

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6524081号  
(P6524081)

(45) 発行日 令和1年6月5日 (2019. 6. 5)

(24) 登録日 令和1年5月10日 (2019. 5. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/14 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

C O 7 D 417/14 (2006. 01)

A 6 1 K 31/506 (2006. 01)

C O 7 D 403/14

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 K 45/00

C O 7 D 417/14 C S P

A 6 1 K 31/506

請求項の数 18 (全 181 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-530248 (P2016-530248)  
 (86) (22) 出願日 平成26年11月18日 (2014. 11. 18)  
 (65) 公表番号 特表2016-537358 (P2016-537358A)  
 (43) 公表日 平成28年12月1日 (2016. 12. 1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/CN2014/091444  
 (87) 国際公開番号 W02015/074546  
 (87) 国際公開日 平成27年5月28日 (2015. 5. 28)  
 審査請求日 平成29年10月11日 (2017. 10. 11)  
 (31) 優先権主張番号 201310590683. 6  
 (32) 優先日 平成25年11月19日 (2013. 11. 19)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)  
 (31) 優先権主張番号 201410108925. 8  
 (32) 優先日 平成26年3月23日 (2014. 3. 23)  
 (33) 優先権主張国 中国 (CN)

(73) 特許権者 515014990  
 サンシャイン・レイク・ファーマ・カンパ  
 ニー・リミテッド  
 SUNSHINE LAKE PHARM  
 A CO., LTD.  
 中華人民共和国、523000 カントン  
 、ドングアン、ソンシャン・レイク、ノー  
 ザン・インダストリアル・エリア (番地な  
 し)  
 Northern Industrial  
 Area, Songshan Lake  
 , Dongguan, Guangdong  
 523000, China  
 (74) 代理人 110001737  
 特許業務法人スズエ国際特許事務所  
 最終頁に続く

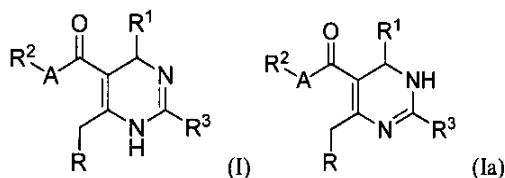
(54) 【発明の名称】 ジヒドロピリミジン化合物及び医薬におけるその適用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) 又は (I a) を有する化合物、或いはそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

【化 1】

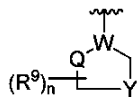


ここで、

R<sup>1</sup> は、C<sub>6-10</sub> アリール又は C<sub>1-9</sub> ヘテロアリールであり；R<sup>3</sup> は、5 員のヘテロアリール基であり；A は、結合、- O -、- S - 又は - N R<sup>5</sup> - であり；

R は、

## 【化 2】



であり；

ここで、Wは、 $\text{C R}^4$  又はNであり；

$\text{R}^2$ 、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$ の各々は、独立に、水素又は $\text{C}_{1-4}$ アルキルであり；

Yは、 $-(\text{C R}^8 \text{R}^{8a})_k - \text{S}(=\text{O})_q -$  又は  $-(\text{C R}^7 \text{R}^6)_n -$  であり；

Qは、 $(\text{C R}^8 \text{R}^{8a})_k -$  であり；

各 $\text{R}^7$ は、独立に、水素、F又はアルキルであり；

各 $\text{R}^6$ は、独立に、F又はアルキルであり；

或いは、 $\text{R}^6$  及び $\text{R}^7$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-\text{C}(=\text{CH}_2)$  - 又は  $-\text{C}(=\text{O}) -$  を形成しており；

各 $\text{R}^8$  及び $\text{R}^{8a}$ は、独立に、水素、シアノ又はアルキルであり；

各 $\text{R}^9$ は、独立に、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_m - \text{C}(=\text{O})\text{O} - \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{O} - (\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{OC}(=\text{O})\text{O} - \text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_q \text{OR}^{11}$ 、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{S}(=\text{O})_q \text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{O} - (\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{OC}(=\text{O}) - \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{O} - (\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{O} - \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_t - \text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_t - \text{OC}(=\text{O}) - \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O} - \text{R}^{11a}$  又は  $-(\text{C R}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$  であり；

各 $\text{R}^{10}$  及び $\text{R}^{10a}$ は、独立に、水素、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルであるか、或いは、 $\text{R}^{10}$  及び $\text{R}^{10a}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル又はヘテロシクリルを形成しており；

各 $\text{R}^{11}$ は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、ヘテロアリール- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、シクロアルキル- $\text{S}(=\text{O})_q -$  又はアリール- $\text{S}(=\text{O})_q -$  であり；

$\text{R}^{11a}$ は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、ヘテロアリール- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、シクロアルキル- $\text{S}(=\text{O})_q -$  又はアリール- $\text{S}(=\text{O})_q -$  であり；

各nは、独立に、1、2又は3であり；

各t 及びmは、独立に、1、2、3又は4であり；

各qは、独立に、1又は2であり；及び

各kは、独立に、0、1、2、3又は4であり；

ここで $\text{R}^{11}$  及び $\text{R}^{11a}$ で表わされるアルコキシ、アルキル- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、ヘテロアリール- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、シクロアルキル- $\text{S}(=\text{O})_q -$  及びアリール- $\text{S}(=\text{O})_q -$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{11a}$  及び $\text{R}^{11}$ で表わされるアルキル、 $\text{R}^{10}$  及び $\text{R}^{10a}$ で表わされるハロアルキル、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{10a}$ 、 $\text{R}^{11a}$  及び $\text{R}^{11}$ で表わされるヘテロシクリル及びシクロアルキル、 $\text{R}^9$ で表わされるトリアゾリル及びテトラゾリル、 $\text{R}^3$ で表わされる5員のヘテロアリール基、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$  及び $\text{R}^5$ で表わされる $\text{C}_{1-4}$ アルキル、並びに $\text{R}^1$ で表される $\text{C}_{6-10}$ アリール及び $\text{C}_{1-9}$ ヘテロアリールの各々は、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、オキソ(=O)、メチレン(=CH<sub>2</sub>)、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルアミノ、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロアルキル置換アリール、ハロゲン置換アリール又はトリフルオロメチルスル

10

20

30

40

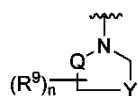
50

ホニルから独立に選ばれた一つ以上の置換基で、任意に、独立に、置換されていてもよい。

【請求項 2】

R は、

【化 3】



であり；

ここで、Y は、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q$  - 又は  $-(CR^7R^6)_n$  - であり；

Q は、 $-(CR^8R^{8a})_k$  - であり；

各  $R^7$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F 又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)$  - 又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルキル又は  $C_{1-4}$  アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキル又は  $C_{2-9}$  ヘテロシクリルを形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル- $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル- $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール- $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル- $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール- $S(=O)_q$  - であり；及び

$R^{11a}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキル- $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル- $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール- $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル- $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール- $S(=O)_q$  - である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R は、

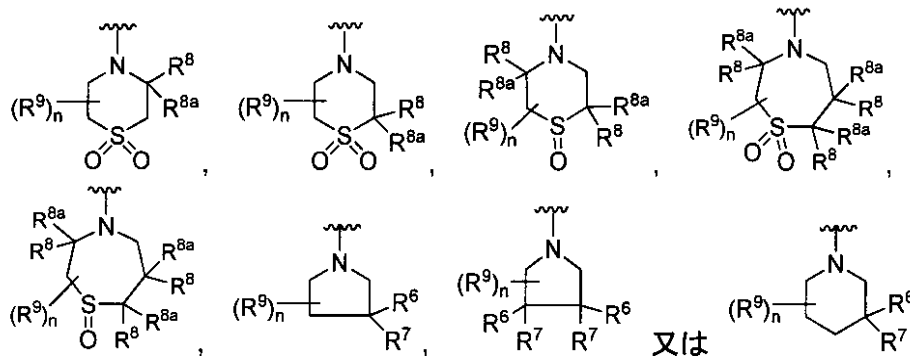
10

20

30

40

## 【化 4】



10

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、メチル、エチル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F、メチル又はエチルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素、メチル、エチル又はプロピルであり；

各  $R^9$  は、独立に、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

20

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを形成しており；

30

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $S(=O)_2-$ 、シクロブチル- $S(=O)_2-$ 、シクロペンチル- $S(=O)_2-$ 、シクロヘキシル- $S(=O)_2-$ 、ナフチル- $S(=O)_2-$  又はフェニル- $S(=O)_2-$  であり；及び

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_2-$ 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $S(=O)_2-$ 、シクロブチル- $S(=O)_2-$ 、シクロペンチル- $S(=O)_2-$ 、シクロヘキシル- $S(=O)_2-$ 、ナフチル- $S(=O)_2-$  又はフェニル- $S(=O)_2-$  である、請求項 2 に記載の化合物。

40

## 【請求項 4】

$R^1$  は、フェニルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1-メチル-1H-イミダゾリルであり；及び

$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の各々は、独立に、水素、メチル又はエチルであり；

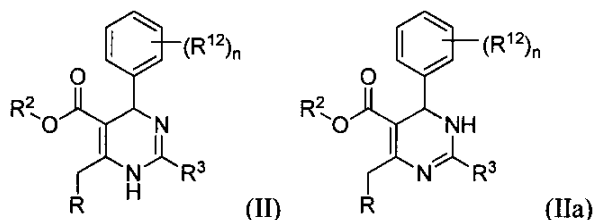
50

ここで、 $R^3$  で表わされるチアゾリル及び 1 - メチル - 1 H - イミダゾリル、 $R^1$  で表わされるフェニル、並びに  $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  で表されるメチル及びエチルは、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、フルオロ、クロロ又はブロモから独立に選ばれる一つ以上の置換基で、任意に、独立に置換されていてもよい請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 に記載の式 (II) 又は (IIa) を有する化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

【化 5】



10

ここで、

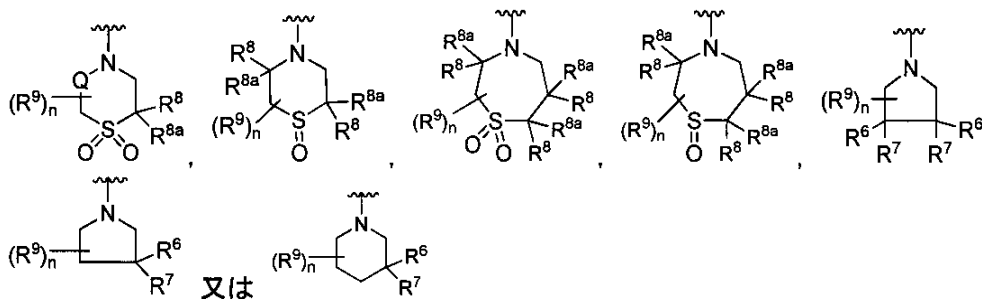
$R^2$  は、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1 - メチル - 1 H - イミダゾリルであり；

$R$  は、

20

【化 6】



30

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F 又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

Q は、 $-(CR^8R^{8a})_k-$  であり；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

40

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1-4}$  ハロアルキル又は  $C_{1-4}$  アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキルを形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、C

50

$C_{1-4}$  アルキル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール -  $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール -  $S(=O)_q$  - であり；

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール -  $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール -  $S(=O)_q$  - であり；

各  $R^{12}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、又はブromoであり；

各  $n$  は、独立に、1、2 又は 3 であり；

各  $t$  及び  $m$  は、独立に、1、2、3 又は 4 であり；

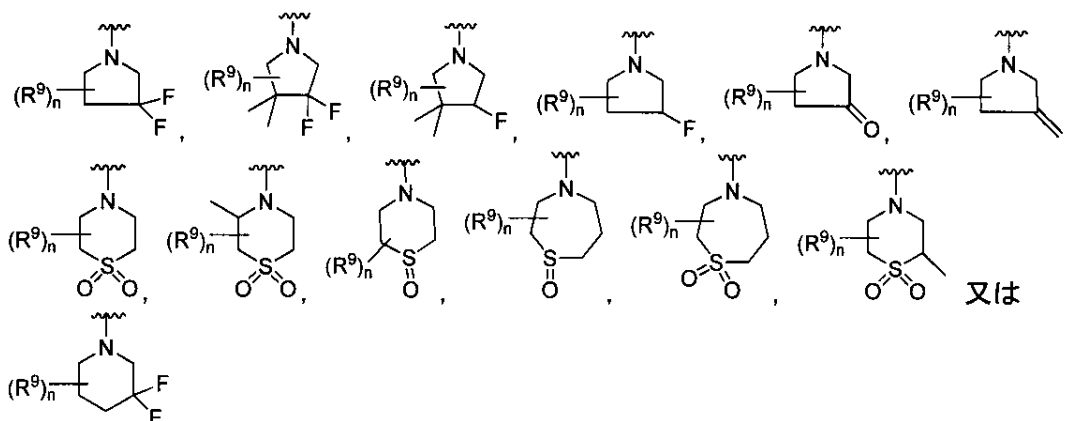
各  $q$  は、独立に、1 又は 2 であり；及び

各  $k$  は、独立に、0、1、2、3 又は 4 である。

#### 【請求項 6】

R は、

#### 【化 7】



であり；

各  $R^9$  は、独立に、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル又は n-ブチルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシルを形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、n-ブトキシ、メチル -  $S(=O)_2$  -、エチル -  $S(=O)_2$  -、プロピル -  $S(=O)_2$  -、イソプロピル -  $S(=O)_2$  -、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキ

サジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル -  $S(=O)_2$  -、シクロブチル -  $S(=O)_2$  -、シクロペンチル -  $S(=O)_2$  -、シクロヘキシル -  $S(=O)_2$  -、ナフチル -  $S(=O)_2$  - 又はフェニル -  $S(=O)_2$  - であり；及び  $R^{11a}$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、n - ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert - ブトキシ、n - ブトキシ、メチル -  $S(=O)_2$  -、エチル -  $S(=O)_2$  -、プロピル -  $S(=O)_2$  -、イソプロピル -  $S(=O)_2$  -、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チア

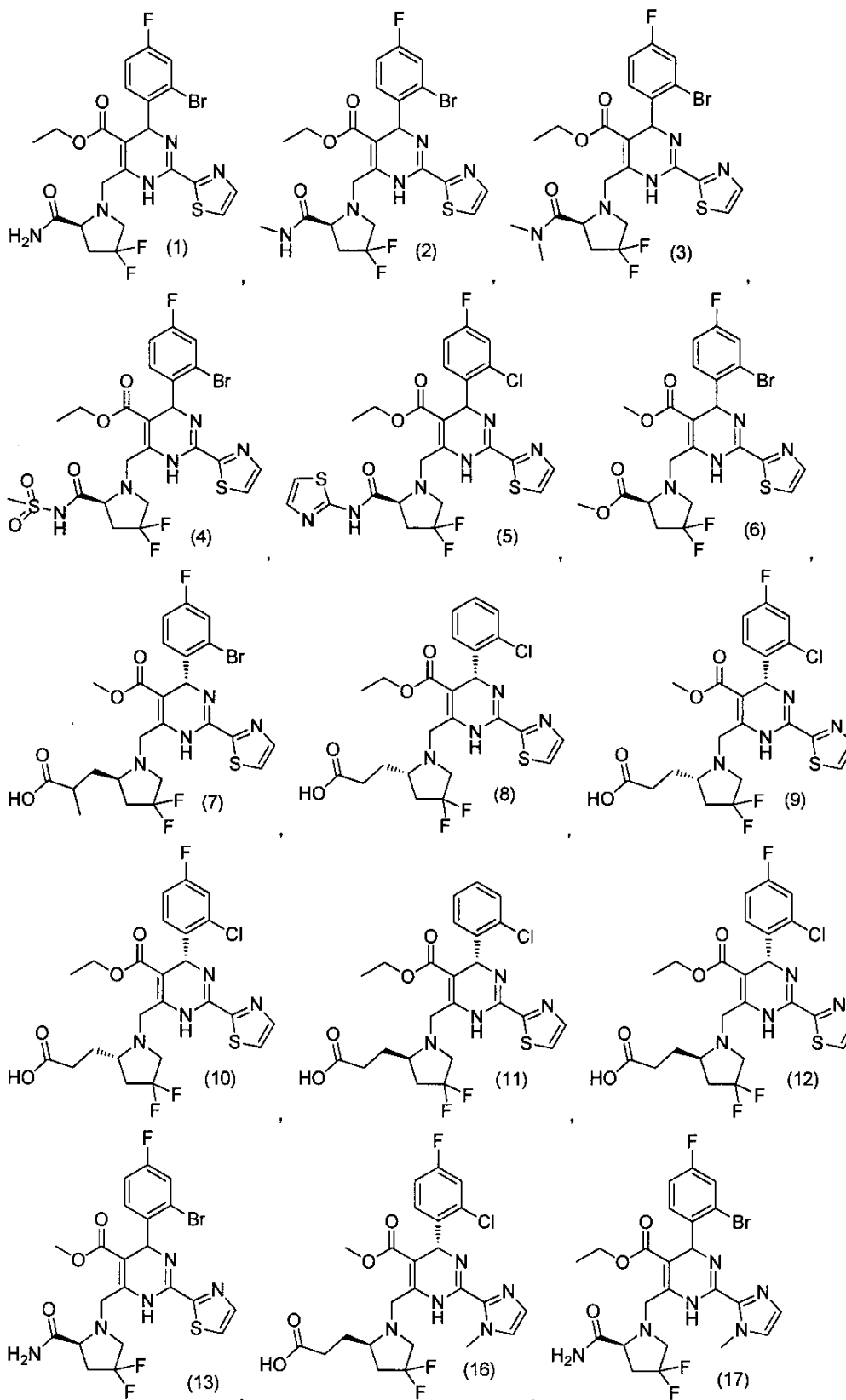
アジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル -  $S(=O)_2$  -、シクロブチル -  $S(=O)_2$  -、シクロペンチル -  $S(=O)_2$  -、シクロヘキシル -  $S(=O)_2$  -、ナフチル -  $S(=O)_2$  - 又はフェニル -  $S(=O)_2$  - である、請求項 1 又は 5 に記載の化合物。

10

【請求項 7】

以下の構造のうち一種を有する請求項 1 に記載の化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

## 【化 8 - 1】

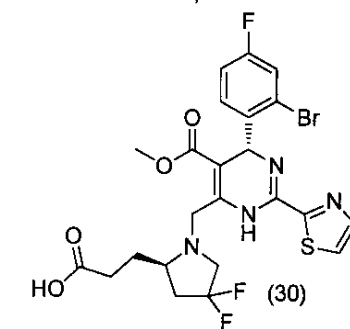
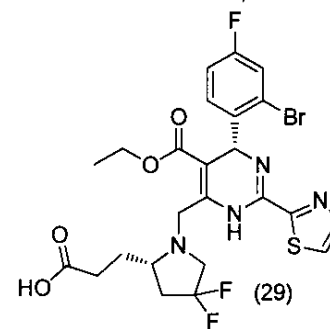
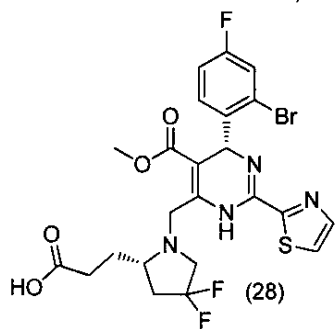
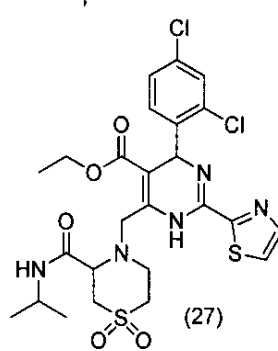
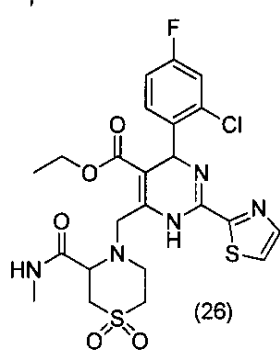
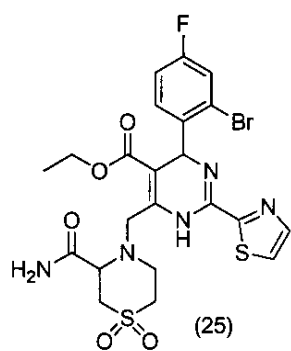
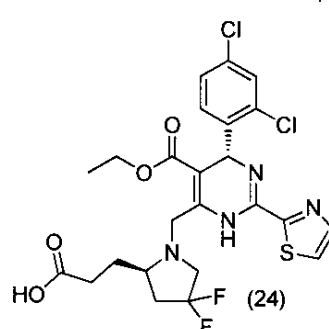
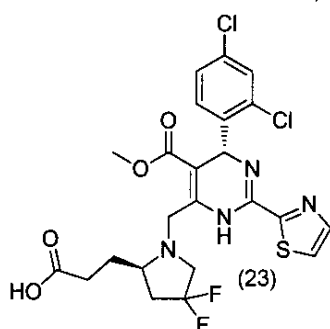
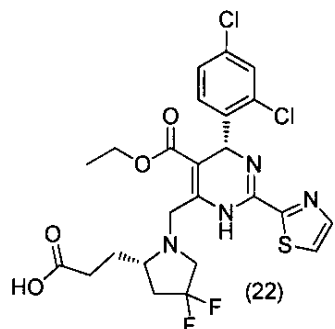
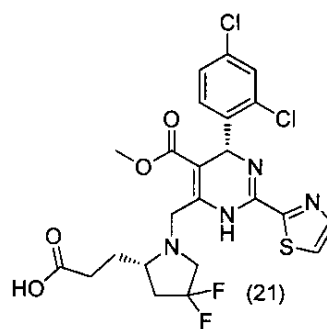
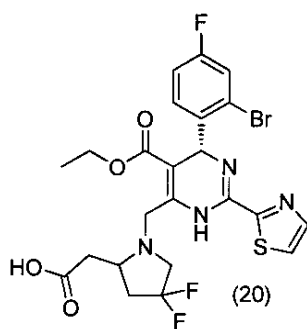
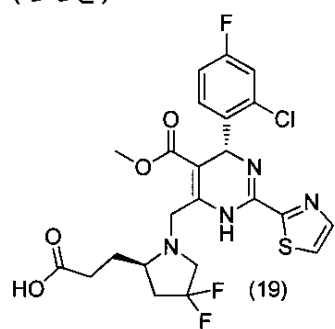


