 1H)、12.73(br. s, 1H)。

【1307】

実施例152

50

1 - [3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸
【化 3 0 6】



10

【 1 3 0 8 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 3 8 からの 1 - [3 - メチル - 2 - オキソ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 5 7 m g (0 . 0 9 m m o l) から出発して、標題化合物 4 8 m g (理論量の 8 3 %) を得た。

20

【 1 3 0 9 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 5 5 7 (M + H) ⁺。

【 1 3 1 0 】

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

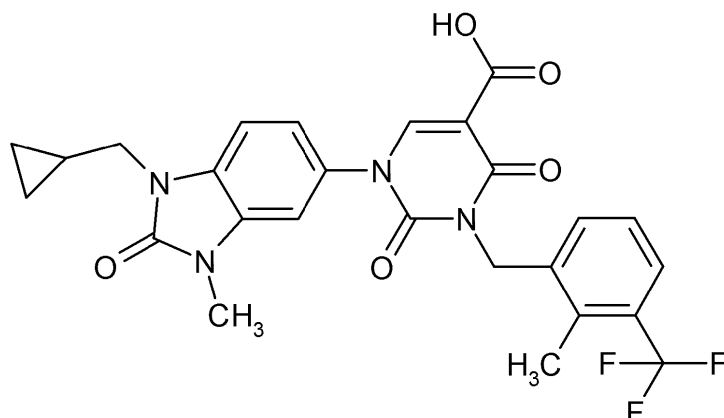
30

【 1 3 1 1 】

実施例 1 5 3

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

【化307】



10

【1312】

標題化合物の製造および精製を、実施例121と同様に行った。実施例39からの1-[1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル52mg(0.09mmol)から出発して、HPLC(方法8)による精製および化合物のHPLC(方法23)による追加の精密精製後、標題化合物19mg(理論量の37%)を得た。

20

【1313】

LC-MS(方法1): $R_t = 1.09$ 分; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺。

【1314】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 0.36-0.42(m, 2H)、0.44-0.50(m, 2H)、1.15-1.25(m, 1H)、2.47(s, 3H)、3.35(br. s, 3H、一部が水のシグナルによって隠れている)、3.77(d, 2H)、5.11(s, 2H)、7.24(dd, 1H)、7.33-7.43(m, 4H)、7.61(d, 1H)、8.47(s, 1H)、12.72(s, 1H)。

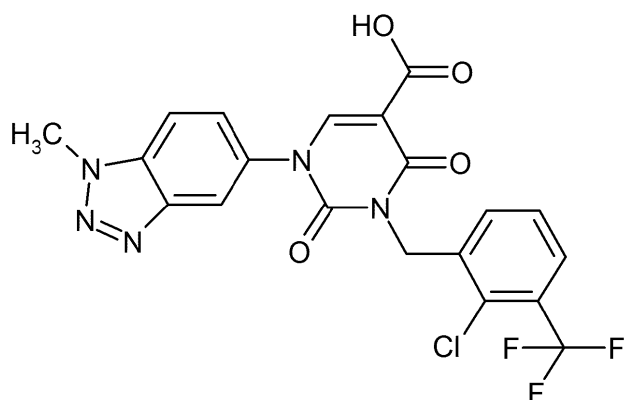
30

【1315】

実施例154

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

【化308】



40

【1316】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例71からの3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-(1-メチル-1H-

50

ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 149 mg (0.29 mmol) から出発して、標題化合物 115 mg (理論量の 80%) を得た。

【1317】

LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.03$ 分 ; $m/z = 480$ ($M + H$)⁺。

【1318】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.37 (s, 3H)、5.19 (s, 2H)、7.51 - 7.58 (m, 1H)、7.62 - 7.67 (m, 1H)、7.73 (dd, 1H)、7.79 - 7.84 (m, 1H)、8.00 (d, 1H)、8.30 - 8.33 (m, 1H)、8.62 (s, 1H)、12.76 (br. s, 1H)。

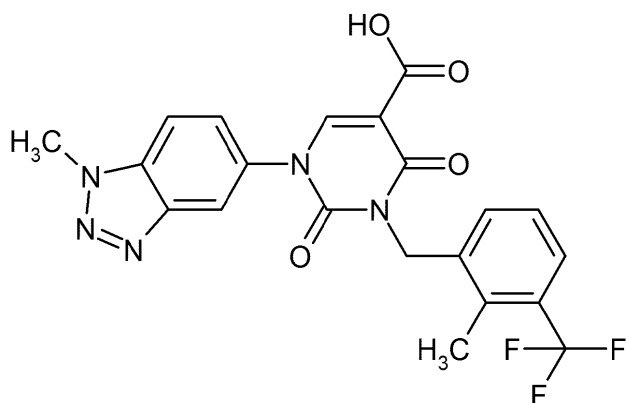
10

【1319】

実施例 155

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

【化309】



20

【1320】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 72 からの 1 - (1 - メチル - 1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 151 mg (0.31 mmol) から出発して、標題化合物 124 mg (理論量の 86%) を得た。

30

【1321】

LC - MS (方法 1) : $R_t = 1.02$ 分 ; $m/z = 460$ ($M + H$)⁺。

【1322】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 2.47 (s, 3H)、4.37 (s, 3H)、5.12 (s, 2H)、7.33 - 7.40 (m, 1H)、7.42 - 7.48 (m, 1H)、7.59 - 7.64 (m, 1H)、7.70 - 7.76 (m, 1H)、8.00 (d, 1H)、8.31 - 8.35 (m, 1H)、8.61 (s, 1H)、12.75 (br. s, 1H)。

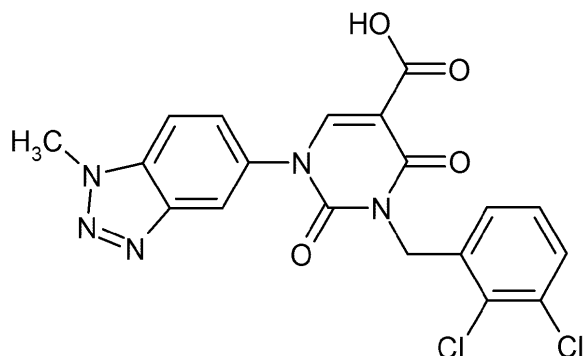
40

【1323】

実施例 156

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - メチル - 1H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 3 1 0】



10

【 1 3 2 4 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 7 3 からの 3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 8 8 m g (0 . 4 0 m m o l) から出発して、標題化合物 1 4 3 m g (理論量の 8 0 %) を得た。

【 1 3 2 5 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 0 分 ; m / z = 4 4 6 (M + H) ⁺。

【 1 3 2 6 】

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

20

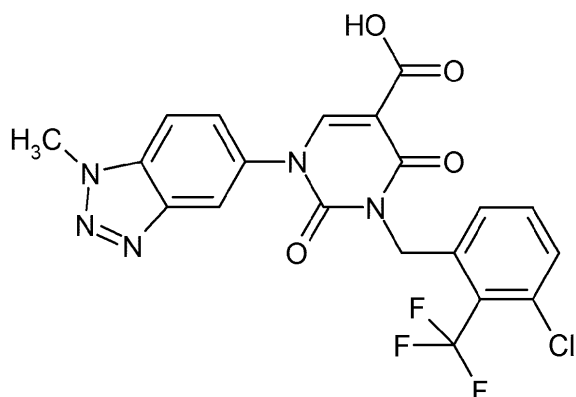
【 1 3 2 7 】

実施例 1 5 7

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

30

【化 3 1 1】



40

【 1 3 2 8 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 7 4 からの 3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンゾトリアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 1 5 m g (0 . 3 1 m m o l) から出発して、標題化合物 9 2 m g (理論量の 8 4 %) を得た。

【 1 3 2 9 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 3 分 ; m / z = 4 8 0 (M + H) ⁺。

50

【 1 3 3 0 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 4.37 (s, 3H)、5.22 - 5.28 (m, 2H)、7.37 - 7.42 (m, 1H)、7.58 - 7.68 (m, 2H)、7.69 - 7.74 (m, 1H)、8.00 (d, 1H)、8.29 - 8.33 (m, 1H)、8.63 (s, 1H)、12.75 (br. s, 1H)。

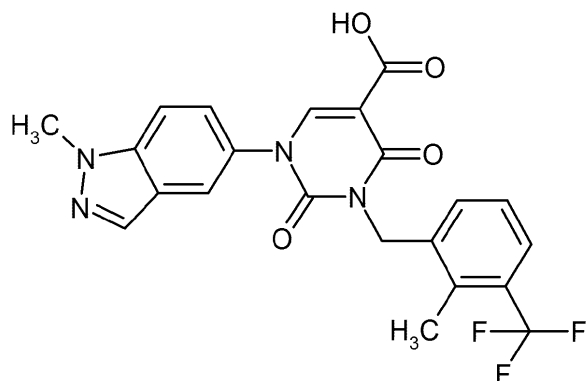
【 1 3 3 1 】

実施例 1 5 8

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

10

【 化 3 1 2 】



20

【 1 3 3 2 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 7 5 からの 1 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 5 4 mg (0.52 mmol) から出発して、標題化合物 2 1 2 mg (理論量の 8 8 %) を得た。

【 1 3 3 3 】

LC-MS (方法 1): Rt = 1.04 分; m/z = 459 (M+H)⁺。

30

【 1 3 3 4 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.47 (s, 3H)、4.10 (s, 3H)、5.12 (s, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、7.41 - 7.46 (m, 1H)、7.52 - 7.56 (m, 1H)、7.59 - 7.63 (m, 1H)、7.76 - 7.80 (m, 1H)、7.97 - 7.99 (m, 1H)、8.16 - 8.19 (m, 1H)、8.52 (s, 1H)、12.72 (br. s, 1H)。

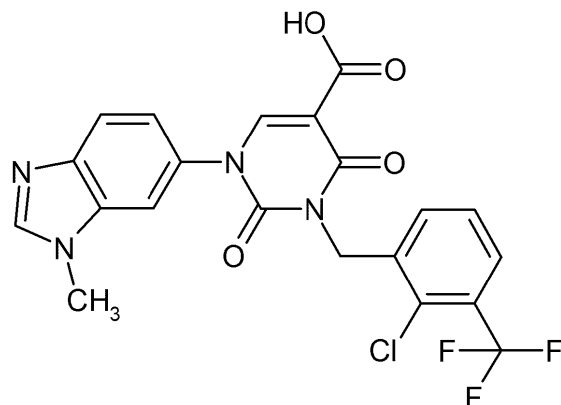
【 1 3 3 5 】

実施例 1 5 9

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

40

【化 3 1 3】



10

【1336】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) 1.5 mL 中の実施例 82 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 94 mg (0.18 mmol) を加熱して 120 °C として 30 分間経過させた。冷却した反応混合物を水と混合し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物を酢酸エチルとともに攪拌し、沈殿固体を吸引濾過し、50 °C で減圧下に乾燥した。これによって、標題化合物 88 mg (理論量の 98%) を得た。

20

【1337】

LC - MS (方法 3) : Rt = 1.12 分 ; m/z = 479 (M + H)⁺。

【1338】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 4.00 (s, 3H)、5.19 (s, 2H)、7.54 (t, 1H)、7.59 - 7.67 (m, 2H)、7.81 (d, 1H)、7.92 (d, 1H)、8.10 (s, 1H)、8.56 (s, 1H)、9.13 (s, 1H)。

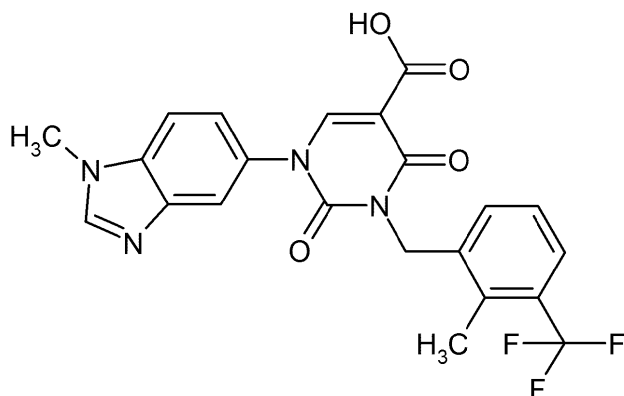
30

【1339】

実施例 160

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

【化 3 1 4】



40

【1340】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 77 からの 1 - (1 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピ

50

リミジン - 5 - カルボン酸エチル 170 mg (0.35 mmol) から出発して、標題化合物 124 mg (理論量の 77%) を得た。

【1341】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.90 分 ; m / z = 459 (M + H)⁺。

【1342】

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

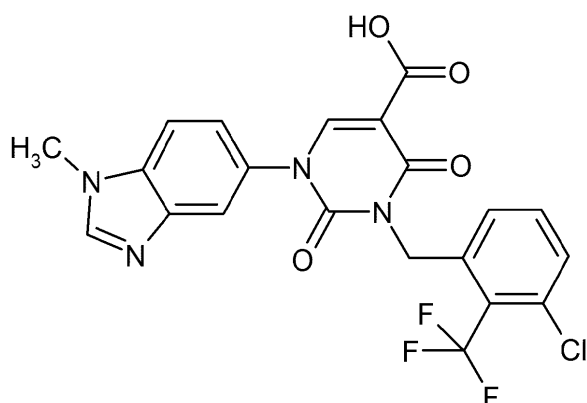
10

【1343】

実施例 161

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

【化 315】



20

【1344】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 78 からの 3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 82 mg (0.16 mmol) から出発して、標題化合物 52 mg (理論量の 66%) を得た。

30

【1345】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.93 分 ; m / z = 479 (M + H)⁺。

【1346】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 3.89 (s, 3 H)、5.25 (br. s, 2 H)、7.35 - 7.46 (m, 2 H)、7.58 - 7.68 (m, 2 H)、7.71 (d, 1 H)、7.84 - 7.88 (m, 1 H)、8.33 (s, 1 H)、8.51 (s, 1 H)、12.70 (br. s, 1 H)。

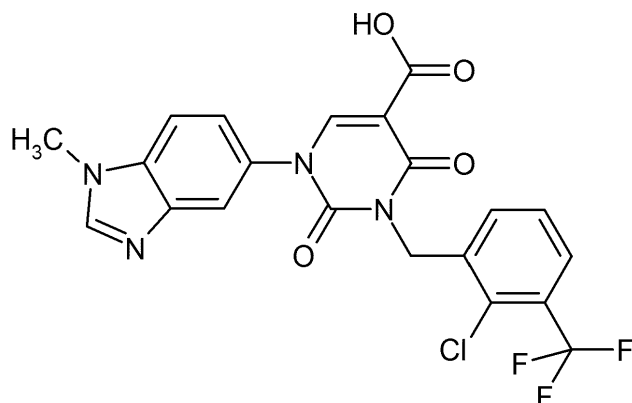
40

【1347】

実施例 162

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

【化 3 1 6】



10

【1348】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 79 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 120 mg (0 . 16 mmol) から出発して、標題化合物 83 mg (理論量の 74%) を得た。

【1349】

LC - MS (方法 1) : $R_t = 0.89$ 分 ; $m/z = 479$ ($M + H$)⁺。

20

【1350】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 3.89 (s、3H)、5.18 (s、2H)、7.42 - 7.47 (m、1H)、7.51 - 7.57 (m、1H)、7.61 - 7.65 (m、1H)、7.71 (d、1H)、7.79 - 7.83 (m、1H)、7.86 - 7.89 (m、1H)、8.33 (s、1H)、8.51 (s、1H)、12.70 (br. s、1H)。

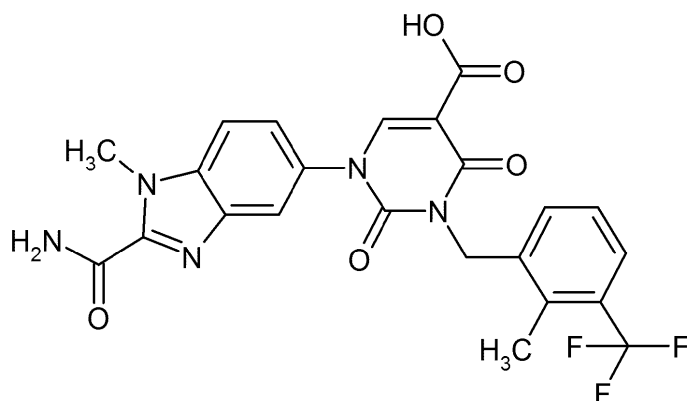
【1351】

実施例 163

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

30

【化 3 1 7】



40

【1352】

反応時間を 3.5 時間として 60 で実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 81 からの 1 - (2 - カルバモイル - 1 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 116 mg (0.21 mmol) から出発して、分取 HPLC (方法 9) によってさらに精製した後、標題化合物 40 mg (理論量の 36%) を得た。

50

【1353】

LC-MS (方法1) : $R_t = 0.96$ 分 ; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺。

【1354】

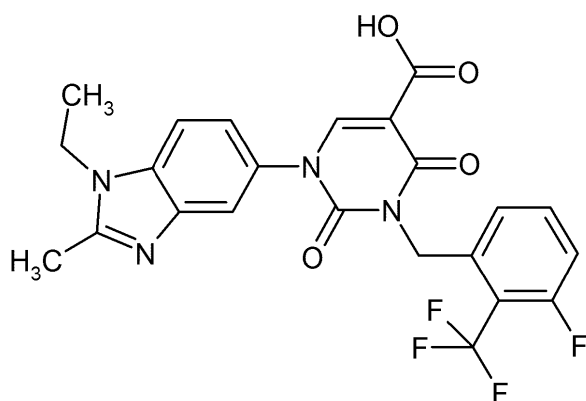
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.47 (s、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、4.16 (s、3H)、5.13 (s、2H)、7.34 - 7.40 (m、1H)、7.42 - 7.47 (m、1H)、7.54 - 7.58 (m、1H)、7.59 - 7.64 (m、1H)、7.83 (d、1H)、7.90 - 7.94 (m、1H)、7.96 - 7.99 (m、1H)、8.30 - 8.35 (m、1H)、8.53 (s、1H)、12.73 (br. s、1H)。

【1355】

実施例 164

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

【化318】



【1356】

最初に、実施例 83 からの 1 - (1 - エチル - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 153 mg (0.30 mmol) を、氷酢酸 2.1 mL および濃塩酸 1.1 mL に入れ、120 で 1 時間攪拌した。次に、冷却して室温とした混合物を水と混合し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留酢酸を除去するため、残留物をメタノール/ジクロロメタンとともに攪拌し、再度濃縮し、真空乾燥した。これによって、標題化合物 120 mg (理論量の 81%) を得た。

【1357】

LC-MS (方法3) : $R_t = 1.02$ 分 ; $m/z = 491$ ($M+H$)⁺。

【1358】

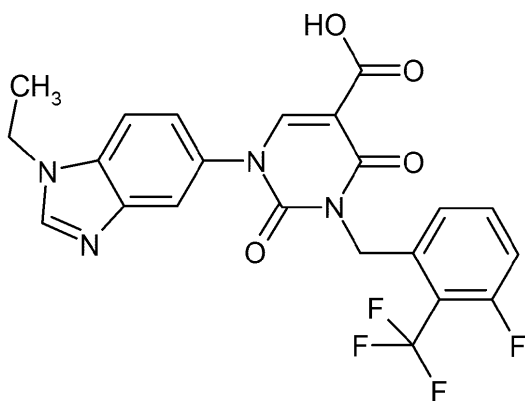
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.36 (t、3H)、2.72 (s、3H)、4.38 (q、2H)、5.23 (s、2H)、7.23 - 7.28 (m、1H)、7.38 - 7.45 (m、1H)、7.51 - 7.57 (m、1H)、7.64 - 7.71 (m、1H)、7.86 - 7.93 (m、2H)、8.54 (s、1H)、12.71 (br. s、1H)。

【1359】

実施例 165

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

【化 3 1 9】



10

【 1 3 6 0】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 9 0 からの 1 - (1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 7 3 m g (0 . 1 5 m m o l) から出発して、標題化合物 1 6 m g (理論量の 2 3 %) を得た。

【 1 3 6 1】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 8 9 分 ; m / z = 4 7 7 (M + H) ⁺。

20

【 1 3 6 2】

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

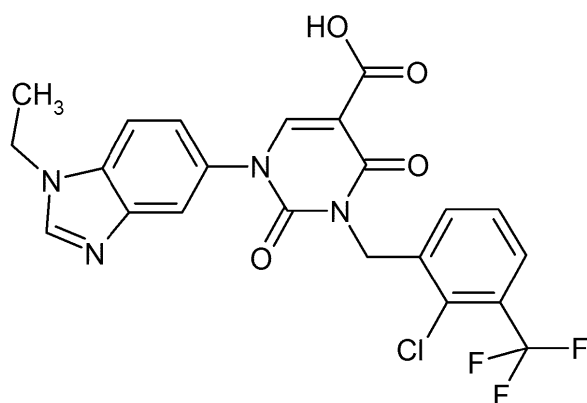
【 1 3 6 3】

実施例 1 6 6

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

30

【化 3 2 0】



40

【 1 3 6 4】

最初に、実施例 9 1 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 5 3 m g (0 . 1 0 m m o l) を、氷酢酸 0 . 7 m L および濃塩酸 0 . 4 m L に入れ、1 2 0 °C で 1 時間攪拌した。次に、冷却して室温とした混合物を水と混合し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物を、分取 H P L C (方

50

法 8) によって精製した。これによって、標題化合物 37 mg (理論量の 75%) を得た。

【 1365 】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.94 分 ; m / z = 493 (M + H)⁺。

【 1366 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.43 (t、3 H)、4.33 (q、2 H)、5.18 (s、2 H)、7.40 - 7.45 (m、1 H)、7.51 - 7.57 (m、1 H)、7.60 - 7.64 (m、1 H)、7.76 (d、1 H)、7.79 - 7.83 (m、1 H)、7.86 - 7.88 (m、1 H)、8.40 (s、1 H)、8.48 (s、1 H)。

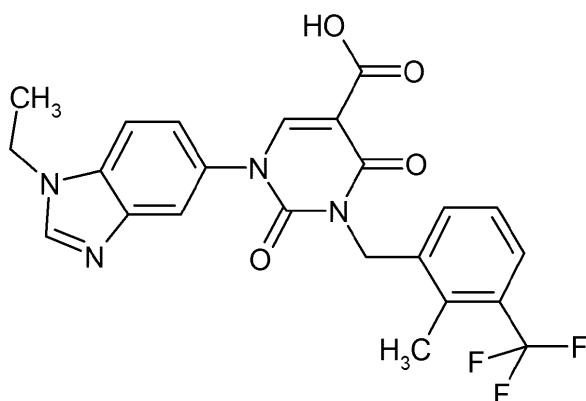
10

【 1367 】

実施例 167

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

【 化 321 】



20

【 1368 】

実施例 166 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 80 からの 1 - (1 - エチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 38 mg (0.08 mmol) から出発して、標題化合物 9 mg (理論量の 25%) を得た。

30

【 1369 】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.94 分 ; m / z = 473 (M + H)⁺。

【 1370 】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1.43 (t、3 H)、2.47 (s、3 H)、4.33 (q、2 H)、5.12 (s、2 H)、7.33 - 7.39 (m、1 H)、7.40 - 7.45 (m、2 H)、7.59 - 7.63 (m、1 H)、7.76 (d、1 H)、7.86 - 7.88 (m、1 H)、8.40 (s、1 H)、8.46 (s、1 H)。

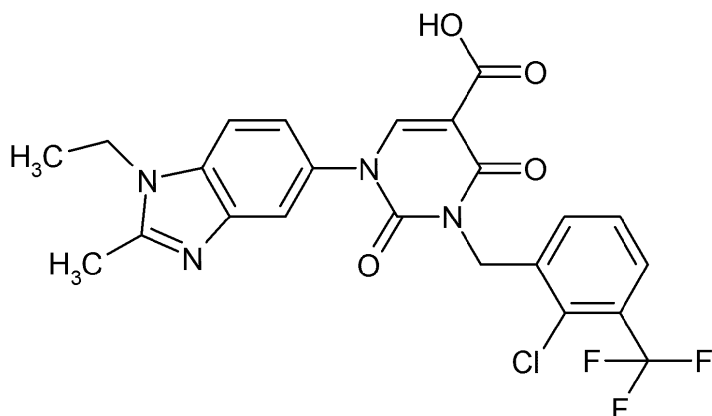
40

【 1371 】

実施例 168

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

【化 3 2 2】



10

【1372】

実施例 166 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 84 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - エチル - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 114 mg (0.21 mmol) から出発して、標題化合物 93 mg (理論量の 83%) を得た。

【1373】

LC - MS (方法 3) : R t = 1.09 分 ; m / z = 507 (M + H) +。

20

【1374】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.34 (t, 3H)、2.66 (s, 3H)、4.33 (q, 2H)、5.18 (s, 2H)、7.43 - 7.49 (m, 1H)、7.51 - 7.57 (m, 1H)、7.61 - 7.65 (m, 1H)、7.76 - 7.85 (m, 3H)、8.51 (s, 1H)、12.70 (br. s, 1H)。

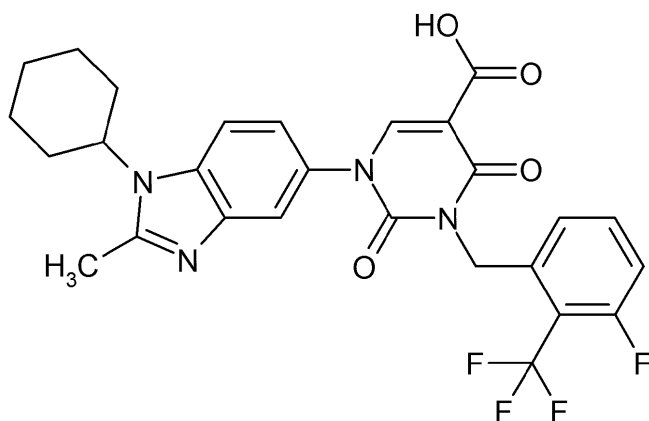
【1375】

実施例 169

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

30

【化 3 2 3】



40

【1376】

実施例 166 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 85 からの 1 - (1 - シクロヘキシル - 2 - メチル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 90 mg (0.15 mmol)

50

から出発して、標題化合物 74 mg (理論量の 81%) を得た。

【1377】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.01分 ; m/z = 545 (M+H)⁺。

【1378】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.38 - 1.57 (m, 3H)、1.67 - 1.74 (m, 1H)、1.84 - 1.94 (m, 4H)、2.12 - 2.25 (m, 2H)、2.68 (s, 3H)、4.33 - 4.43 (m, 1H)、5.23 (s, 2H)、7.25 (d, 1H)、7.36 - 7.46 (m, 2H)、7.64 - 7.71 (m, 1H)、7.77 - 7.82 (m, 1H)、7.92 - 8.01 (m, 1H)、8.51 (s, 1H)、12.70 (br. s, 1H)。

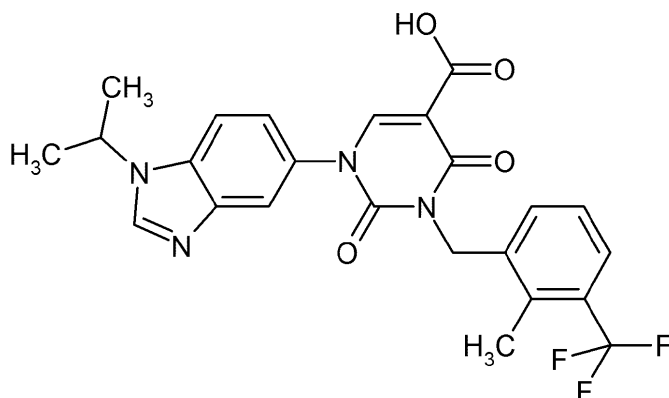
10

【1379】

実施例 170

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

【化324】



20

【1380】

最初に、実施例 93 からの 1 - (1 - イソプロピル - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 91 mg (0.18 mmol) を、氷酢酸 1.3 mL および濃塩酸 0.6 mL に入れ、120 で 1 時間攪拌した。次に、冷却して室温とした混合物を水と混合し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノールとともに攪拌し、固体を濾過し、真空乾燥した。濾液を再度濃縮し、残留物を真空乾燥した。これによって、合計 61 mg (理論量の 70%) 標題化合物を得た。

30

【1381】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.01分 ; m/z = 487 (M+H)⁺。

【1382】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.56 (d, 6H)、2.47 (s, 3H)、4.78 - 4.87 (m, 1H)、5.12 (s, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、7.40 - 7.46 (m, 2H)、7.59 - 7.63 (m, 1H)、7.80 (d, 1H)、7.87 - 7.90 (m, 1H)、8.48 - 8.52 (m, 2H)、12.71 (br. s, 1H)。

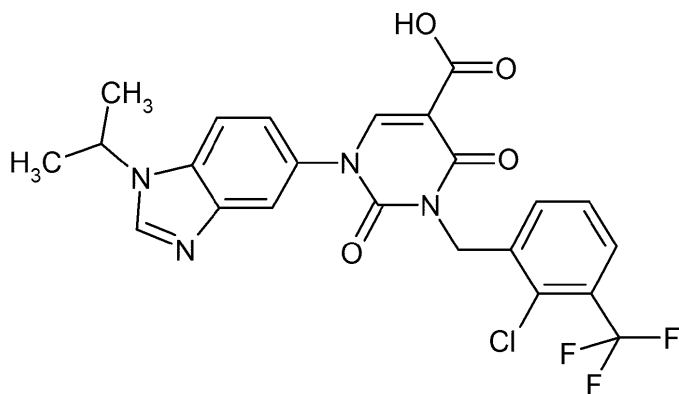
40

【1383】

実施例 171

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

【化 3 2 5】



10

【1 3 8 4】

最初に、実施例 8 6 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - イソプロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 6 5 m g (0 . 1 2 m m o l) を、氷酢酸 0 . 9 m L および濃塩酸 0 . 4 m L に入れ、1 2 0 で 1 時間攪拌した。次に、冷却して室温とした混合物を水と混合し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノールとともに攪拌し、固体を濾過し、メタノールで洗浄し、真空乾燥した。濾液を濃縮し、残留物を真空乾燥した。これによって、標題化合物合計 4 4 m g (理論量の 7 1 %) を得た。

20

【1 3 8 5】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 1 分 ; m / z = 5 0 7 (M + H) + 。

【1 3 8 6】

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

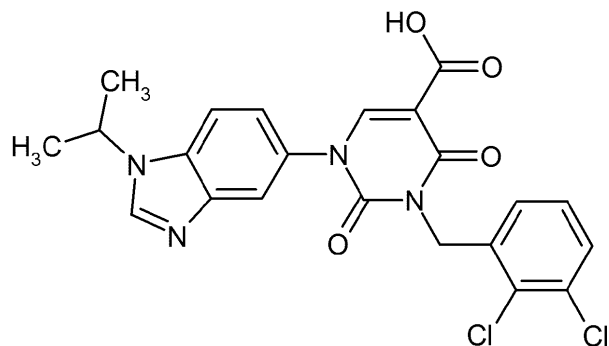
30

【1 3 8 7】

実施例 1 7 2

3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - イソプロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 3 2 6】



40

【1 3 8 8】

実施例 1 7 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 8 7 からの 3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - イソプロピル - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 8 3 m g (0 . 1 7 m m o l) から出発して、標題化合物 5 9 m g (理論

50

量の72%)を得た。

【1389】

LC-MS(方法1): Rt = 0.99分; m/z = 473 (M+H)⁺。

【1390】

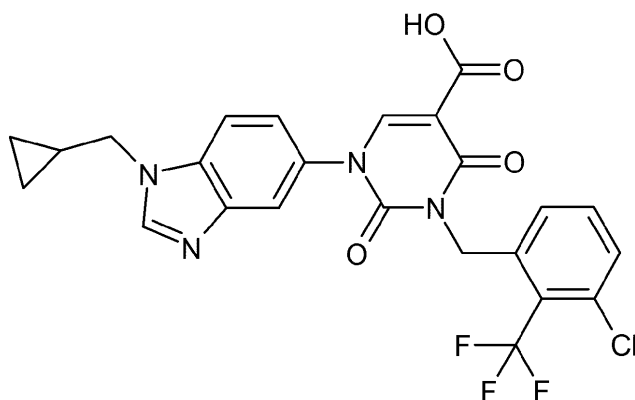
¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.56(d, 6H)、4.78-4.86(m, 1H)、5.14(s, 2H)、7.26-7.30(m, 1H)、7.32-7.38(m, 1H)、7.40-7.44(m, 1H)、7.57-7.61(m, 1H)、7.80(d, 1H)、7.86-7.89(m, 1H)、8.48-8.52(m, 2H)、12.70(br.s, 1H)。