(つづく)



## 【化 8 - 2】

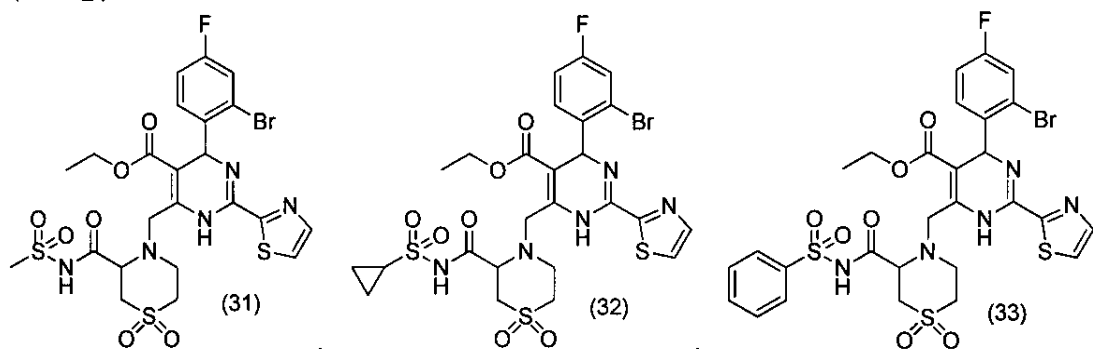
(つづき)



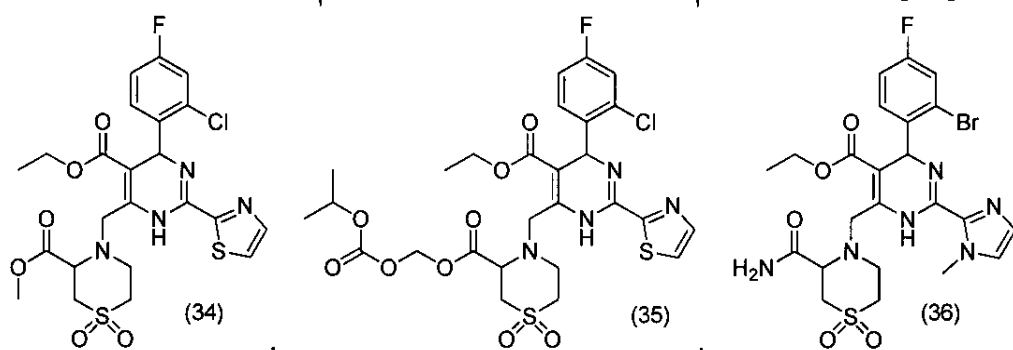
(つづく)

## 【化 8 - 3】

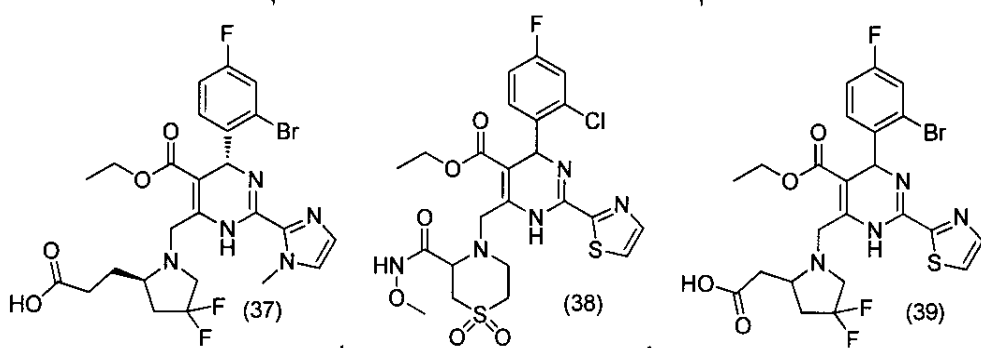
(つづき)



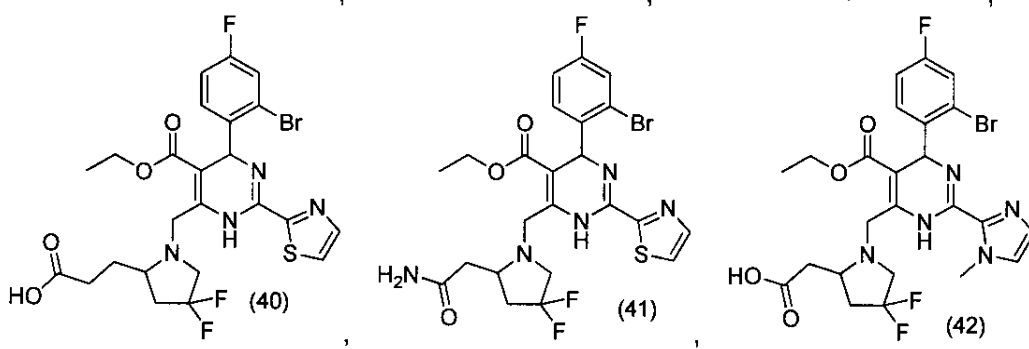
10



20



30

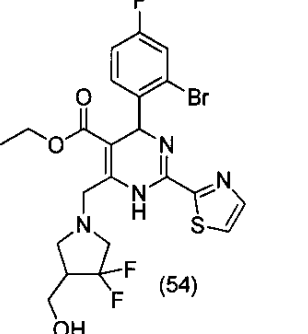
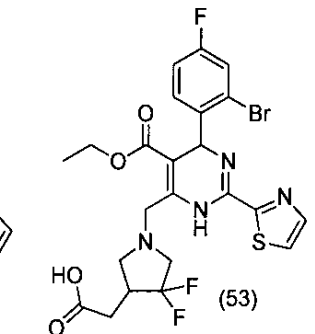
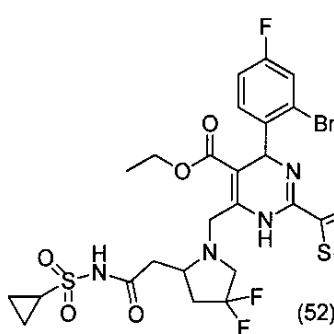
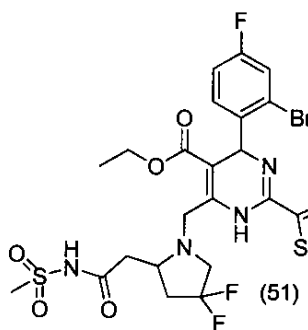
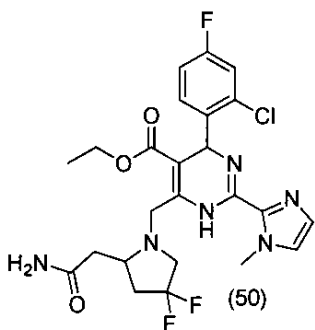
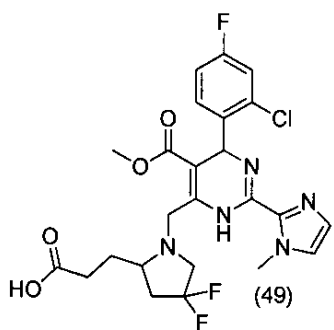
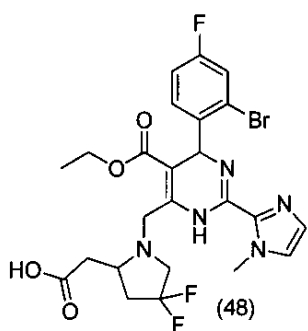
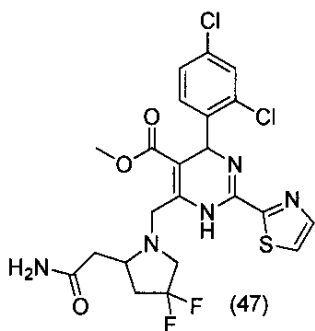
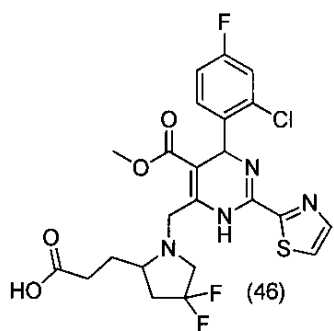
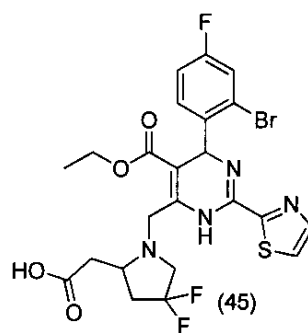
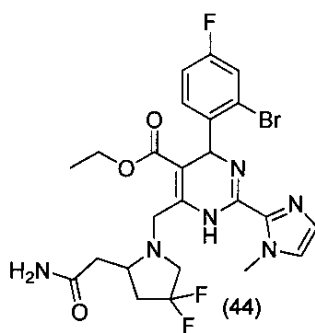
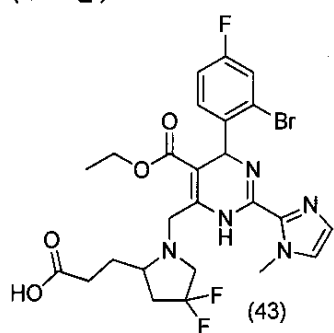


(つづく)

40

## 【化 8 - 4】

(つづき)



(つづく)

10

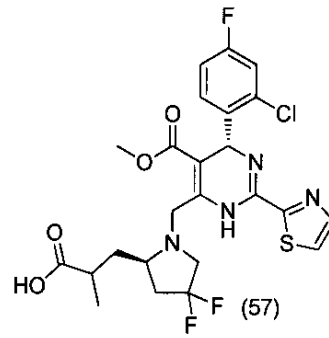
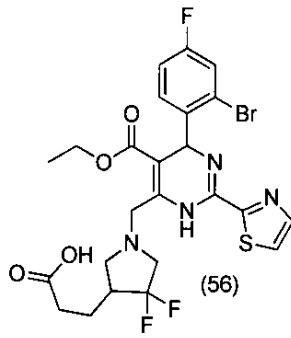
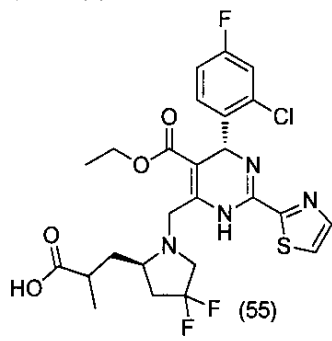
20

30

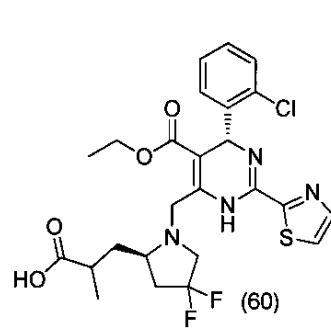
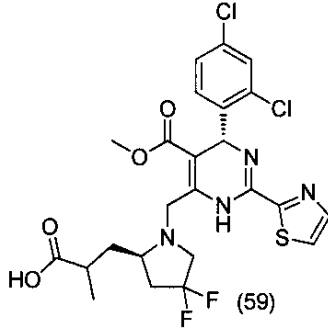
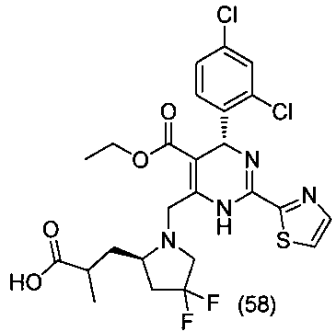
40

## 【化 8 - 5】

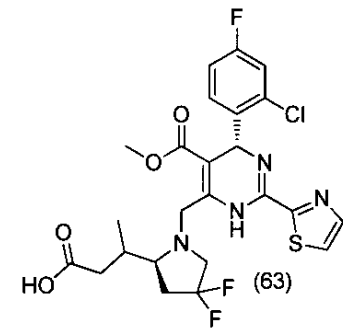
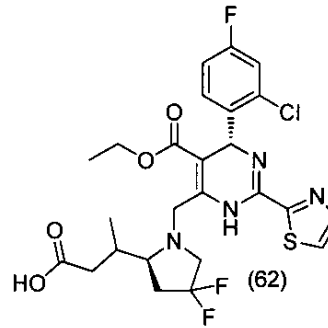
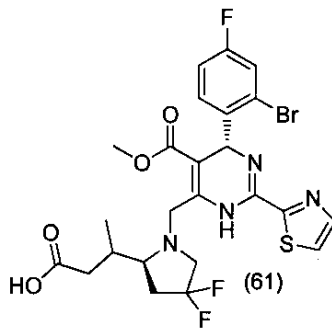
(つづき)



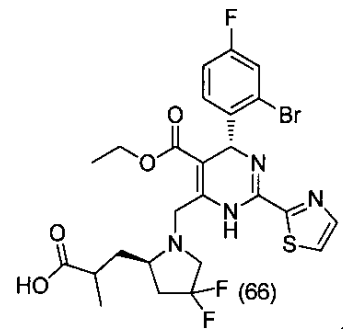
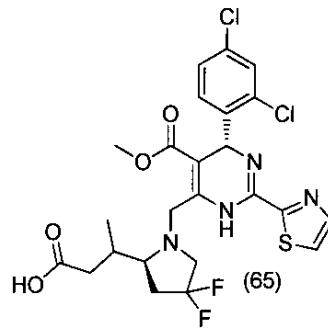
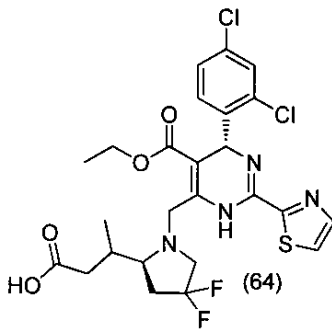
10



20



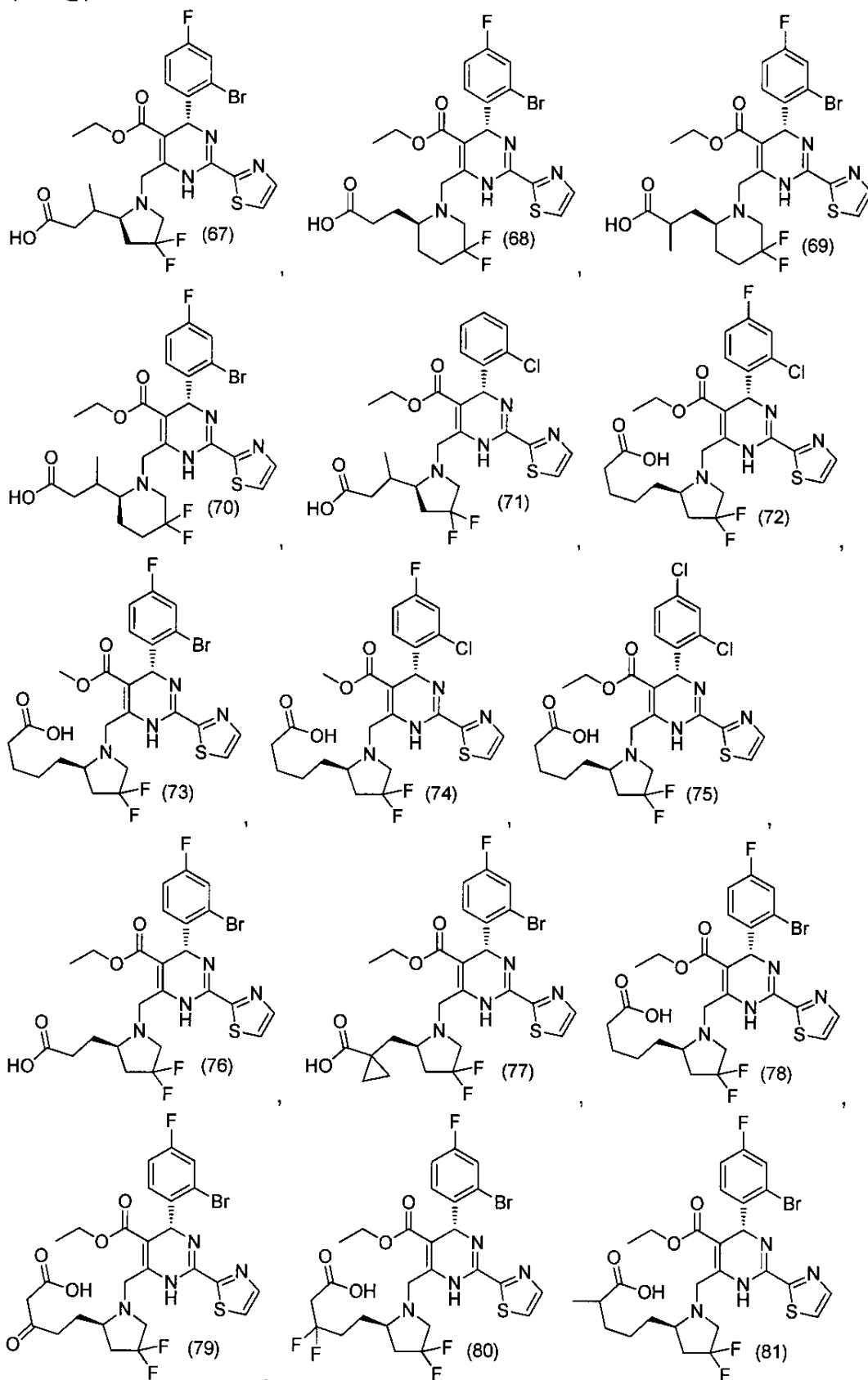
30



(つづく)

## 【化 8 - 6】

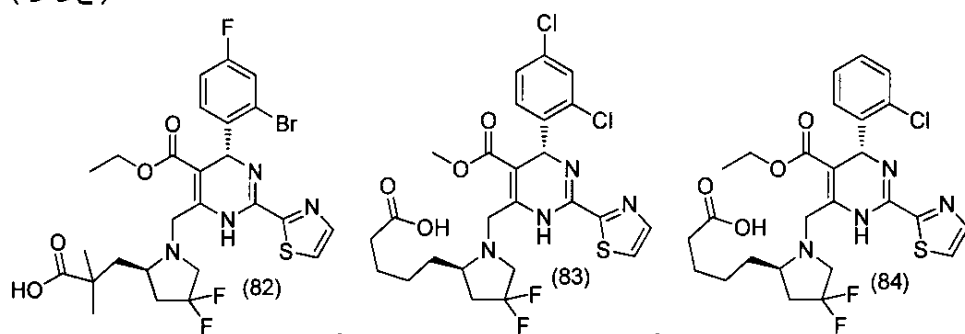
(つづき)



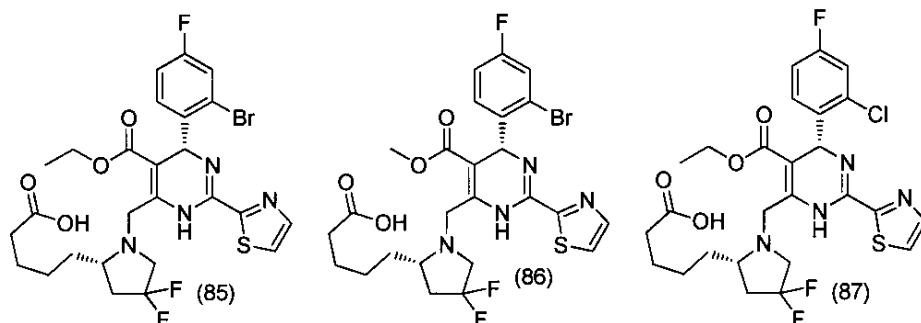
(つづく)

## 【化 8 - 7】

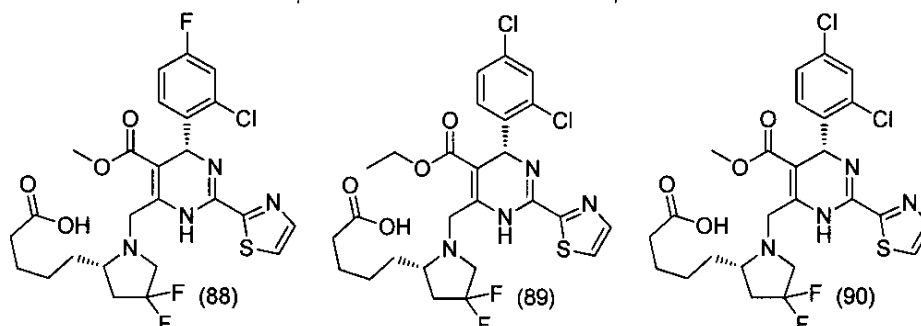
(つづき)



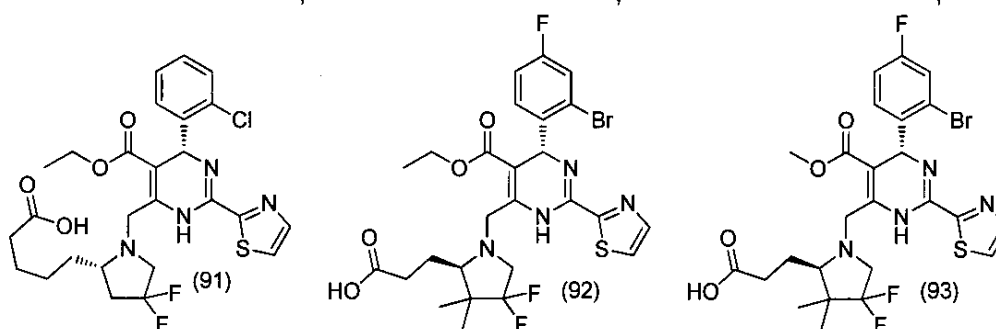
10



20



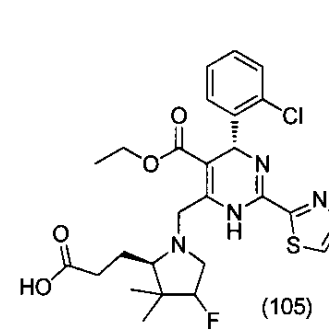
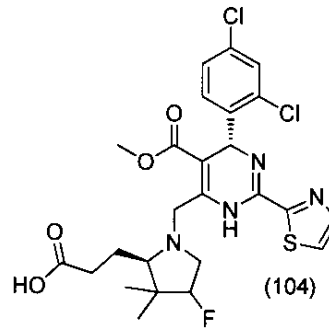
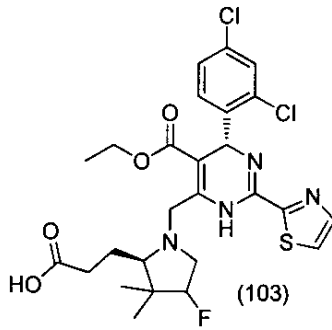
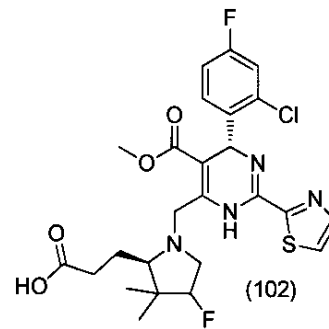
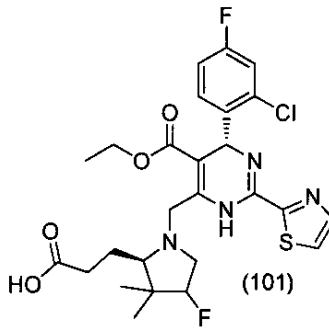
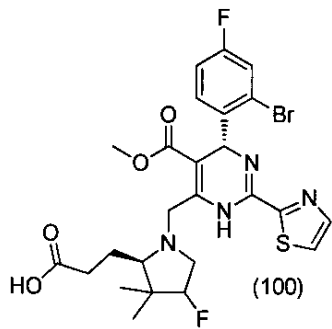
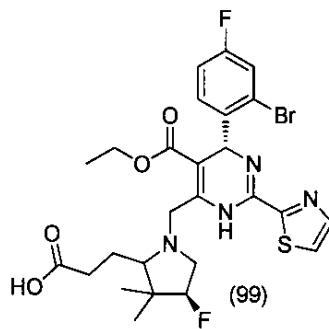
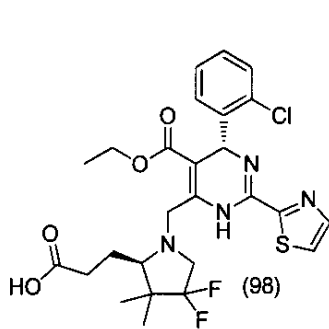
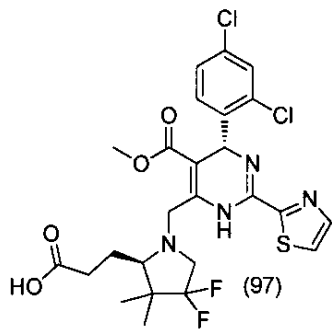
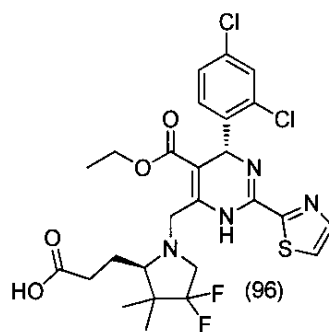
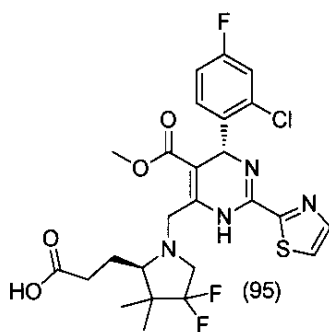
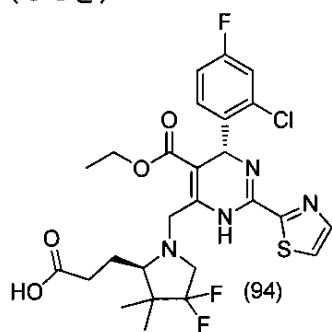
30



(つづく)

## 【化 8 - 8】

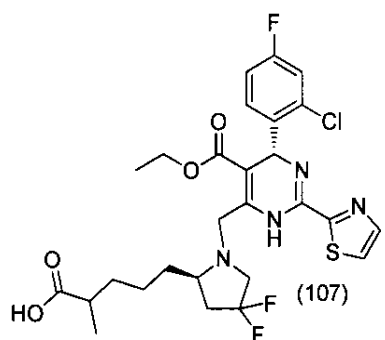
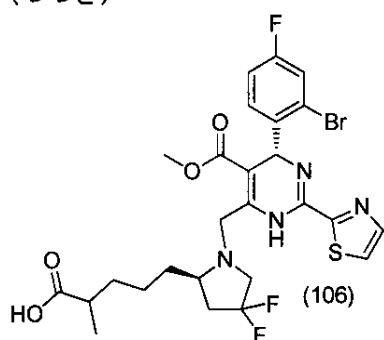
(つづき)



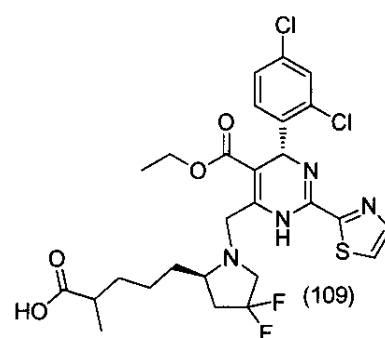
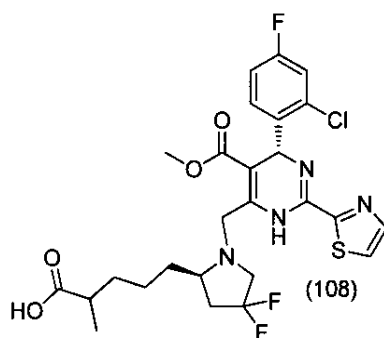
(つづく)

【化 8 - 9】

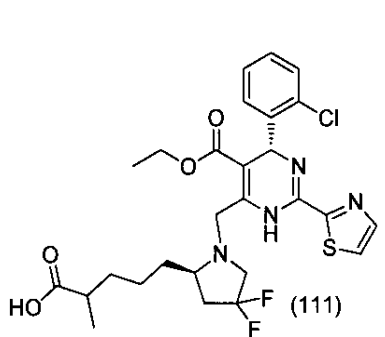
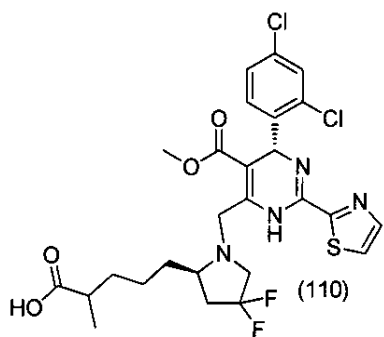
(つづき)



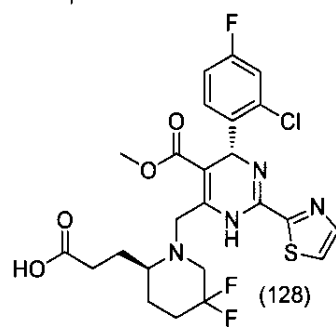
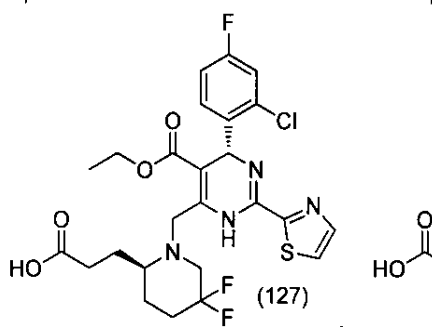
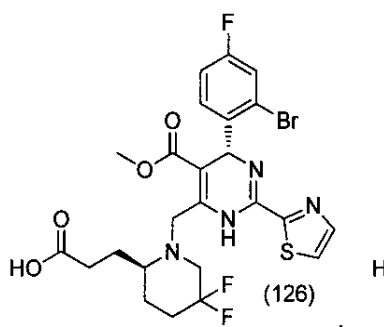
10



20



30

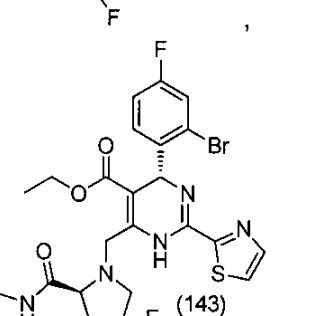
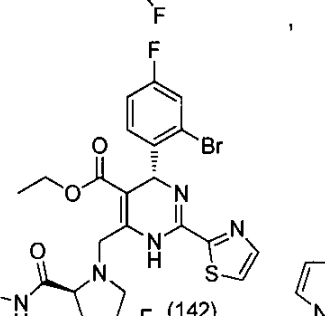
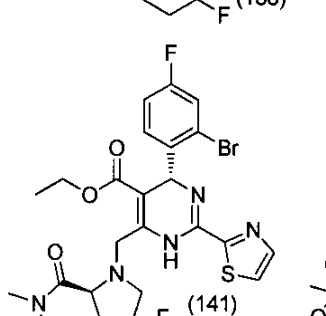
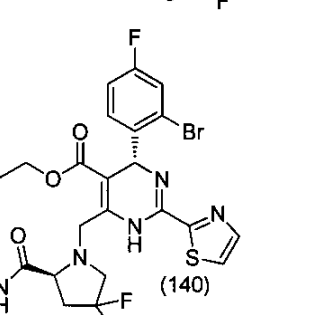
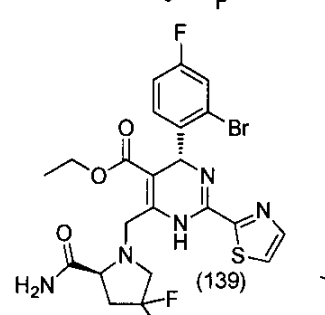
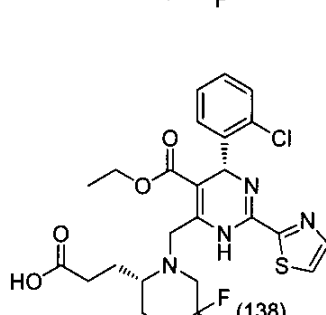
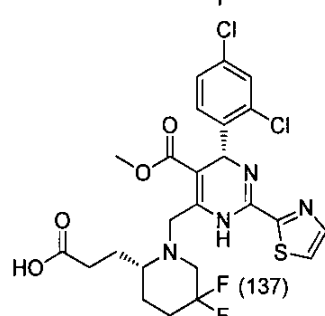
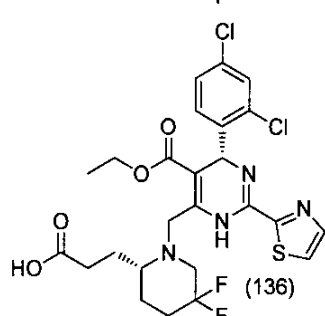
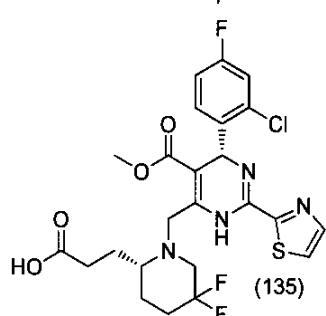
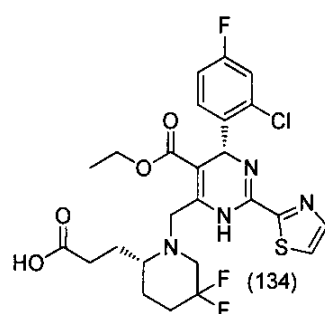
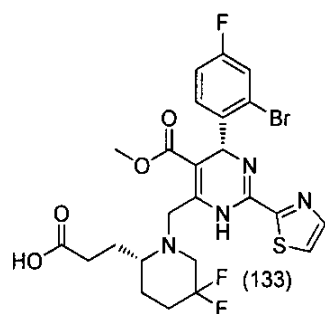
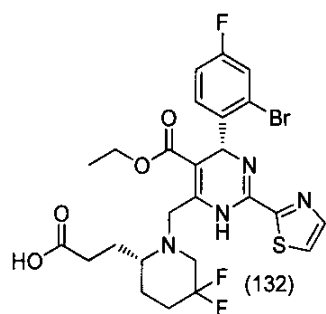
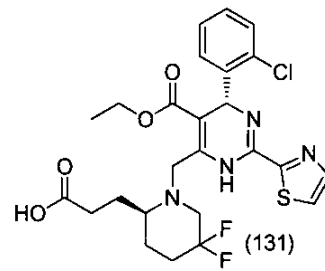
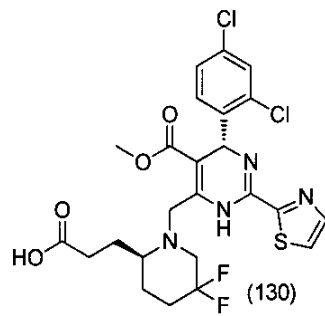
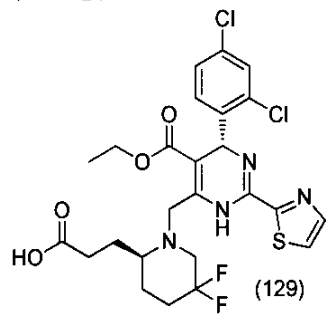


(つづく)



## 【化 8 - 1 0】

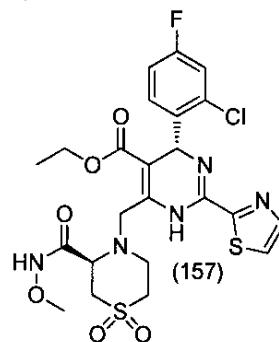
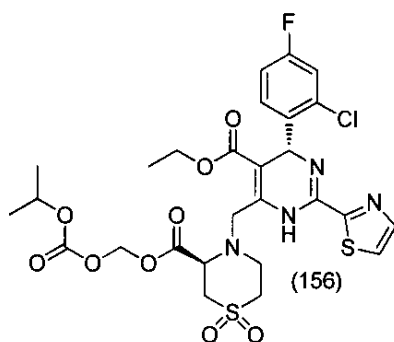
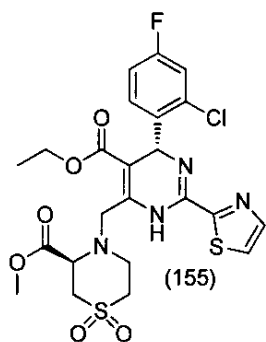
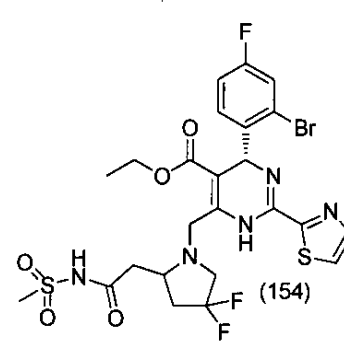
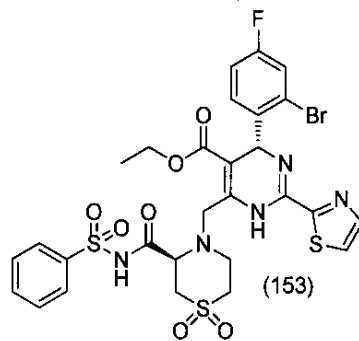
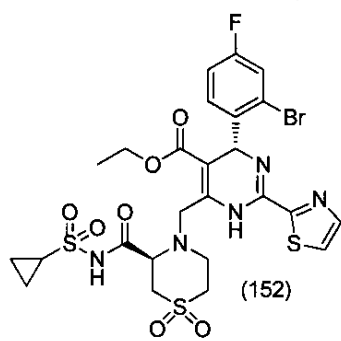
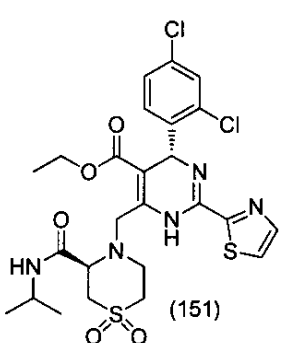
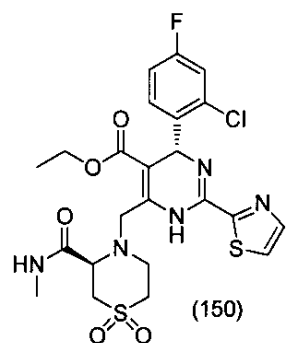
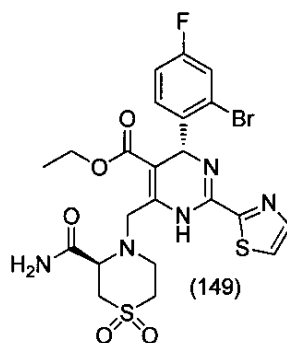
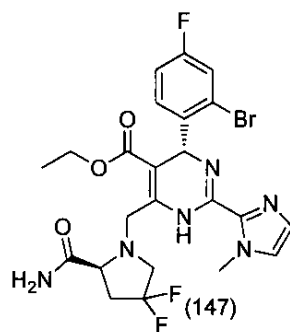
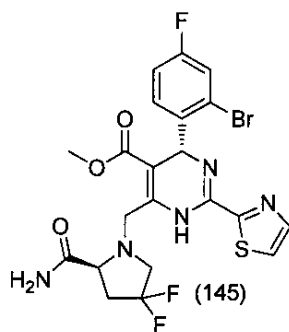
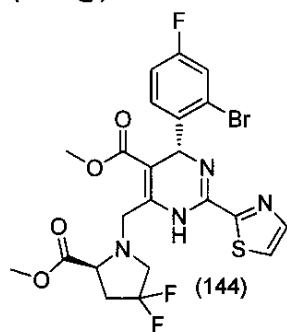
(つづき)



(つづく)

## 【化 8 - 1 1】

(つづき)



(つづく)

10

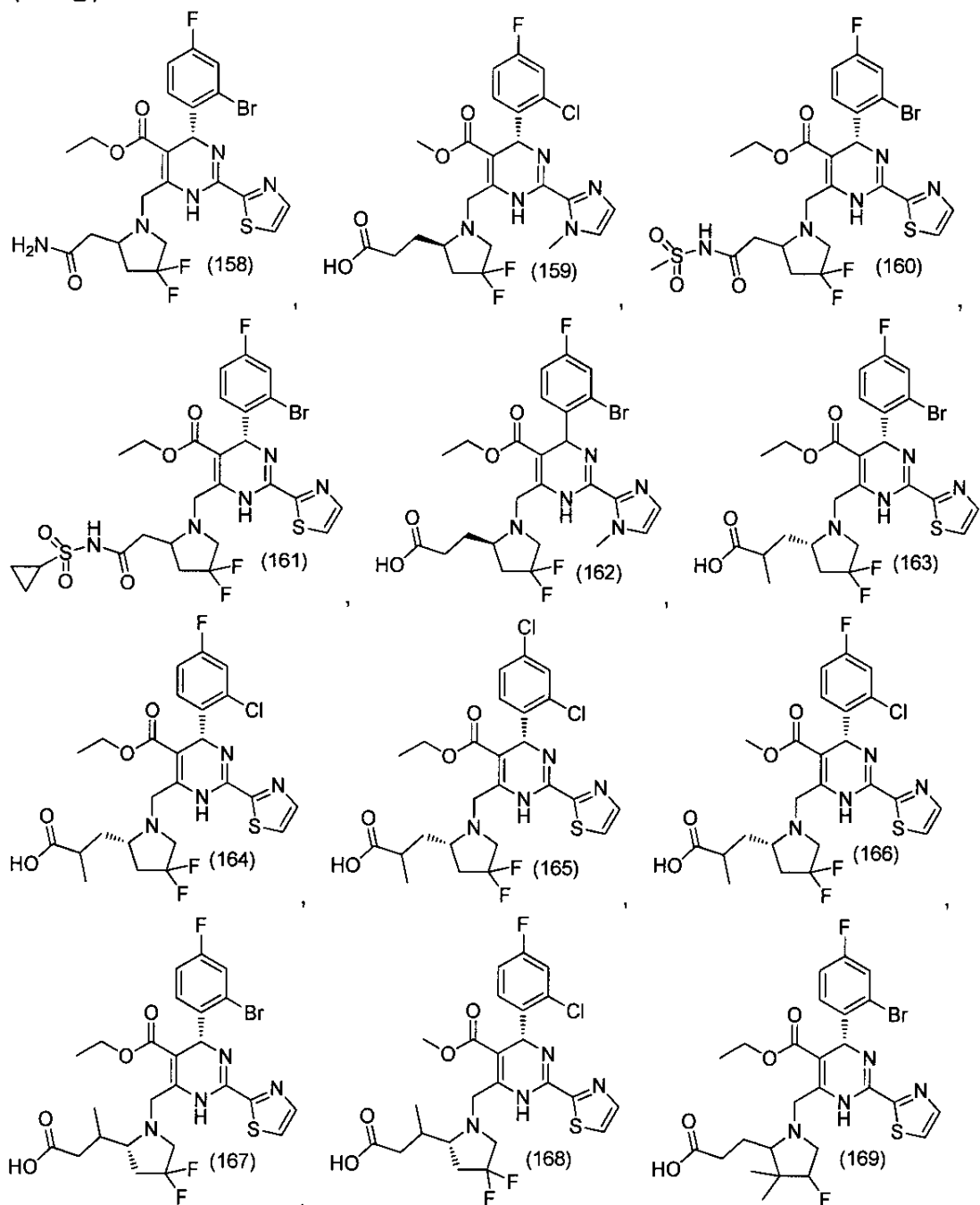
20

30

40

## 【化 8 - 1 2】

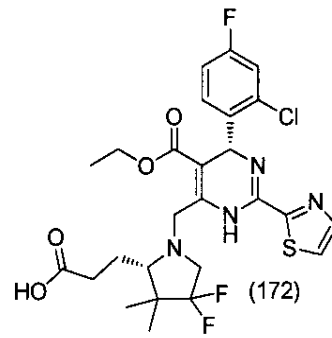
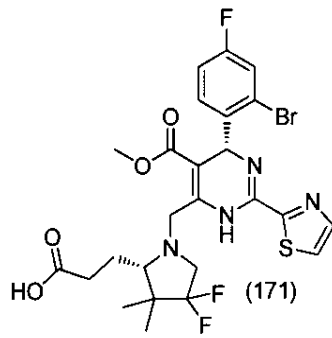
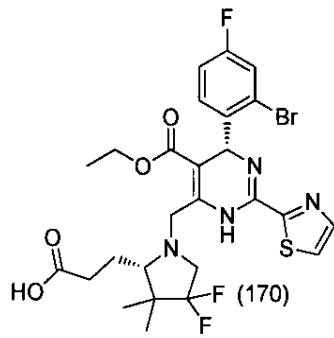
(つづき)