【1391】

実施例173

3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

【化327】



20

【1392】

実施例171と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例92からの3-[3-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンジル]-1-[1-(シクロプロピルメチル)-1H-ベンズイミダゾール-5-イル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル135mg(0.24mmol)から出発して、標題化合物59mg(理論量の45%)を得た。

30

【1393】

LC-MS(方法1): Rt = 1.00分; m/z = 519 (M+H)⁺。

【1394】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 0.41-0.48(m, 2H)、0.52-0.58(m, 2H)、1.27-1.36(m, 1H)、4.17(d, 2H)、5.25(s, 2H)、7.36-7.44(m, 2H)、7.58-7.68(m, 2H)、7.81(d, 1H)、7.85-7.89(m, 1H)、8.43(s, 1H)、8.53(s, 1H)、12.70(br.s, 1H)。

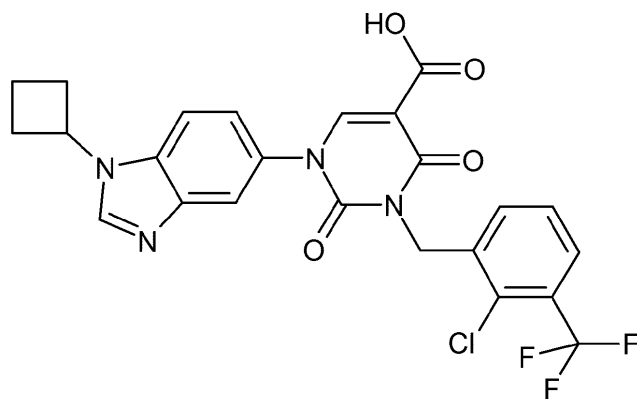
40

【1395】

実施例174

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

【化 3 2 8】



10

【1396】

実施例 171 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 88 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - シクロプロチル - 1H - インドゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 153 mg (0 . 25 mmol) から出発して、標題化合物 90 mg (理論量の 68%) を得た。

【1397】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 02 分 ; m / z = 519 (M + H) ⁺。

20

【1398】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 86 - 1 . 96 (m、2H)、2 . 5 - 2 . 6 (m、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、4 . 99 - 5 . 09 (m、1H)、5 . 18 (s、2H)、7 . 40 - 7 . 45 (m、1H)、7 . 50 - 7 . 57 (m、1H)、7 . 60 - 7 . 66 (m、1H)、7 . 75 (d、1H)、7 . 79 - 7 . 83 (m、1H)、7 . 87 - 7 . 90 (m、1H)、8 . 51 (s、1H)、8 . 55 (s、1H)、12 . 71 (br . s、1H)。

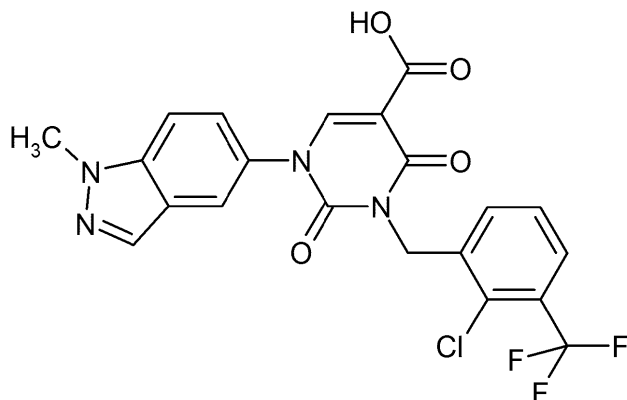
【1399】

実施例 175

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

30

【化 3 2 9】



40

【1400】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 89 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 1H - インドゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 228 mg (0 . 45 mmol) から出発して、標題化合物 170 mg (理論量の 77%) を得た。

50

【1401】

LC-MS (方法1) : R t = 1.04分 ; m / z = 479 (M + H) ⁺。

【1402】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 4.10 (s, 3H)、5.18 (s, 2H)、7.51 - 7.57 (m, 2H)、7.61 - 7.66 (m, 1H)、7.76 - 7.83 (m, 2H)、7.96 - 7.99 (m, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、12.71 (br. s, 1H)。

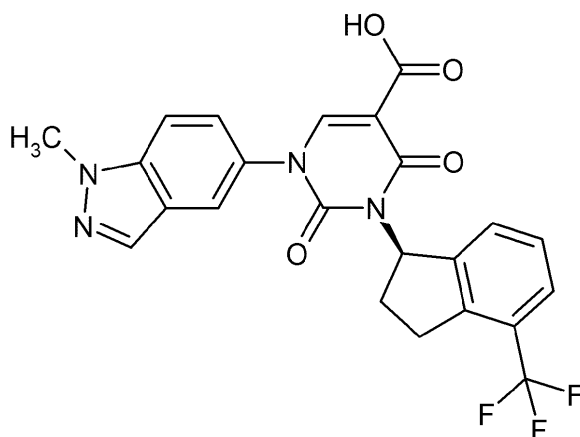
【1403】

実施例176

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

10

【化330】



20

【1404】

反応時間を45分間として実施例121と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例76からの1 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル119mg (0.24mmol) から出発して、標題化合物81mg (理論量の71%) を得た。

30

【1405】

LC-MS (方法1) : R t = 1.08分 ; m / z = 471 (M + H) ⁺。

【1406】

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) : [ppm] = 2.45 - 2.54 (m, 1H)、2.65 - 2.72 (m, 1H)、3.13 - 3.24 (m, 1H)、3.48 - 3.61 (m, 1H)、4.12 (s, 3H)、6.62 - 6.71 (m, 1H)、7.28 - 7.35 (m, 3H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.70 (s, 1H)、8.06 (s, 1H)、8.63 (s, 1H)、12.53 (s, 1H)。

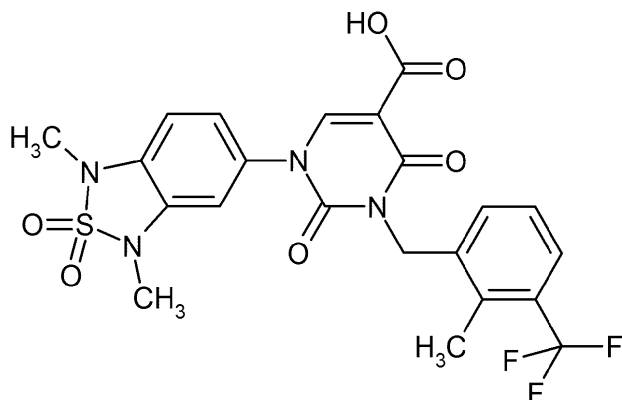
40

【1407】

実施例177

1 - (1, 3 - ジメチル - 2, 2 - ジオキシド - 1, 3 - ジヒドロ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 3 3 1】



10

【 1 4 0 8 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 9 4 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 9 5 m g (0 . 3 5 m m o l) から出発して、標題化合物 1 5 3 m g (理論量の 7 9 %) を得た。

【 1 4 0 9 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 1 分 ; m / z = 5 2 5 (M + H) ⁺。

20

【 1 4 1 0 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 2 . 4 7 (s , 3 H) 、 3 . 2 6 (s , 3 H) 、 3 . 3 0 (s , 一部が水のシグナルによって隠れている) 、 5 . 1 0 (s , 2 H) 、 7 . 1 3 - 7 . 1 7 (m , 1 H) 、 7 . 2 0 - 7 . 2 4 (m , 1 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 3 0 (m , 1 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 4 2 (m , 2 H) 、 7 . 5 9 - 7 . 6 3 (m , 1 H) 、 8 . 4 8 (s , 1 H) 、 1 2 . 7 4 (b r . s , 1 H) 。

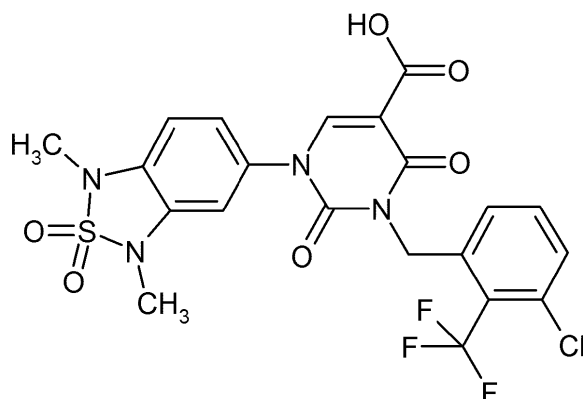
【 1 4 1 1 】

実施例 1 7 8

3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

30

【化 3 3 2】



40

【 1 4 1 2 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 9 5 からの 3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 2 0 m g (0 . 2 1 m m o l) から出発して、標題化合物 9 8 m g (理論量の 8 5 %)

50

)を得た。

【1413】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.11分 ; m/z = 545 (M+H)⁺。

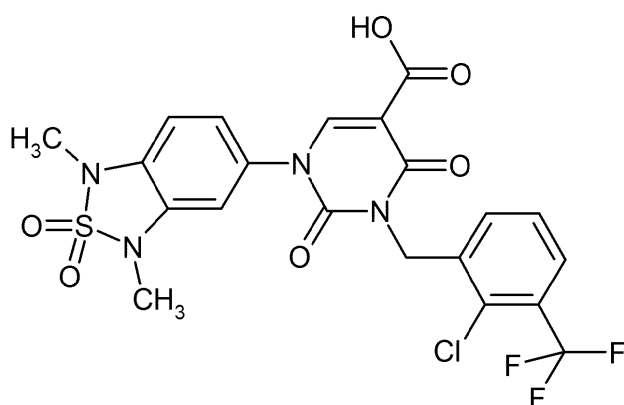
【1414】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.27 (s、部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、3.30 (s、3H)、5.23 (s、2H)、7.13 - 7.18 (m、1H)、7.18 - 7.23 (m、1H)、7.24 - 7.27 (m、1H)、7.31 - 7.36 (m、1H)、7.56 - 7.67 (m、2H)、8.50 (s、1H)、12.73 (br. s、1H)。

【1415】

実施例 179

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2, 2 - ジオキソド - 1, 3 - ジヒドロ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸
【化333】



【1416】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例96からの3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2, 2 - ジオキソド - 1, 3 - ジヒドロ - 2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 167 mg (0.29 mmol) から出発して、標題化合物 129 mg (理論量の80%)を得た。

【1417】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.12分 ; m/z = 545 (M+H)⁺。

【1418】

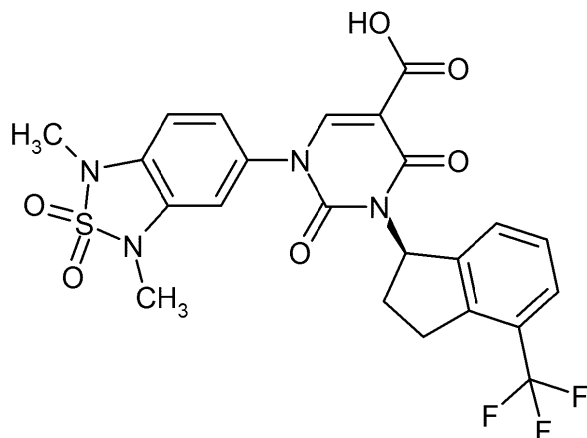
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.27 (s、3H)、3.30 (s、3H)、5.17 (s、2H)、7.13 - 7.18 (m、1H)、7.20 - 7.24 (m、1H)、7.25 - 7.28 (m、1H)、7.50 - 7.56 (m、1H)、7.56 - 7.61 (m、1H)、7.79 - 7.83 (m、1H)、8.49 (s、1H)、12.74 (br. s、1H)。

【1419】

実施例 180

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

【化 3 3 4】



10

【1 4 2 0】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 2 1 と同様に行った。実施例 9 7 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 , 2 - ジオキソド - 1 , 3 - ジヒドロ - 2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 3 0 m g (0 . 2 3 m m o l) から出発して、分取 H P L C (方法 8) によってさらに精製した後、標題化合物 5 0 m g (理論量の 4 0 %) を得た。

20

【1 4 2 1】

LC - MS (方法 4) : R t = 2 . 4 4 分 ; m / z = 5 3 7 (M + H) ⁺。

【1 4 2 2】

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

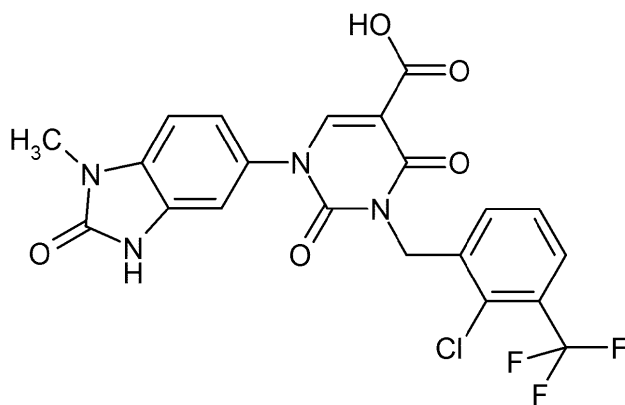
30

【1 4 2 3】

実施例 1 8 1

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

【化 3 3 5】



40

【1 4 2 4】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 1 6 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ -

50

1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 20 mg (0.04 mmol) から出発して、標題化合物 14 mg (理論量の 71%) を得た。

【1425】

LC-MS (方法 3) : Rt = 1.16 分 ; m/z = 495 (M+H)⁺。

【1426】

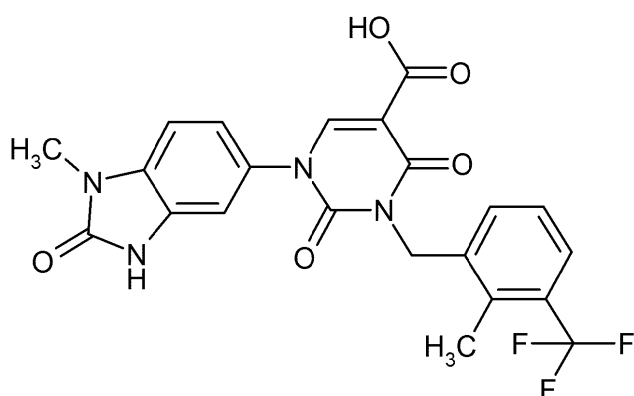
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 3.30 (s, 3H)、5.16 (s, 2H)、7.17 - 7.23 (m, 3H)、7.49 - 7.55 (m, 1H)、7.60 - 7.64 (m, 1H)、7.78 - 7.83 (m, 1H)、8.44 (s, 1H)、11.14 (s, 1H)、12.69 (br. s, 1H)。

【1427】

実施例 182

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

【化 336】



【1428】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 14 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 129 mg (0.26 mmol) から出発して、標題化合物 113 mg (理論量の 93%) を得た。

【1429】

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.94 分 ; m/z = 475 (M+H)⁺。

【1430】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.46 (s, 3H)、3.32 (s, 3H)、5.10 (s, 2H)、7.17 - 7.23 (m, 3H)、7.32 - 7.38 (m, 1H)、7.40 - 7.45 (m, 1H)、7.58 - 7.63 (m, 1H)、8.43 (s, 1H)、11.14 (s, 1H)、12.70 (br. s, 1H)。

【1431】

実施例 183

3 - (2, 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

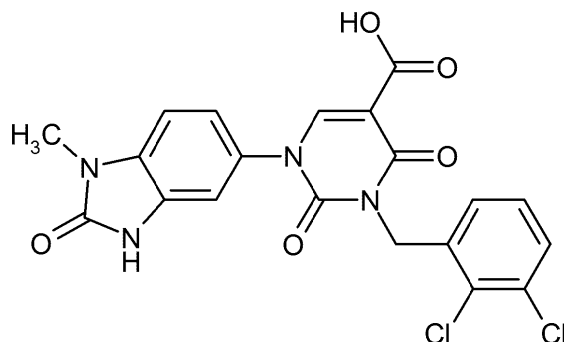
10

20

30

40

【化 3 3 7】



10

【1 4 3 2】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 1 5 からの 3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 30 mg (0 . 0 6 mmol) から出発して、標題化合物 22 mg (理論量の 73 %) を得た。

【1 4 3 3】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 1 分 ; m / z = 4 6 1 (M + H) ⁺。

【1 4 3 4】

¹H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 3 . 3 0 (s , 一部が水のシグナルによって隠れている) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 7 . 2 0 (s , 3 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (m , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 6 (m , 1 H) , 7 . 5 6 - 7 . 6 1 (m , 1 H) , 8 . 4 3 (s , 1 H) , 1 1 . 1 4 (s , 1 H) , 1 2 . 6 9 (br . s , 1 H) 。

20

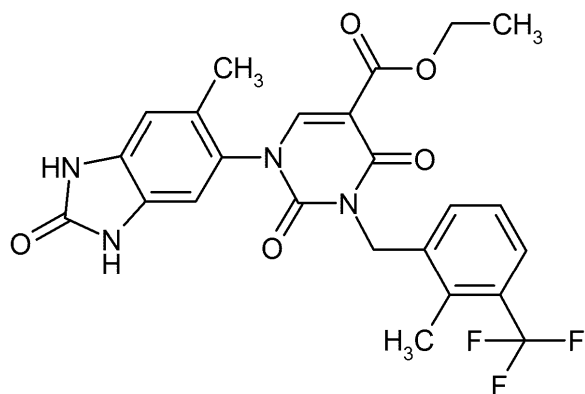
【1 4 3 5】

実施例 1 8 4

1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 3 3 8】

30



40

【1 4 3 6】

標題化合物の製造および精製を、実施例 1 と同様に行った。実施例 2 7 A からの 1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 6 0 mmol) および 1 - (プロモメチル) - 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 168 mg (0 . 6 6 mmol) から出発して、エタノールからさらに再結晶した後、標題化合物 207 mg (理論量の 62 %) を得た。

【1 4 3 7】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 8 分 ; m / z = 5 0 3 (M + H) ⁺。

50

【 1 4 3 8 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.22 (t, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.18 (q, 2H), 5.08 (d, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 7.57 - 7.62 (m, 1H), 8.37 (s, 1H), 10.80 (s, 1H)。

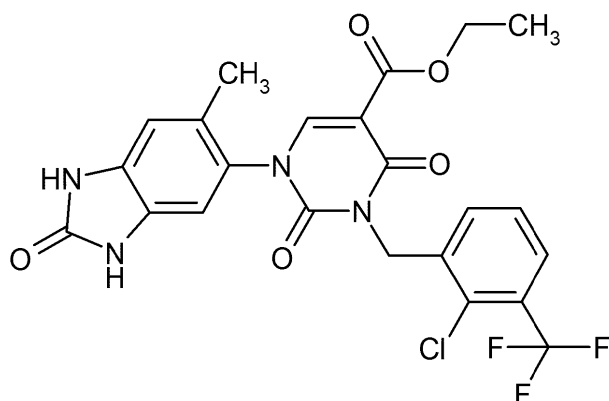
【 1 4 3 9 】

実施例 1 8 5

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

10

【化 3 3 9】



20

【 1 4 4 0 】

実施例 37 と同様にして、標題化合物の製造を行った。実施例 27 A からの 1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 6 0 m m o l) および 1 - (プロモメチル) - 2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンゼン 182 mg (0 . 6 6 m m o l) から出発して、分取 H P L C (方法 8) による精製後、標題化合物 178 mg (理論量の 56%) を得た。

30

【 1 4 4 1 】

LC-MS (方法 1): $R_t = 1.01$ 分; $m/z = 523$ ($M+H$) $^+$ 。

【 1 4 4 2 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.23 (t, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.19 (q, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.77 - 7.83 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 10.80 (s, 2H)。

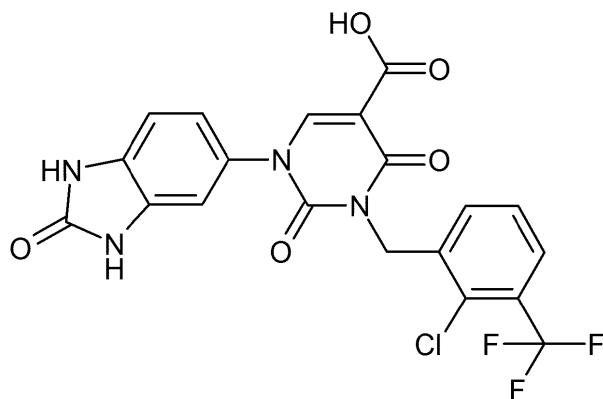
【 1 4 4 3 】

実施例 1 8 6

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

40

【化 3 4 0】



10

【 1 4 4 4 】

反応時間を1時間として実施例121、と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例37からの3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル99mg(0.19mmol)から出発して、標題化合物79mg(理論量の85%)を得た。

【 1 4 4 5 】

LC-MS(方法1): $R_t = 0.89$ 分; $m/z = 481$ ($M+H$)⁺。

20

【 1 4 4 6 】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 5.16(s, 2H)、7.00-7.04(m, 1H)、7.07-7.11(m, 1H)、7.13-7.16(m, 1H)、7.49-7.55(m, 1H)、7.59-7.64(m, 1H)、7.78-7.83(m, 1H)、8.43(s, 1H)、10.87-10.92(m, 2H)、12.68(br.s, 1H)。

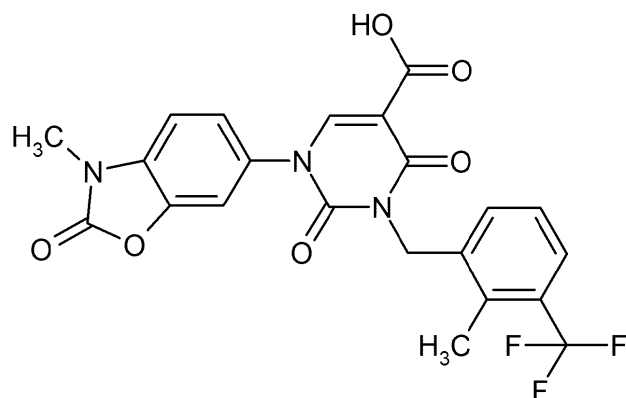
【 1 4 4 7 】

実施例 1 8 7

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

30

【化 3 4 1】



40

【 1 4 4 8 】

反応時間を1時間として実施例121と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例40からの1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル280mg(0.55mmol)から出発して、標題化合物186mg(理論量の69%)を得た。

50

【 1 4 4 9 】

LC - MS (方法 5) : R t = 1 . 0 6 分 ; m / z = 4 7 6 (M + H) ⁺ .

【 1 4 5 0 】

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

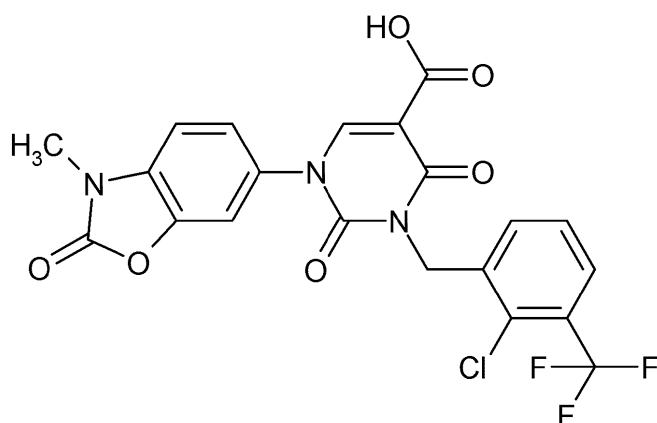
【 1 4 5 1 】

実施例 1 8 8

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【 化 3 4 2 】



20

【 1 4 5 2 】

反応時間を 1 時間として、実施例 1 2 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 1 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 5 0 m g (0 . 4 7 m m o l) から出発して、標題化合物 2 2 0 m g (理論量の 9 1 %) を得た。

30

【 1 4 5 3 】

LC - MS (方法 5) : R t = 1 . 0 7 分 ; m / z = 4 9 6 (M + H) ⁺ .

【 1 4 5 4 】

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

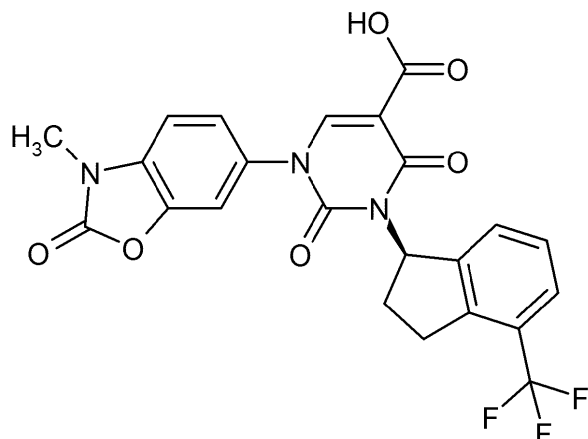
40

【 1 4 5 5 】

実施例 1 8 9

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

【化 3 4 3】



10

【 1 4 5 6 】

氷酢酸 4.4 mL および濃塩酸 2.2 mL 中の実施例 4.2 からの化合物 3.40 g (6.60 mmol) を還流温度で 1 時間攪拌した。若干冷却した後 (約 60 °C)、混合物を、減圧下に十分に濃縮した。非晶質残留物をイソプロパノール 50 mL と混合し、15 分間加熱還流し、その途中に固体が生成した。懸濁液を冷却して 10 °C とし、次に固体を吸引濾過した。固体をイソプロパノールで 2 回各回 15 mL で洗浄し、吸引濾過し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 2.53 g (理論量の 79%) を得た。

20

【 1 4 5 7 】

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

【 1 4 5 8 】

キラル分析 HPLC (方法 14) : $R_t = 13.3$ 分 ; 約 99% ee

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.40 - 2.52 (m, 1H)、2.59 - 2.72 (m, 1H)、3.12 - 3.25 (m, 1H)、3.41 (s, 3H)、3.44 - 3.56 (m, 1H)、6.58 - 6.69 (m, 1H)、7.04 - 7.11 (m, 1H)、7.15 - 7.21 (m, 1H)、7.24 (br. s, 1H)、7.29 - 7.38 (m, 2H)、7.53 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、12.39 (br. s, 1H)。

30

【 1 4 5 9 】

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

【 1 4 6 0 】

同様の実験で、生成物の比旋光度を、中で測定した。クロロホルム : $D^{20} = +159.5$ ° (クロロホルム、 $c = 0.395$)。

【 1 4 6 1 】

キマーゼとの複合体での X 線構造解析によって、このエナンチオマーにおいて R 配置であることが確認された。

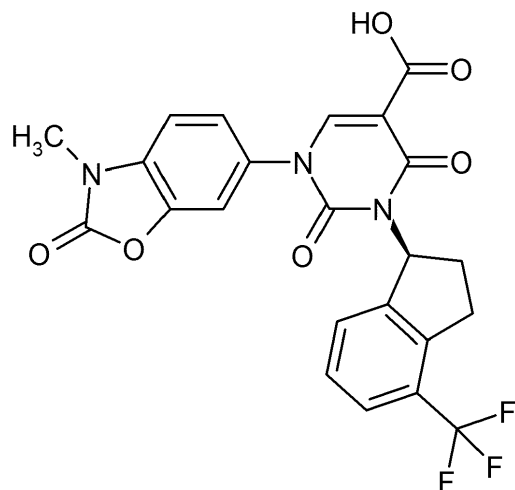
【 1 4 6 2 】

実施例 190

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

40

【化 3 4 4】



10

【1 4 6 3】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) 7.7 mL 中の実施例 4 3 からの化合物 4 2 0 mg (0.80 mmol) を 1 時間加熱還流した。次に、反応混合物をロータリーエボレータで濃縮し、残留物を HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 3 9 0 mg (理論量の 9 6 %) を得た。

20

【1 4 6 4】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.09 分 ; m / z = 4 8 8 (M + H) ⁺。

【1 4 6 5】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.37 - 2.53 (m, 1H)、2.66 (dtd, 1H)、3.10 - 3.26 (m, 1H)、3.41 (s, 3H)、3.44 - 3.55 (m, 1H)、6.58 - 6.71 (m, 1H)、7.08 (d, 1H)、7.19 (br. d, 1H)、7.24 (br. s, 1H)、7.30 - 7.38 (m, 2H)、7.50 - 7.59 (m, 1H)、8.55 (s, 1H)。

【1 4 6 6】

キラル分析 HPLC (方法 1 4) : R t = 9.97 分、約 9 5 % e e。

30

【1 4 6 7】

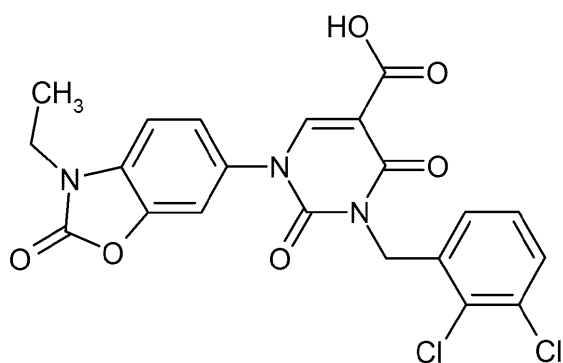
比旋光度 : $D^{20} = -122.5^{\circ}$ (c = 0.5、メタノール)。

【1 4 6 8】

実施例 1 9 1

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

【化 3 4 5】



40

【1 4 6 9】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 5 からの

50

3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 1 0 m g (0 . 4 2 m m o l) から出発して、標題化合物 1 8 0 m g (理論量の 8 9 %) を得た。

【 1 4 7 0 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 4 7 6 (M + H) ⁺。

【 1 4 7 1 】

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

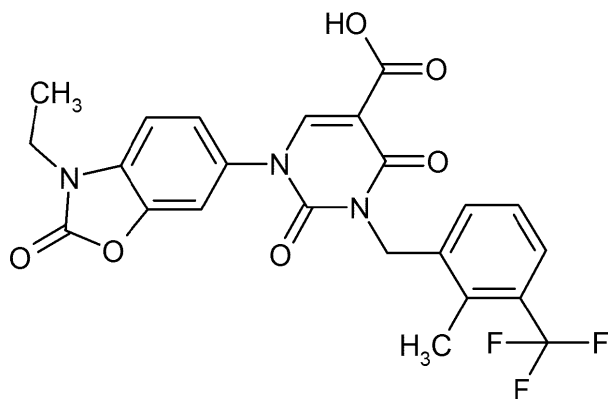
10

【 1 4 7 2 】

実施例 1 9 2

1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【 化 3 4 6 】



20

【 1 4 7 3 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 4 からの 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 8 5 m g (0 . 3 6 m m o l) から出発して、標題化合物 1 5 9 m g (理論量の 9 0 %) を得た。

30

【 1 4 7 4 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 0 分 ; m / z = 4 9 0 (M + H) ⁺。

【 1 4 7 5 】

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

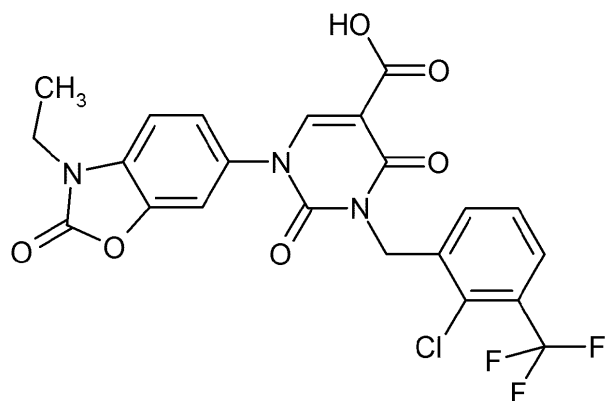
40

【 1 4 7 6 】

実施例 1 9 3

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 3 4 7】



10

【 1 4 7 7 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 6 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 3 7 m m o l) から出発して、標題化合物 1 6 5 m g (理論量の 8 5 %) を得た。

【 1 4 7 8 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 0 分 ; m / z = 5 1 0 (M + H) ⁺。

20

【 1 4 7 9 】

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

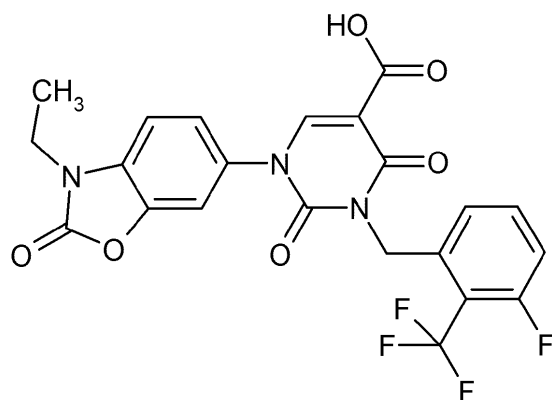
【 1 4 8 0 】

実施例 1 9 4

1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

30

【化 3 4 8】



40

【 1 4 8 1 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 7 からの 1 - (3 - エチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 5 0 m g (0 . 2 9 m m o l) から出発して、標題化合物 1 0 5 m g (理論量の 7 3 %) を得た。

【 1 4 8 2 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 5 分 ; m / z = 4 9 4 (M + H) ⁺。

50

【 1 4 8 3 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.28 (t, 3H)、3.90 (q, 2H)、5.21 (s, 2H)、7.19 - 7.25 (m, 1H)、7.38 - 7.51 (m, 3H)、7.61 - 7.70 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)、12.72 (br. s, 1H)。

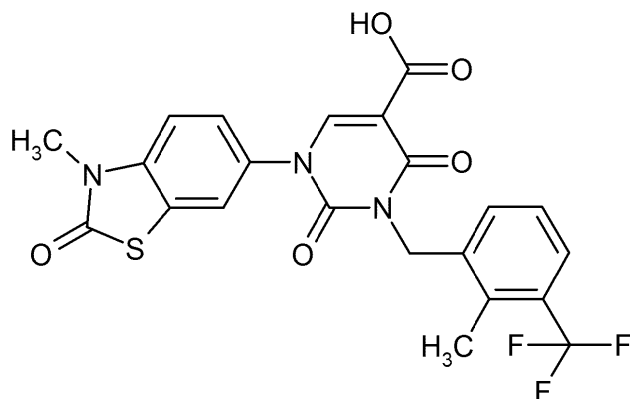
【 1 4 8 4 】

実施例 1 9 5

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【 化 3 4 9 】



20

【 1 4 8 5 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 8 からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 3 9 0 m g (0 . 7 5 m m o l) から出発して、標題化合物 3 1 4 m g (理論量の 8 1 %) を得た。

【 1 4 8 6 】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 3 3 分 ; m / z = 4 9 2 (M + H) ⁺。

30

【 1 4 8 7 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.47 (s, 3H)、3.45 (s, 3H)、5.10 (s, 2H)、7.32 - 7.38 (m, 1H)、7.39 - 7.43 (m, 1H)、7.46 (d, 1H)、7.60 (s, 2H)、7.89 (d, 1H)、8.52 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

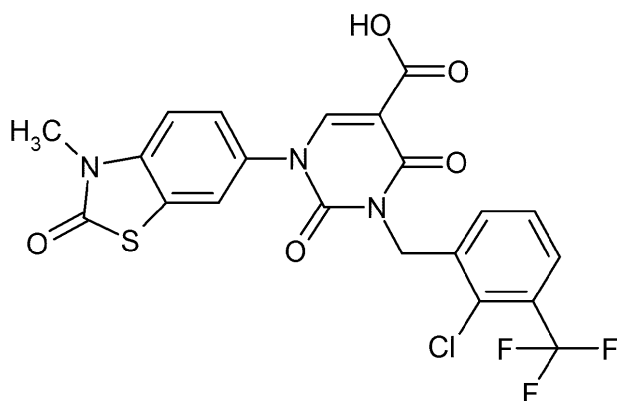
【 1 4 8 8 】

実施例 1 9 6

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

40

【化 3 5 0】



10

【1 4 8 9】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 4 9 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 1 6 m g (0 . 4 0 m m o l) から出発して、標題化合物 1 5 5 m g (理論量の 7 2 %) を得た。

【1 4 9 0】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 3 3 分 ; m / z = 5 1 2 (M + H) ⁺。

20

【1 4 9 1】

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

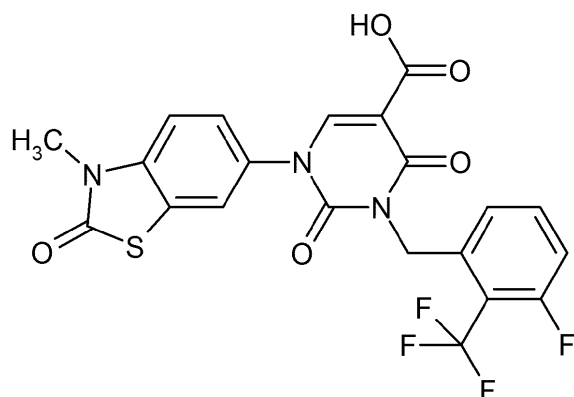
【1 4 9 2】

実施例 1 9 7

3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

30

【化 3 5 1】



40

【1 4 9 3】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 5 0 からの 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 4 1 m g (0 . 4 6 m m o l) から出発して、標題化合物 1 8 0 m g (理論量の 7 3 %) を得た。

【1 4 9 4】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 2 7 分 ; m / z = 4 9 6 (M + H) ⁺。

50

【1495】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 3.45 (s, 3H)、5.21 (s, 2H)、7.19 - 7.25 (m, 1H)、7.37 - 7.49 (m, 2H)、7.55 - 7.60 (m, 1H)、7.62 - 7.70 (m, 1H)、7.86 - 7.90 (m, 1H)、8.53 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

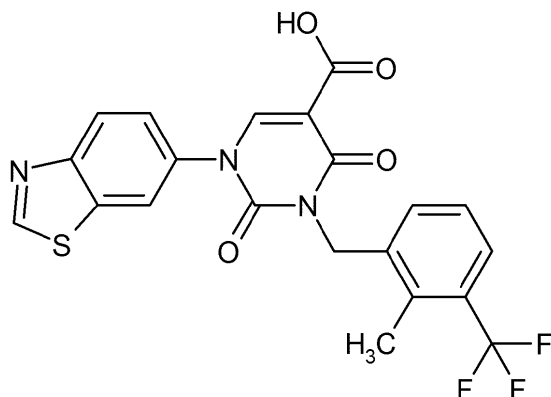
【1496】

実施例 198

1 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【化352】



20

【1497】

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 98 からの 1 - (1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 204 mg (0.41 mmol) から出発して、標題化合物 160 mg (理論量の 82%) を得た。

【1498】

LC-MS (方法 1): Rt = 1.07 分; m/z = 462 (M+H)⁺。

30

【1499】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.47 (部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、5.12 (s, 2H)、7.33 - 7.39 (m, 1H)、7.42 - 7.47 (m, 1H)、7.58 - 7.64 (m, 1H)、7.70 - 7.75 (m, 1H)、8.22 (d, 1H)、8.39 - 8.43 (m, 1H)、8.61 (s, 1H)、9.54 (s, 1H)、12.75 (br. s, 1H)。

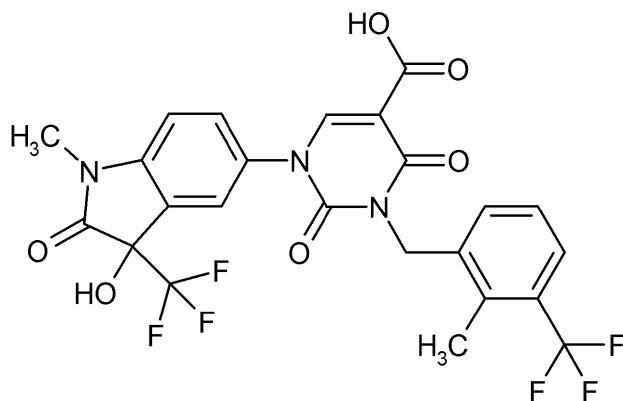
【1500】

実施例 199

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

40

【化 3 5 3】



10

【1501】

反応時間を20分間として実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例63からの1-[3-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル74mg(0.12mmol)から出発して、標題化合物37mg(理論量の53%)を得た。

【1502】

LC-MS(方法5): Rt = 1.09分; m/z = 558 (M+H)⁺。

20

【1503】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 2.46(s, 3H)、3.22(s, 3H)、5.10(s, 2H)、7.29(d, 1H)、7.32-7.38(m, 1H)、7.41-7.45(m, 1H)、7.58-7.63(m, 1H)、7.66-7.73(m, 2H)、7.92(s, 1H)、8.44(s, 1H)、12.74(br. s, 1H)。

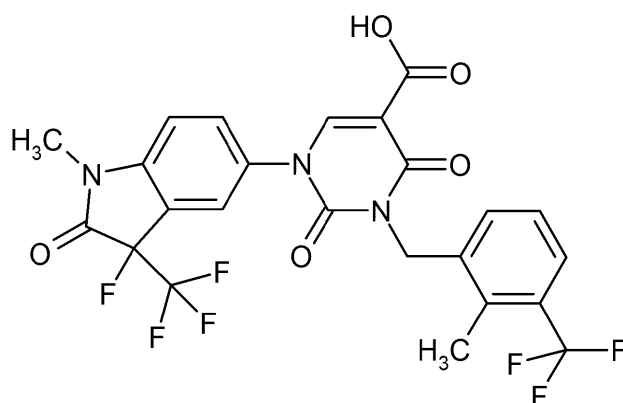
【1504】

実施例200

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

30

【化 3 5 4】



40

【1505】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例64からの1-[3-フルオロ-1-メチル-2-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル]-3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カ

50

ルボン酸エチル 85 mg (0.14 mmol) から出発して、標題化合物 66 mg (理論量の 82%) を得た。

【1506】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.18 分 ; m/z = 560 (M+H)⁺。

【1507】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.46 (s、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、3.26 (s、一部が水のシグナルによって隠れている)、5.10 (s、2H)、7.31 - 7.38 (m、1H)、7.39 - 7.45 (m、2H)、7.60 (d、1H)、7.82 - 7.88 (m、1H)、7.95 (s、1H)、8.57 (s、1H)、12.75 (br. s、1H)。

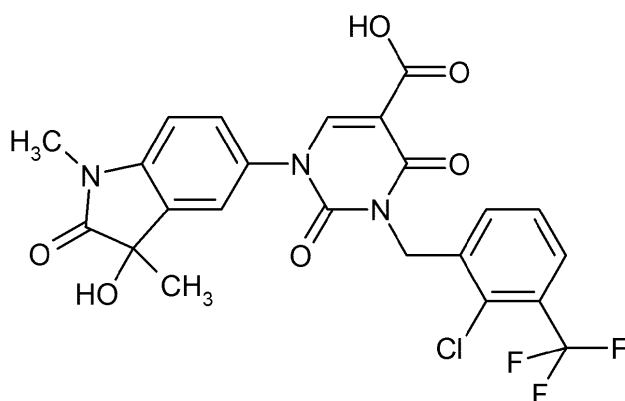
10

【1508】

実施例 201

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

【化 355】



20

【1509】

反応時間を 45 分間として実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 62 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3 - ヒドロキシ - 1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 124 mg (0.22 mmol) から出発して、標題化合物 54 mg (理論量の 50%) を得て、実施例 202 は 24 mg (理論量の 22%) であった。標題化合物の分析データ :

30

LC-MS (方法 1) : Rt = 0.95 分 ; m/z = 524 (M+H)⁺。

【1510】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.41 (s、3H)、3.14 (s、3H)、5.16 (s、2H)、6.12 (s、1H)、7.14 (d、1H)、7.47 - 7.57 (m、3H)、7.59 - 7.64 (m、1H)、7.78 - 7.83 (m、1H)、8.42 (s、1H)、12.73 (br. s、1H)。

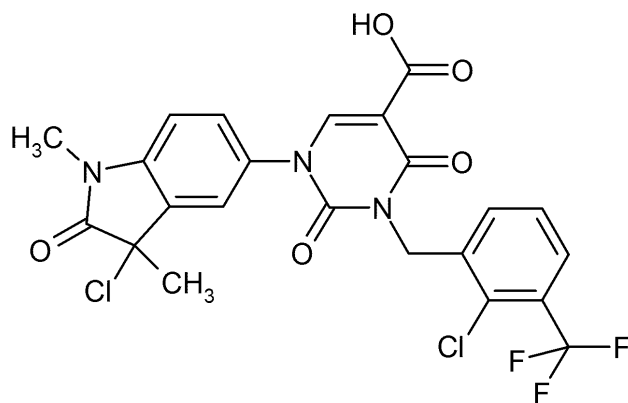
40

【1511】

実施例 202

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

【化 3 5 6】



10

【1512】

実施例 201 の合成で標題化合物 (24 mg) を単離した。

【1513】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.09$ 分 ; $m/z = 542$ ($M+H$)⁺。

【1514】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.87 (s, 3H)、3.22 (s, 3H)、5.17 (s, 2H)、7.26 (d, 1H)、7.51 - 7.56 (m, 1H)、7.57 - 7.64 (m, 2H)、7.77 - 7.84 (m, 2H)、8.48 (s, 1H)、12.75 (br. s, 1H)。

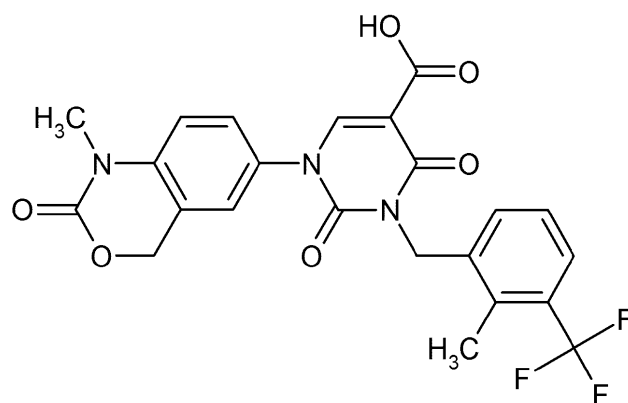
20

【1515】

実施例 203

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

【化 3 5 7】



30

【1516】

反応時間を 15 分間として実施例 121 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 100 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 3 , 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 265 mg (0.51 mmol) から出発して、分取 HPLC (方法 8) による精製後、標題化合物 121 mg (理論量の 46%) を得た。

40

【1517】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.03$ 分 ; $m/z = 490$ ($M+H$)⁺。

【1518】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 2.47 (s, 3H)、3.3 (水のシグナルによって隠れている)、5.10 (s, 2H)、5.30 (s

50

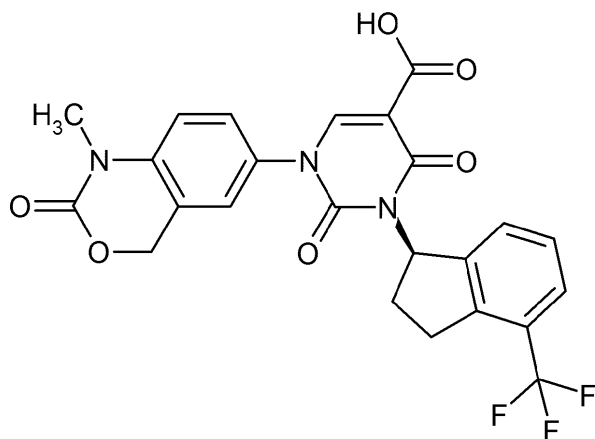
、2 H)、7.21 - 7.26 (m、1 H)、7.31 - 7.43 (m、2 H)、7.45 - 7.48 (m、1 H)、7.53 - 7.62 (m、2 H)、8.46 (s、1 H)、12.72 (br. s、1 H)。

【1519】

実施例 204

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

【化 358】



10

20

【1520】

反応時間を45分間として実施例121と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例101からの1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - 3, 1 - ベンゾオキサジン - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 135 mg (0.25 mmol) から出発して、標題化合物 81 mg (理論量の59%) を得た。

【1521】

LC - MS (方法1) : R_t = 1.04分 ; m/z = 502 (M + H)⁺。

30

【1522】

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) : [ppm] = 2.39 - 2.52 (m、1 H)、2.64 - 2.71 (m、1 H)、3.12 - 3.25 (m、1 H)、3.41 (s、3 H)、3.47 - 3.61 (m、1 H)、5.22 (s、2 H)、6.60 - 6.70 (m、1 H)、7.05 (d、1 H)、7.15 (s、1 H)、7.28 - 7.36 (m、3 H)、7.50 - 7.57 (m、1 H)、8.53 (s、1 H)、12.18 - 12.70 (m、2 H)。

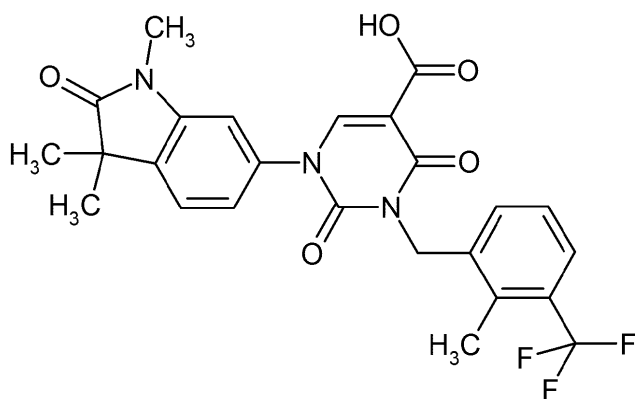
【1523】

実施例 205

3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

40

【化 3 5 9】



10

【1524】

反応時間を45分間として実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例59からの3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル127mg(0.24mmol)から出発して、分取HPLC(方法8)によってさらに精製した後、標題化合物76mg(理論量の63%)を得た。

【1525】

LC-MS(方法1): Rt = 1.08分; m/z = 502 (M+H)⁺。

20

【1526】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.30(s, 6H)、2.47(s, 3H)、3.14(s, 3H)、5.11(s, 2H)、7.19-7.24(m, 1H)、7.25-7.28(m, 1H)、7.32-7.43(m, 2H)、7.51(d, 1H)、7.61(d, 1H)、8.48(s, 1H)、12.74(br. s, 1H)。

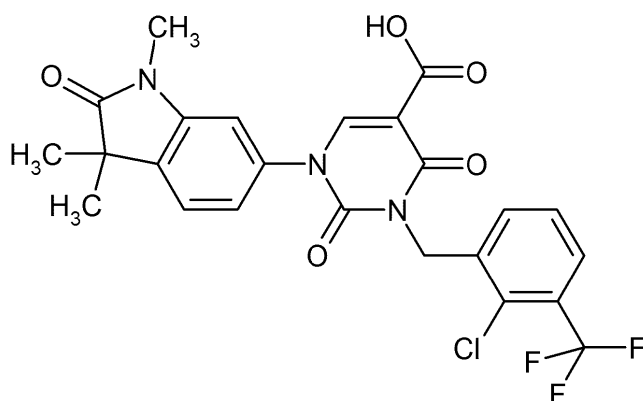
【1527】

実施例206

3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸

30

【化 3 6 0】



40

【1528】

後処理においてMTBEに代えてシクロヘキサンを用いた以外、反応時間を2時間として実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例60からの3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル125mg(0.

50

35 mmol) から出発して、標題化合物 134 mg (理論量の 65%) を得た。

【1529】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.08分 ; m/z = 522 (M+H)⁺。

【1530】

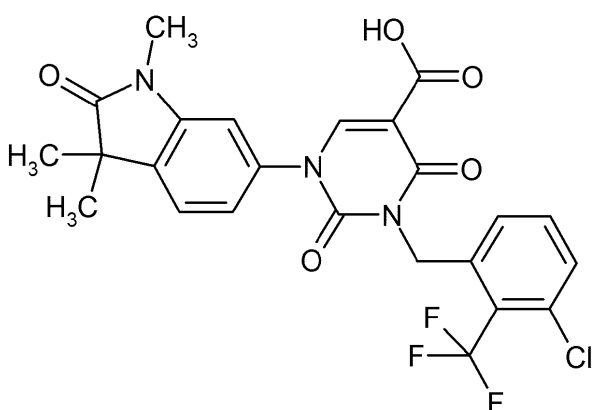
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.30 (s, 6H)、3.15 (s, 3H)、5.17 (s, 2H)、7.19 - 7.24 (m, 1H)、7.24 - 7.27 (m, 1H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.58 - 7.62 (m, 1H)、7.78 - 7.83 (m, 1H)、8.49 (s, 1H)、12.74 (br. s, 1H)。

【1531】

実施例 207

3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化361】



【1532】

反応時間を 45 分間として実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 61 からの 3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 122 mg (0.22 mmol) から出発して、標題化合物 87 mg (理論量の 71%) を得た。

【1533】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.12分 ; m/z = 522 (M+H)⁺。

【1534】

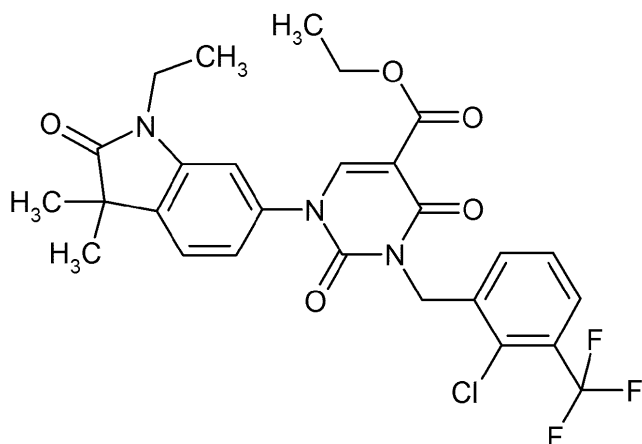
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.30 (s, 6H)、3.15 (s, 3H)、5.24 (br. s, 2H)、7.19 - 7.23 (m, 1H)、7.23 - 7.26 (m, 1H)、7.33 - 7.37 (m, 1H)、7.51 (d, 1H)、7.57 - 7.67 (m, 2H)、8.50 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

【1535】

実施例 208

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【化 3 6 2】



10

【1536】

最初に、THF (5 mL) 中の実施例 68 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 371 mg (0.69 mmol) を 0 でアルゴン下に入れ、水素化ナトリウム 29 mg (含有率 60%、0.72 mmol) を加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に再度冷却して 0 とした。ヨードエタン 113 mg (0.72 mmol) の THF (1 mL) 中溶液を滴下した。反応混合物を室温で 2 日間攪拌した。後処理のため、混合物を水と混合し、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。残留物を、分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 50 mg (理論量の 12%) を得た。

20

【1537】

LC - MS (方法 1) : Rt = 1.37 分 ; m/z = 564 (M + H)⁺。

【1538】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.16 (t, 3H)、1.24 (t, 3H)、1.30 (s, 6H)、3.70 (q, 2H)、4.20 (q, 2H)、5.16 (s, 2H)、7.21 (dd, 1H)、7.31 (d, 1H)、7.49 - 7.60 (m, 3H)、7.78 - 7.82 (m, 1H)、8.52 (s, 1H)。

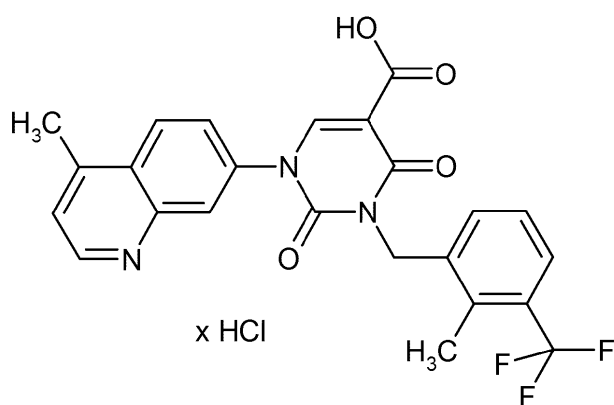
30

【1539】

実施例 209

1 - (4 - メチルキノリン - 7 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸塩酸塩

【化 3 6 3】



40

【1540】

50

実施例 121 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 99 からの 1 - (4 - メチルキノリン - 7 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0.40 mmol) から出発して、標題化合物 173 mg (理論量の 91%) を得た。

【1541】

LC - MS (方法 3) : R t = 1.25 分 ; m / z = 470 (M + H) ⁺。

【1542】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 2.48 (s, 3H)、2.80 (s, 3H)、3.80 (br. s, 1H)、5.14 (s, 2H)、7.34 - 7.40 (m, 1H)、7.46 - 7.51 (m, 1H)、7.59 - 7.65 (m, 2H)、7.84 - 7.90 (m, 1H)、8.28 - 8.36 (m, 2H)、8.68 (s, 1H)、8.93 - 8.98 (m, 1H)、12.75 (br. s, 1H)。

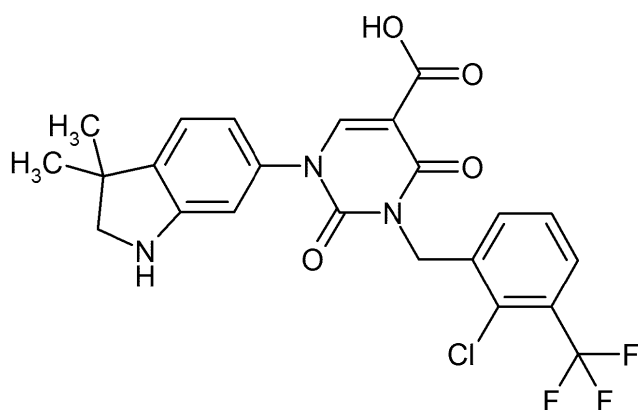
10

【1543】

実施例 210

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化364】



20

30

【1544】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) 4.4 mL 中の実施例 69 からの化合物 228 mg (0.40 mmol) を 120 (浴温) で 1 時間攪拌した。冷却して室温とした後、混合物を水と混合し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、ロータリーエポレータで濃縮した。残留物を MTBE 中で攪拌し、形成された固体を濾過し、少量の MTBE で洗浄し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 160 mg (理論量の 80%) を得た。

【1545】

LC - MS (方法 5) : R t = 1.23 分 ; m / z = 494 (M + H) ⁺。

【1546】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 1.25 (s, 6H)、3.25 (s, 2H)、5.15 (s, 2H)、5.88 (br. s, 1H)、6.59 (s, 1H)、6.65 (d, 1H)、7.09 (d, 1H)、7.47 - 7.55 (m, 1H)、7.56 - 7.61 (m, 1H)、7.80 (d, 1H)、8.36 (s, 1H)、12.67 (br. s, 1H)。

40

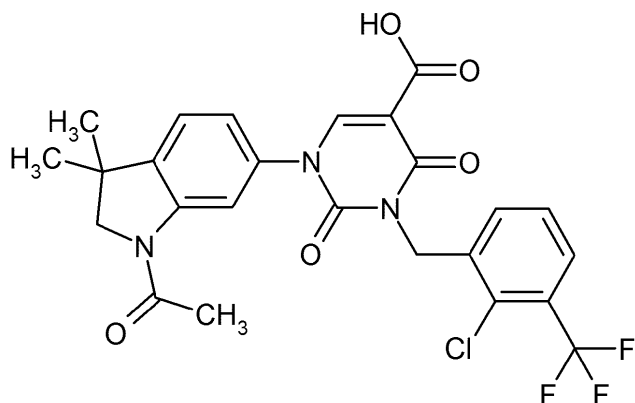
【1547】

実施例 211

1 - (1 - アセチル - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

50

【化 3 6 5】



10

【1548】

最初に、実施例 210 からの化合物 160 mg (0.32 mmol) を、THF (1.4 mL) に入れ、次にトリエチルアミン 90 μL (0.65 mmol) および無水酢酸 34 μL (0.36 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌した。その後、反応混合物を 1 M 塩酸と混合し、ジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をメタノールとともに撹拌し、固体を濾過し、真空乾燥した。これによって、標題化合物 85 mg (理論量の 47%) を得た。

【1549】

LC-MS (方法 1) : R t = 1.13 分 ; m / z = 536 (M + H) ⁺。

20

【1550】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.34 (s, 6H)、2.18 (s, 3H)、3.94 (s, 2H)、5.15 (s, 2H)、7.16 - 7.21 (m, 1H)、7.38 - 7.43 (m, 1H)、7.48 - 7.54 (m, 1H)、7.61 - 7.65 (m, 1H)、7.77 - 7.82 (m, 1H)、8.13 - 8.16 (m, 1H)、8.42 (s, 1H)、12.69 (br. s, 1H)。

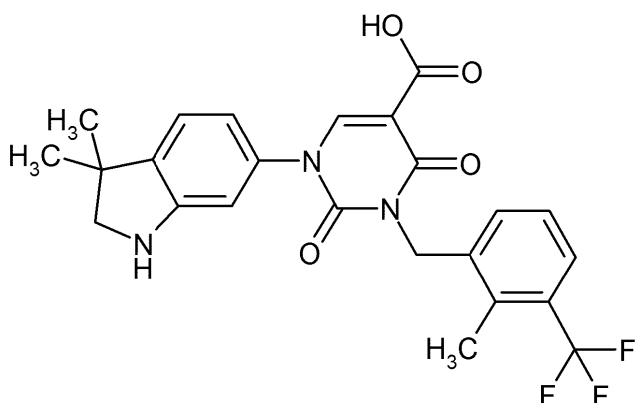
【1551】

実施例 212

1 - (3,3 - ジメチル - 2,3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2,4 - ジオキソ - 1,2,3,4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

30

【化 3 6 6】



40

【1552】

実施例 210 と同様にして、実施例 70 からの化合物 253 mg (0.47 mmol) を加水分解し、生成物を精製した。これによって、標題化合物 174 mg (理論量の 77%) を得た。

【1553】

LC-MS (方法 5) : R t = 1.23 分 ; m / z = 474 (M + H) ⁺。

50

【 1 5 5 4 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.24 (s, 6H)、2.46 (s, 3H)、3.24 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、5.86 (br. s, 1H)、6.58 (s, 1H)、6.64 (d, 1H)、7.08 (d, 1H)、7.26 - 7.45 (m, 2H)、7.60 (d, 1H)、8.35 (s, 1H)、12.68 (br. s, 1H)。

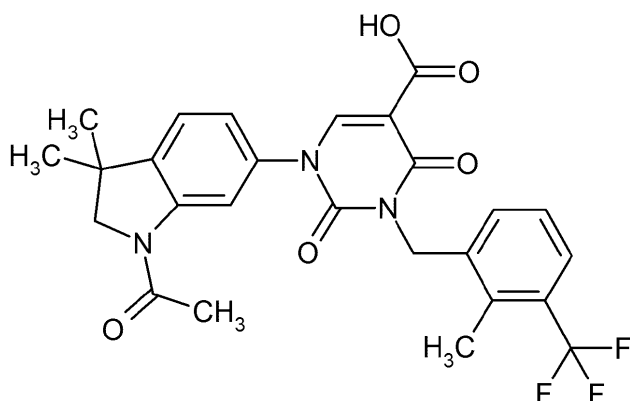
【 1 5 5 5 】

実施例 2 1 3

1 - (1 - アセチル - 3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【化 3 6 7】



20

【 1 5 5 6 】

実施例 2 1 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。1 実施例 2 1 2 からの 1 - (3, 3 - ジメチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 74 mg (0.36 mmol) から出発して、標題化合物 135 mg (理論量の 70%) を得た。

【 1 5 5 7 】

LC-MS (方法 5): $R_t = 1.18$ 分; $m/z = 516$ ($M+H$) $^+$ 。

30

【 1 5 5 8 】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 1.34 (s, 6H)、2.18 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、3.93 (s, 2H)、5.09 (s, 2H)、7.16 - 7.21 (m, 1H)、7.31 - 7.37 (m, 1H)、7.38 - 7.44 (m, 1H)、7.57 - 7.62 (m, 1H)、8.12 - 8.15 (m, 1H)、8.40 (s, 1H)、12.69 (br. s, 1H)。

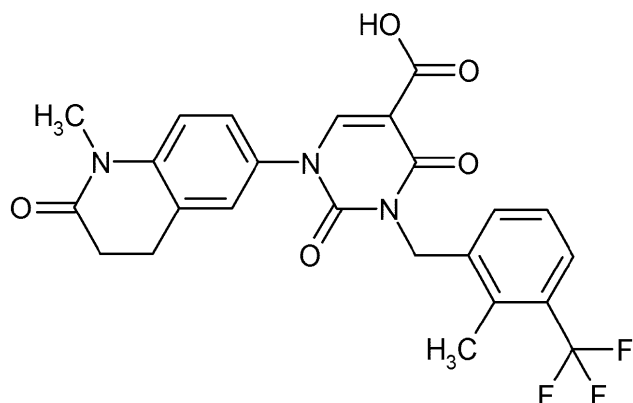
【 1 5 5 9 】

実施例 2 1 4

1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

40

【化 3 6 8】



10

【1560】

実施例 121 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 102 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 267 mg (0.51 mmol) から出発して、標題化合物 218 mg (理論量の 83%) を得た。

【1561】

LC - MS (方法 3) : R t = 1.28 分 ; m / z = 488 (M + H) +。

20

【1562】

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : [ppm] = 2.47 (s, 3H)、2.56 - 2.61 (m, 2H)、2.89 - 2.94 (m, 2H)、3.28 (s, 3H)、5.10 (s, 2H)、7.20 - 7.24 (m, 1H)、7.32 - 7.46 (m, 4H)、7.58 - 7.62 (m, 1H)、8.43 (s, 1H)、12.72 (br. s, 1H)。

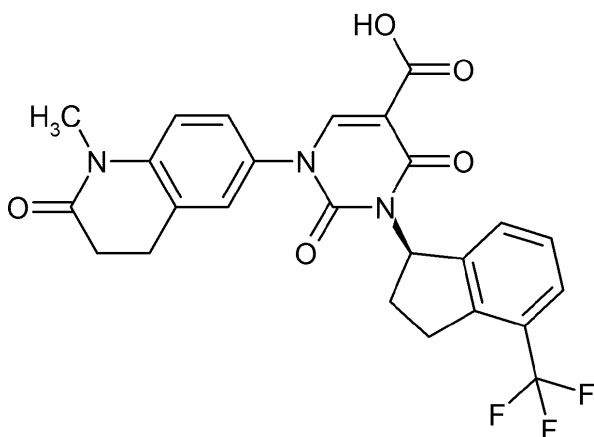
【1563】

実施例 215

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

30

【化 3 6 9】



40

【1564】

反応時間を 45 分間として実施例 121 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 103 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3

50

- ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 83 mg (0 . 15 mmol) から出発して、標題化合物 39 mg (理論量の 46%) を得た。

【 1565 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 10 分 ; m / z = 500 (M + H) ⁺ .