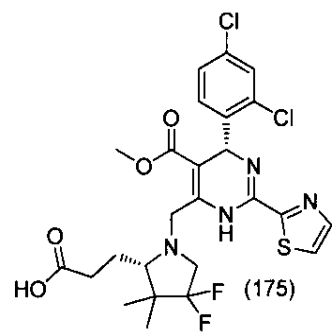
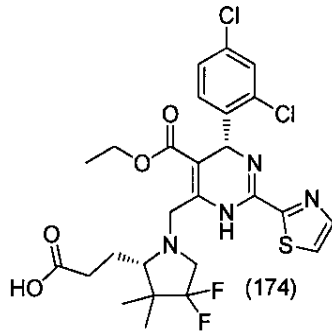
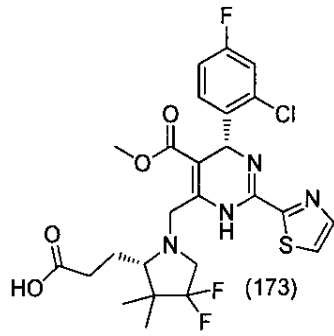
(つづく)

## 【化 8 - 1 3】

(つづき)

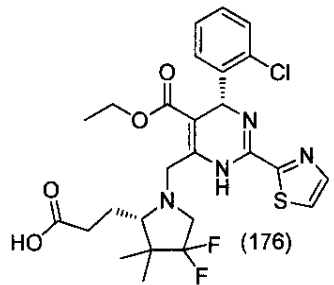


10



及び

20



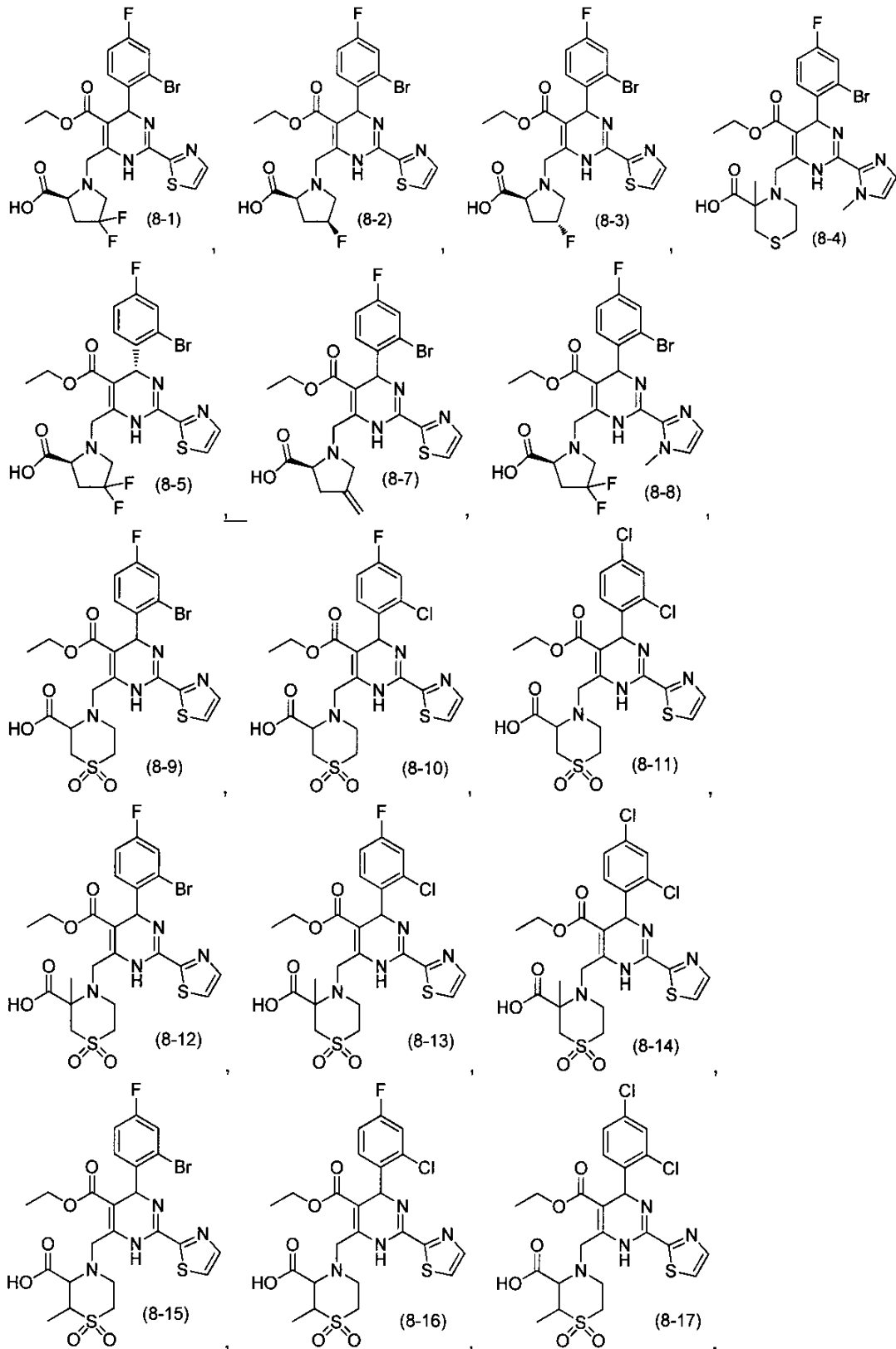
。

## 【請求項 8】

30

以下の構造のうち一種を有する化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

## 【化 9 - 1】



10

20

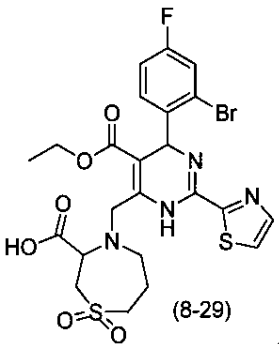
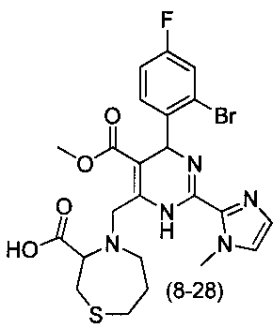
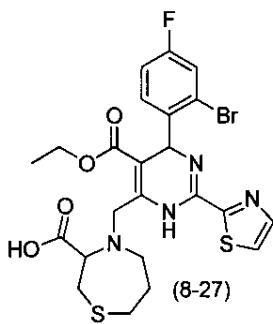
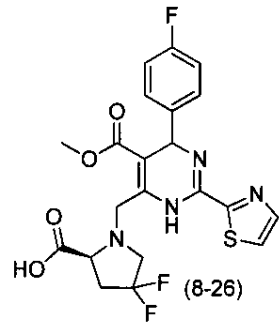
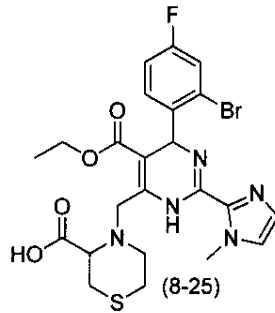
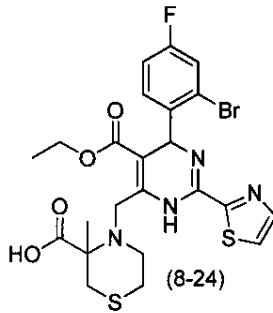
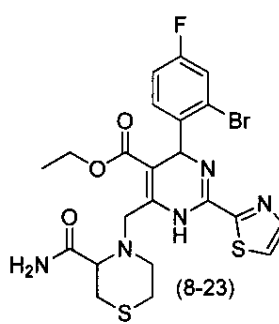
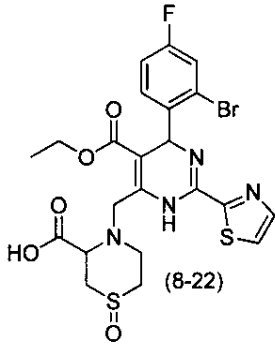
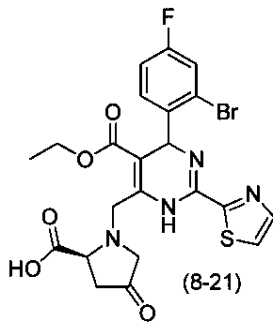
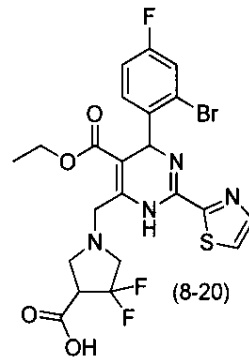
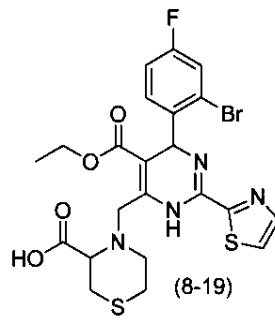
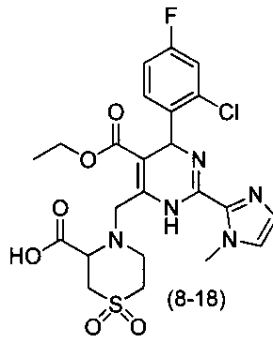
30

40

(つづく)

## 【化 9 - 2】

(つづき)



(つづく)

10

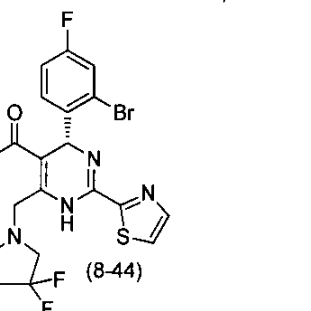
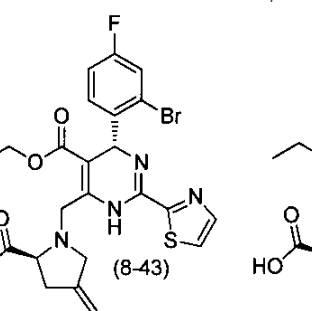
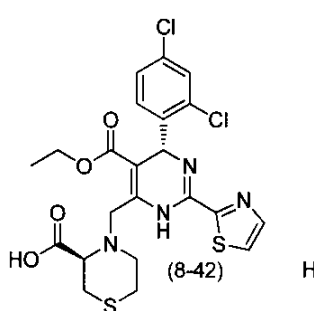
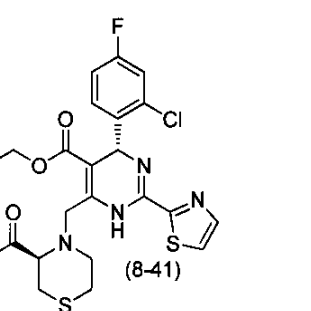
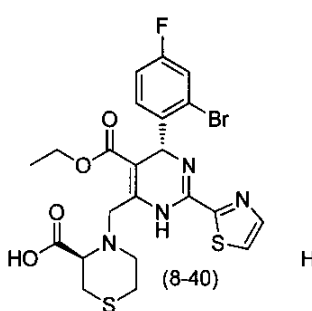
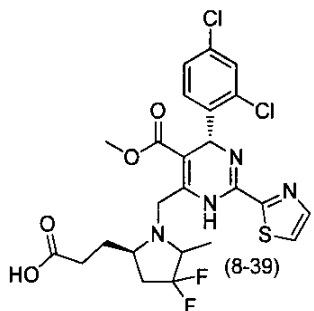
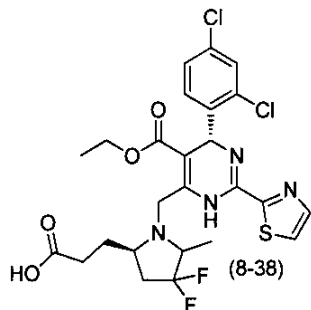
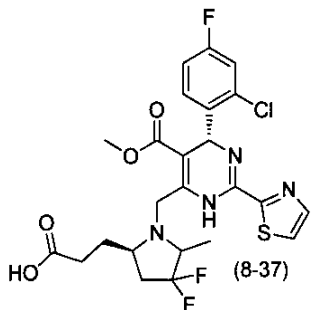
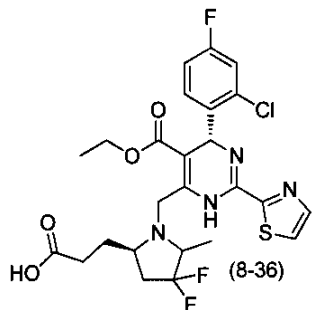
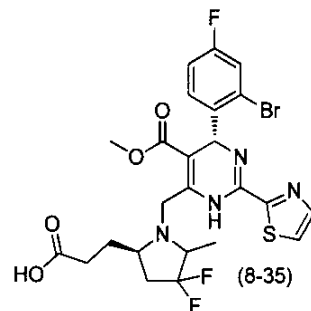
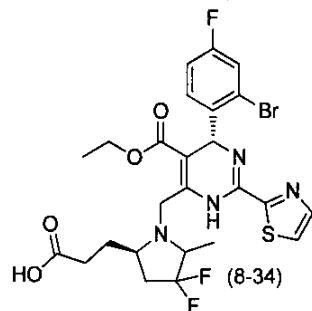
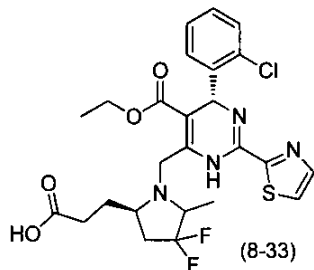
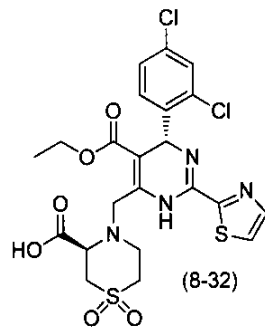
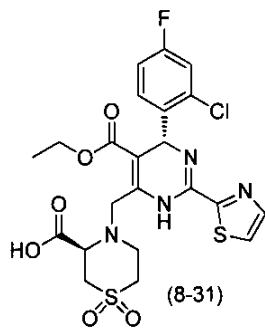
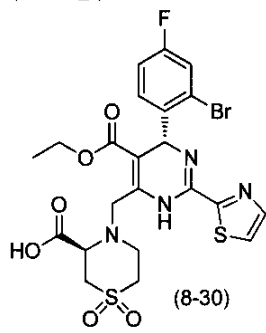
20

30

40

## 【化 9 - 3】

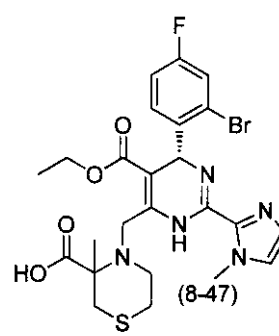
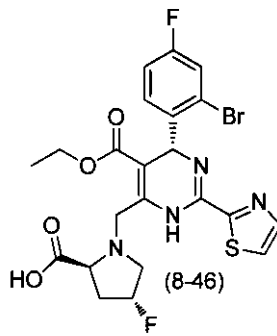
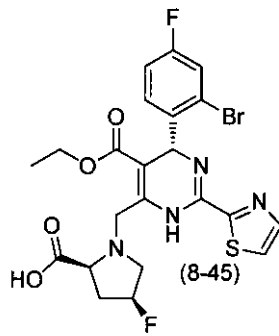
(つづき)



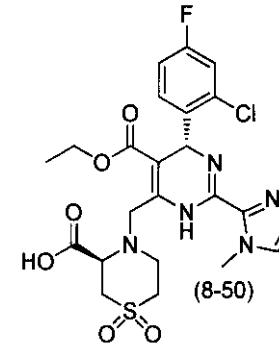
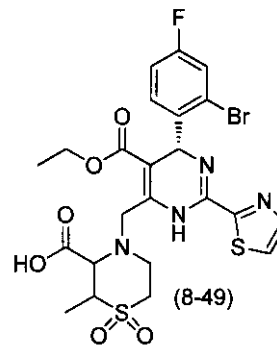
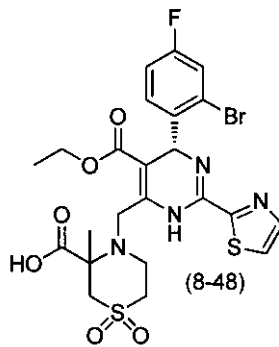
(つづく)

## 【化 9 - 4】

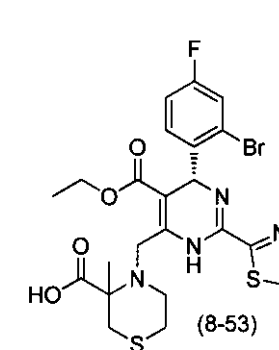
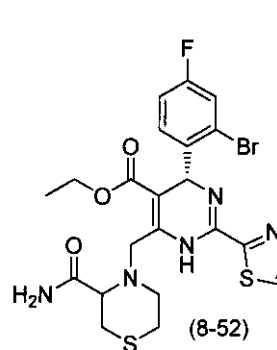
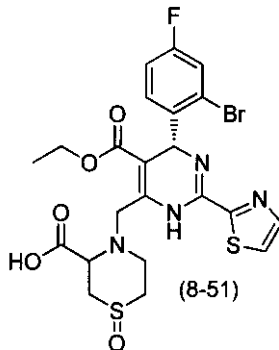
(つづき)



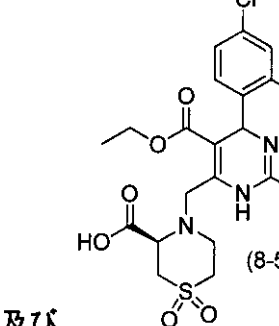
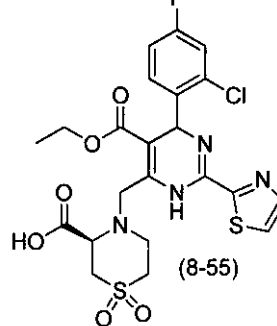
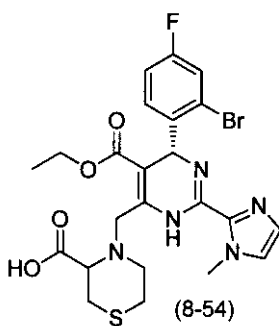
10



20



30



及び

40

## 【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の化合物を含む医薬組成物；及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はその組み合わせ。

## 【請求項 10】

更に抗 H B V 剤を含む請求項 9 に記載の医薬組成物。

## 【請求項 11】

前記抗 H B V 剤は、H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤又はインターフェロンであ

50



る請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記抗 H B V 剤は、ラミブジン、テルビブジン、テノホビル、エンテカビル、アデホビル、ジピボキシル、アルファフェロン、アロフェロン、セルモロイキン、クレブジン、エントリシタピン、ファムシクロビル、インターフェロン、ヘパテクト C P、インテフェン、インターフェロン - 1 b、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 1 a、インターフェロン - 2、インターロイキン - 2、ミボチラート、ニタゾキサニド、ペグインターフェロンアルファ - 2 a、リバビリン、ロフェロン - A、シゾフィラン、ユーホラバク ( e u f o r a v a c )、リントトリモド、ホスファジド、ヘプリサブ、インターフェロン - 2 b、レバミゾール及びプロバゲルマニウムからなる群から選ばれる少なくとも 1 種類を含む請求項 10 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 13】

ウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する際に用いるための薬剤の製造における使用のための請求項 1 ~ 8 の何れか 1 項に記載の当該化合物。

【請求項 14】

前記ウイルス性疾患又は H B V 性疾患は、B 型肝炎ウイルス感染症又は B 型肝炎感染症に起因する疾患である請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