【 1566 】

¹ H NMR (400 MHz , CDCl₃) : [ppm] = 2 . 42 - 2 . 52 (m , 1 H)、2 . 63 - 2 . 66 (m , 1 H、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、2 . 69 (t , 2 H)、2 . 95 (t , 2 H)、3 . 12 - 3 . 20 (m , 1 H)、3 . 37 (s , 3 H)、3 . 48 - 3 . 60 (m , 1 H)、6 . 60 - 6 . 71 (m , 1 H)、7 . 06 (d , 1 H)、7 . 14 (s , 1 H)、7 . 21 (d , 1 H)、7 . 28 - 7 . 34 (m , 2 H)、7 . 50 - 7 . 56 (m , 1 H)、8 . 55 (s , 1 H)、12 . 49 (s , 1 H)。

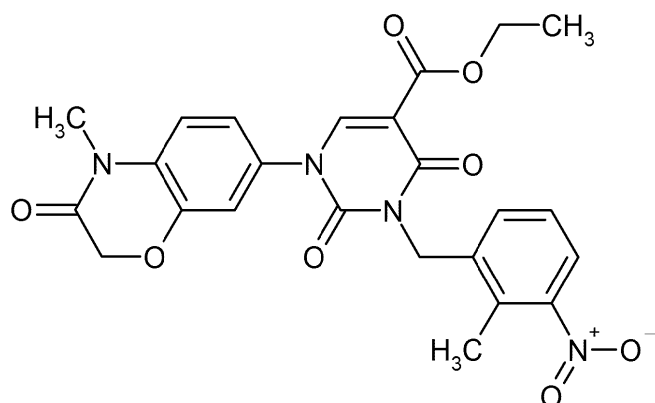
10

【 1567 】

実施例 216

3 - (2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

【 化 370 】



20

30

【 1568 】

最初に、実施例 119A からの 1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 200 mg (0 . 58 mmol) を、アセトニトリル (7 . 5 mL) に入れた。2 - メチル - 3 - ニトロベンジルクロライド 108 mg (0 . 58 mmol)、炭酸カリウム 160 mg (1 . 16 mmol) およびヨウ化カリウム 48 mg (0 . 29 mmol) を加え、混合物を 60 で 41 時間攪拌した。冷却して室温とした混合物を分取 HPLC (方法 8) によって完全に分離し、単離された生成物を HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 218 mg (理論量の 75%) を得た。

40

【 1569 】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 13 分 ; m / z = 495 (M + H) ⁺ .

【 1570 】

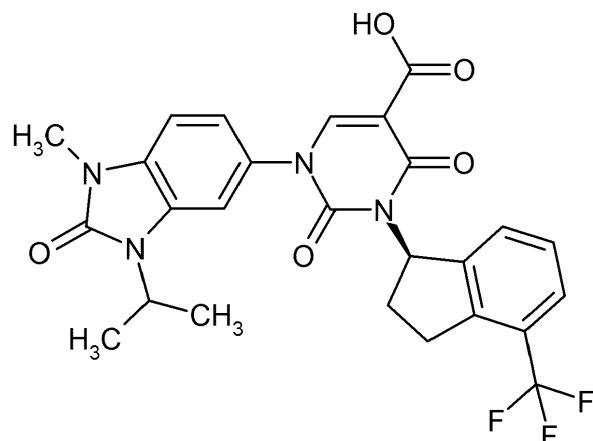
¹ H NMR (400 MHz , DMSO - d₆) : [ppm] = 1 . 22 (t , 3 H)、2 . 41 (s , 3 H)、4 . 21 (q , 2 H)、3 . 30 (s、一部が水のシグナルによって隠れている、3 H)、4 . 71 (s , 2 H)、5 . 06 (s , 2 H)、7 . 22 - 7 . 32 (m , 3 H)、7 . 36 (t , 1 H)、7 . 41 (d , 1 H)、7 . 72 (d , 1 H)、8 . 38 (s , 1 H)。

【 1571 】

実施例 217

50

1 - (3 - イソプロピル - 1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズ
イミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [(1 R) - 4 - (トリフルオロメ
チル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒド
ロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R エナンチオマー)
【化 3 7 1】



10

【 1 5 7 2 】

実施例 114 から化合物 122 mg (0 . 2 2 mmol) を、氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1
(体積比) 3 . 8 mL 中で加熱して 120 (浴温) とし、1 時間経過させた。冷却して
室温とした後、水 30 mL を加え、沈殿した生成物を吸引濾過した。固体を水で洗浄し、
HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 107 mg (理論量の 91%) を得た。

20

【 1 5 7 3 】

LC - MS (方法 3) : R t = 2 . 4 3 分 ; m / z = 5 2 9 (M + H) ⁺。

【 1 5 7 4 】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1 . 4 2 (d, 3 H)
、 1 . 4 3 (d, 3 H)、 2 . 3 4 - 2 . 4 6 (m, 1 H)、 2 . 5 2 - 2 . 6 4 (m,
1 H)、 3 . 0 4 - 3 . 1 6 (m, 1 H)、 3 . 3 1 (s, 3 H)、 3 . 3 7 - 3 . 5 0
(m, 1 H)、 4 . 5 4 (sept, 1 H)、 6 . 5 1 - 6 . 6 2 (m, 1 H)、 6 . 8
8 - 7 . 0 1 (m, 3 H)、 7 . 2 1 - 7 . 3 1 (m, 2 H)、 7 . 4 6 (d, 1 H)、
8 . 4 9 (s, 1 H)、 1 2 . 2 9 (br . s, 1 H)。

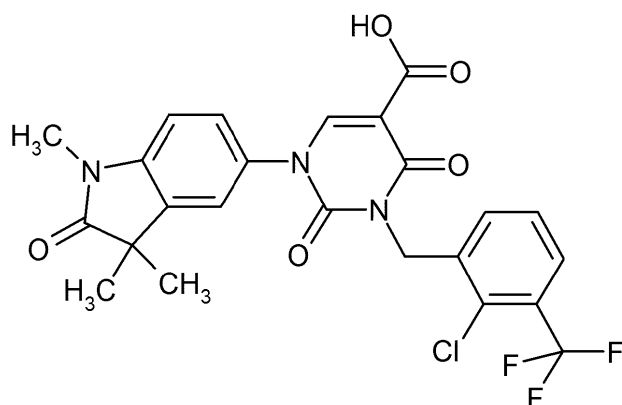
30

【 1 5 7 5 】

実施例 218

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

【化 3 7 2】



40

50

【1576】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例52からの3-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.36mmol)から出発して、標題化合物161mg(理論量の83%)を得た。

【1577】

LC-MS(方法3): Rt = 1.29分; m/z = 522 (M+H)⁺。

【1578】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): [ppm] = 1.30(s, 6H)、3.18(s, 3H)、5.17(s, 2H)、7.15(d, 1H)、7.43-7.48(m, 1H)、7.50-7.56(m, 2H)、7.57-7.62(m, 1H)、7.78-7.83(m, 1H)、8.46(s, 1H)、12.73(br.s, 1H)。

10

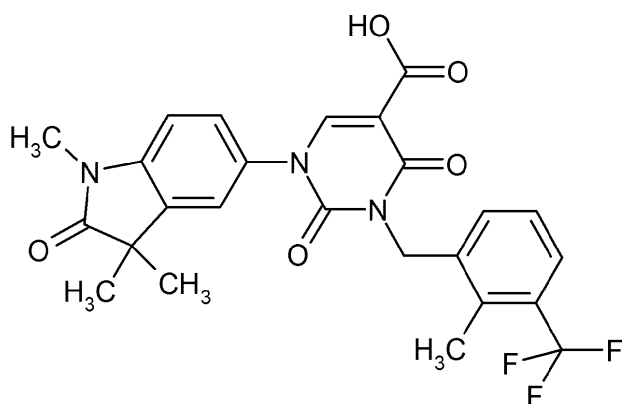
【1579】

実施例219

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

【化373】

20



30

【1580】

実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例53からの3-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-2,4-ジオキソ-1-(1,3,3-トリメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル200mg(0.38mmol)から出発して、標題化合物153mg(理論量の80%)を得た。

【1581】

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

【1582】

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

40

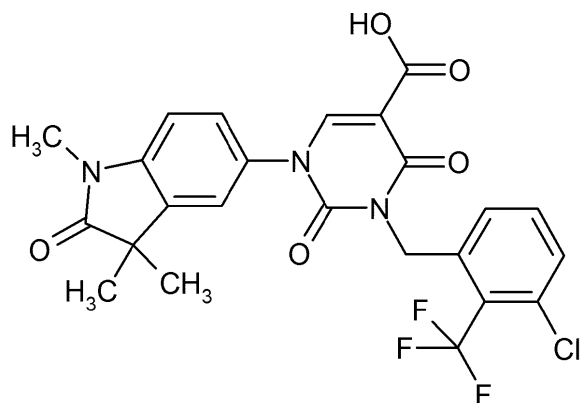
【1583】

実施例220

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

50

【化 3 7 4】



10

【1584】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 5 4 からの 3 - [3 - クロロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 0 9 m g (0 . 2 0 m m o l) から出発して、標題化合物 8 3 m g (理論量の 7 9 %) を得た。

【1585】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 0 分 ; m / z = 5 2 2 (M + H) ⁺。

20

【1586】

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

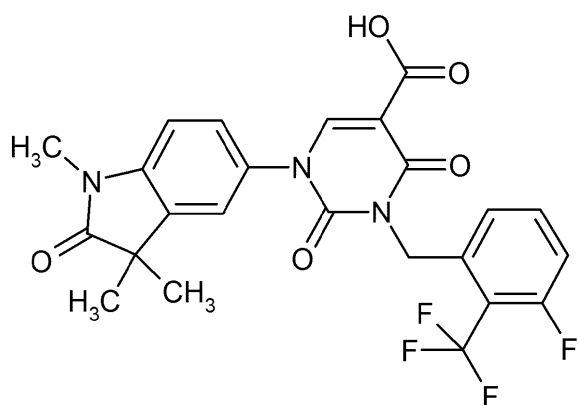
【1587】

実施例 2 2 1

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

30

【化 3 7 5】



40

【1588】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 5 5 からの 3 - [3 - フルオロ - 2 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 3 0 m g (0 . 4 3 m m o l) から出発して、標題化合物 1 9 3 m g (理論量の 8 5 %) を得た。

【1589】

50

LC - MS (方法1) : R t = 1 . 0 2 分 ; m / z = 5 0 6 (M + H) ⁺ .

【 1 5 9 0 】

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

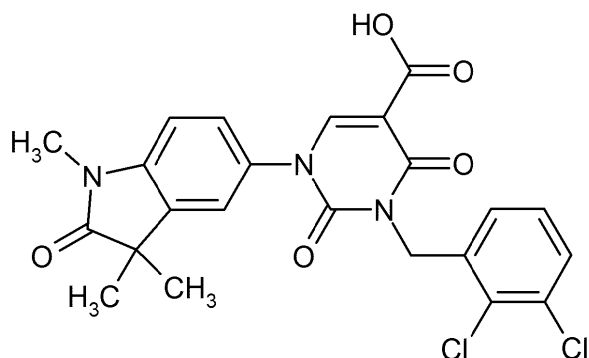
【 1 5 9 1 】

実施例 2 2 2

3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【 化 3 7 6 】



20

【 1 5 9 2 】

実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 5 6 からの 3 - (2 , 3 - ジクロロベンジル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 - (1 , 3 , 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 3 9 m m o l) から出発して、標題化合物 1 7 3 m g (理論量の 9 0 %) を得た。

【 1 5 9 3 】

LC - MS (方法1) : R t = 1 . 0 5 分 ; m / z = 4 8 8 (M + H) ⁺ .

30

【 1 5 9 4 】

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

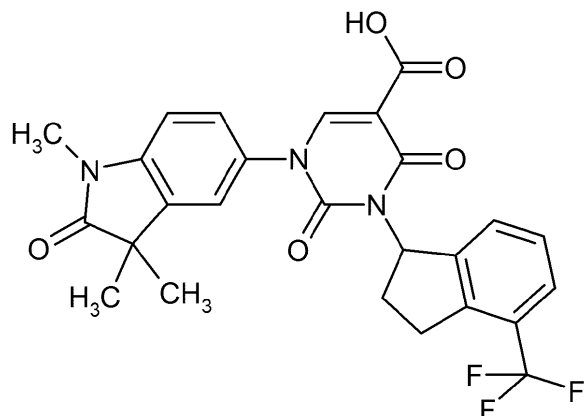
【 1 5 9 5 】

実施例 2 2 3

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

40

【化 3 7 7】



10

【 1 5 9 6 】

実施例 1 3 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 5 7 からの 2, 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 - (1, 3, 3 - トリメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 5 0 7 m g (0 . 9 3 m m o l) から出発して、HPLC (方法 8) による精製後、

20

【 1 5 9 7 】

LC - MS (方法 5) : $R_t = 1.15$ 分 ; $m/z = 514 (M+H)^+$ 。

【 1 5 9 8 】

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : [ppm] = 1.29 (br. s, 6H)、2.38 - 2.47 (m, 1H)、2.46 - 2.48 (m, 1H、DMSO シグナルによって隠れている)、3.03 - 3.14 (m, 1H)、3.17 (s, 3H)、3.20 - 3.27 (m, 1H、一部が水のシグナルによって隠れている)、6.34 - 6.60 (m, 1H)、7.08 - 7.18 (m, 1H)、7.33 - 7.46 (m, 2H)、7.47 - 7.58 (m, 3H)、8.38 (s, 1H)、12.69 (br. s, 1H)。

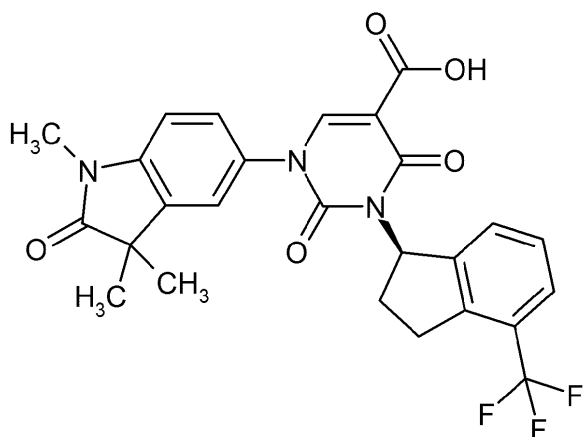
30

【 1 5 9 9 】

実施例 2 2 4

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

【化 3 7 8】



40

【 1 6 0 0 】

50

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 5 8 からの化合物 1 4 7 m g (0 . 2 7 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 1 2 0 m g (理論量の 8 4 %) を得た。

【 1 6 0 1 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 4 分 ; m / z = 5 1 4 (M + H) ⁺。

【 1 6 0 2 】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 1 . 2 9 (b r . s , 6 H) , 2 . 3 9 - 2 . 4 6 (m , 1 H) , 2 . 4 6 - 2 . 6 0 (m , 1 H , D M S O シグナルによって隠れている) , 3 . 0 4 - 3 . 1 8 (m , 1 H) , 3 . 1 7 (s , 3 H) , 3 . 2 2 - 3 . 3 6 (m , 1 H 一部が水のシグナルによって隠れている) , 6 . 3 4 - 6 . 6 1 (b r . m , 1 H) , 7 . 1 3 (d , 1 H) , 7 . 3 3 - 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 7 (m , 3 H) , 8 . 3 8 (s , 1 H) , 1 2 . 6 9 (b r . s , 1 H) 。

10

【 1 6 0 3 】

¹³C NMR [クロロホルム、c = 0 . 3 8 5] = + 1 3 0 . 1 ° 。

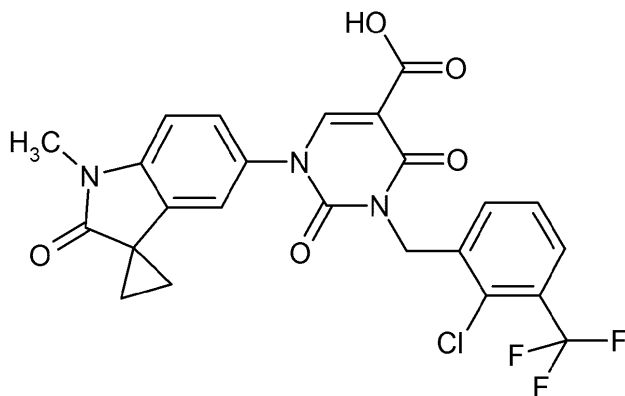
【 1 6 0 4 】

実施例 2 2 5

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

20

【 化 3 7 9 】



30

【 1 6 0 5 】

実施例 1 3 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 6 5 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 4 7 m g (0 . 2 6 m m o l) から出発して、HPLC (方法 7) による精製後、標題化合物 3 0 m g (理論量の 2 1 %) を得た。

40

【 1 6 0 6 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 5 2 0 (M + H) ⁺。

【 1 6 0 7 】

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

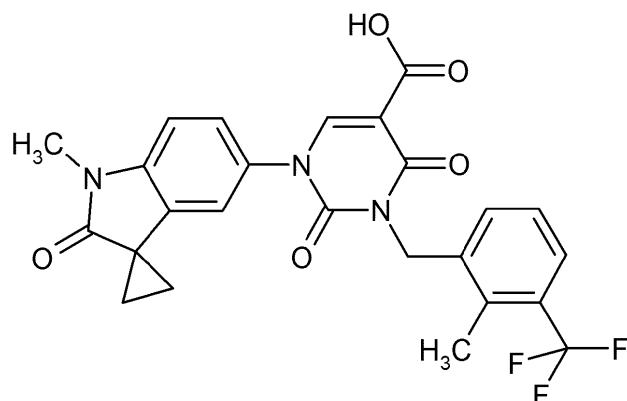
【 1 6 0 8 】

実施例 2 2 6

50

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

【化 3 8 0】



10

【 1 6 0 9 】

実施例 1 3 1 と同様に、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 6 6 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 3 0 m g (0 . 2 4 m m o l) から出発して、H P L C (方法 7) による精製後、

20

【 1 6 1 0 】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 5 0 0 (M + H) + .

【 1 6 1 1 】

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

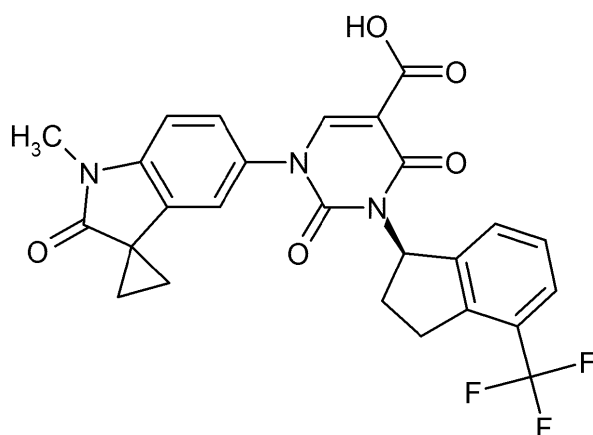
30

【 1 6 1 2 】

実施例 2 2 7

1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [(1 R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R エナンチオマー)

【化 3 8 1】



40

50

【1613】

酢酸 / 水 / 濃硫酸混合物 (12 : 8 : 1) 117 mL 中の実施例 67 からの 1 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [シクロプロパン - 1 , 3 - インドール] - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 7.81 g (純度 92%、13.31 mmol) を 120 で 2.5 時間攪拌した。冷却した反応混合物を水と混合し、沈殿固体を吸引濾過し、水で洗浄し、高真空下に乾燥させた。母液をジクロロメタンで 2 回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を、先に単離された固体とともに HPLC (方法 7) によって精製した。単離された生成物 (純度 95%) を沸騰 2 - プロパノールに溶かし、溶液を終夜冷却した。形成された固体を吸引濾過し、2 - プロパノールで洗浄し、次に高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 5.22 g (理論量の 74%) を得た。

10

【1614】

LC - MS (方法 1) : R t = 1.08 分 ; m / z = 512 (M + H) ⁺。

【1615】

¹H NMR (400 MHz、CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.46 - 1.53 (m、2H)、1.62 - 1.69 (m、2H)、2.31 - 2.44 (m、1H)、2.50 - 2.63 (m、1H)、3.04 - 3.14 (m、1H)、3.20 (s、3H)、3.35 - 3.48 (m、1H)、6.50 - 6.60 (m、1H)、6.71 (br. s、1H)、6.90 (d、1H)、7.08 - 7.16 (m、1H)、7.20 - 7.29 (m、2H)、7.42 - 7.49 (m、1H)、8.44 (s、1H)。

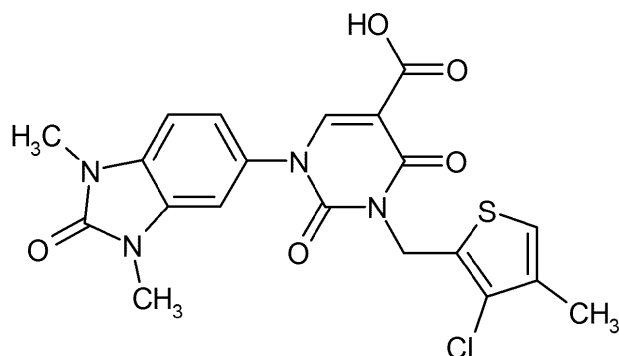
20

【1616】

実施例 228

3 - [(3 - クロロ - 4 - メチル - 2 - チエニル)メチル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 382】



30

【1617】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 1 mL 中の実施例 105 からの化合物 22 mg (43 μmol) を加熱して 120 (浴温) として 4 時間経過させた。冷却して室温とした後、水 10 mL を加え、沈殿した生成物を吸引濾過した。固体をジエチルエーテルとともに攪拌し、再度吸引濾過し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 15 mg (理論量の 74%) を得た。

40

【1618】

LC - MS (方法 1) : R t = 0.97 分 ; m / z = 461 (M + H) ⁺。

【1619】

¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) : [ppm] = 2.12 (s、3H)、3.33 (s、3H)、3.37 (s、3H)、5.21 (s、2H)、7.20 (dd、1H)、7.27 (d、1H)、7.30 (s、1H)、7.37 (d、1H)、

50

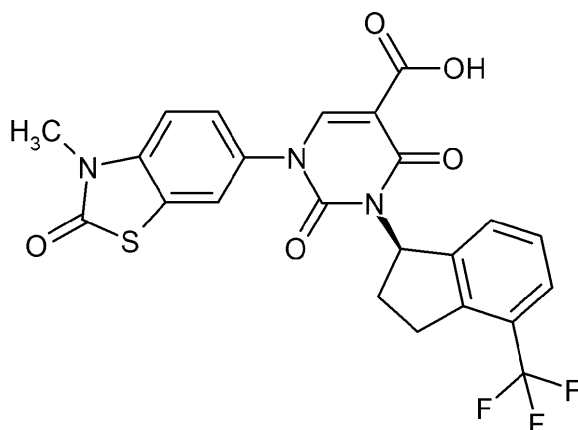
8.37 (s, 1H)、12.74 (br. s, 1H)。

【1620】

実施例 229

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

【化383】



10

20

【1621】

氷酢酸/濃塩酸 2:1 150 mL 中の実施例 51 からの化合物 6.20 g (11.3 mmol) を加熱して 120 (浴温) として 1 時間経過させた。冷却して室温とした後、反応混合物を氷水 1 リットルに投入した。沈殿した生成物を吸引濾過した。固体をジエチルエーテルとともに攪拌し、再度吸引濾過し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 5.04 g (理論量の 88%) を得た。

【1622】

LC-MS (方法 5): Rt = 1.14 分; m/z = 504 (M+H)⁺。

【1623】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 2.39 - 2.53 (m, 1H)、2.60 - 2.72 (m, 1H)、3.12 - 3.24 (m, 1H)、3.42 - 3.56 (m, 4H)、6.58 - 6.71 (m, 1H)、7.15 (d, 1H)、7.26 - 7.38 (m, 3H)、7.45 (s, 1H)、7.50 - 7.58 (m, 1H)、8.55 (s, 1H)。

30

【1624】

同様に製造した標題化合物のさらに別のバッチについて、下記の追加データが収集されている。

【1625】

_D²⁰ [クロロホルム、c = 0.365] = +148.6°。

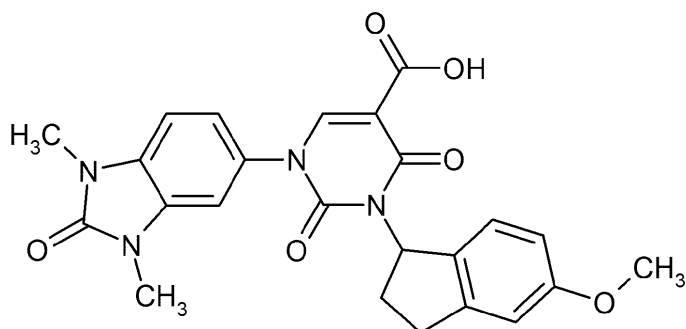
【1626】

40

実施例 230

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-(5-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (ラセミ体)

【化 3 8 4】



10

【1 6 2 7】

アセトニトリル 2 mL および水 2 mL 中の実施例 1 2 0 からの化合物 8 6 m g (0 . 1 8 m m o l) および炭酸水素ナトリウム 4 9 m g (0 . 5 8 m m o l) を加熱還流し 6 時間、冷却して室温とした後、1 N 塩酸を加えることで混合物を酸性とし、分取 H P L C (方法 7) によって直接分離した。これによって、標題化合物 2 4 m g (理論量の 2 9 %) を得た。

【1 6 2 8】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 0 分 ; m / z = 4 6 3 (M + H) ⁺。

【1 6 2 9】

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

20

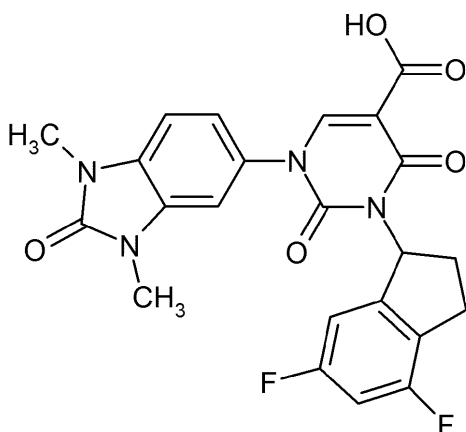
【1 6 3 0】

実施例 2 3 1

3 - (4 , 6 - ジフルオロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

30

【化 3 8 5】



40

【1 6 3 1】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 1 0 6 からの化合物 1 7 3 m g (0 . 3 5 m m o l) を加水分解した。これによって、標題化合物 1 3 0 m g (理論量の 8 0 %) を得た。

【1 6 3 2】

LC - MS (方法 5) : R t = 0 . 9 9 分 ; m / z = 4 6 9 (M + H) ⁺。

【1 6 3 3】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.38 - 2.48 (m, 2H, 部分的にDMSOシグナルによって隠されている)、2.84 - 2.98 (m, 1H)、3.02 - 3.18 (m, 1H)、3.34 (br. s, 3H)、6.22 - 6.60 (m, 1H)、7.03 (t, 2H)、7.12 - 7.29 (m, 2H)、7.31 - 7.43 (m, 1H)、8.38 (s, 1H)、12.67 (br. s, 1H)。

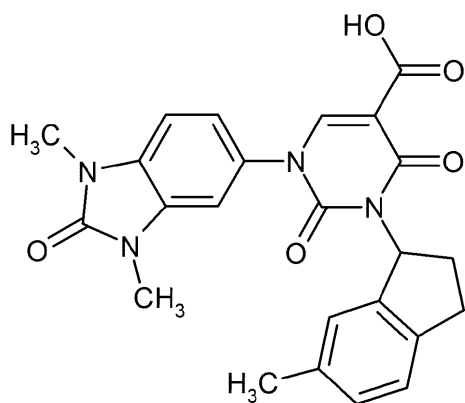
【1634】

実施例 232

1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - (6 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

10

【化386】



20

【1635】

最初に、実施例 107 からの化合物 127 mg (0.27 mmol) を、アセトニトリル 2.5 mL に入れた。炭酸水素ナトリウム 74 mg (0.88 mmol) および水 2.5 mL を加え、混合物を 6 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、混合物を 1 N 塩酸で酸性とし、分取 HPLC (方法 7) によって完全に分離した。これによって、標題化合物 78 mg (理論量の 65%) を得た。

30

【1636】

LC-MS (方法 1): $R_t = 0.98$ 分; $m/z = 447$ ($M+H$) $^+$ 。

【1637】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.25 (s, 3H)、2.35 - 2.45 (m, 2H)、2.82 - 2.93 (m, 1H)、3.04 - 3.18 (m, 1H)、3.31 (s, 3H)、3.36 (s, 3H)、6.23 - 6.54 (m, 1H)、6.96 - 7.03 (m, 2H)、7.10 (d, 1H)、7.16 - 7.30 (m, 2H)、7.33 - 7.45 (m, 1H)、8.39 (s, 1H)、12.73 (br. s, 1H)。

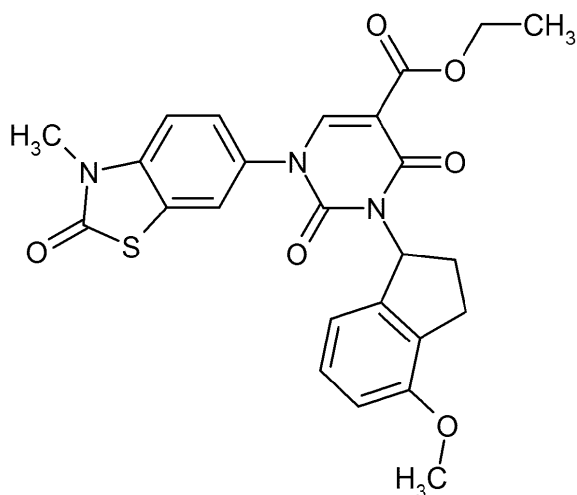
40

【1638】

実施例 233

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

【化 3 8 7】



10

【1639】

アルゴン下に、実施例 3 1 A からの化合物 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) およびトリフェニルホスフィン 4 5 3 m g (1 . 7 3 m m o l) の T H F / D M F 1 : 1 (体 積 比) (1 5 . 8 m L) 中溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 2 2 7 μ L (1 . 1 5 m m o l) を滴下混合した。次に、実施例 1 0 3 A からの化合物 1 2 3 m g (0 . 7 5 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。氷冷しながら、1 N 塩酸 2 m L を加え、混合物をさらに 1 5 分間攪拌し、次に分取 H P L C (方法 7) によって分離した。これによって、標題化合物 1 1 8 m g (理論量の 4 1 %) を得た。

20

【1640】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 0 5 分 ; m / z = 4 9 4 (M + H) ⁺。

【1641】

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

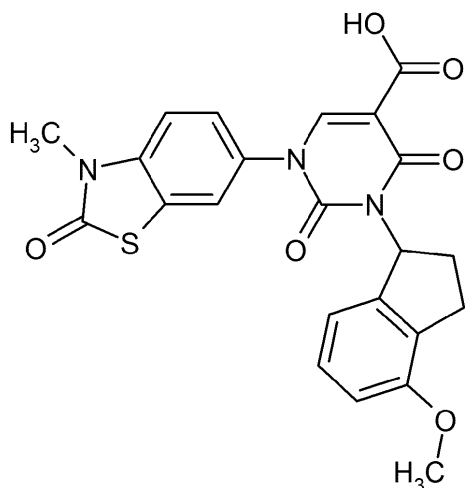
30

【1642】

実施例 2 3 4

3 - (4 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 3 8 8】



10

【 1 6 4 3】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) 7.2 mL 中の実施例 233 からの化合物 115 mg (0.23 mmol) を 1 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、反応混合物全体を分取 HPLC (方法 7) によって分離した。これによって、標題化合物 42 mg (理論量の 39%) を得た。

20

【 1 6 4 4】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.03$ 分 ; $m/z = 466 (M+H)^+$ 。

【 1 6 4 5】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : [ppm] = 2.26 - 2.38 (m, 1H)、2.44 - 2.56 (m, 1H)、2.78 - 2.89 (m, 1H)、3.07 - 3.19 (m, 1H)、3.38 (s, 3H)、3.75 (s, 3H)、6.46 - 6.58 (m, 1H)、6.62 - 6.73 (m, 2H)、7.02 - 7.14 (m, 2H)、7.18 - 7.28 (m, 1H)、7.37 (br. s, 1H)、8.44 (s, 1H)。

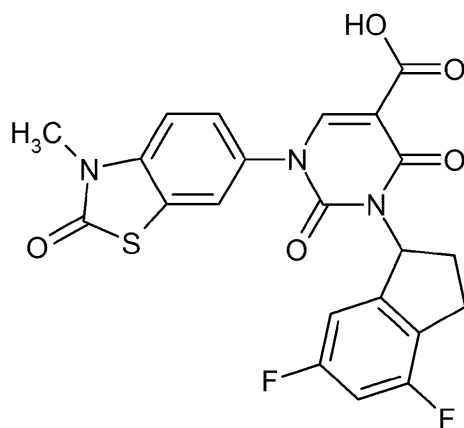
30

【 1 6 4 6】

実施例 235

3 - (4, 6 - ジフルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 3 8 9】



40

【 1 6 4 7】

氷酢酸 7 mL および濃塩酸 3.5 mL 中の実施例 108 からの化合物 170 mg (0.23 mmol) を 1 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、反応混合物全体を分取 HPLC (方法 7) によって分離した。これによって、標題化合物 42 mg (理論量の 39%) を得た。

50

3.4 mmol) を 1 時間加熱還流した。冷却して室温とした後、反応混合物を分取 HPLC (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 133 mg (理論量の 83%) を得た。

【1648】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.07 分 ; m/z = 472 (M+H)⁺。

【1649】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.32 - 2.45 (m, 1H)、2.52 - 2.64 (m, 1H)、2.84 - 2.97 (m, 1H)、3.14 - 3.26 (m, 1H)、3.38 (s, 3H)、6.44 - 6.56 (m, 1H)、6.58 - 6.70 (m, 2H)、7.07 (d, 1H)、7.23 (d, 2H)、7.37 (br. s, 1H)、8.46 (s, 1H)。

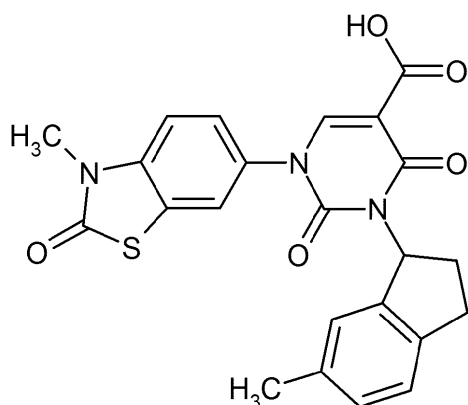
10

【1650】

実施例 236

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

【化390】



20

【1651】

127 mg (0.27 mmol) からの化合物実施例 109 を、実施例 232 と同様にしてアルカリ条件下に加水分解し、生成物を精製した。これによって、標題化合物 56 mg (理論量の 47%) を得た。

30

【1652】

LC-MS (方法 1) : Rt = 1.10 分 ; m/z = 450 (M+H)⁺。

【1653】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.22 (s, 3H)、2.28 - 2.39 (m, 1H)、2.43 - 2.55 (m, 1H)、2.82 - 2.94 (m, 1H)、3.12 - 3.24 (m, 1H)、3.38 (s, 3H)、6.44 - 6.55 (m, 1H)、6.86 (s, 1H)、6.98 (d, 1H)、7.02 - 7.12 (m, 2H)、7.24 (d, 1H)、7.38 (br. s, 1H)、8.45 (s, 1H)。

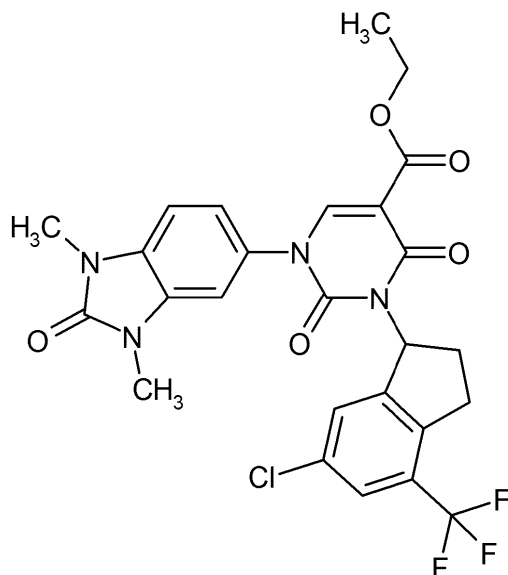
40

【1654】

実施例 237

3 - [6 - クロロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 3 9 1】



10

【1655】

実施例 233 と同様にして、実施例 2A からの化合物 200 mg (0.58 mmol) を実施例 108A からの 6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)インダン-1-オール 179 mg (0.76 mmol) と反応させ、生成物を単離した。これによって、純度 87% の標題化合物 260 mg (理論量の 69%) を得た。

20

【1656】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.14$ 分 ; $m/z = 563$ ($M+H$)⁺。

【1657】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : [ppm] = 1.22 (br. t, 3H)、2.36 - 2.55 (m, 2H、部分的に DMSO シグナルによって隠されている)、3.00 - 3.14 (m, 1H)、3.14 - 3.29 (m, 1H)、3.31 (s, 3H)、3.37 (s, 3H)、4.13 - 4.25 (m, 2H)、6.29 - 6.54 (m, 1H)、7.18 - 7.31 (m, 2H)、7.39 (br. s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.68 (br. s, 1H)、8.34 (s, 1H)。

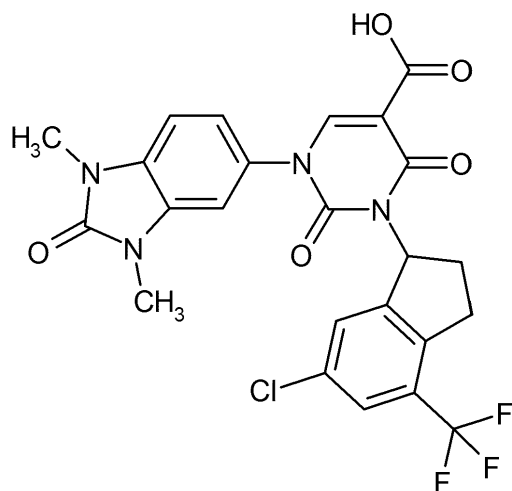
30

【1658】

実施例 238

3-[6-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (ラセミ体)

【化 3 9 2】



10

【 1 6 5 9 】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 2 3 7 からの化合物 2 6 0 m g (0 . 4 6 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 2 0 0 m g (理論量の 7 9 %) を得た。

【 1 6 6 0 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 9 分 ; m / z = 5 3 5 (M + H) ⁺。

20

【 1 6 6 1 】

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

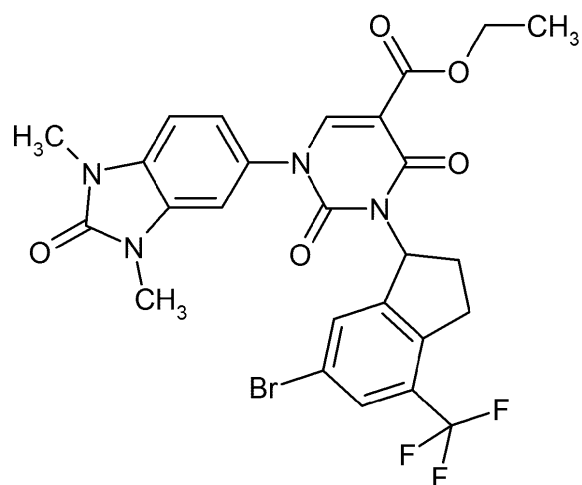
【 1 6 6 2 】

実施例 2 3 9

3 - [6 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

30

【化 3 9 3】



40

【 1 6 6 3 】

実施例 2 3 3 と同様にして、実施例 2 A からの化合物 2 2 6 m g (0 . 6 6 m m o l)

50

を実施例 113A からの 6 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) インダン - 1 - オール 240 mg (0.85 mmol) と反応させ、生成物を単離した。これによって、標題化合物 230 mg (理論量の 58%) を得た。

【1664】

LC-MS (方法 1) : $R_t = 1.17$ 分 ; $m/z = 607 / 609 (M+H)^+$ 。

【1665】

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) : [ppm] = 1.23 (t, 2H)、2.28 - 2.43 (m, 1H)、2.52 (dtd, 1H)、3.00 (dt, 1H)、3.31 (s, 3H)、3.33 (s, 2H)、3.29 - 3.41 (m, 1H、部分的にメチルシグナルによって隠されている)、4.21 (q, 2H)、6.42 - 6.65 (m, 1H)、6.88 (br. s, 1H)、6.96 (s, 2H)、7.40 (s, 1H)、7.54 (s, 1H)、8.24 (s, 1H)。

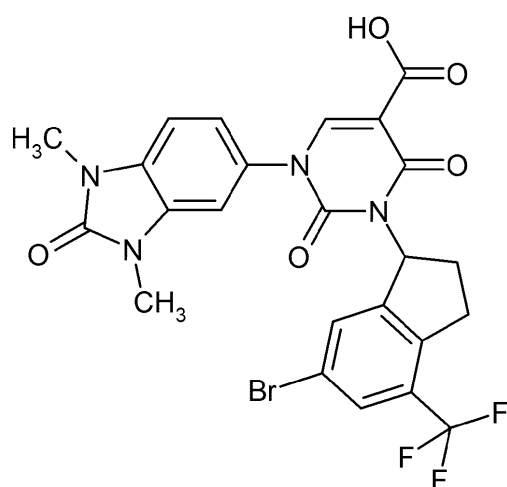
10

【1666】

実施例 240

3 - [6 - プロモ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1 - (1, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 394】



20

30

【1667】

実施例 217 と同様にして、実施例 238 からの化合物 52 mg (86 μ mol) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 23 mg (理論量の 46%) を得た。

【1668】

LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.15$ 分 ; $m/z = 579 (M+H)^+$ 。

【1669】

1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) : [ppm] = 2.41 - 2.54 (m, 1H)、2.61 - 2.74 (m, 1H)、3.06 - 3.18 (m, 1H)、3.39 (s, 3H)、3.42 (s, 3H)、3.43 - 3.51 (m, 1H)、6.57 - 6.69 (m, 1H)、6.95 (s, 1H)、7.05 (s, 2H)、7.50 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、8.58 (s, 1H)。

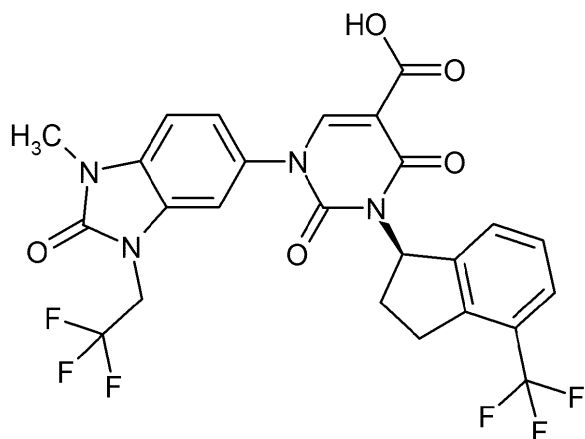
40

実施例 241

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

50

【化 3 9 5】



10

【1670】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 2 8 からの化合物 3 7 0 m g (0 . 6 2 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 3 1 4 m g (理論量の 8 9 %) を得た。

【1671】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 5 分 ; m / z = 5 6 9 (M + H) ⁺。

【1672】

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

20

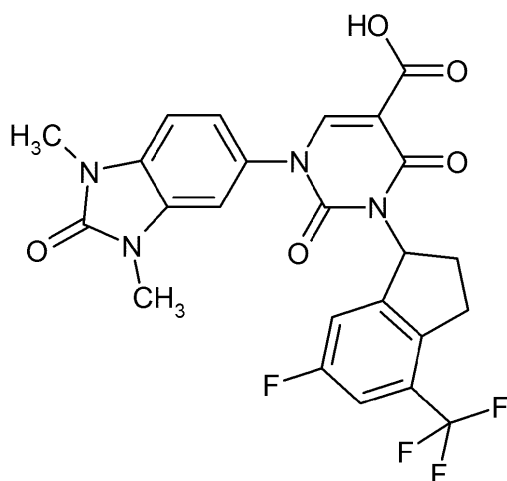
【1673】

実施例 2 4 2

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [6 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

30

【化 3 9 6】



40

【1674】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 1 1 0 からの化合物 6 3 m g (1 1 5 μ m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 4 7 m g (理論量の 7 8 %) を得た。

50

【1675】

LC-MS (方法1) : Rt = 1.09分 ; m/z = 519 (M+H)⁺。

【1676】

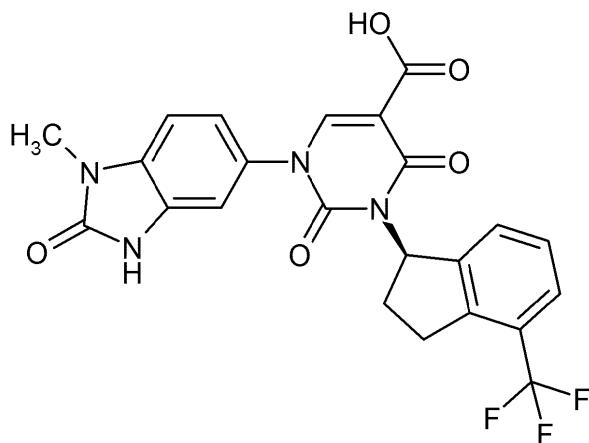
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.44 - 2.57 (m, 1H)、2.63 - 2.76 (m, 1H)、3.07 - 3.19 (m, 1H)、3.39 (s, 3H)、3.42 (s, 3H)、3.43 - 3.50 (m, 1H)、6.56 - 6.68 (m, 1H)、6.94 (s, 1H)、7.01 - 7.10 (m, 3H)、7.23 - 7.30 (m, 1H)、8.58 (s, 1H)、12.36 (br. s, 1H)。

【1677】

実施例 243

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

【化397】



【1678】

実施例 217と同様にして、実施例 112からの化合物 600 mg (1.17 mmol) を加水分解し (反応時間 4 時間)、生成物を単離した。これによって、標題化合物 540 mg (理論量の 89%) を得た。

【1679】

LC-MS (方法3) : Rt = 2.20分 ; m/z = 487 (M+H)⁺。

【1680】

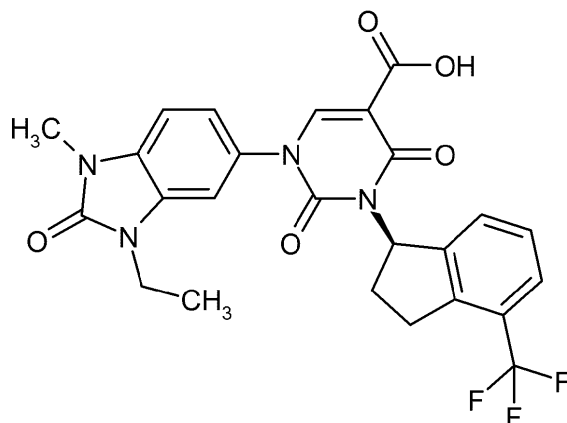
¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.32 - 2.45 (m, 1H)、2.51 - 2.64 (m, 1H)、3.02 - 3.17 (m, 1H)、3.31 (s, 3H)、3.36 - 3.47 (m, 1H)、6.52 - 6.61 (m, 1H)、6.96 (s, 3H)、7.21 - 7.31 (m, 2H)、7.42 - 7.50 (m, 1H)、8.14 (s, 1H)、8.47 (s, 1H)、12.36 (br. s, 1H)。

【1681】

実施例 244

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

【化 3 9 8】



10

【1682】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 1 1 3 からの化合物 7 3 m g (0 . 1 4 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 5 8 m g (理論量の 8 2 %) を得た。

【1683】

LC - MS (方法 3) : R t = 2 . 3 6 分 ; m / z = 5 1 5 (M + H) ⁺。

【1684】

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

20

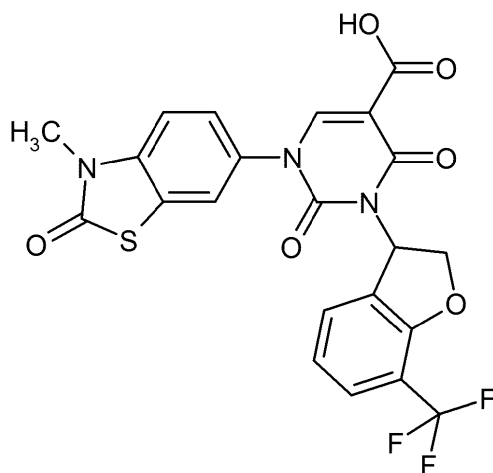
【1685】

実施例 2 4 5

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [7 - (トリフルオロメチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフル - 3 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

30

【化 3 9 9】



40

【1686】

実施例 2 3 4 と同様にして、実施例 1 1 9 からの化合物 3 2 m g (6 0 μ m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 1 9 m g (理論量の 6 3 %) を得た。

50

【1687】

LC-MS (方法5) : $R_t = 1.04$ 分 ; $m/z = 506$ ($M+H$)⁺。

【1688】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 3.38 (s, 3H)、4.74 - 4.88 (m, 2H)、6.79 (dd, 1H)、6.91 (t, 1H)、7.07 (d, 1H)、7.21 (dd, 1H)、7.33 (d, 1H)、7.37 (d, 1H)、7.41 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)、11.67 - 12.36 (br. s., 1H)。

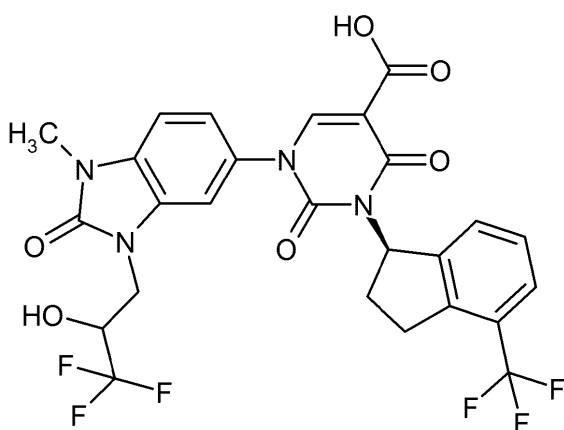
【1689】

実施例 246

1 - [1 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル] - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [(1R) - 4 - (トリフルオロメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ジアステレオマー混合物)

10

【化400】



20

【1690】

実施例 217 と同様にして、実施例 115 からの化合物 180 mg (0.29 mmol) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 152 mg (理論量の 83%) を得た。

30

【1691】

LC-MS (方法1) : $R_t = 1.11$ 分 ; $m/z = 599$ ($M+H$)⁺。

【1692】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 2.32 - 2.46 (m, 1H)、2.52 - 2.65 (m, 1H)、3.03 - 3.16 (m, 1H)、3.37 (s, 3H)、3.42 - 3.51 (m, 1H)、3.99 - 4.08 (m, 1H)、4.16 (d, 1H)、4.22 - 4.37 (m, 2H)、6.50 - 6.64 (m, 1H)、7.03 (d, 3H)、7.20 - 7.32 (m, 2H)、7.46 (d, 1H)、8.47 (s, 1H)、12.29 (br. s., 1H)。

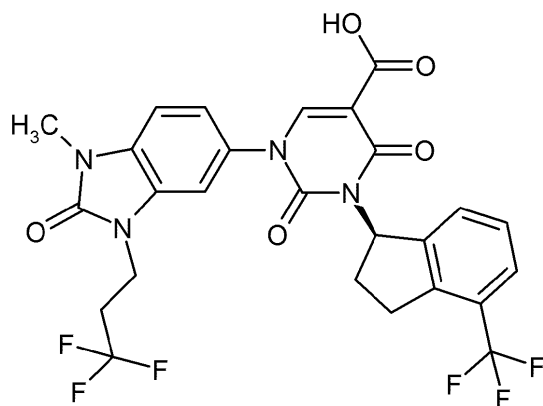
40

【1693】

実施例 247

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

【化 4 0 1】



10

【 1 6 9 4 】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 1 1 6 からの化合物 1 6 0 m g (0 . 2 6 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 1 4 0 m g (理論量の 9 1 %) を得た。

【 1 6 9 5 】

LC - MS (方法 5) : R t = 1 . 1 6 分 ; m / z = 5 8 3 (M + H) ⁺。

【 1 6 9 6 】

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

20

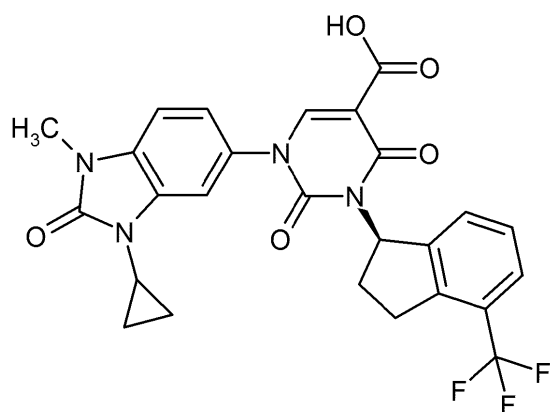
【 1 6 9 7 】

実施例 2 4 8

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

30

【化 4 0 2】



40

【 1 6 9 8 】

実施例 2 3 4 と同様にして、実施例 1 1 7 からの化合物 1 6 0 m g (0 . 2 6 m m o l) を加水分解した。反応混合物をアセトニトリル 5 m L で希釈し、分取 H P L C (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 1 4 0 m g (理論量の 9 1 %) を得た。

【 1 6 9 9 】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 7 分 ; m / z = 5 2 7 (M + H) ⁺。

【 1 7 0 0 】

50

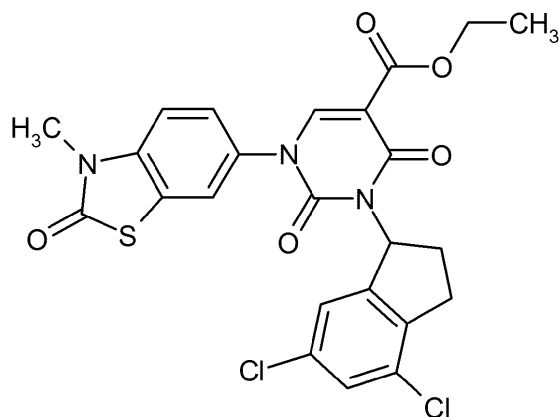
^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 0.84 - 0.93 (m, 2H)、0.95 - 1.03 (m, 2H)、2.34 - 2.48 (m, 1H)、2.52 - 2.64 (m, 1H)、2.73 - 2.83 (m, 1H)、3.05 - 3.16 (m, 1H)、3.28 (s, 3H)、3.36 - 3.49 (m, 1H)、6.51 - 6.63 (m, 1H)、6.89 - 6.99 (m, 2H)、7.06 (s, 1H)、7.21 - 7.32 (m, 2H)、7.46 (d, 1H)、8.49 (s, 1H)。

【1701】

実施例 249

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

【化403】



【1702】

最初に、アルゴン下に、実施例 31A からの化合物 101 mg (0.29 mmol)、実施例 114A からの 4, 6 - ジクロロインデン - 1 - オール 71 mg (0.35 mmol) およびトリフェニルホスフィン 137 mg (0.52 mmol) を、THF / DMF 1 : 1 (体積比) 8 mL に入れ、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 97 μL (0.49 mmol) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。氷冷しながら、1 N 塩酸 2 mL を加え、混合物をさらに 15 分間攪拌し、次に分取 HPLC (方法 7) によって完全に精製した。これによって、標題化合物 101 mg (理論量の 65%) を得た。

【1703】

LC - MS (方法 1) : Rt = 1.20 分 ; m/z = 532 (M + H)⁺。

【1704】

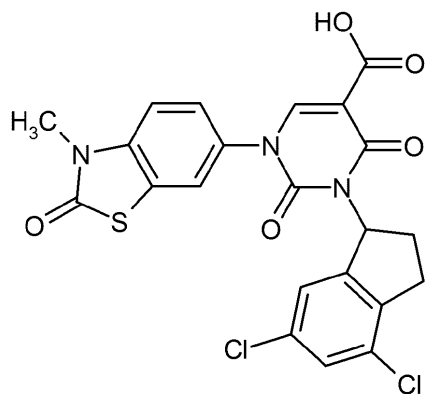
^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.36 (t, 3H)、2.37 - 2.52 (m, 1H)、2.63 (dtd, 1H)、2.93 - 3.08 (m, 1H)、3.25 - 3.40 (m, 1H)、3.51 (s, 3H)、4.34 (q, 2H)、6.65 (br. s, 1H)、7.09 (s, 1H)、7.19 (d, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.36 (d, 1H)、7.50 (br. s, 1H)、8.34 (s, 1H)。

【1705】

実施例 250

3 - (4, 6 - ジクロロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 4 0 4】



10

【 1 7 0 6】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 2 4 9 からの化合物 1 0 6 m g (0 . 2 0 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 7 4 m g (理論量の 7 3 %) を得た。

【 1 7 0 7】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 1 7 分 ; m / z = 5 0 5 (M + H) ⁺。

【 1 7 0 8】

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

20

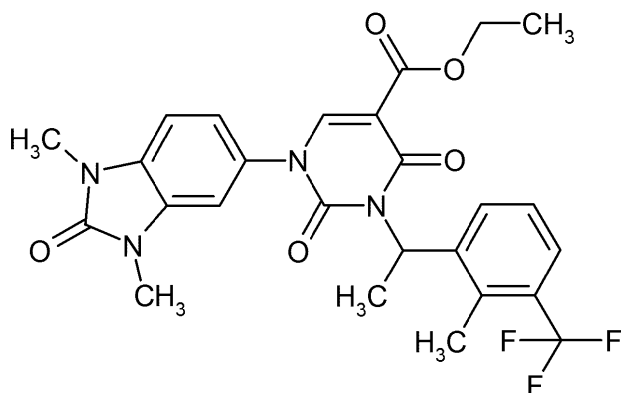
【 1 7 0 9】

実施例 2 5 1

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

30

【化 4 0 5】



40

【 1 7 1 0】

最初に、アルゴン下に、実施例 2 A からの化合物 2 5 0 m g (0 . 7 3 m m o l) 、実施例 1 1 5 A からの 1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール 1 9 8 m g (純度 9 0 % , 0 . 8 7 m m o l) およびトリフェニルホスフィン 3 2 4 m g (1 . 2 3 m m o l) を、THF / DMF 1 : 2 (体積比) 6 . 5 m L に入れ、アゾジカルボン酸ジソプロピル 2 2 9 μ L (1 . 1 6 m m o l) を滴下した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。氷冷しながら、1 N 塩酸 1 m L を加え、混合物をさらに 1 0 分間攪拌し

50

、次に分取 H P L C (方法 7) によって精製した。これによって、標題化合物 1 5 3 m g (理論量の 4 0 %) を得た。

【 1 7 1 1 】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 0 5 分 ; m / z = 5 3 1 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 1 2 】

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

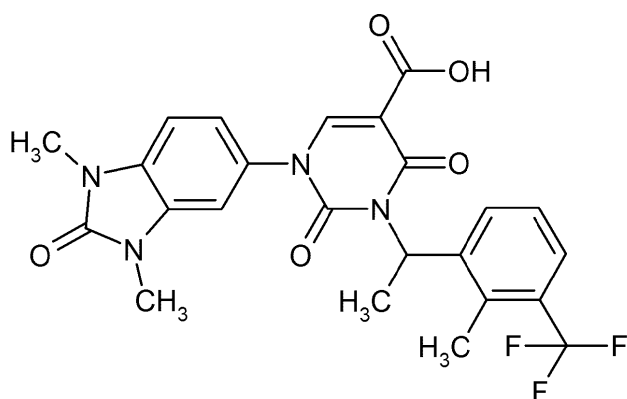
10

【 1 7 1 3 】

実施例 2 5 2

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - { 1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 4 0 6】



20

【 1 7 1 4 】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 2 5 1 からの化合物 1 4 0 m g (0 . 2 6 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 7 9 m g (理論量の 5 8 %) を得た。

30

【 1 7 1 5 】

L C - M S (方法 1) : R t = 1 . 0 8 分 ; m / z = 5 0 3 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 1 6 】

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

40

【 1 7 1 7 】

キラル相での分取 H P L C (方法 1 6) によって、生成物をそのエナンチオマーに分離した。実施例 2 5 3 および 2 5 4 を参照する。

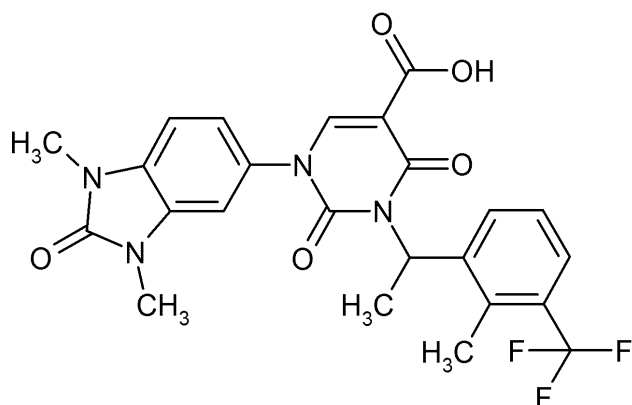
【 1 7 1 8 】

実施例 2 5 3

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - { 1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (エナンチオマー 1)