前記 B 型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である請求項 14 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

ウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する際に用いるための薬剤の製造における使用のための請求項 9 ~ 12 の何れか 1 項に記載の当該医薬組成物。

【請求項 17】

前記ウイルス性疾患又は H B V 性疾患は、B 型肝炎ウイルス感染症又は B 型肝炎感染症に起因する疾患である請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

前記 B 型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である請求項 17 に記載の医薬組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

この出願は、参照によりその全体を本明細書に援用する 2013 年 11 月 19 日及び 2014 年 3 月 23 日に中華人民共和国国家知識産権局にそれぞれ出願された中国特許出願第 201310590683.6 号及び第 201410108925.8 号の優先権と利益を主張する。

【分野】

【0002】

本発明は、ジヒドロピリミジン化合物及びその医薬組成物に関連し、更に特にウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する際に使用される薬剤の製造における前記化合物又は医薬組成物の使用に関する。

40

【背景】

【0003】

B 型肝炎ウイルスは、ヘパドナウイルス科に属する。それは、急性的及び / 又は持続的に若しくは進行的に慢性疾患を引き起こし得る。病理学的形態における多くの他の臨床症状も、H B V により引き起こされ、それは特に、慢性肝炎、肝硬変及び肝細胞癌である。加えて、D 型肝炎ウイルスとの同時感染は、該疾患の経過に悪影響を有し得る。

【0004】

慢性肝炎を治療するために用いられることが承認された従来の薬剤は、インターフェロ

50

ン及びラミブジンである。しかしながら、インターフェロンは、穏やかな活性を有するが、有害な副反応を有する。ラミブジンは良好な活性を有するが、治療中にその耐性が急速に生じ、治療を停止した後に、しばしば再発作用が現れる。ラミブジン（3 - TC）の  $IC_{50}$  値は、300 nM である（Science、2003、299、893 - 896）。

#### 【0005】

デレス（Deres）らは、Bay 41 - 4109 及び Bay 39 - 5493 によって代表されるヘテロアリール置換ジヒドロピリミジン（HAP）化合物を報告し、これらの化合物は、ウイルスのコア粒子（ヌクレオカプシド）の適切な形成を防止することにより HBV の複製を阻止することにおいて役割を果たす。Bay 41 - 4109 は、臨床研究においてより良好な薬物代謝指標を実証した（Science、2003、299、893 - 896）。これらの化合物の作用機構の研究は、コア蛋白の 113 - 143 のアミノ酸残基との反応によって、ヘテロアリール置換ジヒドロピリミジン化合物がヌクレオカプシドを形成し得る二量体間の角度を変え、不安定に膨張したヌクレオカプシドの形成をもたらし、これがコア蛋白の分解を促進することを示した（Biochem. Pharmacol.、2003、66、2273 - 2279）。

#### 【0006】

特に HBV 感染症を治療及び／又は予防するための、新規で効果的な抗ウイルス性化合物が至急必要とされている。

#### 【概要】

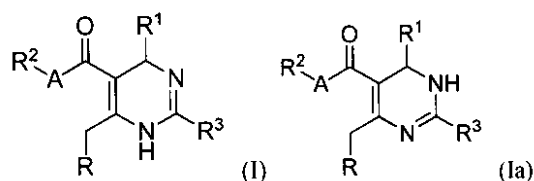
#### 【0007】

本発明は、新規ジヒドロピリミジン化合物及び医薬組成物、並びにウイルス性疾患、特に B 型肝炎ウイルス（HBV）感染症又は B 型肝炎感染症に起因する疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

#### 【0008】

一つの側面において、本明細書には、式（I）又は（Ia）を有する化合物、或いはそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩が提供される。

#### 【化1】



#### 【0009】

ここで、

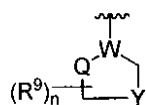
$R^1$  は、 $C_{6-10}$  アリール又は  $C_{1-9}$  ヘテロアリールであり；

$R^3$  は、5 員のヘテロアリール基であり；

A は、結合、-O-、-S- 又は -NR<sup>5</sup>- であり；

R は、

#### 【化2】



#### 【0010】

であり；

ここで、W は、CR<sup>4</sup> 又は N であり；

$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の各々は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

Yは、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q$ -又は $-(CR^7R^6)_n$ -であり；  
 Qは、 $(CR^8R^{8a})_k$ -であり；  
 各 $R^7$ は、独立に、水素、F又はアルキルであり；  
 各 $R^6$ は、独立に、F又はアルキルであり；  
 或いは、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)$ -  
 -又は $-C(=O)-$ を形成しており；  
 各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立に、水素、シアノ又はアルキルであり；  
 各 $R^9$ は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$ 又は $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$ であり；  
 各 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ は、独立に、水素、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルである  
 か、或いは、 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアル  
 キル、ヘテロシクリル又は $-C(=O)-$ を形成しており；  
 各 $R^{11}$ は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $S(=O)$   
 $_q$ -、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキ  
 ル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q$ -、ヘテロアリール- $S(=O)_q$ -、シクロアルキ  
 ル- $S(=O)_q$ -又はアリール- $S(=O)_q$ -であり；  
 $R^{11a}$ は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $S(=O)_q$ -、アリー  
 ル、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシ  
 クリル- $S(=O)_q$ -、ヘテロアリール- $S(=O)_q$ -、シクロアルキル- $S(=O)$   
 $_q$ -又はアリール- $S(=O)_q$ -であり；  
 各nは、独立に、1、2又は3であり；  
 各t及びmは、独立に、1、2、3又は4であり；  
 各qは、独立に、1又は2であり；及び  
 各kは、独立に、0、1、2、3又は4であり；  
 ここで $R^{11}$ 及び $R^{11a}$ で表わされるアルコキシ、アルキル- $S(=O)_q$ -、アリー  
 ル、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q$ -、ヘテロア  
 リール- $S(=O)_q$ -、シクロアルキル- $S(=O)_q$ -及びアリール- $S(=O)_q$   
 -、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 及び $R^{11}$ で表わされるアル  
 キル、 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ で表わされるハロアルキル、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$ 及  
 び $R^{11}$ で表わされるヘテロシクリル及びシクロアルキル、 $R^9$ で表わされるトリアゾリ  
 ル及びテトラゾリル、 $R^3$ で表わされる5員のヘテロアリール基、 $R^1$ 、 $R^4$ 及び $R^5$ で  
 表わされる $C_{1-4}$ アルキル、並びに $R^1$ で表される $C_{6-10}$ アリール及び $C_{1-9}$ ヘ  
 テロアリールの各々は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、オキソ(=O)、メ  
 チレン(=CH<sub>2</sub>)、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルア  
 ミノ、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、トリフル  
 オロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロアルキル置換アリール、ハロゲン置換アリール  
 又はトリフルオロメチルスルホニルから独立に選ばれた一つ以上の置換基で、任意に、独  
 立に、置換されていてもよい。

## 【0011】

幾つかの実施形態において、

Rは、

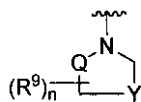
10

20

30

40

## 【化 3】



## 【0012】

であり；

ここで、Yは、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q-$ 又は $-(CR^7R^6)_n-$ であり；

Qは、 $-(CR^8R^{8a})_k-$ であり；

各 $R^7$ は、独立に、水素、 $C_{1-4}$ アルキル又はFであり；

各 $R^6$ は、独立に、F又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

或いは、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$ 又は $-C(=O)-$ を形成しており；

各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立に、水素又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

各 $R^9$ は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$ 又は $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$ であり；

各 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ ハロアルキル又は $C_{1-4}$ アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル又は $-C(=O)-$ を形成しており；

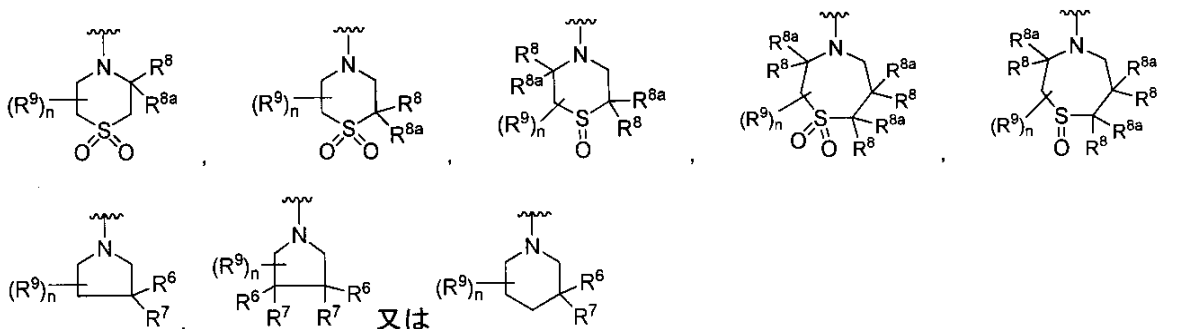
各 $R^{11}$ は、独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $S(=O)_q-$ 又は $C_{6-10}$ アリール- $S(=O)_q-$ であり；及び

$R^{11a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $S(=O)_q-$ 又は $C_{6-10}$ アリール- $S(=O)_q-$ である。

## 【0013】

他の実施形態において、Rは、

## 【化 4】



## 【 0 0 1 4 】

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、メチル、エチル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F、メチル又はエチルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)$  - 又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素、メチル、エチル又はプロピルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $S(=O)_2-$ 、シクロブチル- $S(=O)_2-$ 、シクロペンチル- $S(=O)_2-$ 、シクロヘキシル- $S(=O)_2-$ 、ナフチル- $S(=O)_2-$  又はフェニル- $S(=O)_2-$  であり；及び

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $S(=O)_2-$ 、シクロブチル- $S(=O)_2-$ 、シクロペンチル- $S(=O)_2-$ 、シクロヘキシル- $S(=O)_2-$ 、ナフチル- $S(=O)_2-$  又はフェニル- $S(=O)_2-$  である。

## 【 0 0 1 5 】

幾つかの実施形態において、

$R^1$  は、フェニルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1-メチル-1H-イミダゾリルであり；及び

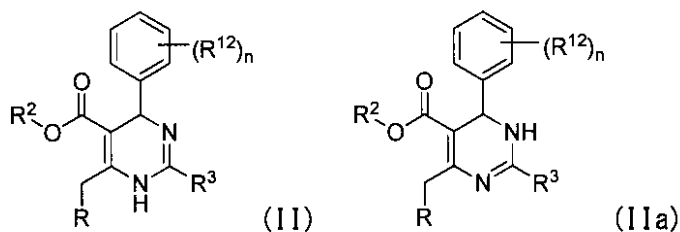
$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の各々は、独立に、水素、メチル又はエチルであり；

ここで、 $R^3$  で表わされるチアゾリル及び 1-メチル-1H-イミダゾリル、 $R^1$  で表わされるフェニル、並びに  $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  で表されるメチル及びエチルは、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、フルオロ、クロロ又はブロモから独立に選ばれる一つ以上の置換基で、任意に、独立に置換されていてもよい。

## 【 0 0 1 6 】

幾つかの実施形態において、本明細書には、式 (II) 又は (IIa) を有する化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N-オキシド、又は薬学的に許容され得る塩が提供される。

## 【化5】



## 【0017】

10

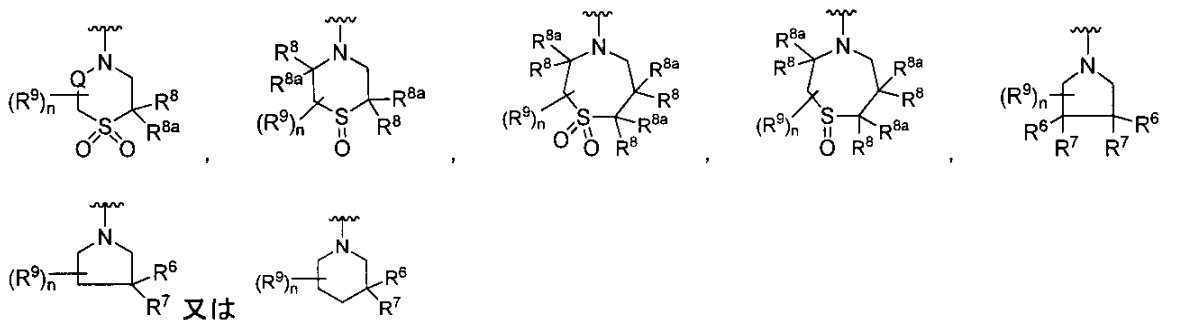
ここで、

$R^2$  は、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1-メチル-1H-イミダゾリルであり；

R は、

## 【化6】



20

## 【0018】

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F 又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

30

Q は、 $-(CR^8R^{8a})_k-$  であり；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

40

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1-4}$  ハロアルキル又は  $C_{1-4}$  アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル- $S(=O)_q-$  又は  $C_{6-10}$  アリール- $S(=O)_q-$ ；

50

であり；

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール -  $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール -  $S(=O)_q$  - であり；

各  $R^{12}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、又はブromoであり；

各  $n$  は、独立に、1、2 又は 3 であり；

各  $t$  及び  $m$  は、独立に、1、2、3 又は 4 であり；

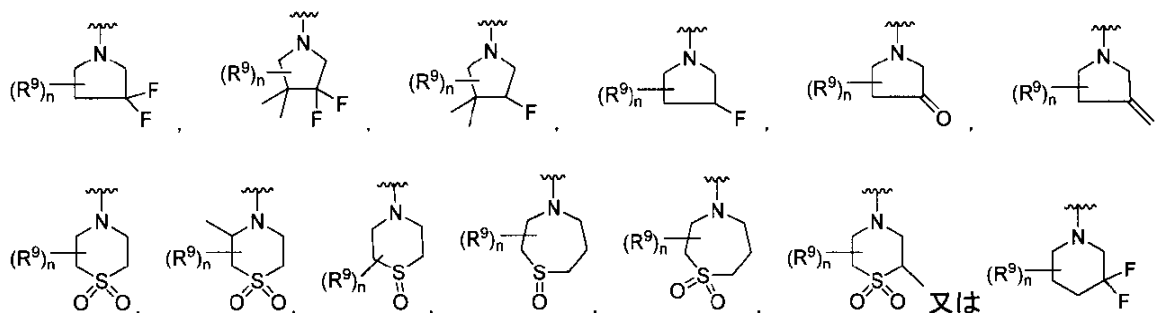
各  $q$  は、独立に、1 又は 2 であり；及び

各  $k$  は、独立に、0、1、2、3 又は 4 である。

#### 【0019】

他の実施形態において、 $R$  は、

#### 【化7】



#### 【0020】

であり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル又は *n*-ブチルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ブトキシ、メチル -  $S(=O)_2$  -、エチル -  $S(=O)_2$  -、プロピル -  $S(=O)_2$  -、イソプロピル -  $S(=O)_2$  -、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル -  $S(=O)_2$  -、シクロブチル -  $S(=O)_2$  -、シクロペンチル -  $S(=O)_2$  -、シクロヘキシル -  $S(=O)_2$  -、ナフチル -  $S(=O)_2$  - 又はフェニル -  $S(=O)_2$  - であり；及び

$R^{11a}$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ブ

10

20

30

40

50

トキシ、メチル -  $S(=O)_2$  - 、エチル -  $S(=O)_2$  - 、プロピル -  $S(=O)_2$  - 、イソプロピル -  $S(=O)_2$  - 、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル -  $S(=O)_2$  - 、シクロブチル -  $S(=O)_2$  - 、シクロペンチル -  $S(=O)_2$  - 、シクロヘキシル -  $S(=O)_2$  - 、ナフチル -  $S(=O)_2$  - 又はフェニル -  $S(=O)_2$  - である。

【 0 0 2 1 】

一つの側面において、本明細書には、本明細書に開示した化合物、及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物が提供される。

10

【 0 0 2 2 】

幾つかの実施形態において、前記医薬組成物は、更に抗 H B V 剤を含む。

【 0 0 2 3 】

他の実施形態において、前記抗 H B V 剤は、H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤又はインターフェロンである。

【 0 0 2 4 】

更に他の実施形態において、前記抗 H B V 剤は、ラミブジン、テルビブジン、テノホビル、エンテカビル、アデホビル、アルファフェロン、アロフェロン、セルモロイキン、クレブジン、エントリシタピン、ファムシクロビル、インターフェロン、ヘパテクト C P、インテフェン、インターフェロン - 1 b、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 1 a、インターフェロン - 2、インターロイキン - 2、ミボチラート、ニタゾキサニド、ペグインターフェロンアルファ - 2 a、リバビリル、ロフェロン - A、シゾフィラン、ユーホラバク ( e u f o r a v a c )、アンプリゲン、ホスファジド、ヘプリサブ、インターフェロン a - 2 b、レバミゾール及びプロパゲルマニウムからなる群から選ばれる少なくとも 1 種類を含む。

20

【 0 0 2 5 】

他の側面において、本明細書には、ウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための薬剤の製造における前記化合物又は医薬組成物の使用が提供される。

30

【 0 0 2 6 】

幾つかの実施形態において、前記ウイルス性疾患又は H B V 性疾患は、B 型肝炎ウイルス感染症又は B 型肝炎感染症に起因する疾患である。

【 0 0 2 7 】

他の実施形態において、前記 B 型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である。

【 0 0 2 8 】

他の側面において、本明細書には、ウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する際に用いるための薬剤の製造における前記化合物又は医薬組成物が提供される。

40

【 0 0 2 9 】

幾つかの実施形態において、前記ウイルス性疾患又は H B V 性疾患は、B 型肝炎ウイルス感染症又は B 型肝炎感染症に起因する疾患である。

【 0 0 3 0 】

他の実施形態において、前記 B 型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である。

【 0 0 3 1 】

他の側面において、本明細書には、治療有効量の前記化合物又は医薬組成物を罹患体に投与することを含む、ウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽

50



減する方法が提供される。

【 0 0 3 2 】

幾つかの実施形態において、前記ウイルス性疾患又は H B V 性疾患は、B 型肝炎ウイルス感染症又は B 型肝炎感染症に起因する疾患である。

【 0 0 3 3 】

他の実施形態において、前記 B 型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である。

【 0 0 3 4 】

他の側面において、本明細書は、治療効果量の、本明細書に開示した化合物又は組成物を罹患体に投与することを含む罹患体におけるウイルス性疾患又は H B V 疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための薬剤の製造における前記化合物又は医薬組成物の使用が提供される。

10

【 0 0 3 5 】

他の側面において、本明細書には、薬学的効果量の本明細書に開示した化合物を罹患体に投与することを含むウイルス性疾患又は H B V 疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための方法が提供される。

【 0 0 3 6 】

他の側面において、本明細書には、薬学的効果量の本明細書に開示した医薬組成物を罹患体に投与することを含むウイルス性疾患又は H B V 疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための方法が提供される。

20

【 0 0 3 7 】

他の側面において、本明細書には、ウイルス性疾患又は H B V 疾患を予防し、処置し又は治療し、及びウイルス性疾患又は H B V 疾患の重症度を軽減するための薬剤の製造における本明細書に開示した化合物の使用が提供される。

【 0 0 3 8 】

他の側面において、本明細書には、罹患体においてウイルス性疾患又は H B V 疾患を予防し、処置し又は治療し、及びウイルス性疾患又は H B V 疾患の重症度を軽減するための薬剤の製造における本明細書に開示した化合物を含む医薬組成物の使用が提供される。

【 0 0 3 9 】

幾つかの実施形態において、生物は、哺乳動物であり；他の実施形態において、生物はヒトである。更に他の実施形態において、前記方法は、キナーゼを H B V 治療剤と接触させることを更に含む。

30

【 0 0 4 0 】

他の側面において、本明細書には、細胞を効果的 H B V 防除量の本明細書に開示した化合物又はその組成物と接触させることを含む H B V 感染症を防除する方法が提供される。他の実施形態において、この方法は、細胞を H B V 治療剤と接触させることを更に含む。

【 0 0 4 1 】

他の側面において、本明細書には、H B V 疾患を治療する方法が提供され、その方法は、かかる治療を必要とする罹患体に、有効治療量の本明細書に開示した化合物又はその組成物を投与することを含む。他の実施形態において、この方法は、H B V 治療剤を投与することを更に含む。

40

【 0 0 4 2 】

他の側面において、本明細書には、H B V 感染症を防除する方法が提供され、その方法は、必要とする罹患体に、有効治療量の本明細書に開示した化合物又はその組成物を投与することを含む。他の実施形態において、この方法は、H B V 治療剤を投与することを更に含む。

【 0 0 4 3 】

他の側面において、本明細書に提供されるものは、式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物及び本発明の特定の化合物を調製する方法、分離する方法、及び精製する方法を含む。

【 0 0 4 4 】

50

以上は、本明細書に開示したある側面を単に要約するものであり、限定することを意図するものではない。これらの側面及び他の側面並びに実施形態を以下により十分に記載する。

【0045】

詳細な説明、定義及び一般用語

本明細書に開示したある実施形態を詳細に参照するが、その例は、付随する構造及び式において説明されている。本発明は、請求の範囲によって規定される通りの本明細書に開示される範囲内に含まれ得る全ての代替、修飾及び均等物を包含することを意図している。当業者は、本明細書に開示した手法に使用され得る、本明細書に記載するものと類似又は均等の多くの方法及び物質を認識するであろう。本明細書に記載するものは、その方法及び物質に限定されるものではない。援用する文献、特許及び同様の資料の1つ又はそれ以上が、限定するものではないが定義した用語、用語の用法、記載された手法等を含み、本出願と異なるか又は矛盾する場合、この出願が支配する。