50

【化407】



10

【1719】

方法16による実施例252からの化合物65mgの分取分離から最初に溶出したエナンチオマー。HV下での乾燥後に、標題化合物25mgを得た。

【1720】

キラル分析HPLC(方法17): Rt = 10.6分。

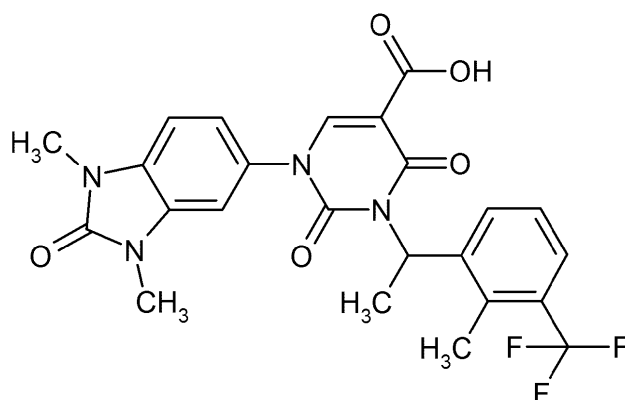
【1721】

実施例254

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-3-{1-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(エナンチオマー2)

20

【化408】



30

【1722】

方法16による実施例252からの化合物65mgの分取分離から最後に溶出したエナンチオマー。HV下での乾燥後に、標題化合物28mgを得た。

【1723】

キラル分析HPLC(方法17): Rt = 11.5分。

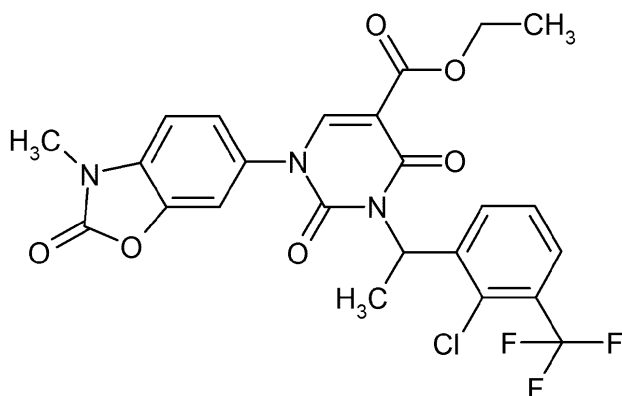
40

【1724】

実施例255

3-{1-[2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]エチル}-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(ラセミ体)

【化 4 0 9】



10

【 1 7 2 5】

実施例 2 5 1 と同様にして、実施例 2 8 A からの化合物 5 0 0 m g (1 . 5 1 m m o l) を実施例 1 1 6 A からの 1 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール 5 0 8 m g (純度 8 0 % 、 1 . 8 1 m m o l) と反応させ、生成物を精製した。これによって、標題化合物 4 3 5 m g (理論量の 5 4 %) を得た。

【 1 7 2 6】

LC - MS (方法 4) : R t = 2 . 3 8 分 ; m / z = 5 3 8 (M + H) ⁺。

【 1 7 2 7】

¹H NMR (5 0 0 M H z 、 C D ₂ C l ₂) : [p p m] = 1 . 2 2 - 1 . 3 5 (m 、 3 H) 、 1 . 8 7 (d 、 3 H) 、 3 . 4 0 (s 、 3 H) 、 4 . 2 6 (q 、 2 H) 、 6 . 3 0 (q 、 1 H) 、 7 . 0 5 (d 、 1 H) 、 7 . 1 1 - 7 . 1 7 (m 、 1 H) 、 7 . 2 0 (d 、 1 H) 、 7 . 4 2 (t 、 1 H) 、 7 . 6 7 (d 、 1 H) 、 7 . 9 7 (d 、 1 H) 、 8 . 2 3 (s 、 1 H) 。

20

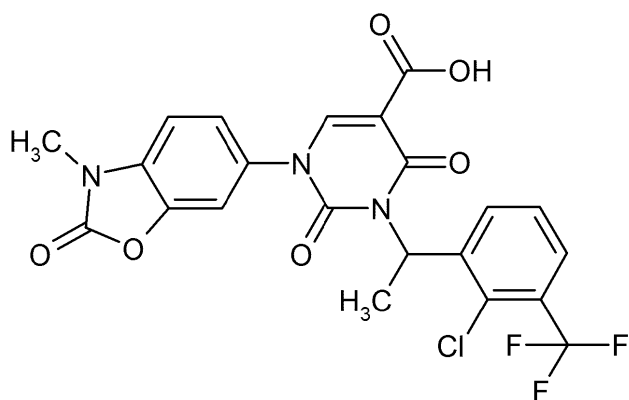
【 1 7 2 8】

実施例 2 5 6

3 - { 1 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 1 - (3 - メチル - 2 - オキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

30

【化 4 1 0】



40

【 1 7 2 9】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 2 5 5 からの化合物 4 0 0 m g (0 . 7 4 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 3 2 0 m g (理論量の 8 4 %) を得た。

【 1 7 3 0】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 4 分 ; m / z = 5 1 0 (M + H) ⁺。

【 1 7 3 1】

50

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.91 (d, 3H)、3.41 (s, 3H)、6.37 (q, 1H)、7.05 - 7.09 (m, 1H)、7.15 (dd, 1H)、7.21 (d, 1H)、7.45 (t, 1H)、7.71 (d, 1H)、7.97 (d, 1H)、8.50 (s, 1H)、12.37 (br. s, 1H)。

【1732】

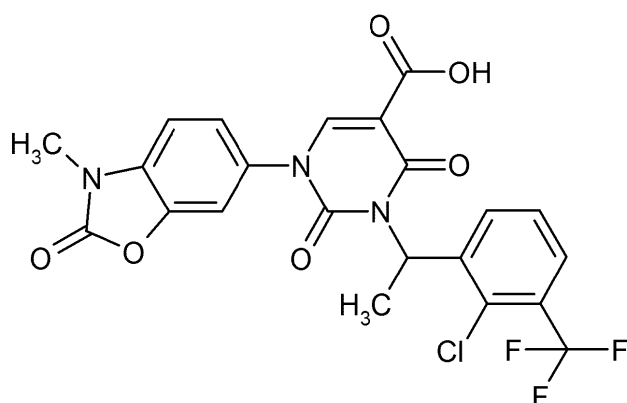
キラル相での分取HPLC (方法18) によって、生成物をそのエナンチオマーに分離した。実施例257および258を参照する。

【1733】

実施例257

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

【化411】



【1734】

方法18による実施例256からの化合物300mgの分取分離から最初に溶出したエナンチオマー。HV下での乾燥後に、標題化合物129mgを得た。

【1735】

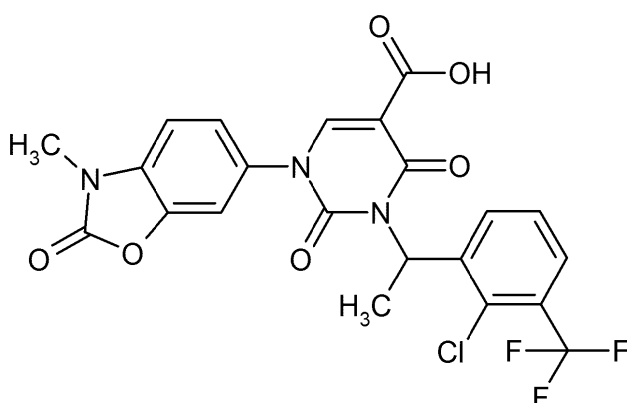
キラル分析HPLC (方法19): $R_t = 7.4$ 分。

【1736】

実施例258

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

【化412】



【1737】

方法 18 による実施例 256 からの化合物 300 mg の分取分離から最後に溶出したエナンチオマー。HV 下での乾燥後に、標題化合物 128 mg を得た。

【1738】

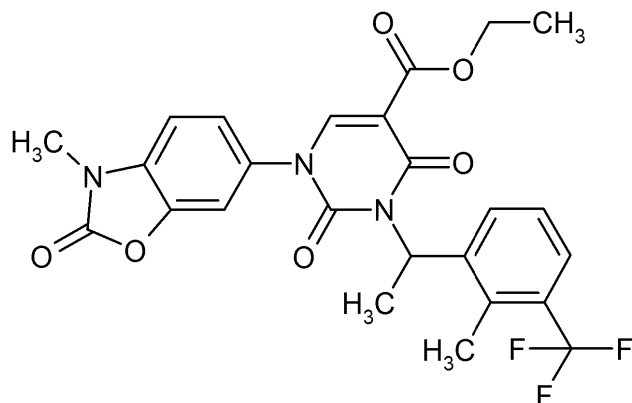
キラル分析 HPLC (方法 19) : 16.6 分。

【1739】

実施例 259

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - { 1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 413】



【1740】

実施例 251 と同様にして、実施例 28A からの化合物 500 mg (1.51 mmol) を実施例 115A からの 1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エタノール 411 mg (純度 90%、1.81 mmol) と反応させ、生成物を精製した。これによって、標題化合物 285 mg (理論量の 36%) を得た。

【1741】

LC - MS (方法 1) : Rt = 1.09 分 ; m/z = 518 (M + H)⁺。

【1742】

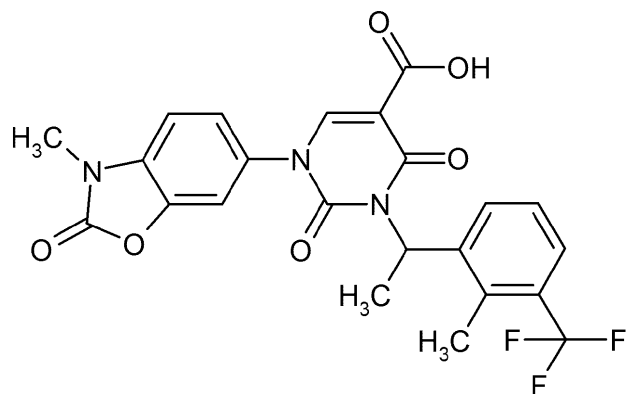
¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.30 (t, 3H)、1.86 (d, 3H)、2.33 (s, 3H)、3.40 (s, 3H)、4.27 (q, 2H)、6.29 (q, 1H)、7.04 (d, 1H)、7.10 - 7.15 (m, 1H)、7.18 (d, 1H)、7.31 (t, 1H)、7.58 (d, 1H)、7.91 (d, 1H)、8.24 (s, 1H)。

【1743】

実施例 260

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 3 - { 1 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル] エチル } - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 4 1 4】



10

【 1 7 4 4】

実施例 2 1 7 と同様にして、実施例 2 5 9 からの化合物 2 6 0 m g (0 . 5 0 m m o l) を加水分解し、生成物を単離した。これによって、標題化合物 2 0 0 m g (理論量の 8 1 %) を得た。

【 1 7 4 5】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 7 分 ; m / z = 4 9 0 (M + H) ⁺。

【 1 7 4 6】

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

20

【 1 7 4 7】

キラル相での分取 H P L C (方法 2 0) によって、生成物をそのエナンチオマーに分離することができた。実施例 2 6 1 および 2 6 2 を参照する。

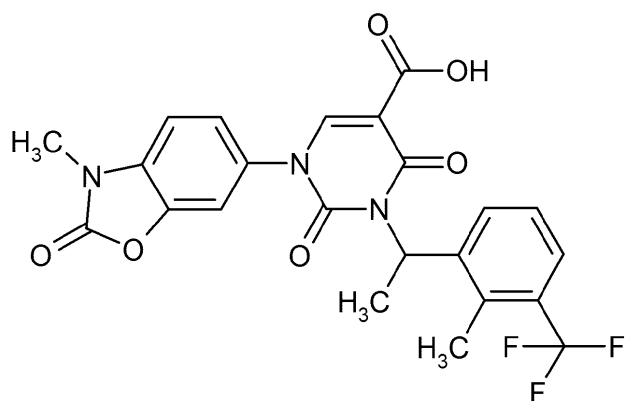
【 1 7 4 8】

実施例 2 6 1

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

30

【化 4 1 5】



40

【 1 7 4 9】

方法 2 0 による実施例 2 5 6 からの化合物 1 9 0 m g の分取分離から最初に溶出したエナンチオマー。H V 下での乾燥後に、標題化合物 8 0 m g を得た。

【 1 7 5 0】

キラル分析 H P L C (方法 2 1) : R t = 6 . 6 1 分。

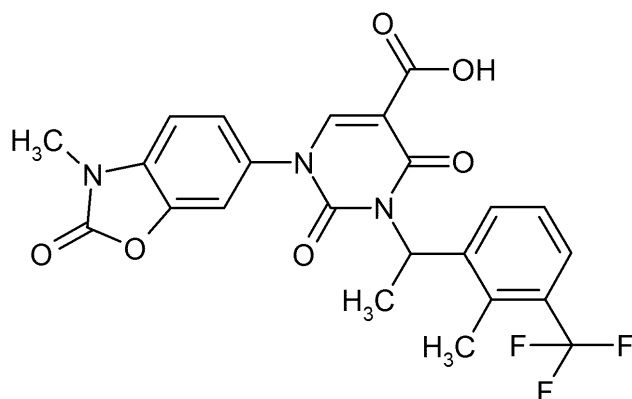
50

【 1 7 5 1 】

実施例 2 6 2

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

【 化 4 1 6 】



10

【 1 7 5 2 】

方法 2 0 による実施例 2 5 6 からの化合物 1 9 0 m g の分取分離から最後に溶出したエナンチオマー。H V 下での乾燥後に、標題化合物 8 2 m g を得た。

20

【 1 7 5 3 】

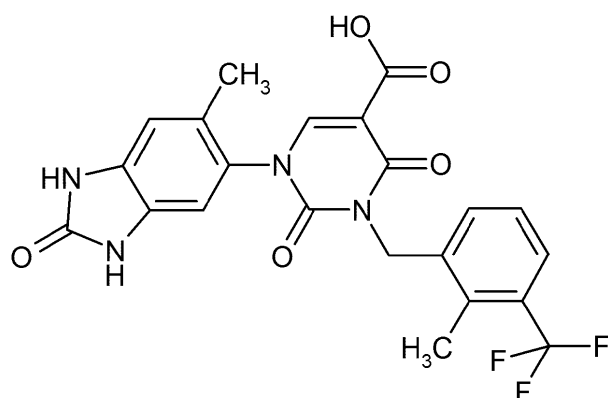
キラル分析 H P L C (方法 2 1) : R t = 1 0 . 6 分。

【 1 7 5 4 】

実施例 2 6 3

1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【 化 4 1 7 】



30

40

【 1 7 5 5 】

実施例 1 8 4 からの 1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 1 3 0 m g (0 . 2 6 m m o l) から出発して、実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。得られた粗生成物を、分取 H P L C (方法 8) によって精製した。濃縮した生成物分画をジクロロメタンとともに攪拌し、固体を濾過し、真空乾燥した。そうして、標題化合物 6 7 m g (理論量の 5 1 %) を得た。

【 1 7 5 6 】

L C - M S (方法 1) : R t = 0 . 9 5 分 ; m / z = 4 7 5 (M + H) + 。

50

【1757】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.09 (s, 3H)、2.46 (s, 3H)、5.04 - 5.17 (m, 2H)、6.88 (s, 1H)、7.10 (s, 1H)、7.36 (s, 2H)、7.58 - 7.62 (m, 1H)、8.37 (s, 1H)、10.77 - 10.83 (m, 2H)、12.72 (br. s, 1H)。

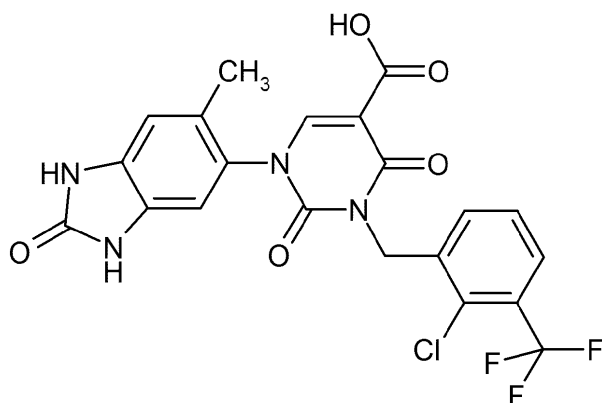
【1758】

実施例264

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

10

【化418】



20

【1759】

反応時間を1.5時間として実施例121と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例185からの3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (6 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル150mg (0.29mmol)から出発して、標題化合物126mg (理論量の84%)を得た。

30

【1760】

LC - MS (方法1): Rt = 0.96分; m/z = 495 (M + H)⁺。

【1761】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.10 (s, 3H)、5.17 (s, 2H)、6.88 (s, 1H)、7.10 (s, 1H)、7.50 - 7.60 (m, 2H)、7.78 - 7.83 (m, 1H)、8.39 (s, 1H)、10.80 (s, 2H)、12.69 (br. s, 1H)。

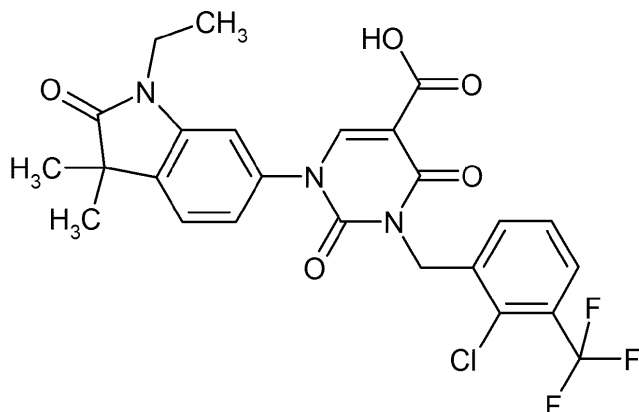
【1762】

実施例265

3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル)ベンジル] - 1 - (1 - エチル - 3, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

40

【化 4 1 9】



10

【 1 7 6 3】

反応時間を 30 分間として実施例 1 2 1 と同様にして、標題化合物の製造および精製を行った。実施例 2 0 8 からの 3 - [2 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 1 - (1 - エチル - 3 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 5 0 m g (0 . 0 9 m m o l) から出発して、標題化合物 2 6 m g (理論量の 5 4 %) を得た。

20

【 1 7 6 4】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 3 7 分 ; m / z = 5 3 6 (M + H) ⁺。

【 1 7 6 5】

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

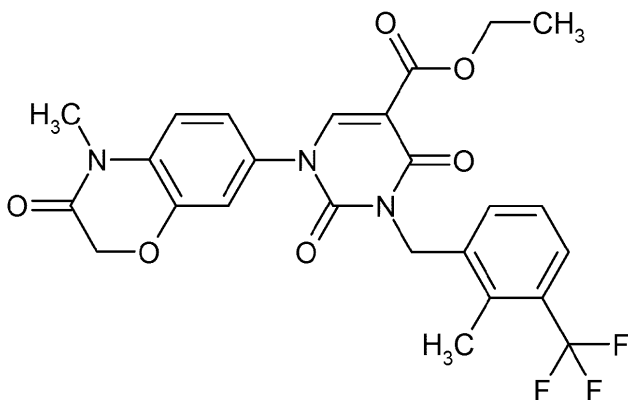
【 1 7 6 6】

実施例 2 6 6

1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル

30

【化 4 2 0】



40

【 1 7 6 7】

実施例 1 1 9 A からの 1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 2 0 0 m g (0 . 5 8 m m o l) および 2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジルプロマイド 1 4 7 m g (0 . 5 8 m m o l) から出

50

発して実施例 2 1 6 と同様にして、製造および精製を行った。これによって、標題化合物 1 6 8 m g (理論量の 5 3 %) を得た。

【 1 7 6 8 】

LC - MS (方法 3) : R t = 1 . 2 6 分 ; m / z = 5 1 8 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 6 9 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 1 . 2 2 (t , 3 H) , 2 . 4 6 (s , 3 H) , 3 . 3 0 (s , 一部が水のシグナルによって隠れている、3 H) , 4 . 2 0 (q , 2 H) , 4 . 7 1 (s , 2 H) , 5 . 0 6 (s , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 3 2 - 7 . 4 1 (m , 2 H) , 7 . 5 9 (d , 1 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) 。

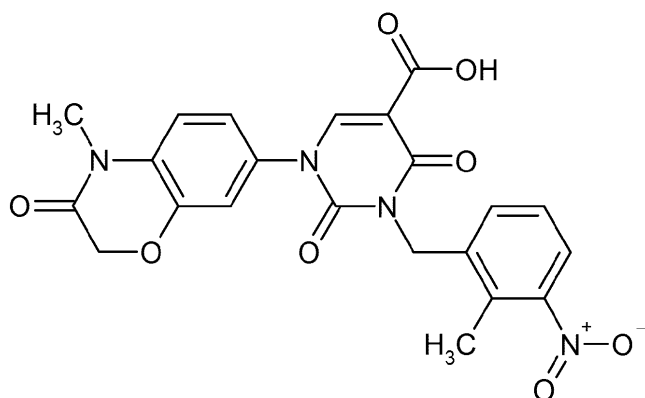
10

【 1 7 7 0 】

実施例 2 6 7

3 - (2 - メチル - 3 - ニトロベンジル) - 1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【 化 4 2 1 】



20

【 1 7 7 1 】

実施例 2 1 6 からの化合物 1 8 5 m g (0 . 5 8 m m o l) を氷酢酸 5 m L および濃塩酸 2 . 5 m L に溶かし、6 0 で 6 時間攪拌した。冷却して室温とした後、7 5 m L 水を加え、沈殿固体を濾過し、で洗浄し水および H V 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 1 2 9 m g (理論量の 7 0 %) を得た。

30

【 1 7 7 2 】

LC - MS (方法 1) : R t = 0 . 9 6 分 ; m / z = 4 6 7 (M + H) ⁺ 。

【 1 7 7 3 】

¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 2 . 4 1 (s , 3 H) , 3 . 3 0 (s , 一部が水のシグナルによって隠れている、3 H) , 4 . 7 2 (s , 2 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 2 (m , 3 H) , 7 . 3 7 (t , 1 H) , 7 . 4 4 (d , 1 H) , 7 . 7 2 (d , 1 H) , 8 . 4 1 (s , 1 H) , 1 2 . 7 1 (b r . s , 1 H) 。

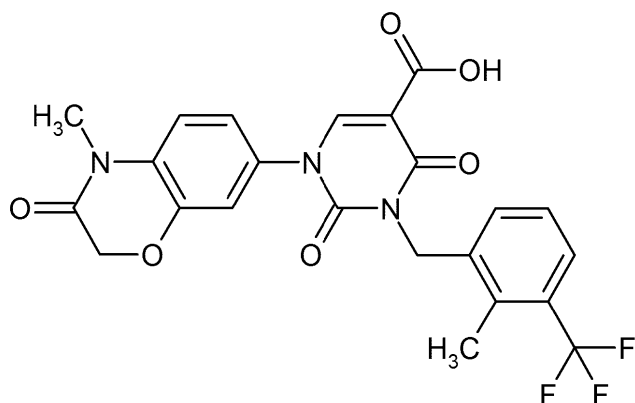
40

【 1 7 7 4 】

実施例 2 6 8

1 - (4 - メチル - 3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - 1 , 4 - ベンゾオキサジン - 7 - イル) - 3 - [2 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) ベンジル] - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸

【化 4 2 2】



10

【 1 7 7 5】

実施例 2 6 7 からの化合物 1 3 0 m g (0 . 2 5 m m o l) を氷酢酸 5 m L および濃塩酸 2 . 5 m L に溶かし、6 0 で 6 時間 攪拌した。冷却して室温とした後、水 7 5 m L を加えた。沈殿固体を濾過し、水で洗浄し、HV 下に乾燥させた。これによって、標題化合物 1 0 9 m g (理論量の 8 9 %) を得た。

【 1 7 7 6】

LC - MS (方法 1) : R t = 1 . 0 9 分 ; m / z = 4 9 0 (M + H) + 。

20

【 1 7 7 7】

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : [p p m] = 2 . 4 8 (s , 3 H) , 3 . 3 0 (s , 一部が水のシグナルによって隠れている、3 H) , 4 . 7 2 (s , 2 H) , 5 . 1 0 (s , 2 H) , 7 . 2 2 - 7 . 4 2 (m , 5 H) , 7 . 6 0 (d , 1 H) , 8 . 4 2 (s , 1 H) , 1 2 . 7 0 (b r . s , 1 H) 。

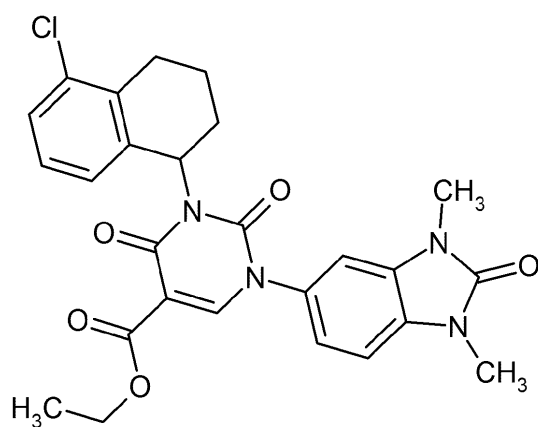
【 1 7 7 8】

実施例 2 6 9

3 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

30

【化 4 2 3】



40

【 1 7 7 9】

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (実施例 2 A) 4 0 0 m g (1 . 1 6 m m o l) 、 5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール 2 5 5 m g (1 . 3 9 m m o l) およびトリフェニルホスフィン 5 1 8 m g (1 . 9 8 m m o l) を T H F 5 m L および D M F 1 0 m L に溶かした。D I A D 3 7 6 m g (1 . 8 6 m m o l) を加え、混合物を室温で

50

2時間攪拌した。反応混合物を少量の1M塩酸水溶液と混合し、分取HPLC(方法15)によって完全に分離した。これによって、標題化合物510mg(理論量の86%)を得た。

【1780】

LC/MS(方法1): Rt = 1.09; m/z = 509 (M+H)⁺。

【1781】

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 1.23(t, 3H)、1.61-1.80(m, 1H)、1.92-2.12(m, 2H)、2.24-2.44(m, 1H)、2.53-2.72(m, 1H)、2.94(br. d, 1H)、3.30(s, 3H)、3.32(s, 3H)、4.21(br. q, 2H)、6.16(br. s., 1H)、6.85(d, 2H)、6.89-7.02(m, 3H)、7.13(d, 1H)、8.25(s, 1H)。

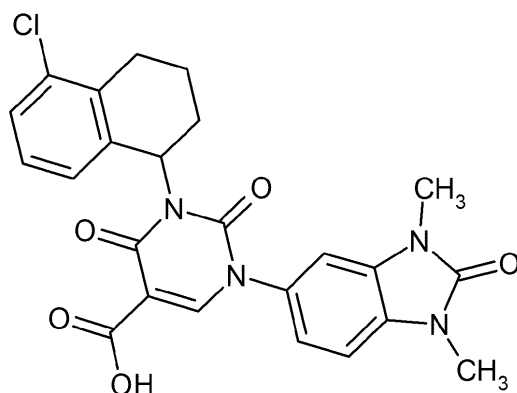
10

【1782】

実施例270

3-(5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(ラセミ体)

【化424】



20

30

【1783】

実施例269からの3-(5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル490mg(0.96mmol)を濃塩酸3mLおよび氷酢酸7mL中還流温度で攪拌した。変換が完了したら、反応混合物を冷却し、分取HPLC(方法15)によって直接分離した。これによって、標題化合物369mg(理論量の80%)を得た。

【1784】

LC/MS(方法1): Rt = 1.10分; m/z = 481 (M+H)⁺。

40

【1785】

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 1.74-1.91(m, 1H)、2.07-2.24(m, 2H)、2.44(q, 1H)、2.63-2.84(m, 1H)、3.05(d, 1H)、3.39(s, 3H)、3.41(s, 3H)、6.27(br. s., 1H)、6.84-6.98(m, 2H)、6.98-7.15(m, 3H)、7.25(d, 1H)、8.59(s, 1H)、12.5(br. s., 1H)。

【1786】

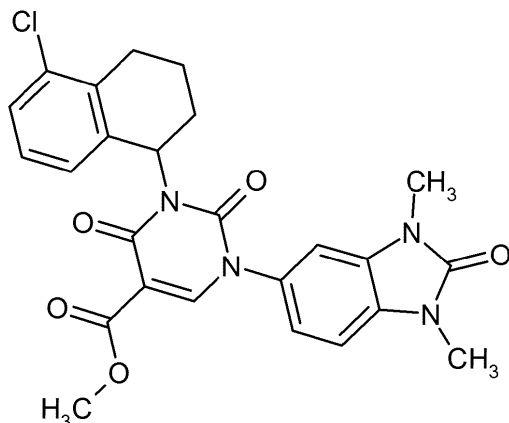
実施例271

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

50

, 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (ラセミ体)

【化 4 2 5】



10

【 1 7 8 7】

実施例 2 7 0 からの 3 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 3 0 0 m g (0 . 6 2 m m o l) のメタノール (5 m L) 中溶液に塩化チオニル 6 8 0 μ L (9 . 3 6 m m o l) を加えた。混合物を還流温度で 7 時間攪拌し、次にロータリーエバポレータで濃縮した。残留物を高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 3 0 2 m g (理論量の 9 4 %) を得た。

20

【 1 7 8 8】

LC / MS (方法 2 8) : R t = 3 . 1 0 分 ; m / z = 4 9 5 (M + H) + 。

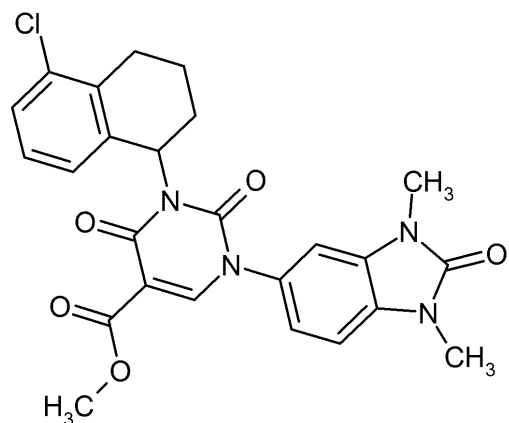
【 1 7 8 9】

実施例 2 7 2

3 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (エナンチオマー 1)

30

【化 4 2 6】



40

【 1 7 9 0】

キラル相の分取 HPLC (方法 2 9) によって実施例 2 7 1 からのラセミ体物質 3 0 0 m g の分離から最初に溶出するエナンチオマー (5 6 m g) 。

【 1 7 9 1】

キラル分析 HPLC (方法 3 0) : R t = 6 . 1 4 分、 > 9 9 % e e 。

50

【1792】

溶媒不純物を除去するため、得られた生成物を、分取HPLC（方法15）によって精製した。これによって、標題化合物49mgを得た。

【1793】

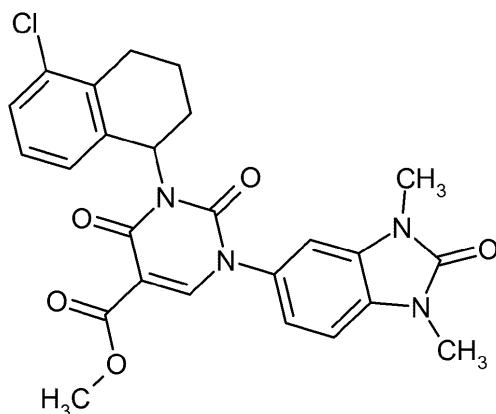
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.72 - 1.87 (m, 1H)、2.01 - 2.20 (m, 2H)、2.33 - 2.50 (m, 1H)、2.62 - 2.79 (m, 1H)、3.03 (d, 1H)、3.38 (s, 3H)、3.41 (s, 3H)、3.82 (br. s., 3H)、6.23 (br. s., 1H)、6.85 - 7.13 (m, 5H)、7.21 (d, 1H)、8.36 (s, 1H)。

【1794】

実施例273

3-(5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチル(エナンチオマー2)