10

【0046】

更に、明確にするために別々の実施形態に関連して記述された本発明のある特徴が、一つの実施形態において組み合わせて提供され得ることが理解される。反対に、簡潔にするために一つの実施形態に関連して記述された本発明の種々の特徴が、別々に又は適切なサブコンビネーションにおいても提供され得る。

【0047】

別段の定義がない限り、本明細書で用いられる全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する分野の当業者によって共通に理解されるものと同じ意味を持つ。本明細書で言及された全ての特許と刊行物は、参照によってその全てが本明細書に含まれる。

20

【0048】

本明細書で用いるとき、別段の指示がない限り、以下の定義が適用され得る。本明細書に開示した目的のために、化学元素は、元素の周期表C A S版、及び化学及び物理のハンドブック第75版、1994年に従って特定される。更に、有機化学の一般原理は、ソレルらの「有機化学」、ユニバーシティ・サイエンス・ブックス、ソーサリト：1999、及びスミスらの「マーチ有機化学」、ジョン・ワイリー＆サンズ、ニューヨーク：2007に記載されており、その全てが、参照によりその全内容を本明細書に援用する。

【0049】

文法的な冠詞「一つの(a)」、「一つの(an)」、及び「前記(the)」は、本明細書において用いられる場合、明細書で別段の指示がないか、或いは文脈によって明らかに否定されていない限り、「少なくとも一つ」又は「一つ以上の」を含むことを意図している。それゆえ、当該冠詞は、本明細書においては一つ又は一つ以上（すなわち、少なくとも一つ）の冠詞の文法的対象を意味するものとして用いられる。例として「一種の化合物」は一種以上の化合物を意味し、従って、2種以上の化合物が考慮され、記載された実施形態の実施において利用又は使用され得るかもしれない。

30

【0050】

本明細書で用いられる場合、「罹患体」は、ヒト（成人及び子供を含む）又は他の動物をいう。1つの実施形態において、「罹患体」は、ヒトをいう。

40

【0051】

用語「含む」は、開放式であることを意味しており、示された構成要素を含むが、他の要素を排除するのではない。

【0052】

用語「立体異性体」は、同一の化学構造を持つが、空間的な原子又は基の配列に関して異なる化合物をいう。立体異性体は、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、配座異性体（回転異性体）、幾何（シス/トランス）異性体、アトロプ異性体等を含む。

【0053】

用語「キラル」は、鏡像のパートナーと重ねることができない特性を持つ分子をいい、一方、用語「アキラル」は、それらの鏡像のパートナーと重ねることができる分子をいう

50

。

## 【 0 0 5 4 】

用語「鏡像異性体」は、他方と重ねることができない鏡像である、化合物の二つの立体異性体をいう。

## 【 0 0 5 5 】

用語「ジアステレオ異性体」は、二つ以上のキラル中心を持ち、その分子が互いの鏡像でない立体異性体をいう。ジアステレオ異性体は異なる物理的特性、例えば、融点、沸点、分光特性、又は生物活性を有する。ジアステレオ異性体の混合物は、電気泳動及び HPLC などのクロマトグラフィーのような高分解能の分析手段の下で分離され得る。

## 【 0 0 5 6 】

本明細書に記載するように、本明細書に開示した化合物は、上に例解したものか、具体的な化合物か、或いは本明細書に開示した特定のクラス、サブクラス、及びスピーシーズで例示された一つ以上の置換基で任意に置換されていてもよい。語句「任意に置換されていてもよい」は、語句「置換又は無置換の」と互換的に使われることが理解されるであろう。一般に、用語「置換の」は、ある構造中の一つ以上の水素基の特定の置換基の基による置き換えをいう。

## 【 0 0 5 7 】

特に指示がない限り、任意に置換されていてもよい基は、当該基の各置換可能な位置に置換基を持つことができる。ある構造中の一つ以上の位置が特定の群の中から選ばれた二つ以上の置換基で置換され得るとき、その置換基は各位置で同じであっても、異なってもよい。ここで置換基は、限定されるものではないが、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、オキソ(=O)、メチレン(=CH<sub>2</sub>)、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、チオ、ニトロ、アルキルアミノ、アミノ、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロアルキル置換アリール、ハロゲン置換アリール又はトリフルオロメチルスルホニル等を含む。

## 【 0 0 5 8 】

本明細書の様々な箇所に、本明細書で開示される化合物の置換基が群又は範囲で開示される。本発明は、それらの群及び範囲における構成要素の各全ての個々の部分的組み合わせを含むことを明確に意図している。例えば、用語「C<sub>1-6</sub> アルキル基」は、メチル、エチル、C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>5</sub> アルキル、C<sub>6</sub> アルキルそれぞれの開示を意味する。

## 【 0 0 5 9 】

本明細書の様々な箇所に、連結用置換基が説明されている。構造が明確に連結基を要求している場合、その基についてリストされたマーカッシュ選択肢は連結基であると解釈される。例えば、もし構造が、連結基を要求し、その選択肢についてのマーカッシュグループの定義が「アルキル」、又は「アリール」をリストしていたら、そのとき、「アルキル」又は「アリール」はそれぞれ連結用のアルキレン基又はアリレン基を表すと解釈される。

## 【 0 0 6 0 】

用語「アルキル」又は「アルキル基」は、1個～20個の炭素原子の飽和直鎖又は分枝鎖の1価の炭化水素基をいい、アルキル基は、任意に、独立に、本明細書に開示された一つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に明示しない限り、アルキル基は1個～20個の炭素原子を含む。幾つかの実施形態において、アルキル基は1個～10個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は1個～8個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルキル基は1個～6個の炭素原子を含み、更に他の実施形態において、アルキル基は1個～4個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルキル基は1個～3個の炭素原子を含む。アルキル基の幾つかの限定されない例は、メチル(Me、-CH<sub>3</sub>)、エチル(Et、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-

10

20

30

40

50

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-メチル-1-プロピル若しくはイソブチル(i-Bu、i-ブチル、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、1-メチルプロピル若しくはsec-ブチル(s-Bu、-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、tert-ブチル(t-Bu、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-ペンチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-ペンチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-ペンチル(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-メチル-1-ブチル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-メチル-1-ブチル(-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、1-ヘキシル(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、2-ヘキシル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-ヘキシル(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH<sub>3</sub>)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、1-ヘプチル、1-オクチル等を含むが、それらに限定されない。

10

## 【0061】

20

用語「ハロアルキル」又は「ハロアルコキシ」は、一つ以上の同じであってもよく異なってもよいハロゲン原子(即ち、F、Cl、Br又はI)で置換されたアルキル又はアルコキシ基をいう。ここにおいて、アルキル及びアルコキシ基は、本明細書に規定したものである。そのような基の幾つかの限定されない例は、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメトキシなどを含む。

## 【0062】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位、すなわち炭素-炭素sp<sup>2</sup>二重結合を有する2個から12個までの炭素原子の線状又は分枝鎖一価炭化水素基をいい、ここでそのアルケニル基は、任意に、本明細書に記載された1つ以上の置換基で置換されていてもよく、そして「シス」及び「トランス」配置、或いは代わりに「E」及び「Z」配置を有する基を含む。幾つかの実施形態において、アルケニル基は、2個~8個の炭素原子を含む。他の実施形態において、アルケニル基は、2個~6個の炭素原子を含む。更に他の実施形態において、アルケニル基は、2個~4個の炭素原子を含む。いくつかの非限定的な例は、エテニル又はビニル(-CH=CH<sub>2</sub>)、アリル(-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>)等を含む。

30

## 【0063】

用語「シクロアルキル」は、一環、二環又は三環式環として3個から12個までの炭素原子を有する一価又は多価の非芳香族飽和又は部分不飽和環をいい、シクロアルキル基は、任意に本明細書に記載された一つ以上の置換基で置換されていてもよい。幾つかの実施形態において、シクロアルキルは、3個から12個までの炭素原子を含む。他の実施形態において、シクロアルキルは、3個から8個までの炭素原子を含む。更に他の実施形態において、シクロアルキルは、3個から6個までの炭素原子を含む。いくつかの非限定的な例は、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、スベリル等を含む。

40

## 【0064】

用語「シクロアルキルアルキル」は、一つ以上のシクロアルキル基で置換されたアルキル基をいい、アルキル及びシクロアルキル基は、本明細書に規定されたものである。そのような基のいくつかの非限定的な例は、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロブチルプロピル、シクロペンチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルプロピルなどを含む。

50

む。

#### 【 0 0 6 5 】

本明細書において互換可能に用いられる用語「ヘテロ環」、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環式環」は、少なくとも一つの環原子が窒素、硫黄及び酸素から選択された 3 ~ 12 個の環原子を含む飽和又は部分的不飽和の一環、二環又は三環式環をいう。ここにおいて、ヘテロ環基は、任意に、本明細書に記載された一つ以上の置換基で置換されていてもよい。特に定められない限り、ヘテロ環は、炭素又は窒素連結であり得、 $-CH_2-$ 基は、任意に、 $-C(=O)-$ 基と置換されていてもよい。硫黄原子環は、任意に、酸化されて S - オキシドを形成していてもよい。窒素原子環は、任意に、酸化されて N - オキシドを形成していてもよい。幾つかの実施形態において、ヘテロシクリルは、2 個 ~ 10 個の炭素原子を含み、少なくとも一つのヘテロ原子が窒素、硫黄及び酸素から選択される  $C_{2-10}$  ヘテロシクリルであり得る。他の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 個 ~ 9 個の炭素原子を含み、少なくとも一つのヘテロ原子が窒素、硫黄及び酸素から選択される  $C_{2-9}$  ヘテロシクリルであり得る。更に他の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 ~ 7 個の炭素原子を含み、少なくとも一つのヘテロ原子が窒素、硫黄及び酸素から選択される  $C_{2-7}$  ヘテロシクリルであり得る。更に他の実施形態において、ヘテロシクリルは、2 ~ 5 個の炭素原子を含み、少なくとも一つのヘテロ原子が窒素、硫黄及び酸素から選択される  $C_{2-5}$  ヘテロシクリルであり得る。ヘテロ環式環のいくつかの非限定的な例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、グリシジル、2 - ピロリニル、ジヒドロインドリニル、ピラゾリニル、1, 1 - ジオキソチオモルフォリニル等を含む。 $-CH_2-$ 基が  $-C(O)-$ 基と置換されているヘテロシクリルの幾つかの非限定的な例は、2 - オキソピロリジニル、2 - ピペリジノニル、3 - モルフォリノニル、3 - チオモルフォリノニル、オキシテトラヒドロピリミジニル等である。

#### 【 0 0 6 6 】

用語「ヘテロシクリルアルキル」又は「ヘテロシクロアルキル」は、分子の残りにアルキルを介して結合したヘテロシクリルをいい、アルキル及びヘテロシクリル基は、本明細書に規定したものである。ヘテロシクリルアルキルは、任意に、本明細書に開示された一つ以上の置換基で置換されていてもよい。ヘテロシクリルアルキルの非限定的な例は、ピロール - 2 - イルメチル、モルフォリン - 4 - イルメチル、ピロリジニルメチル、ピペリジルメチル、ピペリジリエチル、モルフォリニルメチル、モルフォリニリエチル等を含む。

#### 【 0 0 6 7 】

用語「ハロゲン」は、F、Cl、Br 又は I をいう。

#### 【 0 0 6 8 】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して分子の残りに結合した、先に定義した通りのアルキル基をいう。幾つかの非限定的な例は、メトキシ ( $MeO$ 、 $-OCH_3$ )、エトキシ ( $EtO$ 、 $-OCH_2CH_3$ )、1 - プロポキシ ( $n-PrO$ 、 $n$  - プロポキシ、 $-OCH_2CH_2CH_3$ )、2 - プロポキシ ( $i-PrO$ 、 $i$  - プロポキシ、 $-OCH(CH_3)_2$ )、1 - ブトキシ ( $n-BuO$ 、 $n$  - ブトキシ、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2 - メチル - 1 - プロポキシ ( $i-BuO$ 、 $i$  - ブトキシ、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$ )、2 - ブトキシ ( $s-BuO$ 、 $s$  - ブトキシ、 $-OCH(CH_3)CH_2CH_3$ )、2 - メチル - 2 - プロポキシ ( $t-BuO$ 、 $t$  - ブトキシ、 $-OC(CH_3)_3$ )、1 - ペトキシ ( $n-pentO$ 、 $n$  - ペントキシ、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ )、2 - ペントキシ ( $-OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ )、3 - ペントキシ ( $-OCH(CH_2CH_3)_2$ )、2 - メチル - 2 - ブトキシ ( $-OC(CH_3)_2CH_2CH_3$ )、3 - メチル - 2 - ブトキシ ( $-OCH(CH_3)CH(CH_3)_2$ )、3 - メチル - 1 - ブトキシ ( $-OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ )、2 - メチル - 1 - ブトキシ ( $-OCH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ) 等を含む。

## 【 0 0 6 9 】

用語「アリール」は、合計で6個から14個までの環員、又は6個から12個までの環員、又は6個から10個までの環員を有する一環式、二環式又は三環式炭素環式環系をいう。ここで当該系における少なくとも1つの環は芳香族であり、当該系における各環は3個から7個までの環員を含有し、かつ分子の残りへの1つ以上の結合点を有する。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換可能に使用することができる。アリール環のいくつかの非限定的な例は、フェニル、2,3-ジヒドロ-1H-インデニル、ナフチル、アントリルなどを含む。アリールは、任意に、本明細書に記載された一つ以上の置換基で置換されていてもよい。

## 【 0 0 7 0 】

用語「アリールアルキル」は、アルキルを介して分子の残りとは結合したアリールをいい、アルキル及びアリール基は、本明細書に規定したものである。アリールアルキルは、任意に、本明細書に記載した一つ以上の置換基で置換されていてもよい。アリールアルキルの幾つかの非限定的な例は、ベンジル、フェニルエチル、ナフチルメチル等を含む。

## 【 0 0 7 1 】

用語「ヘテロアリール」は、合計で5個から14個までの環員、又は5個から12個までの環員又は5個から10個までの環員又は5個から6個までの環員を有する一環式、二環式又は三環式炭素環式環系をいい、ここで当該系における少なくとも1つの環は芳香族であり、当該系における少なくとも1つの環は、窒素、硫黄及び酸素から選択される1つ以上のヘテロ原子を含み、当該系における各環は5個から7個までの環員を含有し、かつ分子の残りへの一つ以上の結合点を有する。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」又は「ヘテロ芳香族化合物」と互換的に用いられ得る。幾つかの実施形態において、ヘテロアリールは、1個～9個の炭素原子及び窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含むC<sub>1-9</sub>ヘテロアリールであり得る。他の実施形態において、ヘテロアリールは、1個～7個の炭素原子及び窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含むC<sub>1-7</sub>ヘテロアリールであり得る。他の実施形態において、ヘテロアリールは、1個～6個の炭素原子及び窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含むC<sub>1-6</sub>ヘテロアリールであり得る。更に他の実施形態において、ヘテロアリールは、1個～5個の炭素原子及び窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含むC<sub>1-5</sub>ヘテロアリールであり得る。更に他の実施形態において、ヘテロアリールは、1個～4個の炭素原子及び窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含むC<sub>1-4</sub>ヘテロアリールであり得る。他の実施形態において、ヘテロアリールは、1個～3個の炭素原子及び窒素、硫黄及び酸素から選択される少なくとも一つのヘテロ原子を含むC<sub>1-3</sub>ヘテロアリールであり得る。適切なヘテロアリール環の幾つかの非限定的な例は、以下の一環：フラニル（例えば、2-フラニル、3-フラニル）、イミダゾリル（例えば、N-イミダゾリル、1-メチル-1H-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、3-イソオキサゾリル、4-イソオキサゾリル、5-イソオキサゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、N-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、テトラゾリル（例えば、5-テトラゾリル）、トリアゾリル（例えば、2-トリアゾリル及び5-トリアゾリル）、2-チエニル、3-チエニル、ピラニル、ピラゾリル（例えば、2-ピラゾリル）、イソチアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、ジアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル；並びに以下の幾つかの二環の例は、限定されないが、ベンゾチアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、インドリル（例えば、2-インドリル）、プリニル、キノリニル（例えば、2-キノ

10

20

30

40

50

ノリニル、3 - キノリニル、4 - キノリニル)、又はイソキノリニル(例えば、1 - イソキノリニル、3 - イソキノリニル又は4 - イソキノリニル)等を含む。

【0072】

用語「ヘテロアリアルアルキル」は、アルキルを介して分子の残りと結合したヘテロアリアルであり、アルキル及びヘテロアリアル基は本明細書で規定したものである。ヘテロアリアルアルキル基は、任意に、本明細書に記載されている一つ以上の置換基で置換されていてもよい。かかる基のいくつかの非限定的な例は、ピリジン - 2 - イルエチル、チアゾール - 2 - イルメチル、イミダゾール - 2 - イルエチル、ピリミジン - 2 - イルプロピル等を含む。

【0073】

用語「アルキル - S(=O)<sub>q</sub> -」、「ヘテロシクリル - S(=O)<sub>q</sub> -」、「ヘテロアリアル - S(=O)<sub>q</sub> -」、「シクロアルキル - S(=O)<sub>q</sub> -」及び「アリアル - S(=O)<sub>q</sub> -」は、スルフィニル(-S(=O)-)又はスルホニル(-S(=O)<sub>2</sub>-)を介して分子の残りと結合したアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びアリアルをいい、q並びにアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びアリアル基は、本明細書に規定したものである。かかる基のいくつかの非限定的な例は、メチルスルホニル(-S(=O)CH<sub>3</sub>-)、シクロプロピル - S(=O)<sub>2</sub>-、シクロブチル - S(=O)<sub>2</sub>-、シクロペンチル - S(=O)<sub>2</sub>-、シクロヘキシル - S(=O)<sub>2</sub>-、ナフチル - S(=O)<sub>2</sub>-、ペンチル - S(=O)<sub>2</sub>-、メチルスルホニル(-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-)等を含む。

【0074】

用語「アルキルアミノ」は、「N - アルキルアミノ」及び「N, N - ジアルキルアミノ」をいい、ここでアミノ基は、独立に、それぞれ、1つのアルキル基で又は2つのアルキル基で置換されており、アルキル基は、本明細書に規定したものである。好適なアルキルアミノ基のいくつかの非限定的な例は、モノ又はジアルキルアミノ、例えばN - メチルアミノ、N - エチルアミノ、イソプロピルアミノ、プロピルアミノ、t - ブチルアミノ、n - ブチルアミノ、1 - メチルプロピルアミノ、n - ペンチルアミノ、n - ヘキシルアミノ、N, N - ジメチルアミノ、N, N - ジエチルアミノ等を含む。

【0075】

用語「ハロアルキル置換アリアル」は、1つ以上のハロアルキル基で置換されたアリアル基をいい、ハロアルキル及びアリアル基は本明細書で規定したものである。かかる基のいくつかの非限定的な例は、2 - トリフルオロメチルフェニル、3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3 - トリフルオロメチルフェニル、4 - トリフルオロメチルフェニル、2, 6 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル等を含む。

【0076】

用語「ハロゲン置換アリアル」は、1つ以上のハロゲン原子で置換されたアリアルをいい、ハロゲン原子(ハロゲン)及びアリアル基は、本明細書で規定したものである。かかる基のいくつかの非限定的な例は、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリクロロフェニル、ブromoフェニル、トリブromoフェニル、ジブromoフェニル、フルオロクロロフェニル、フルオロブromoフェニル、クロロブromoフェニル等を含む。

【0077】

本明細書で記述されるとき、置換基から環系内の1つの環の中心に引かれた結合(以下に示すような)は、当該環上の何れもの置換可能な位置での置換基の置換を表す。例えば、図形aは、図形b; 図形c、図形d、図形e、図形f、図形g及び図形hに示すようにA環及びB環上の何れもの位置における可能な置換を表す。

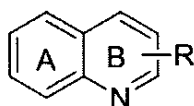
10

20

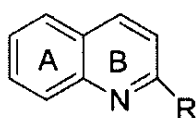
30

40

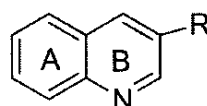
## 【化 8】



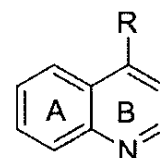
図形 a



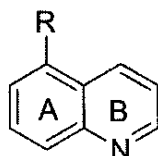
図形 b



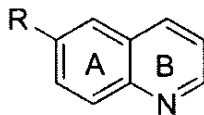
図形 c



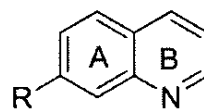
図形 d



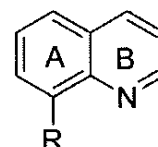
図形 e



図形 f



図形 g



図形 h

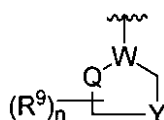
10

## 【0078】

更に、説明する必要のあることは、語句「...及び...はそれぞれ独立に」「各...及び...は独立に」は、互換可能に用いられるということである。同じ記号によって表される具体的な選択肢は、異なる群において互いに独立に可変であるか、又は同じ記号によって表される具体的な選択肢は、同じ群において互いに独立に可変であることは広く理解されるべきである。例えば、図形 p の多重 n の具体的な選択肢は、互いに独立に可変であり、多重 R<sup>9</sup> の具体的な選択肢は互いに独立している。

20

## 【化 9】



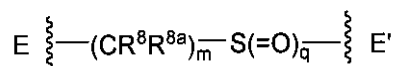
図形 p

## 【0079】

本明細書に記載される時、分子の残りに結合する系には、二つの結合点が存在する。例えば、式 q に示されるように、E 又は E' は、分子の残りに結合し得、即ち、分子構造が適切である場合、E 及び E' は、互いに互換可能に用いられ得る。

30

## 【化 10】



図形 q

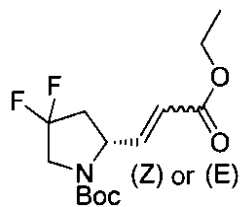
## 【0080】

本明細書に記載されるように、波線結合によって分子の残りに結合する二重結合（図形 k に示す）は、（Z）二重結合異性体又は（E）二重結合異性体、或いは（Z）二重結合異性体及び（E）二重結合異性体の混合物をいう。

40



## 【化 1 1】



図形 k

## 【0081】

10

別段の記載がない限り、本明細書で描写した構造は、当該構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、及び幾何（又は配座））形態を含むことも意味し、例えば、それは、各不斉中心についての R 及び S 配置、（Z）及び（E）二重結合異性体、並びに（Z）及び（E）配座異性体である。従って、本化合物の単一の立体化学異性体及び鏡像異性体、ジアステレオ異性体、又は幾何（又は配座）混合物は本明細書で開示した範囲内にある。

## 【0082】

用語「プロドラッグ」は、インビボで式（I）又は（Ia）の化合物に変換される化合物をいう。かかる変換は、例えば、血液中での加水分解、又は血液若しくは組織中でのプロドラッグ形態の親形態への酵素変換反応により行われ得る。本明細書に開示した化合物のプロドラッグは、例えば、エステルであり得る。本発明においてプロドラッグとして使用され得るエステルは、フェニルエステル、脂肪族（ $C_{1-24}$ ）エステル、アシルオキシメチルエステル、カルボナート、カルバマート及びアミノ酸エステルである。例えば、OH基を含有する本明細書に開示した化合物は、この位置でアシル化してそのプロドラッグ形態にすることができる。他のプロドラッグ形態は、例えば、親化合物上のOH基のホスホン化から生じるホスファートのようなホスファートを含む。プロドラッグの徹底的な論考が、ヒグチら、新規デリバリーシステムとしてのプロドラッグ（Pro-drugs as Novel Delivery Systems）、A.C.S. シンポジウムシリーズの14巻；ローチ（Roche）ら編、薬剤設計におけるバイオ可逆性担体（Bio-reversible Carriers in Drug Design）、アメリカ薬剤師会及びパーマゴン・プレス（Pergamon Press）、1987；ラウティオ（Rautio）ら、プロドラッグ：設計と臨床応用（Prodrugs: Design and Clinical Applications）、ネイチャー・レビュー・ドラッグ・ディスカバリー（Nature Review Drug Discovery）、2008、7、255-270；及びヘッカー（Hecker）ら、ホスファート及びホスホナートのプロドラッグ（Prodrugs of Phosphates and Phosphonates）、J Med. Chem.、2008、51、2328-2345に提供されており、その全てを、参照により本明細書に援用する。

20

30

## 【0083】

別段の記載がない限り、本明細書に開示した化合物の全ての互変異性形態は、本発明の範囲内にある。更に、別段の記載がない限り、本明細書に描写した構造もまた、1つ以上の同位体富化原子の存在のみにおいて異なる化合物を含むことを意味する。

40

## 【0084】

「代謝産物」は、特定の化合物又はその塩の体内における代謝により生産された生成物である。化合物の代謝産物は、当該分野で知られたルーチン技術を用いて同定することができる。かかる生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド、エステル化、エステル分解、酵素切断等から生じ得る。従って、本発明は、本明細書に開示した化合物を哺乳動物とその代謝産物を生成するに十分な時間接触させることを含む方法によって生成する化合物を含む、本明細書に開示した化合物の代謝産物を含む。

50

## 【0085】

本明細書で使用している立体化学の定義及び約束事は、一般に、パーカー (Parker) ら、マグローヒル化学用語の辞典 (McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms) (1984) マグローヒル・ブック・カンパニー (McGraw-Hill Book Company)、ニューヨーク及びエリエール (Eliel) ら「有機化合物の立体化学」 (Stereochemistry of Organic Compounds)、ジョン・ワイリー & サンズ社、ニューヨーク、1994 に従っている。

## 【0086】

本明細書に開示された化合物の何れかの不斉原子 (例えば、炭素等) は、ラセミ又は鏡像異性体が豊富な状態、例えば、(R)、(S) 又は (R, S) 形態で存在し得る。ある実施形態において、各不斉原子は、(R) 又は (S) 形態において、少なくとも50%の鏡像体過剰率、少なくとも60%の鏡像体過剰率、少なくとも70%の鏡像体過剰率、少なくとも80%の鏡像体過剰率、少なくとも90%の鏡像体過剰率、少なくとも95%の鏡像体過剰率、又は少なくとも99%の鏡像体過剰率を有する。本明細書に開示された化合物の全ての立体異性体は、限定されないが、ジアステレオ異性体、鏡像異性体及びアトロプ異性体並びにラセミ混合物のようなそれらの混合物が、本発明の部分を形成するものであることが意図されている。多くの有機化合物は、光学活性な形態で存在する、すなわち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物を記述するに際し、接頭辞D及びL、又はR及びSは、分子の、そのキラル中心に関する絶対配置を表示するために用いられる。接頭辞d及びl、又は(+)及び(-)は、化合物による平面偏光の回転の記号を示すために使用され、(-)又はlは化合物が左旋性であることを意味する。(+)又はdが前に付された化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、それらが互いの鏡像であることを除き、同一である。特定の立体異性体は、また、鏡像異性体ということもでき、かかる異性体の混合物は、しばしば鏡像異性混合物と呼ばれる。鏡像異性体の50:50の混合物は、ラセミ混合物又は混合ラセミ体といわれ、これは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択性又は立体特異性が存在しなかった場合に生じる。用語「ラセミ混合物」又は「混合ラセミ体」は、2種の鏡像異性体種の等モル混合物をいい、光学活性を欠く。

## 【0087】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」は、異なるエネルギーの構造異性体をいい、低いエネルギーバリアーを介して相互転換可能なものである。互変異性体化が可能である場合 (例えば、溶液中など)、互変異性体の化学平衡に達し得る。例えば、プロトン互変異体 (プロトン移動互変異体としても知られる) は、プロトンの移行を介する相互転換、例えばケト-エノール及びイミン-エナミン異性化を含む。原子価互変異性は、結合性電子のいくつかの再構築による相互転換を含む。ケトエノール互変異性化の具体的な例は、ペンタン-2, 4-ジオン及び4-ヒドロキシペンタ-3-エン-2-オン異性体の相互転換である。他の互変異性化の例は、フェノールケト互変異性化である。フェノールケト互変異性化の具体的な例は、ピリジン-4-オール及びピリジン-(1H)-オン互変異性体の相互転換である。別段の記載がない限り、本明細書に開示される化合物の全ての互変異性体形態は、本発明の範囲内にある。

## 【0088】

「薬学的に許容され得る塩」は、本明細書に開示した化合物の有機又は無機塩をいう。薬学的に許容され得る塩は当該技術分野でよく知られている。例えば、バーグ (Berge) らは、J. Pharmacol Sci、1977、66、1-19において、薬学的に許容され得る塩を詳しく説明しており、それを、参照により本明細書に援用する。薬学的に許容され得る塩のいくつかの非限定的な例は、無機酸、例えば塩化水素酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸とともに又は有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸とともに、又は当該分野で使用されている他の方法、例えばイオン交換を用いて、生成されるアミノ基の塩を含む。他の薬学的に許

10

20

30

40

50

容され得る塩は、アジピン酸塩、リンゴ酸塩、2 - ヒドロアクリル酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンファン酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコペプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を含む。適切な塩基から誘導される塩は、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び  $N+(C_{1-4} \text{ アルキル})_4$  塩を含む。この発明は、本明細書に開示した化合物の何れもの塩基性窒素含有基の四級化も想定している。水又は油性又は分散性生成物は、そのような四級化により得えられ得る。代表的なアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム等を含む。更に、薬学的に許容され得る塩は、適切な場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシラート、スルファート、ホスファート、ニトラート、 $C_{1-8}$  スルホナート又はアリールスルホナートなどのような対イオンを用いて形成される無毒性のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンを含む。

【0089】

「溶媒和物」は、1 種以上の溶媒分子及び本明細書に開示した化合物の会合体又は複合体をいう。溶媒和物を形成する溶媒のいくつかの非限定的な例は、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル、酢酸、及びエタノールアミンを含む。用語「水和物」は、溶媒分子が水である場合の複合体をいう。

【0090】

用語「保護基」又は「Pg」は、化合物上の他の官能基と反応する間に、特定の官能性をブロック又は保護するために普通に採用される置換基をいう。例えば、「アミノ保護基」は、化合物におけるアミノ官能性をブロック又は保護するアミノ基に結合した置換基である。好適なアミノ保護基のいくつかの非限定的例は、アセチル、トリフルオロアセチル、t - ブトキシカルボニル (Boc)、ベンジルオキシカルボニル (Cbz) 及び 9 - フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) を含む。同様に、「ヒドロキシ保護基」は、ヒドロキシ官能性をブロック又は保護する、ヒドロキシ基の置換基をいう。好適なヒドロキシ保護基のいくつかの非限定的な例は、アセチル及びシリルを含む。「カルボキシ保護基」は、カルボキシ官能性をブロック又は保護する、カルボキシ基の置換基をいう。普通のカルボキシ保護基のいくつかの非限定的な例は、 $-CH_2CH_2SO_2Ph$ 、シアノエチル、2 - (トリメチルシリル) エチル、2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル、2 - (p - トルエンスルホニル) エチル、2 - (p - ニトロフェニルスルホニル) エチル、2 - (ジフェニルホスフィノ) エチル、ニトロエチル等を含む。保護基の一般的な記述及びその使用については、グリーン (Greene) らの有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)、ジョン・ワイリー & サンズ、ニューヨーク、1991、及びコシエンスキー (Kocienski) らの保護基 (Protecting Groups)、ティーム、シュツットガルト、2005 を参照のこと。

【0091】

更に、本明細書に開示した化合物は、それらの塩を含め、それらの水和物の形態で得られる可能性もあり、又はそれらの結晶化に用いられるエタノール、DMSO などの他の溶媒を含む可能性もある。本発明の化合物は、本質的に又は故意に薬学的に許容され得る溶媒 (水を含む) とともに溶媒和物を形成し得、それゆえ、本発明は溶媒和物及び非溶媒和物形態の両方を含むことが意図される。

【0092】

本明細書で提供される何れの式も、化合物の同位体非濃縮形態及び同位体濃縮形態を表すことも意図される。同位体濃縮化合物は、一つ以上の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられていることを除いて、本明細書で提供される式によって記載された構造を有する。本発明の化合物に援用され得る同位体の例は、 $^2\text{H}$ （重水素、 $\text{D}$ ）、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{125}\text{I}$ などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体を含む。

#### 【0093】

他の側面において、本発明の化合物は、本明細書に規定した同位体濃縮化合物、例えば、その中に $^3\text{H}$ 、 $^{14}\text{C}$ 及び $^{18}\text{F}$ のような放射性同位体、又は $^2\text{H}$ 及び $^{13}\text{C}$ のような非放射性同位体が存在するものを含む。そのような同位体濃縮化合物は、代謝の研究（ $^{14}\text{C}$ を用いるもの）、反応動力学（例えば $^2\text{H}$ 若しくは $^3\text{H}$ を用いるもの）、薬剤若しくは基質の生体内分布アッセイを含むポジトロン断層法（PET）又は単一光子放射断層撮影（SPECT）のような検出若しくはイメージング技術、或いは罹患体の評者線治療において有用である。特に、 $^{18}\text{F}$ 濃縮化合物は、PET又はSPECTの研究において特に好ましい可能性がある。同位体濃縮された式（I）の化合物は、一般的に、当業者に知られた従来の技術によって、又は従来用いられた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いた添付の例及び調整方法に記載された方法に類似する方法によって調製され得る。

#### 【0094】

更に、重同位体を有する置換基、特に重水素（即ち、 $^2\text{H}$ 又は $\text{D}$ ）は、代謝安定性が高いことに起因する、特定の治療における利益、例えば、インビボにおける半減期が増えること又は必要投与量が減ること或いは、治療指数の改善を提供し得る。この文脈における重水素は、式（I）の化合物の置換基とみなされることが理解される。そのような重同位体、特に重水素の濃縮は、同位体濃縮係数によって同定され得る。用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で用いられる場合、特定の同位体の同位体存在度及び天然存在度間の割合を意味する。本発明の化合物における置換基が、選定された重水素である場合、そのような化合物は、各選定された重水素原子について、少なくとも3500（各選定された重水素原子において52.5%の重水素含量）、少なくとも4000（60%の重水素含量）、少なくとも4500（67.5%の重水素含量）、少なくとも5000（75%の重水素含量）、少なくとも5500（82.5%の重水素含量）、少なくとも6000（90%の重水素含量）、少なくとも6333.3（95%の重水素含量）、少なくとも6466.7（97%の重水素含量）、少なくとも6600（99%の重水素含量）、少なくとも6633.3（99.5%の重水素含量）の同位体濃縮係数を有する。本明細書に関する薬学的に許容され得る溶媒和物は、それらを含み、溶媒和物の結晶化は同意置換、例えば、 $\text{D}_2\text{O}$ 、 $\text{d}_6$ -アセトン、 $\text{DMSO}-\text{d}_6$ であり得る。

#### 【0095】

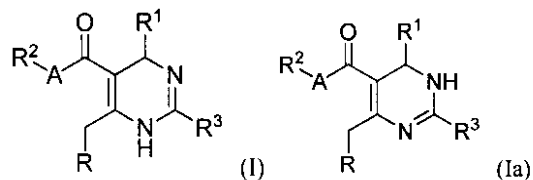
##### 化合物の説明

本発明は、新規ジヒドロピリミジン化合物及び医薬組成物、並びにウイルス性疾患又はHBV疾患、特にB型肝炎ウイルス（HBV）感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための薬剤の製造におけるそれらの使用に関する。

#### 【0096】

一つの側面において、本明細書には、式（I）又は（Ia）を有する化合物、或いはそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N-オキシド、又は薬学的に許容され得る塩が提供される。

## 【化 1 2】



## 【 0 0 9 7】

ここで、

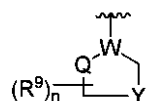
$R^1$  は、 $C_{6-10}$  アリール又は  $C_{1-9}$  ヘテロアリールであり、

$R^3$  は、5 員のヘテロアリール基であり、

A は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$  又は  $-NR^5-$  であり、

R は、

## 【化 1 3】



## 【 0 0 9 8】

であり；

ここで、W は、 $CR^4$  又は N であり；

$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の各々は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

Y は、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q-$  又は  $-(CR^7R^6)_n-$  であり；

Q は、 $(CR^8R^{8a})_k-$  であり；

各  $R^7$  は、独立に、水素、F 又はアルキルであり；

各  $R^6$  は、独立に、F 又はアルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素、シアノ又はアルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $S(=O)_q-$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、シクロアルキル- $S(=O)_q-$  又はアリール- $S(=O)_q-$  であり；

$R^{11a}$  は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $S(=O)_q-$ 、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、シクロアルキル- $S(=O)_q-$  又はアリール- $S(=O)_q-$  であり；

各 n は、独立に、1、2 又は 3 であり；

各  $t$  及び  $m$  は、独立に、1、2、3 又は 4 であり；

各  $q$  は、独立に、1 又は 2 であり；及び

各  $k$  は、独立に、0、1、2、3 又は 4 であり；

ここで  $R^{11}$  及び  $R^{11a}$  で表わされるアルコキシ、アルキル -  $S(=O)_q$  -、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル -  $S(=O)_q$  -、ヘテロアリール -  $S(=O)_q$  -、シクロアルキル -  $S(=O)_q$  - 及びアリール -  $S(=O)_q$  -、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  及び  $R^{11}$  で表わされるアルキル、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  で表わされるハロアルキル、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  及び  $R^{11}$  で表わされるヘテロシクリル及びシクロアルキル、 $R^9$  で表わされるトリアゾリル及びテトラゾリル、 $R^3$  で表わされる 5 員のヘテロアリール基、 $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  で表わされる  $C_{1-4}$  アルキル、並びに  $R^1$  で表される  $C_{6-10}$  アリール及び  $C_{1-9}$  ヘテロアリールの各々は、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、オキソ(=O)、メチレン(=CH<sub>2</sub>)、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルアミノ、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロアルキル置換アリール、ハロゲン置換アリール又はトリフルオロメチルスルホニルから独立に選ばれた一つ以上の置換基で、任意に、独立に、置換されていてよい。

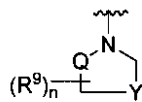
10

#### 【0099】

幾つかの実施形態において、

$R$  は、

#### 【化14】



20

#### 【0100】

であり；

ここで、 $Y$  は、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q-$  又は  $-(CR^7R^6)_n-$  であり；

30

$Q$  は、 $-(CR^8R^{8a})_k-$  であり；

各  $R^7$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル又は  $F$  であり；

各  $R^6$  は、独立に、 $F$  又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

40

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$  ハロアルキル又は  $C_{1-4}$  アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、 $C_{1-6}$  アルキ

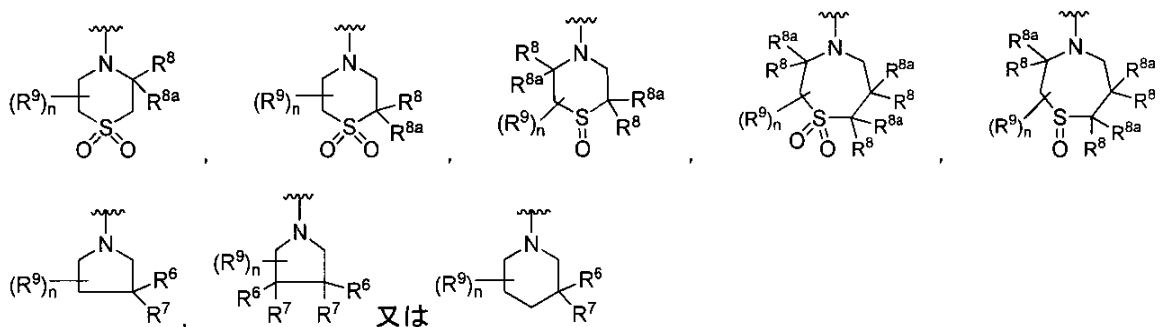
50

ル - S ( = O )<sub>q</sub> - 、 C<sub>6 - 10</sub> アリール、 C<sub>1 - 9</sub> ヘテロアリール、 C<sub>3 - 6</sub> シクロアルキル、 C<sub>2 - 9</sub> ヘテロシクリル、 C<sub>6 - 10</sub> アリール - C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、 C<sub>2 - 9</sub> ヘテロシクリル - S ( = O )<sub>q</sub> - 、 C<sub>1 - 9</sub> ヘテロアリール - S ( = O )<sub>q</sub> - 、 C<sub>3 - 6</sub> シクロアルキル - S ( = O )<sub>q</sub> - 又は C<sub>6 - 10</sub> アリール - S ( = O )<sub>q</sub> - であり；及び R<sup>11a</sup> は、 C<sub>1 - 6</sub> アルキル、 C<sub>1 - 6</sub> アルコキシ、 C<sub>1 - 6</sub> アルキル - S ( = O )<sub>q</sub> - 、 C<sub>6 - 10</sub> アリール、 C<sub>1 - 9</sub> ヘテロアリール、 C<sub>3 - 6</sub> シクロアルキル、 C<sub>2 - 9</sub> ヘテロシクリル、 C<sub>6 - 10</sub> アリール - C<sub>1 - 6</sub> - アルキル、 C<sub>2 - 9</sub> ヘテロシクリル - S ( = O )<sub>q</sub> - 、 C<sub>1 - 9</sub> ヘテロアリール - S ( = O )<sub>q</sub> - 、 C<sub>3 - 6</sub> シクロアルキル - S ( = O )<sub>q</sub> - 又は C<sub>6 - 10</sub> アリール - S ( = O )<sub>q</sub> - である。

## 【0101】

他の実施形態において、Rは、

## 【化15】



## 【0102】

であり；

ここで、各 R<sup>7</sup> は、独立に、水素、メチル、エチル又は F であり；

各 R<sup>6</sup> は、独立に、F、メチル又はエチルであり；

或いは、R<sup>6</sup> 及び R<sup>7</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 - C ( = C H<sub>2</sub> ) - 又は - C ( = O ) - を形成しており；

各 R<sup>8</sup> 及び R<sup>8a</sup> は、独立に、水素、メチル、エチル又はプロピルであり；

各 R<sup>9</sup> は、独立に、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>t</sub> - O H、トリアゾリル、テトラゾリル、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>m</sub> - C ( = O ) O - R<sup>11</sup>、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - C ( = O ) O - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - O C ( = O ) O - R<sup>11</sup>、 - S ( = O )<sub>q</sub> O R<sup>11</sup>、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - S ( = O )<sub>q</sub> N ( R<sup>11</sup> )<sub>2</sub>、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - C ( = O ) O - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - O C ( = O ) - R<sup>11</sup>、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - C ( = O ) O - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - C ( = O ) O - R<sup>11</sup>、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>t</sub> - N ( R<sup>11</sup> )<sub>2</sub>、 - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>t</sub> - O C ( = O ) - R<sup>11</sup>、 - C ( = O ) O - R<sup>11a</sup> 又は - ( C R<sup>10</sup> R<sup>10a</sup> )<sub>k</sub> - C ( = O ) N ( R<sup>11</sup> )<sub>2</sub> であり；