【化427】



【1795】

キラル相の分取HPLC（方法29）によって実施例271からのラセミ体物質300mgの分離から最後に溶出するエナンチオマー(92mg)。

【1796】

キラル分析HPLC（方法30）: $R_t = 7.29$ 分、97% ee。

【1797】

溶媒不純物を除去するため、得られた生成物を、分取HPLC（方法15）によって精製した。これによって、標題化合物68mgを得た。

【1798】

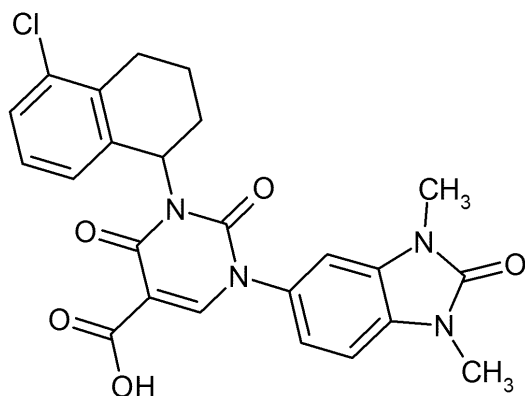
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.73 - 1.88 (μ , 1H)、2.01 - 2.21 (μ , 2H)、2.33 - 2.51 (μ , 1H)、2.62 - 2.80 (μ , 1H)、2.03 (s, 1H)、3.38 (s, 3H)、3.41 (s, 3H)、3.82 (br. s., 3H)、6.24 (br. s., 1H)、6.84 - 7.11 (μ , 5H)、7.21 (d, 1H)、8.36 (s, 1H)。

【1799】

実施例274

3-(5-クロロ-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(エナンチオマー1)

【化 4 2 8】



10

【 1 8 0 0】

実施例 272 からの 3 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (エナンチオマー 1) 47 mg (0 . 10 mmol) を氷酢酸 / 濃塩酸 (2 : 1 体積比) 2 mL 中還流温度で 2 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、残留物をアセトニトリル / 水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物 38 mg (理論量の 76%) を得た。

20

【 1 8 0 1】

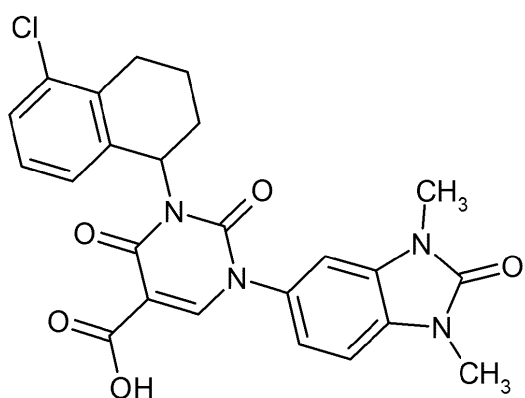
LC / MS (方法 1) : R t = 1 . 08 分 ; m / z = 481 (M + H) ⁺。

【 1 8 0 2】

実施例 275

3 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (エナンチオマー 2)

【化 4 2 9】



30

40

【 1 8 0 3】

実施例 273 からの 3 - (5 - クロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (エナンチオマー 2) 66 mg (0 . 13 mmol) を氷酢酸 / 濃塩酸 (2 : 1 体積比) 2 mL 中還流温度で 2 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、残留物をアセトニトリル / 水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物 62 mg (理論量の 87%) を得た。

【 1 8 0 4】

50

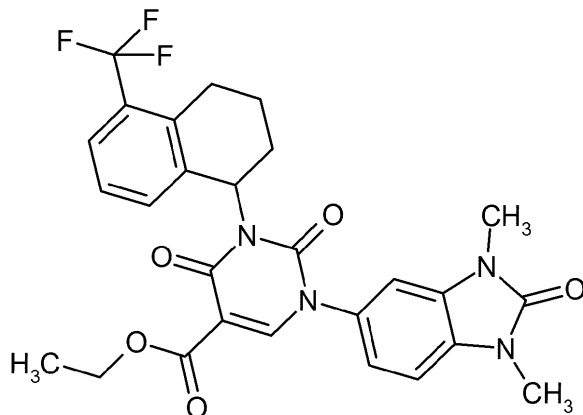
LC/MS (方法1) : R t = 1.08分 ; m / z = 481 (M + H) ⁺。

【1805】

実施例 276

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化430】



10

20

【1806】

THF 3 mL および DMF 6 mL 中の 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (実施例 2 A) 225 mg (0.66 mmol)、5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール 170 mg (0.79 mmol) および トリフェニルホスフィン 292 mg (1.11 mmol) を室温で DIAD 212 mg (1.05 mmol) と混合した。混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に少量の 1 M 塩酸水溶液と混合し、DMSO で希釈し、分取 HPLC (方法 15) によって精製した。これによって、標題化合物 136 mg (理論量の 38%) を得た。

30

【1807】

LC/MS (方法1) : R t = 1.14分 ; m / z = 543 (M + H) ⁺。

【1808】

¹H NMR (400 MHz、CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.23 (t、3 H)、1.65 - 1.80 (m、1 H)、1.99 - 2.11 (m、2 H)、2.25 - 2.41 (m、1 H)、2.74 - 2.92 (m、1 H)、2.99 (d、1 H)、3.30 (s、3 H)、3.32 (s、3 H)、4.21 (q、2 H)、6.20 (br. s.、1 H)、6.78 - 7.00 (m、3 H)、7.09 - 7.18 (m、2 H)、7.40 (t、1 H)、8.25 (s、1 H)。

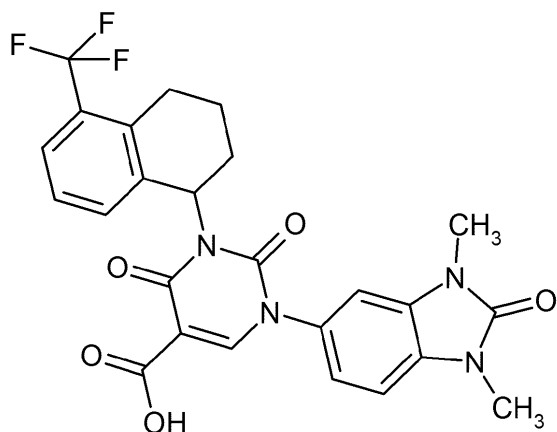
40

【1809】

実施例 277

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (ラセミ体)

【化 4 3 1】



10

【1810】

実施例 276 からの 1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 120 mg (0.22 mmol) を濃塩酸水溶液 2 mL および氷酢酸 4 mL とともに還流温度で 2 時間攪拌した。反応混合物をアセトニトリル 5 mL で希釈し、分取 HPLC (方法 15) によって精製した。これによって、標題化合物 54 mg (理論量の 47%) を得た。

20

【1811】

LC / MS (方法 1) : R t = 1.12 分 ; m / z = 515 (M + H) ⁺。

【1812】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.74 - 1.91 (m, 1H)、2.12 - 2.24 (m, 2H)、2.35 - 2.50 (m, 1H)、2.85 - 2.99 (m, 1H)、3.04 - 3.15 (m, 1H)、3.39 (s, 3H)、3.41 (s, 3H)、6.32 (br. s., 1H)、6.86 - 6.97 (m, 1H)、6.98 - 7.11 (m, 2H)、7.16 - 7.29 (m, 2H)、7.52 (d, 1H)、8.59 (s, 1H)、12.47 (br. s., 1H)。

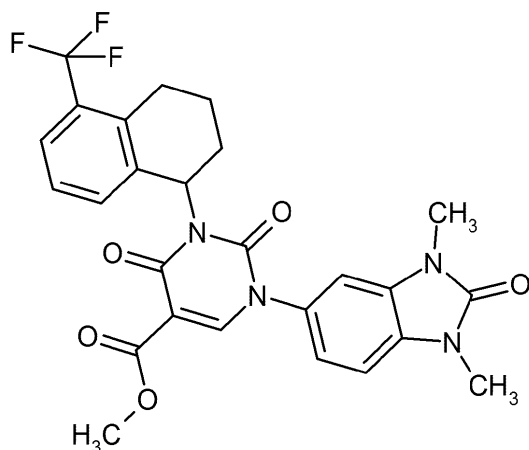
30

【1813】

実施例 278

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (ラセミ体)

【化 4 3 2】



40

50

【1814】

実施例277からの1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸45mg(0.09mmol)をメタノール5mLに溶かし、塩化チオニル100 μ L(1.31mmol)を加え、混合物を還流温度で5時間攪拌した。反応溶液を減圧下に濃縮し、残留物を高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物46mg(理論量の92%)を得た。

【1815】

LC/MS(方法28): $R_t = 3.25$ 分; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺。

10

【1816】

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 1.70 - 1.90 (m, 1H)、2.07 - 2.19 (m, 2H)、2.31 - 2.49 (m, 1H)、2.83 - 3.00 (m, 1H)、3.07 (d, 1H)、3.40 (s, 3H)、3.42 (s, 3H)、3.82 (s, 3H)、6.27 (br. s., 1H)、6.91 - 6.99 (m, 1H)、7.00 - 7.11 (m, 2H)、7.21 (d, 2H)、7.48 (t, 1H)、8.37 (s, 1H)。

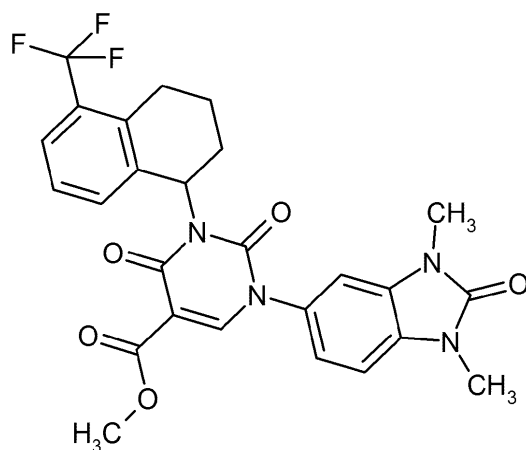
【1817】

実施例279

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチル(エナンチオマー1)

20

【化433】



30

【1818】

キラル相での分取HPLC(方法31)による実施例278からのラセミ体物質45mgの分離から最初に溶出するエナンチオマー(17mg)。

【1819】

キラル分析HPLC(方法32): $R_t = 4.14$ 分、>99% ee。

40

【1820】

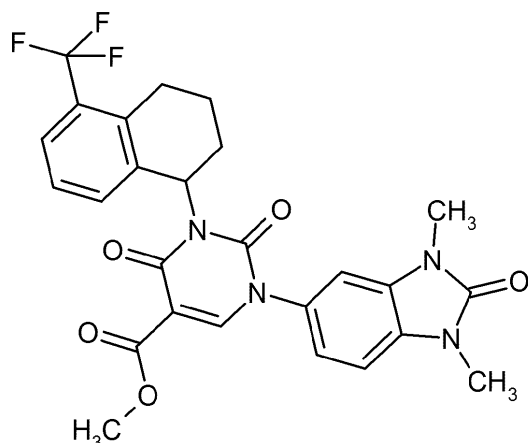
LC/MS(方法1): $R_t = 1.06$ 分; $m/z = 529$ ($M+H$)⁺。

【1821】

実施例280

1-(1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2,4-ジオキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチル(エナンチオマー2)

【化 4 3 4】



10

【1 8 2 2】

キラル相での分取 H P L C (方法 3 1) による実施例 2 7 8 からのラセミ体物質 4 5 m g の分離から最後に溶出するエナンチオマー (1 9 m g)。

【1 8 2 3】

キラル分析 H P L C (方法 3 2) : R t = 4 . 6 8 分、9 8 % e e 。

【1 8 2 4】

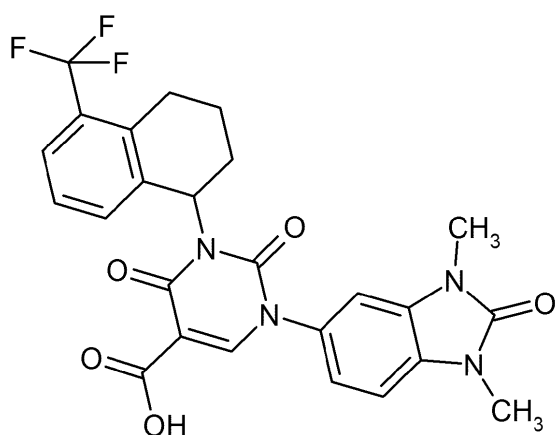
L C / M S (方法 1) : R t = 1 . 0 6 分 ; m / z = 5 2 9 (M + H) +

20

実施例 2 8 1

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

【化 4 3 5】



30

【1 8 2 5】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) (1 . 7 5 m L) 中の実施例 2 7 9 からの化合物 1 4 m g (0 . 0 3 m m o l) を還流温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリルおよび水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物 7 m g (理論量の 4 8 %) を得た。

40

【1 8 2 6】

L C / M S (方法 1) : R t : 1 . 1 0 分 ; m / z = 5 1 5 (M + H) + 。

【1 8 2 7】

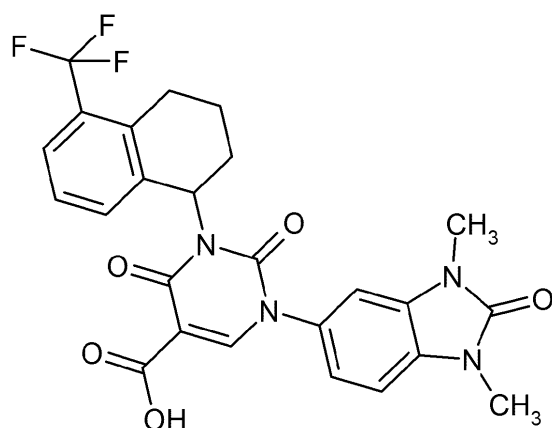
実施例 2 8 2

1 - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5

50

- カルボン酸 (エナンチオマー 2)

【化 4 3 6】



10

【1828】

実施例 280 からの化合物 16 mg (0.03 mmol) を氷酢酸 / 濃塩酸の 2 : 1 (体積比) 混合物 2 mL 中還流温度で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリルおよび水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物 13 mg (理論量の 76%) を得た。

【1829】

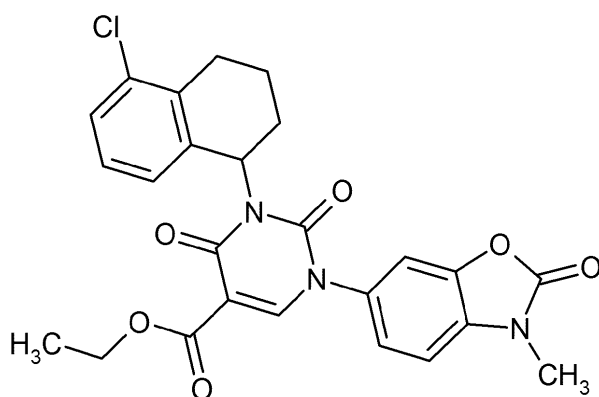
20

LC / MS (方法 1) : R t = 1.10 分 ; m / z = 515 (M + H) +

実施例 283

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

【化 4 3 7】



30

【1830】

最初に、実施例 28A からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 400 mg (1.21 mmol)、5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール 265 mg (1.45 mmol) およびトリフェニルホスフィン 538 mg (2.05 mmol) を、THF 5 mL および DMF 10 mL に室温で入れた。DIAD 391 mg (1.93 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。少量の 1 M 塩酸水溶液を加えた後、混合物を DMSO に溶かし、分取 HPLC (方法 11) によって精製した。これによって、標題化合物 300 mg (理論量の 47%) を得た。

40

【1831】

LC / MS (方法 1) : R t = 1.13 分 ; m / z = 496 (M + H) +。

50

【1832】

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.24 (t, 3H)、1.64 - 1.81 (m, 1H)、1.93 - 2.11 (m, 2H)、2.21 - 2.42 (m, 1H)、2.51 - 2.71 (m, 1H)、2.94 (d, 1H)、3.32 (s, 3H)、4.21 (q, 2H)、6.14 (br. s., 1H)、6.83 (d, 1H)、6.97 (t, 2H)、7.13 (d, 3H)、8.22 (s, 1H)。

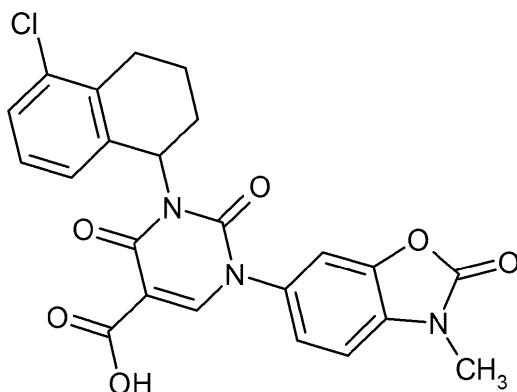
【1833】

実施例 284

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

10

【化438】



20

【1834】

実施例 283 からの 3 - (5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル 270 mg (0.54 mmol) を、濃塩酸 2 mL および氷酢酸 4 mL 中還流温度で攪拌した。冷却後、混合物を分取 HPLC (方法 15) によって精製した。これによって、標題化合物 200 mg (理論量の 79%) を得た。

30

【1835】

LC/MS (方法 1): Rt = 1.14 分; m/z = 468 (M + H)⁺。

【1836】

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): [ppm] = 1.73 - 1.90 (m, 1H)、2.03 - 2.23 (m, 2H)、2.31 - 2.51 (m, 1H)、2.63 - 2.80 (m, 1H)、3.05 (d, 1H)、3.41 (s, 3H)、6.27 (br. s., 1H)、6.89 (d, 1H)、7.08 (t, 2H)、7.14 - 7.29 (m, 3H)、8.56 (s, 1H)、12.40 (br. s., 1H)。

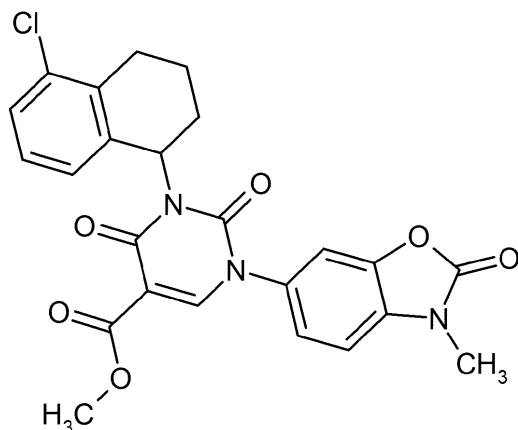
40

【1837】

実施例 285

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

【化 4 3 9】



10

【1838】

実施例 284 からの化合物 50 mg (0.11 mmol) をメタノール 5 mL に溶かし、塩化チオニル 117 μ L (1.60 mmol) を加えた。混合物を還流温度で 5 時間攪拌し、次にロータリーエポレータで濃縮し、残留物を高真空下に乾燥させた。これによって、標題化合物 51 mg (理論量の 90%) を得た。

【1839】

LC/MS (方法 4) : $R_t = 2.42$ 分 ; $m/z = 482$ ($M+H$)⁺。

20

【1840】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.80 (q, 1H)、2.01 - 2.21 (m, 2H)、2.30 - 2.50 (m, 1H)、2.63 - 2.79 (m, 1H)、3.03 (d, 1H)、3.41 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、6.06 - 6.41 (m, 1H)、6.91 (d, 1H)、7.03 - 7.11 (m, 2H)、7.14 - 7.26 (m, 3H)、8.33 (s, 1H)。

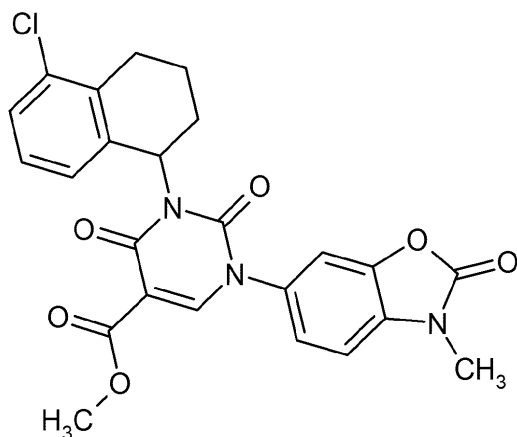
【1841】

実施例 286

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

30

【化 4 4 0】



40

【1842】

キラル相の分取 HPLC (方法 29) によるラセミ体の 3 - (5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (実施例 285) 152 mg の分離

50

から最初に溶出するエナンチオマー。

【1843】

キラル分析 HPLC (方法30) : $R_t = 4.44$ 分、 $> 99\%$ ee。

【1844】

溶媒不純物を除去するため、得られた生成物を、分取 HPLC (方法15) によって精製した。これによって、標題化合物 34 mg を得た。

【1845】

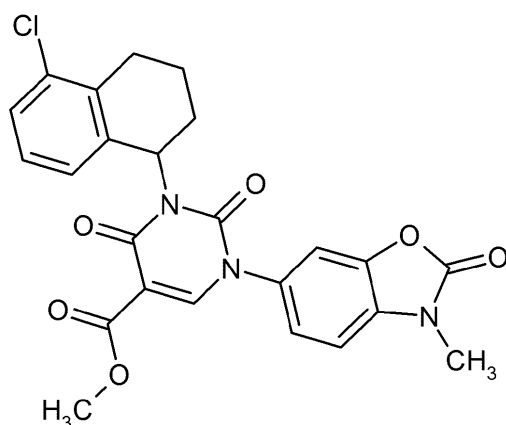
LC/MS (方法1) : $R_t = 1.08$ 分 ; $m/z = 482 (M+H)^+$ 。

【1846】

実施例 287

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

【化441】



【1847】

キラル相の分取 HPLC (方法29) によるラセミ体の 3 - (5 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) - 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル (実施例 285) 152 mg の分離から最後に溶出するエナンチオマー。

【1848】

キラル分析 HPLC (方法30) : $R_t = 5.87$ 分、 99% ee。

【1849】

溶媒不純物を除去するため、得られた生成物を、分取 HPLC (方法15) によって精製した。これによって、標題化合物 27 mg を得た。

【1850】

LC/MS (方法1) : $R_t = 1.08$ 分 ; $m/z = 482 (M+H)^+$ 。

【1851】

実施例 288

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

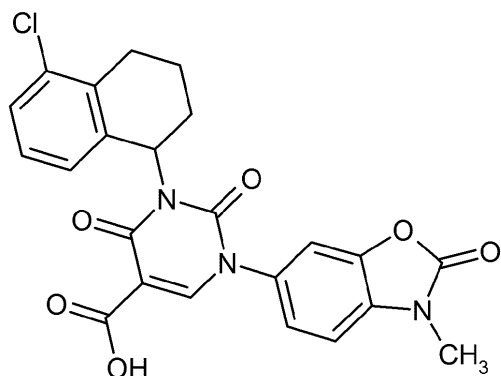
10

20

30

40

【化 4 4 2】



10

【 1 8 5 2】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) 2 mL 中の実施例 286 からの化合物 32 mg (66 μmol) を還流温度で 2 時間攪拌した。ロータリーエバポレータにより混合物を濃縮し、アセトニトリルおよび水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物 33 mg (純度 92%、理論量の 97%) を得た。

【 1 8 5 3】

LC / MS (方法 1) : $R_t = 1.12$ 分 ; $m/z = 468$ ($M + H$)⁺。

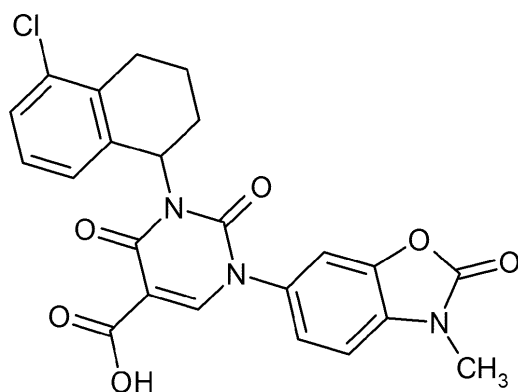
【 1 8 5 4】

実施例 289

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

20

【化 4 4 3】



30

【 1 8 5 5】

氷酢酸 / 濃塩酸 2 : 1 (体積比) 1.6 mL 中の実施例 287 からの化合物 25 mg (0.052 mmol) を還流温度で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をアセトニトリルおよび水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物 24 mg (理論量の 93%) を得た。

40

【 1 8 5 6】

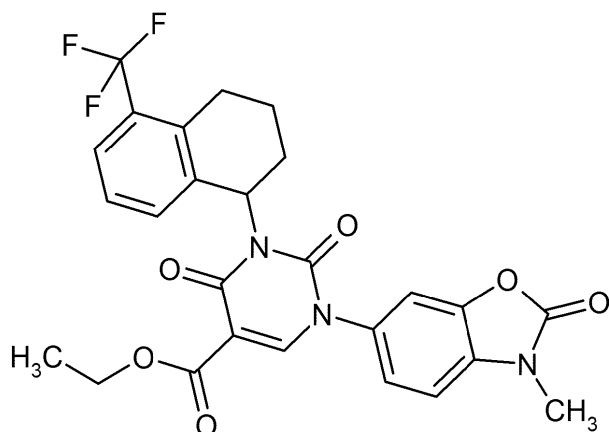
LC / MS (方法 1) : $R_t = 1.12$ 分 ; $m/z = 468$ ($M + H$)⁺。

【 1 8 5 7】

実施例 290

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

【化 4 4 4】



10

【1858】

最初に、1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(実施例28A) 217 mg (0.66 mmol)、5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オール 170 mg (0.79 mmol) およびトリフェニルホスフィン 292 mg (1.11 mmol) を、室温で THF 3 mL および DMF 6 mL に入れた。DIAD 212 mg (1.05 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。少量の1 M 塩酸水溶液を加えた後、混合物を DMSO に溶かし、分取 HPLC (方法15) によって精製した。これによって、標題化合物 114 mg (理論量の33%) を得た。

20

LC/MS (方法1) : Rt = 1.18 分 ; m/z = 530 (M+H)⁺。

【1859】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.24 (t, 3H)、1.65 - 1.80 (m, 1H)、1.98 - 2.11 (m, 2H)、2.21 - 2.39 (d, 1H)、2.73 - 2.91 (d, 1H)、2.93 - 3.04 (m, 1H)、3.32 (s, 3H)、4.22 (q, 2H)、6.19 (br. s., 1H)、6.97 (d, 1H)、7.03 - 7.20 (m, 4H)、7.37 - 7.44 (m, 1H)、8.22 (s, 1H)。

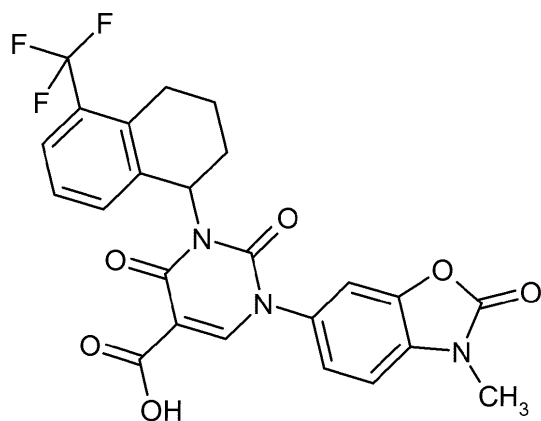
30

【1860】

実施例 291

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸 (ラセミ体)

【化 4 4 5】



40

50

【1861】

実施例290からの化合物95mg(0.18mmol)を濃塩酸2mLおよび氷酢酸4mLとともに還流温度で2時間攪拌した。冷却後、混合物をアセトニトリル5mLで希釈し、分取HPLC(方法15)によって精製した。これによって、標題化合物83mg(理論量の92%)を得た。

【1862】

LC/MS(方法1): $R_t = 1.15$ 分; $m/z = 502$ ($M+H$)⁺。

【1863】

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 1.65 - 1.81(m, 1H)、2.01 - 2.17(m, 2H)、2.25 - 2.39(m, 1H)、2.76 - 2.92(m, 1H)、2.96 - 3.10(m, 1H)、3.33(s, 3H)、6.23(br. s., 1H)、6.99(d, 1H)、7.04 - 7.22(m, 4H)、7.44(d, 1H)、8.48(s, 1H)、12.30(br. s., 1H)。

10

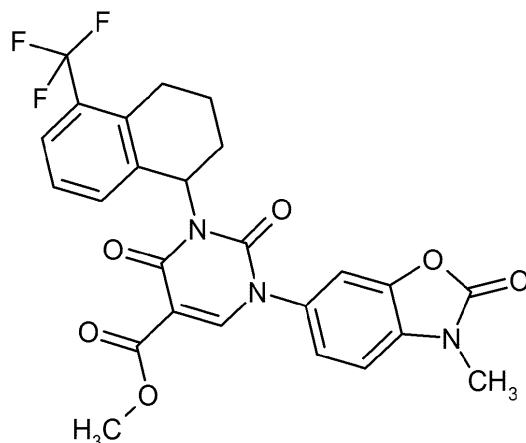
【1864】

実施例292

1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチル(ラセミ体)

【化446】

20



30

【1865】

実施例291からの1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-3-[5-(トリフルオロメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル]-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸60mg(0.12mmol)をメタノール5mLに溶かし、塩化チオニル131μL(1.80mmol)を加えた。混合物を還流温度で7時間攪拌し、次にロータリーエバポレータで濃縮し、残留物を高真空下に乾燥させた。これによって、純度79%での標題化合物60mg(理論量の77%)を得た。

40

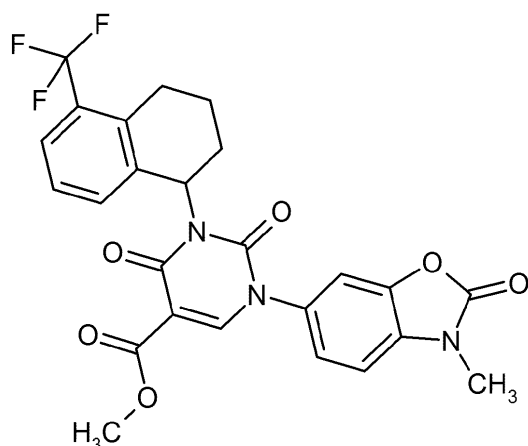
【1866】

LC/MS(方法28): $R_t = 3.40$ 分; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺。

実施例293

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

【化 4 4 7】



10

【1867】

実施例 292 からのラセミ体の 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル 60 mg (0 . 12 mmol) をアセトニトリル 3 mL およびエタノール 1 mL に溶かし、40%アセトニトリルおよび60%MTBEを用いる Daicel Chiralpak IC カラムで分離した。エチルエステルへの部分エステル交換が起こった。最初に溶出した分画として、標題化合物 14 . 5 mg を得た。

20

【1868】

キラル分析 HPLC (方法 30) : R t = 3 . 99 分、99% ee。

【1869】

LC / MS (方法 1) : R t = 1 . 11 分 ; m / z = 516 (M + H) + 。

【1870】

¹H NMR (400 MHz、CD₂Cl₂) : [ppm] = 1 . 64 - 1 . 80 (m、1H)、1 . 99 - 2 . 10 (m、2H)、2 . 23 - 2 . 36 (m、1H)、2 . 75 - 2 . 90 (m、1H)、2 . 94 - 3 . 04 (m、1H)、3 . 32 (s、3H)、3 . 75 (s、3H)、6 . 18 (br . s .、1H)、6 . 97 (d、1H)、7 . 03 - 7 . 22 (m、4H)、7 . 37 - 7 . 45 (m、1H)、8 . 25 (s、1H)。

30

【1871】

第 2 に溶出した分画として、標題化合物のエピマーおよび相当するエチルエステルの二つのエナンチオマーの混合物 (43 mg) が得られた。この混合物はそれ以上精製しなかった。

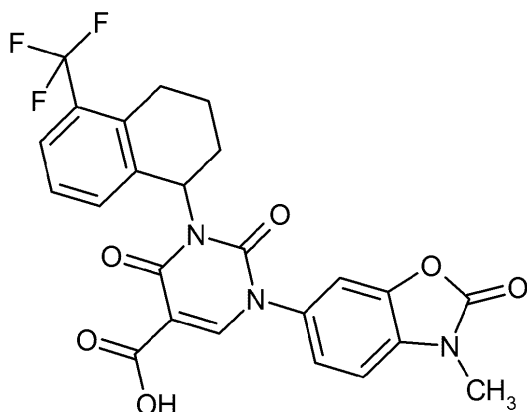
【1872】

実施例 294

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

40

【化 4 4 8】



10

【 1 8 7 3】

実施例 293 からの 1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル 12 mg (0 . 02 mmol) を氷酢酸および濃塩酸の比率 2 : 1 の混合物 0 . 4 mL とともに還流温度で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をアセトニトリル / 水に溶かし、次に凍結乾燥した。これによって、標題化合物 1

20

【 1 8 7 4】

LC / MS (方法 1) : R t = 1 . 12 分 ; m / z = 502 (M + H) ⁺。

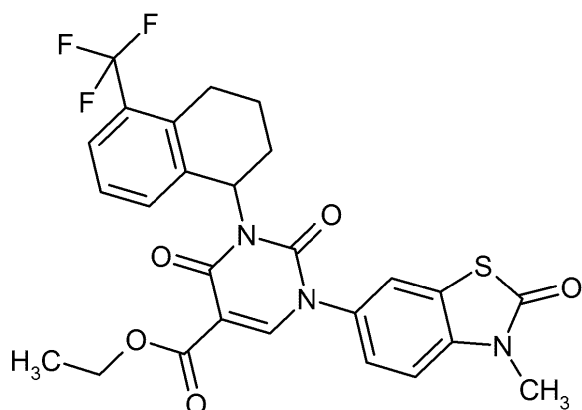
【 1 8 7 5】

実施例 295

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (ラセミ体)

30

【化 4 4 9】



40

【 1 8 7 6】

最初に、1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 - イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (実施例 31A) 227 mg (0 . 66 mmol)、5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - オール 170 mg (0 . 79 mmol) およびトリフェニルホスフィン 292 . 2 mg (1 . 11 mmol) を、室温で THF 3 mL および DMF 6 mL に入れた。DIAD 206 μL (1 . 05 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。少量の 1 M 塩酸水溶液を加えた後、混合物を DMSO に溶かし、分取 HPLC (方法 15) によって分離した。これによって

50

、 標 題 化 合 物 1 9 6 m g (理 論 量 の 5 2 %) を 得 た。

【 1 8 7 7 】

LC / MS (方 法 1) : R t = 1 . 2 3 分 ; m / z = 5 4 6 (M + H) ⁺。

【 1 8 7 8 】

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

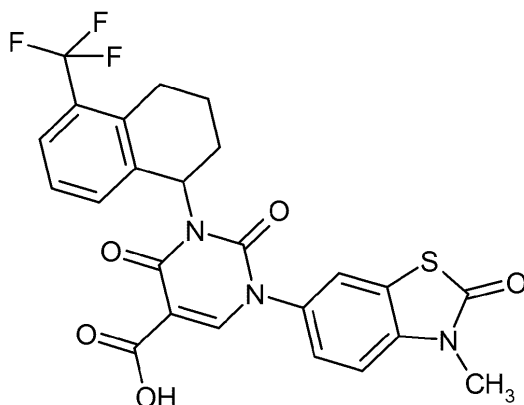
10

【 1 8 7 9 】

実施例 2 9 6

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 -
イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カル
ボン酸 (ラセミ体)

【 化 4 5 0 】



20

【 1 8 8 0 】

氷酢酸 2 m L および濃塩酸 4 m L 中の実施例 2 9 5 からの化合物 1 2 0 m g (0 . 2 1
m m o l) を 還 流 温 度 で 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 冷 却 し 、 ア セ ト ニ ト リ ル 5 m L で
希 釈 し 、 分 取 H P L C (方 法 1 5) に よ っ て 精 製 し た 。 こ れ に よ っ て 、 標 題 化 合 物 8 5 m
g (理 論 量 の 7 8 %) を 得 た 。

30

【 1 8 8 1 】

LC / MS (方 法 1) : R t = 1 . 1 8 分 ; m / z = 5 1 8 (M + H) ⁺。

【 1 8 8 2 】

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

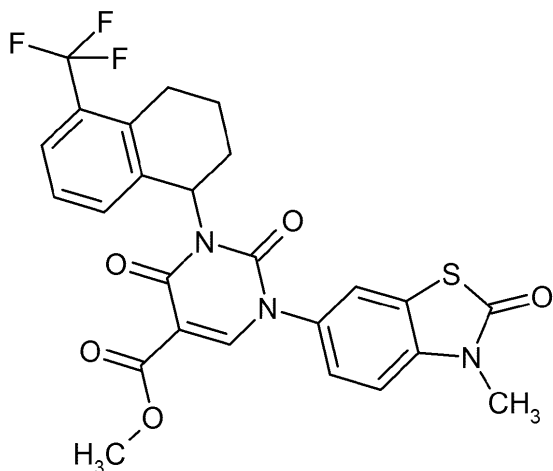
40

【 1 8 8 3 】

実施例 2 9 7

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 6 -
イル) - 2 , 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テト
ラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カル
ボン酸メチル (ラセミ体)

【化 4 5 1】



10

【1884】

実施例 296 からの化合物 70 mg (0.14 mmol) をメタノール 5 mL に溶かし、塩化チオニル 148 μ L (2.03 mmol) を加えた。混合物を還流温度で 7 時間攪拌し、次にロータリーエバポレータで濃縮し、残留物を高真空下に乾燥させた。これによって、純度 75% での標題化合物 70 mg を得た (理論量の 72%)。

【1885】

LC/MS (方法 28) : $R_t = 3.59$ 分 ; $m/z = 532$ ($M+H$)⁺。

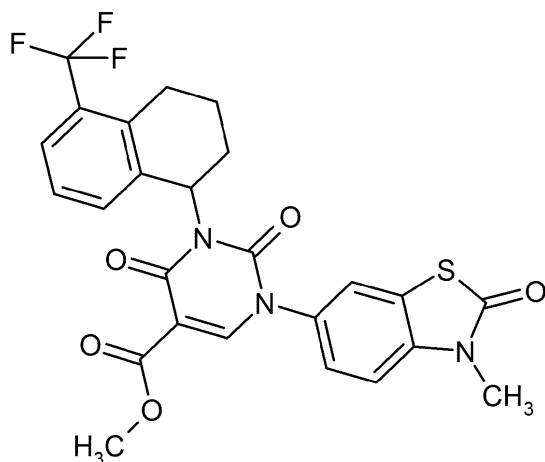
20

【1886】

実施例 298

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

【化 4 5 2】



30

【1887】

キラル相での分取 HPLC (方法 33) による実施例 297 からのラセミ体物質 70 mg の分離から最初に溶出するエナンチオマー (24 mg)。

【1888】

キラル分析 HPLC (方法 34) : $R_t = 6.03$ 分、99% ee。

【1889】

LC/MS (方法 1) : $R_t = 1.16$ 分 ; $m/z = 532$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.72 - 1.88 (m, 1H)、2.05 - 2.20 (m, 2H)、2.30 - 2.47 (m, 1H)、2.8

40

50

3.298 (m, 1H)、3.01 - 3.14 (m, 1H)、3.45 (s, 3H)、
3.83 (s, 3H)、6.18 - 6.37 (m, 1H)、7.05 - 7.37 (m, 4
H)、7.48 (d, 2H)、8.34 (s, 1H)。

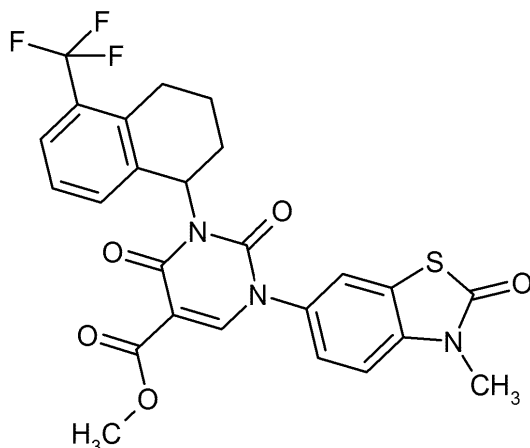
【1890】

実施例 299

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 -
イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テト
ラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カル
ボン酸メチル (エナンチオマー 2)

【化 453】

10



20

【1891】

キラル相での分取 HPLC (方法 33) による実施例 297 からのラセミ体物質 70 m
g の分離から最後に溶出するエナンチオマー (29 mg)。

【1892】

キラル分析 HPLC (方法 34) : R t = 7.37 分 99% e e。

【1893】

LC / MS (方法 1) : R t = 1.16 分 ; m / z = 532 (M + H) +。

【1894】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 1.71 - 1.87 (m, 1H)、2.06 - 2.20 (m, 2H)、2.30 - 2.46 (m, 1H)、2.82 - 2.99 (m, 1H)、3.01 - 3.12 (m, 1H)、3.45 (s, 3H)、3.83 (s, 3H)、6.28 (br. s., 1H)、7.13 (d, 1H)、7.16 - 7.35 (m, 3H)、7.38 - 7.57 (m, 2H)、8.34 (s, 1H)。

30

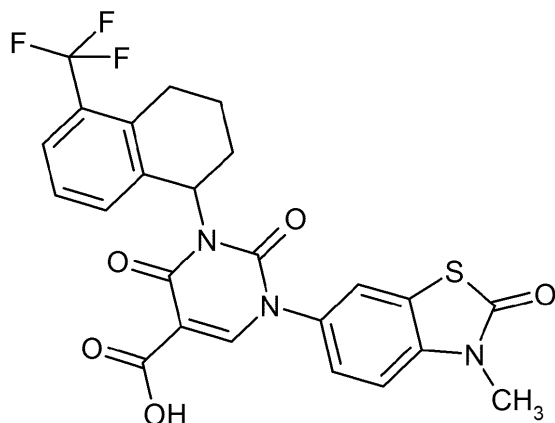
【1895】

実施例 300

1 - (3 - メチル - 2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 6 -
イル) - 2, 4 - ジオキソ - 3 - [5 - (トリフルオロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テト
ラヒドロナフタレン - 1 - イル] - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 5 - カル
ボン酸 (エナンチオマー 1)

40

【化454】



10

【1896】

実施例298からの化合物22mg(0.04mmol)を比率2:1(体積比)の水酢酸/濃塩酸2mLとともに還流温度で2時間撹拌した。混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、残留物をアセトニトリル/水に溶かし、次に凍結乾燥した。これによって、標題化合物16mg(理論量の75%)を得た。

【1897】

LC/MS(方法1): $R_t = 1.16$ 分; $m/z = 518$ ($M+H$)⁺。

20

【1898】

¹H NMR(400MHz, CD₂Cl₂): [ppm] = 1.74 - 1.90(m, 1H)、2.11 - 2.24(m, 2H)、2.31 - 2.46(m, 1H)、2.84 - 3.00(m, 1H)、3.04 - 3.15(m, 1H)、3.46(s, 3H)、6.32(br. s., 1H)、7.10 - 7.21(m, 2H)、7.21 - 7.37(m, 4H)、7.38 - 7.49(m, 1H)、7.52(d, 1H)、8.58(s, 1H)、12.38(br. s., 1H)。

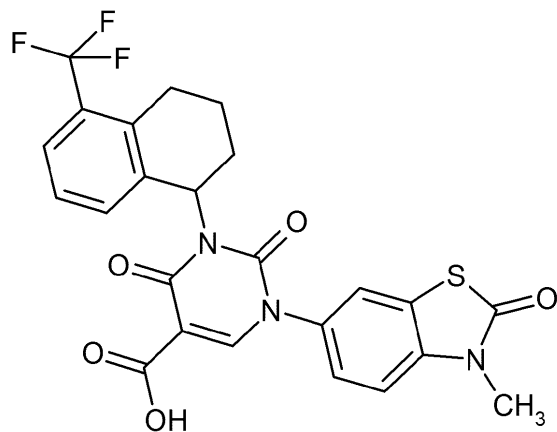
【1899】

実施例301

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

30

【化455】



40

【1900】

水酢酸/濃塩酸2.5mL中の実施例299からの化合物27mg(0.05mmol)を還流温度で2時間撹拌した。混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、残留物をアセトニトリル/水に溶かし、凍結乾燥した。これによって、標題化合物22mg(理論量

50

の 81%) を得た。

【1901】

LC/MS (方法1) : $R_t = 1.19$ 分 ; $m/z = 518 (M+H)^+$ 。

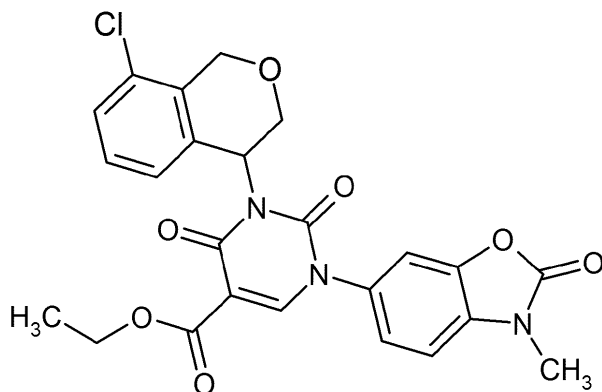
【1902】

実施例 302

3-(8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-イル)-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(ラセミ体)

【化456】

10



20

【1903】

アルゴン下に、実施例 28A からの 1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル 149.5 mg (0.45 mmol)、8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-オール(実施例 120A) 100.0 mg (0.54 mmol) およびトリフェニルホスフィン 201.3 mg (0.77 mmol) を DMF 4.8 mL および THF 2.4 mL に溶かした。DIAD 146.0 mg (0.72 mmol) を滴下し、反応混合物を室温で攪拌した。2 時間後、1 M 塩酸水溶液 5 mL を加え、混合物を、分取 HPLC (方法 15) によって分離した。これによって、標題化合物 59.0 mg (理論量の 26%) を得た。

30

【1904】

LC/MS (方法1) : $R_t = 1.02$ 分 ; $m/z = 498 (M+H)^+$ 。

【1905】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_2Cl_2) : [ppm] = 1.31 (t, 3H)、3.41 (s, 3H)、4.08 - 4.15 (m, 1H)、4.22 - 4.35 (m, 3H)、4.74 (d, 1H)、4.93 (d, 1H)、6.26 - 6.38 (m, 1H)、7.00 (d, 1H)、7.03 - 7.08 (m, 1H)、7.13 - 7.26 (m, 4H)、8.31 (s, 1H)。

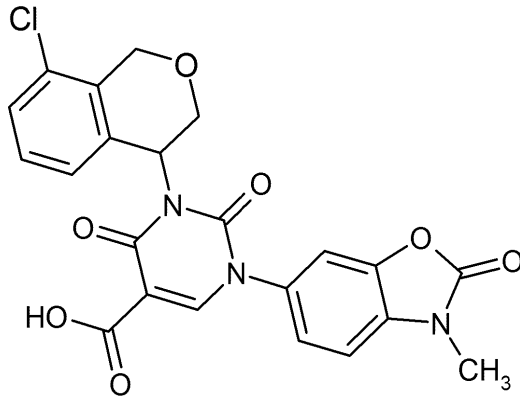
40

【1906】

実施例 303

3-(8-クロロ-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-4-イル)-1-(3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,3-ベンゾオキサゾール-6-イル)-2,4-ジオキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピリミジン-5-カルボン酸(ラセミ体)

【化 4 5 7】



10

【 1 9 0 7】

実施例 302 からの化合物 50 mg (0.10 mmol) を、濃塩酸 / 氷酢酸 1 : 2 の混合物 6.7 mL 中加熱して還流温度として 50 分間経過させた。冷却して室温とした後、混合物全体を、分取 HPLC (方法 15) によって分離した。これによって、標題化合物 10 mg (理論量の 21%) を得た。

【 1 9 0 8】

LC / MS (方法 1) : R t = 0.98 分 ; m / z = 470 (M + H) ⁺。

【 1 9 0 9】

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) : [ppm] = 3.41 (s, 3H)、4.17 (dd, 1H)、4.22 - 4.30 (m, 1H)、4.76 (d, 1H)、4.94 (d, 1H)、6.28 - 6.40 (m, 1H)、6.99 (d, 1H)、7.08 (d, 1H)、7.19 (t, 2H)、7.28 (d, 1H)、8.57 (s, 1H)。

20

【 1 9 1 0】

B. 薬理効力の評価

本発明の化合物の薬理作用は、下記のアッセイで示すことができる。

【表 1】

略称

Abz-HPFHL-Lys (Dnp)-NH ₂	1-[N-(3-アミノベンゾイル)ヒスチジルプロリルフェニルアラニルヒスチジルロイシル-N ⁶ -(2,4-ジニトロフェニル)リジン	10
AMC	7-アミド-4-メチルクマリン	
BNP	脳性ナトリウム利尿ペプチド	
BSA	ウシ血清アルブミン	
CHAPS	3-[(3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]-1-プロパンスルホネート	20
HEPES	N-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸	
IC	阻害濃度	30
MeOSuc	メトキシスクシニル	
NADP	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドホスフェート	

PBS	リン酸緩衝生理食塩水
PEG	ポリエチレングリコール
v/v	(溶液の) 体積比
w/v	(溶液の) 重量/体積比

10

【1911】

B-1. 酵素キマーゼアッセイ

使用される酵素源は、組換えヒトキマーゼ（HEK293細胞で発現）またはハムスターの舌から精製したキマーゼである。キマーゼに使用される基質は、Abz-HPFHL-Lys(Dnp)-NH₂である。アッセイには、アッセイ緩衝液（Tris 50 mM (pH 7.5)、塩化ナトリウム 150 mM、BSA 0.10%、Chaps 0.10%、グルタチオン 1 mM、EDTA 1 mM）中の試験物質のDMSO中50倍濃厚溶液 1 μL、酵素溶液（希釈；ヒト 1：80000またはハムスター 1：4000）24 μL および基質溶液（最終濃度 10 μM）25 μLを、白色384穴マイクロタイタープレート（Greiner Bio-One、Frickenhausen、Germany）で合わせた。反応液を32℃で60分間インキュベートし、340 nmでの励起後に465 nmでの蛍光発光を、蛍光読取装置、例えばTecan Ultra（Tecan, Mannedorf, Switzerland）で測定する。

20

【1912】

一つの試験化合物について、二連測定で30 μMから1 nMの10種類の異なる濃度で同じマイクロタイタープレートで調べる。データを正規化し（阻害薬なしの酵素反応 = 0% 阻害、酵素なしの全アッセイ成分 = 100% 阻害）、社内ソフトウェアを用いてIC₅₀値を計算する。本アッセイで調べた本発明の文脈での化合物は、10 μM未満のIC₅₀でキマーゼ活性を阻害した。

30

【1913】

本発明の化合物を代表するIC₅₀値を、下記の表1および2に示してある。

【表 2】
表 1

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
1	8	117	3	191	16
2	7	118	6	192	5
3	9	119	280	193	8
4	64	120	1025	194	13
5	20	121	3	195	4
8	33	122	2	196	6
9	1500	123	4	197	10
10	1600	124	7	198	54
13	5	125	6	199	8

10

20

30

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
14	10	126	10	200	4
15	330	127	34	201	7
16	14	128	7	202	4
18	10	129	450	203	20
20	8	130	350	204	39
21	5	131	4	205	3
22	6	132	2	206	3
25	7	133	465	207	4
27	5	134	2	209	13
28	4	135	4	211	20
33	4	136	2	213	18

10

20

30

40

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
34	7	137	4	214	20
35	6	138	4	215	26
37	700	139	2	216	183
40	15	140	1	217	1
41	23	141	2	218	4
42	7	142	1	219	5
43	643	143	2	220	6
44	18	144	2	221	10
45	50	145	2	222	12
47	35	146	1	223	3
48	17	147	2	224	2

10

20

30

40

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
49	17	148	4	225	4
50	31	149	2	226	3
51	120	150	5	227	2
52	16	151	2	228	14
53	30	152	19	229	4
55	39	153	4	230	170
56	67	154	4	231	21
62	44	155	5	232	6
63	37	156	12	233	470
64	19	157	6	234	270
65	19	158	10	235	9

10

20

30

40

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
66	30	159	92	236	5
67	4	160	32	238	45
75	82	161	53	239	490
76	41	162	58	240	67
77	170	163	28	241	2
78	140	164	34	242	40
79	210	165	40	243	6
81	65	166	62	244	2
82		167	91	245	67
83	220	168	49	246	1
86	140	169	370	247	1

10

20

30

40

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
89	84	170	20	248	2
94	62	171	17	249	200
95	100	172	27	250	37
96	80	173	110	251	420
97	33	174	44	252	190
99	64	175	8	253	1500
101	24	176	29	254	84
103	27	177	30	255	500
104	2	178	16	256	170
105	64	179	10	257	540
106	56	180	7	258	190

10

20

30

40

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
107	29	181	4	259	430
108	76	182	4	260	130
109	24	183	10	261	110
110	150	184	170	262	2100
111	20	185	140	263	38
112		186	23	264	31
113	6	187	4	265	2
114	7	188	4	266	59
115	10	189	3	267	16
116	20	190	140	268	18

10

20

30

40

【表 3】

表 2

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
269	14	281	1	293	12
270	6	282	88	294	2
271	23	283	40	295	8
272	11	284	11	296	3
273	1100	285	42	297	
274	2	286	37	298	6
275	2300	287	4500	299	120
276	4	288	14	300	2
277	2	289	970	301	33

10

20

30

実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]	実施例番号	ハムスターキ マーゼ I C ₅₀ [nM]
278	5	290	8	302	19
279	4	291	4	303	9
280	250	292			

10

【1914】

B - 2 . ハムスターからの単離大動脈環での収縮の測定

20

雄シリアンハムスター（120から150g）を二酸化炭素で屠殺した。大動脈を準備し、氷冷したクレブス - ヘンゼライト緩衝液（組成（単位：mmol/L）：塩化ナトリウム：112、塩化カリウム：5.9、塩化カルシウム：2.0、塩化マグネシウムクロライド：1.2、リン酸二水素ナトリウム：1.2、炭酸水素ナトリウム：25、グルコース：11.5）中に入れた。大動脈を長さ2mmの環に切り、クレブス - ヘンゼライト緩衝液5mLを満たしたオーガンパスに移し、ミオグラフ（DMT、デンマーク）に接続した。緩衝液を昇温させて37とし、95%酸素、5%二酸化炭素を吹き込んだ。等尺性筋収縮を測定するため、大動脈環を2個のフック間に取り付けた。一方のフックを圧変換器に接続した。第二のフックは可動性とし、MulvanyおよびHalpern（Circulation Research 1977；41：19 - 26）が報告しているプロトコールによって正確な初期負荷設定を行った。

30

【1915】

各実験の前に、カリウム含有クレブス - ヘンゼライト液（50mmol/L KCl）を加えることで、標本の応答性を調べた。合成ペプチドであるアンジオテンシン1 - 18を用いて、大動脈環の収縮を誘発した。アンジオテンシン1 - 18は、ACEとは独立にアンジオテンシンIIに変換される。次に、大動脈環を試験物質とともに20分間インキュベートし、収縮測定を繰り返した。キマーゼ阻害を、アンジオテンシン1 - 18によって誘発される収縮の減少として示す。

【1916】

B - 3 . ハムスターでのイソプレナリン誘発心臓線維症モデル

40

実験のため、体重130から160gの雄シリアンハムスターを用いた。7日間にわたり1日1回の20mg/kgイソプレナリン皮下注射によって、心臓肥大および心臓線維症を誘発した。イソプレナリン注射の2時間前に、動物に試験物質を経口投与した。対照群は、相当する方法で溶媒を皮下および経口で投与した。実験終了後、心臓を摘出し、秤量し、固定した。心臓からの組織切片表面の線維組織に、Sirius Red染色を用いて印を付けた。次に、面積測定によって線維性面積を求めた。

【1917】

C . 医薬組成物の作業例

本発明の化合物は、下記のように医薬製剤に変換することができる。

【1918】

50

錠剤組成

本発明の化合物 100 mg、乳糖（1水和物）50 mg、トウモロコシデンプン（自然）50 mg、ポリビニルピロリドン（PVP 25）（BASF、Ludwigshafen、ドイツ）10 mg およびステアリン酸マグネシウム 2 mg。

【1919】

錠剤重量 212 mg、直径 8 mm、曲率半径 12 mm。

【1920】

製造

本発明の化合物、乳糖およびデンプンの混合物を、5% 溶液（m/m）PVP 水溶液を用いて造粒する。乾燥後、顆粒をステアリン酸マグネシウムと5分間混和する。この混合物を従来のタブレット成形器で打錠する（錠剤の形態については、上記を参照）。打錠に用いるガイド値は、押圧 15 kN である。

10

【1921】

経口投与用懸濁液組成

本発明の化合物 1000 mg、エタノール（96%）1000 mg、Rhodigel（登録商標）（FMC（ペンシルバニア、USA）からのキサンタンガム）400 mg および水 99。

【1922】

本発明の化合物 100 mg の一用量は、経口懸濁液 10 mL に相当する。

20

【1923】

製造

Rhodigel をエタノールに懸濁させ、本発明の化合物をその懸濁液に加える。攪拌しながら水を加える。Rhodigel の膨潤が止むまで約6時間にわたり、混合物を攪拌する。

【1924】

経口投与用液剤組成

本発明の化合物 500 mg、ポリソルベート 2.5 g およびポリエチレングリコール 400 97 g。本発明の化合物 100 mg の一用量は、経口液剤 20 g に相当する。

30

【1925】

製造

ポリエチレングリコールおよびポリソルベートの混合物に、攪拌しながら、本発明の化合物を懸濁させる。本発明の化合物の溶解が完了するまで攪拌操作を続ける。

【1926】

静注液剤

本発明の化合物を、飽和溶解度以下の濃度で、生理的に許容される溶媒（例えば、等張性塩化ナトリウム溶液、グルコース溶液 5% および / または PEG 400 溶液 30%）に溶かす。得られた溶液を無菌濾過し、無菌で発熱物質を含まない注射容器に分注する。

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2013/059286

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D413/14 C07D401/04 C07D403/04 C07D409/14 C07D413/04 C07D417/04 C07D471/04 A61K38/04 ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2004/102384 A1 (DEGUCHI TAKASHI [JP] ET AL) 27 May 2004 (2004-05-27) paragraph [0001]; table 12; compounds I-A-93	1-11
A	----- WO 2007/150011 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; DUFFY KEVIN J [US]; FITCH DUKE M [US]; J) 27 December 2007 (2007-12-27) cited in the application page 16; claims; example 71 ----- -/--	1-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 June 2013		01/07/2013
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Härtinger, Stefan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/059286

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SAMUEL J. DANISHEFSKY ET AL: "Total synthesis of octosyl acid A. Intramolecular Williamson reaction via a cyclic stannylene derivative", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 110, no. 22, 1 October 1988 (1988-10-01), pages 7434-7440, XP055066600, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00230a024 page 7434; figure 3; compounds 23,24 -----</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/059286

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2004102384 A1	27-05-2004	AU 7878201 A	13-03-2002
		CA 2418041 A1	07-03-2002
		CN 1471528 A	28-01-2004
		EP 1313730 A1	28-05-2003
		JP 2004507539 A	11-03-2004
		US 2004102384 A1	27-05-2004
		WO 0218378 A1	07-03-2002

WO 2007150011 A2	27-12-2007	AR 061570 A1	03-09-2008
		AU 2007260837 A1	27-12-2007
		BR P10713446 A2	06-03-2012
		CA 2655491 A1	27-12-2007
		CN 101505752 A	12-08-2009
		CR 10534 A	20-03-2009
		EA 200970050 A1	30-06-2009
		EP 2037922 A2	25-03-2009
		JP 2009541351 A	26-11-2009
		KR 20090030321 A	24-03-2009
		MA 30526 B1	01-06-2009
		NZ 573698 A	24-02-2012
		PE 02092008 A1	15-05-2008
		SG 174775 A1	28-10-2011
		TW 200815364 A	01-04-2008
		US 2010113444 A1	06-05-2010
		US 2013072487 A1	21-03-2013
WO 2007150011 A2	27-12-2007		
ZA 200810602 A	27-10-2010		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/059286

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	C07D413/14 C07D417/04	C07D401/04 C07D471/04
	C07D403/04 A61K38/04	C07D409/14 C07D413/04
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
C07D A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 2004/102384 A1 (DEGUCHI TAKASHI [JP] ET AL) 27. Mai 2004 (2004-05-27) Absatz [0001]; Tabelle 12; Verbindungen I-A-93	1-11
A	WO 2007/150011 A2 (SMITHKLINE BEECHAM CORP [US]; DUFFY KEVIN J [US]; FITCH DUKE M [US]; J) 27. Dezember 2007 (2007-12-27) in der Anmeldung erwähnt Seite 16; Ansprüche; Beispiel 71	1-11
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
13. Juni 2013		01/07/2013
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, Stefan

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2013/059286

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>SAMUEL J. DANISHEFSKY ET AL: "Total synthesis of octosyl acid A. Intramolecular Williamson reaction via a cyclic stannylene derivative", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, Bd. 110, Nr. 22, 1. Oktober 1988 (1988-10-01), Seiten 7434-7440, XP055066600, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/ja00230a024 Seite 7434; Abbildung 3; Verbindungen 23,24</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2013/059286

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2004102384 A1	27-05-2004	AU 7878201 A	13-03-2002
		CA 2418041 A1	07-03-2002
		CN 1471528 A	28-01-2004
		EP 1313730 A1	28-05-2003
		JP 2004507539 A	11-03-2004
		US 2004102384 A1	27-05-2004
		WO 0218378 A1	07-03-2002

WO 2007150011 A2	27-12-2007	AR 061570 A1	03-09-2008
		AU 2007260837 A1	27-12-2007
		BR P10713446 A2	06-03-2012
		CA 2655491 A1	27-12-2007
		CN 101505752 A	12-08-2009
		CR 10534 A	20-03-2009
		EA 200970050 A1	30-06-2009
		EP 2037922 A2	25-03-2009
		JP 2009541351 A	26-11-2009
		KR 20090030321 A	24-03-2009
		MA 30526 B1	01-06-2009
		NZ 573698 A	24-02-2012
		PE 02092008 A1	15-05-2008
		SG 174775 A1	28-10-2011
		TW 200815364 A	01-04-2008
		US 2010113444 A1	06-05-2010
		US 2013072487 A1	21-03-2013
		WO 2007150011 A2	27-12-2007
ZA 200810602 A	27-10-2010		

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/536 (2006.01)	A 6 1 K 31/536	
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, T M), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, R S, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, H U, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI , NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC

(74) 代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74) 代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72) 発明者 フュルシユトナー, シヤンタル

ドイツ国、4 5 4 7 8・ミュールハイムノルルール、アルノルトシユトラーセ・3 3

(72) 発明者 アツカーシユタツフ, イエンツ

ドイツ国、4 0 2 2 5・デュツセルドルフ、クリストフシユトラーセ・2 7

(72) 発明者 シユトラウブ, アレクサンダー

ドイツ国、4 2 1 1 7・ブツパータール、ポタンシユトラーセ・1 3

(72) 発明者 メイアー, ハイフリツヒ

ドイツ国、4 2 1 1 5・ブツパータール、フィクトリアシユトラーセ・6 6

(72) 発明者 テイネル, ハンナ

ドイツ国、4 2 1 1 3・ブツパータール、イン・デア・ベーク・1 6

(72) 発明者 ツインマーマン, カティア

ドイツ国、4 0 4 8 9・デュツセルドルフ、ボツクマー・シユトラーセ・3 7 0

(72) 発明者 ターシユテーゲン, アドリアン

ドイツ国、4 2 1 1 1・ブツパタール、リユーベツアールベーク・8

(72) 発明者 ズボフ, ドミトリ

ドイツ国、4 2 8 5 7・レムシヤイド、キツブドルフ・7 8

(72) 発明者 カスト, ライムント

ドイツ国、4 2 3 4 9・ブツパータール、ナハティガレンベーク・7 9

(72) 発明者 シヤムベルガー, イエンツ

ドイツ国、4 2 5 5 5・フエルバート - ランゲンベルク, プリンカー・ベーク・1 7

(72)発明者 シエーフアー, マルティナ

ドイツ国、1 3 4 6 5・ベルリン、グルネマンツプファット・7 7

(72)発明者 ベルンゲン, キルシュテン

ドイツ国、5 0 8 5 9・ケルン、ザールシュトラッセ・4

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 CC29 CC42 CC52 CC54 CC62 CC67
 CC72 CC76 CC79 CC92 DD06 DD14 DD22 DD26 DD29 EE01
 4C084 AA19 MA13 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41
 MA43 MA44 MA52 MA55 MA56 MA57 MA58 MA59 MA60 MA63
 MA66 MA67 NA05 NA14 ZA311 ZA312 ZA361 ZA362 ZA421 ZA422
 ZA591 ZA592 ZA811 ZA812 ZC201 ZC202 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC42 BC61 BC70 BC72 BC74 BC84
 BC85 GA02 GA04 GA07 GA09 GA10 MA01 MA02 MA04 NA05
 NA14 ZA31 ZA36 ZA42 ZA59 ZA81 ZC20 ZC75