各 R<sup>10</sup> 及び R<sup>10a</sup> は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピルであるか、或いは、R<sup>10</sup> 及び R<sup>10a</sup> は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は - C ( = O ) - を形成しており；

各 R<sup>11</sup> は、独立に、水素、C<sub>1 - 4</sub> アルキル、C<sub>1 - 4</sub> アルコキシ、C<sub>1 - 4</sub> アルキル - S ( = O )<sub>q</sub> - 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、シクロブチル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、シクロペンチル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、シクロヘキシル - S ( = O )<sub>2</sub> - 、ナフチル - S ( = O )<sub>2</sub> - 又はフェニル - S ( = O )<sub>2</sub> - であり；及び

R<sup>11a</sup> は、C<sub>1 - 4</sub> アルキル、C<sub>1 - 4</sub> アルコキシ、C<sub>1 - 4</sub> アルキル - S ( = O )

10

20

30

40

50

)  $q$  -、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル -  $S(=O)_2$  -、シクロブチル -  $S(=O)_2$  -、シクロペンチル -  $S(=O)_2$  -、シクロヘキシル -  $S(=O)_2$  -、ナフチル -  $S(=O)_2$  - 又はフェニル -  $S(=O)_q$  - である。

【0103】

ある実施形態において、

$R^1$  は、フェニルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1 - メチル - 1 H - イミダゾリルであり；及び

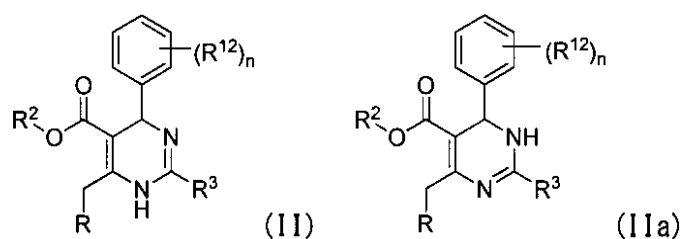
$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の各々は、独立に、水素、メチル又はエチルであり；

ここで、 $R^3$  で表わされるチアゾリル及び 1 - メチル - 1 H - イミダゾリル、 $R^1$  で表わされるフェニル、並びに  $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  で表されるメチル及びエチルは、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、フルオロ、クロロ又はブromoから独立に選ばれる一つ以上の置換基で、任意に、独立に置換されていてもよい。

【0104】

ある実施形態において、本明細書には、式 (II) 又は (IIa) を有する化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩が提供される。

【化16】



【0105】

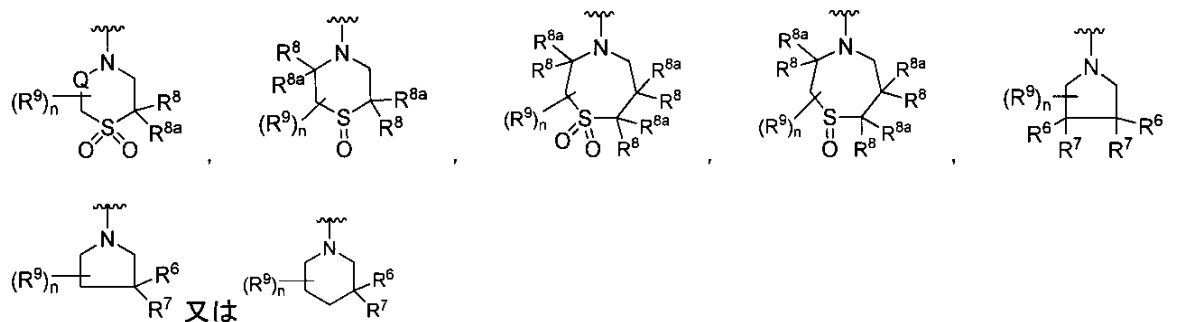
ここで、

$R^2$  は、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1 - メチル - 1 H - イミダゾリルであり；

$R$  は、

【化17】



【0106】

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F 又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)$  - 又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

Q は、 $-(CR^8R^{8a})_k-$  であり；

10

20

30

40

50



各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

10

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、 $C_{1-4}$  ハロアルキル又は  $C_{1-4}$  アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル- $S(=O)_q-$  又は  $C_{6-10}$  アリール- $S(=O)_q-$  であり；

20

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール- $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル- $S(=O)_q-$ 、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール- $S(=O)_q-$ 、 $C_{3-6}$  シクロアルキル- $S(=O)_q-$  又は  $C_{6-10}$  アリール- $S(=O)_q-$  であり；

各  $R^{12}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、又はブロモであり；

各  $n$  は、独立に、1、2 又は 3 であり；

各  $t$  及び  $m$  は、独立に、1、2、3 又は 4 であり；

各  $q$  は、独立に、1 又は 2 であり；及び

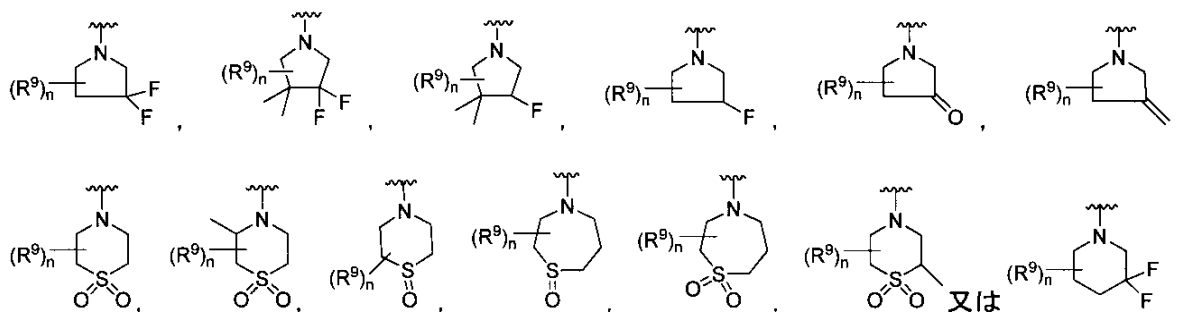
各  $k$  は、独立に、0、1、2、3 又は 4 である。

30

#### 【0107】

他の実施形態において、 $R$  は、

#### 【化18】



40

#### 【0108】

であり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

50

$\text{)}_k - \text{C}(=\text{O})\text{O} - (\text{CR}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{O} - \text{R}^{11}$ 、 $-(\text{CR}^{10} \text{R}^{10a})_t - \text{N}(\text{R}^{11})_2$ 、 $-(\text{CR}^{10} \text{R}^{10a})_t - \text{OC}(=\text{O}) - \text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O} - \text{R}^{11a}$  又は  $-(\text{CR}^{10} \text{R}^{10a})_k - \text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$  であり；

各  $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル又は *n*-ブチルであるか、或いは、 $\text{R}^{10}$  及び  $\text{R}^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は  $-\text{C}(=\text{O})-$  を形成しており；

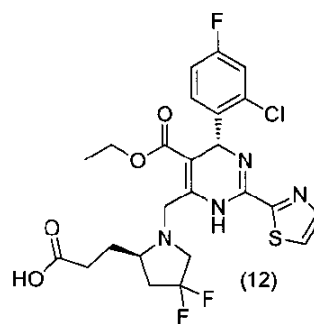
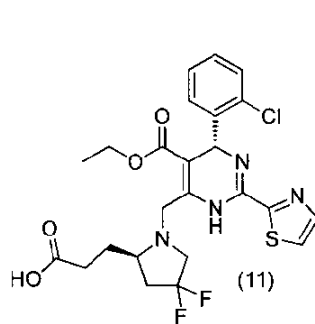
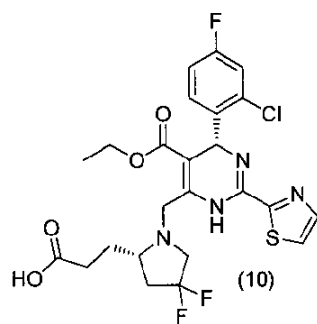
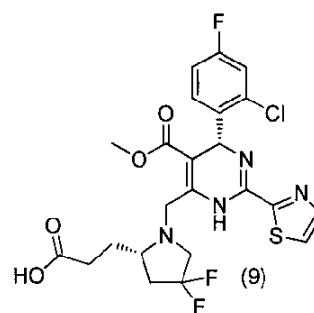
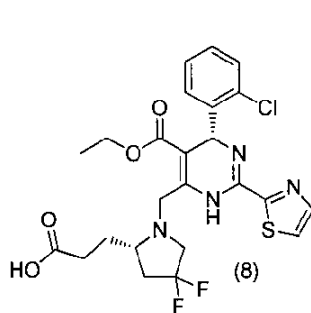
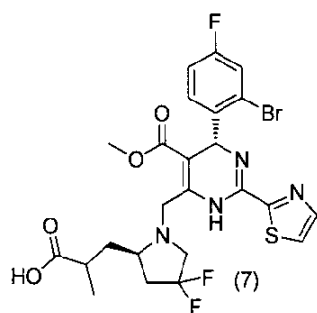
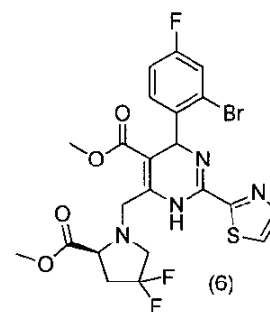
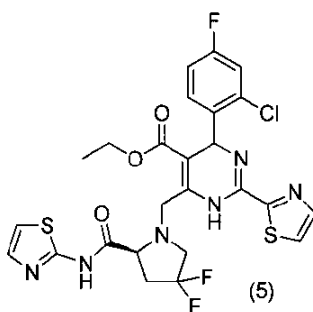
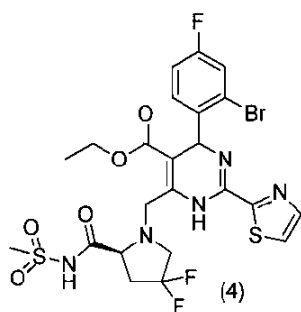
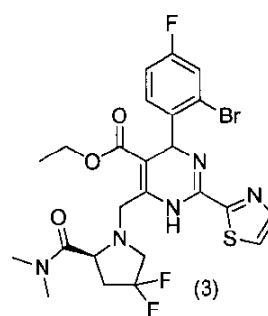
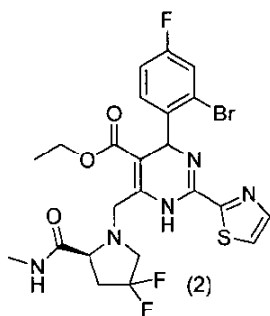
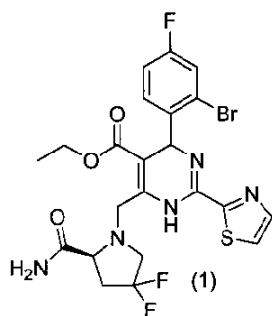
各  $\text{R}^{11}$  は、独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ブトキシ、メチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、エチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、プロピル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、イソプロピル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、シクロブチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、シクロペンチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、シクロヘキシル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、ナフチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$  又はフェニル- $\text{S}(=\text{O})_2-$  であり；及び

$\text{R}^{11a}$  は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*n*-ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ブトキシ、メチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、エチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、プロピル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、イソプロピル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、シクロブチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、シクロペンチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、シクロヘキシル- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、ナフチル- $\text{S}(=\text{O})_2-$  又はフェニル- $\text{S}(=\text{O})_2-$  である。

#### 【0109】

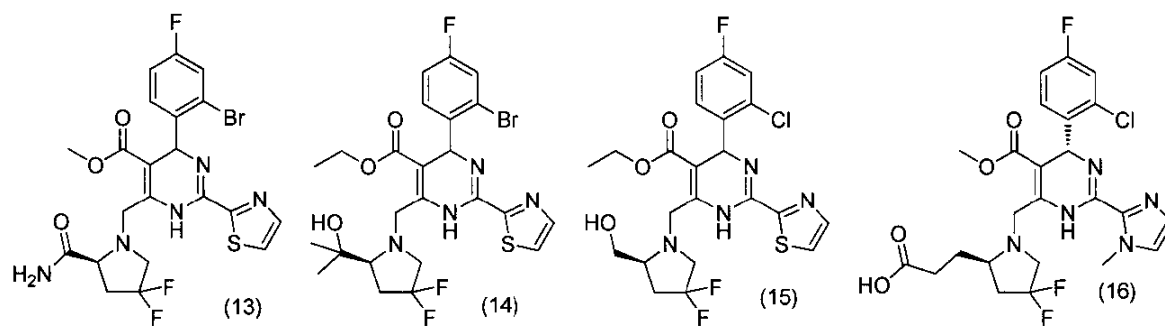
他の実施形態において、本明細書には、以下の化合物の一種又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N-オキシド、又は薬学的に許容され得る塩が提供されるが、それらに限定されない。

## 【化 19 - 1】

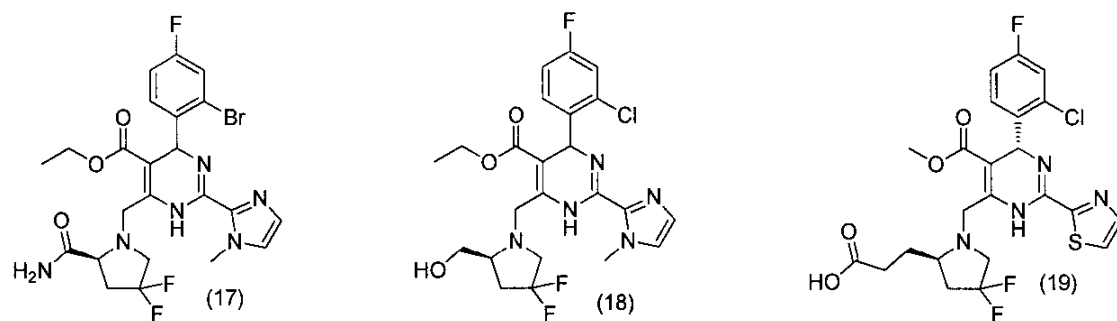


## 【 0 1 1 0 】

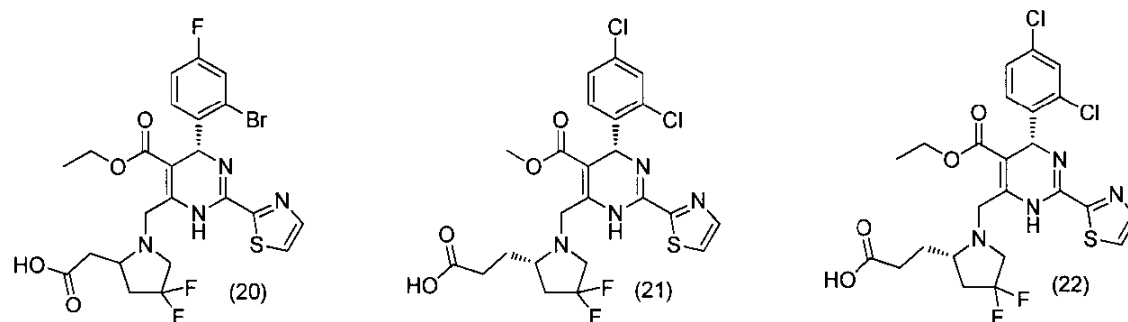
## 【化 19 - 2】



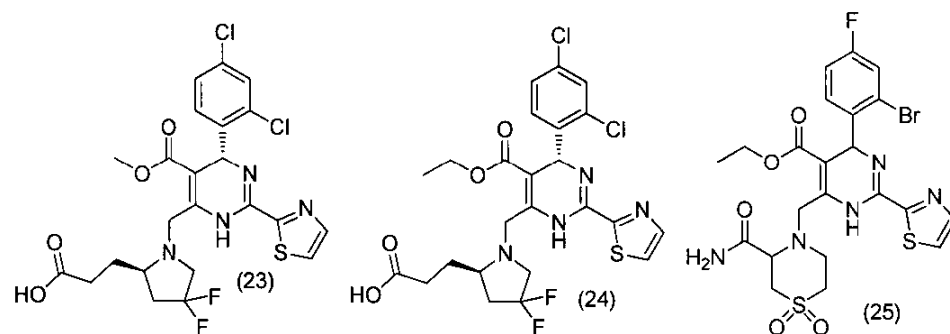
10



20

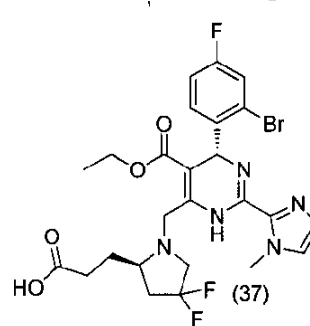
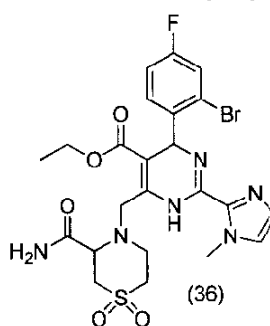
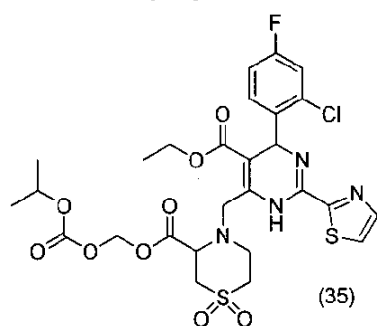
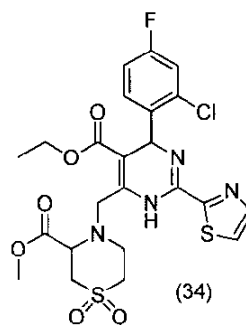
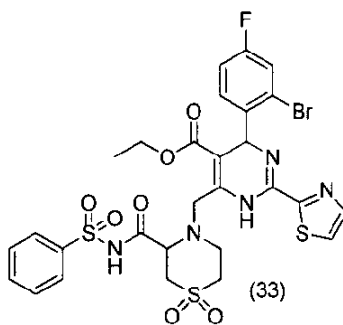
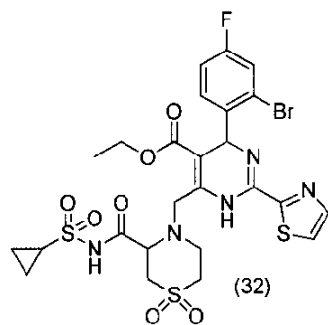
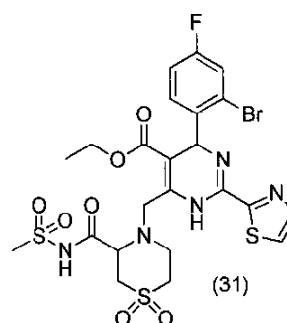
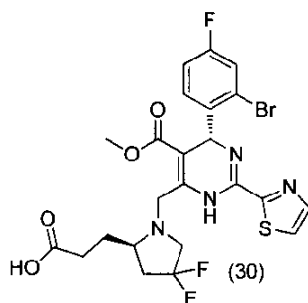
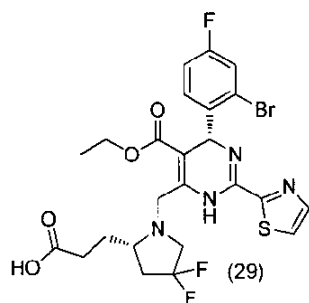
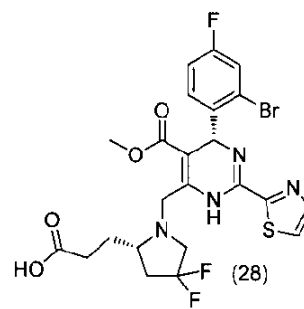
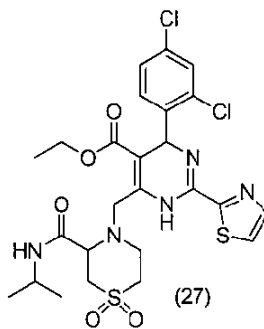
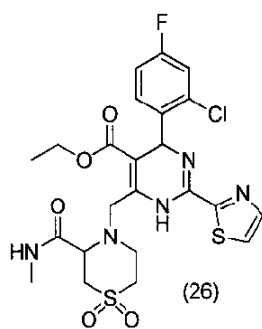


30



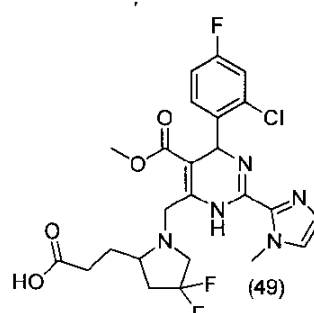
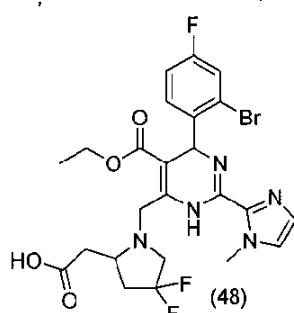
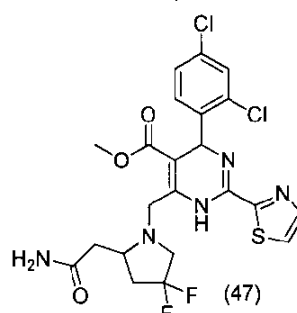
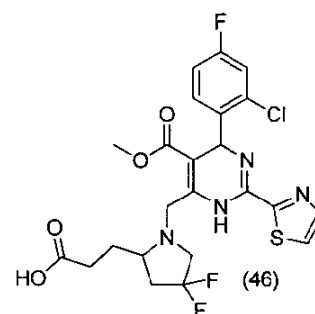
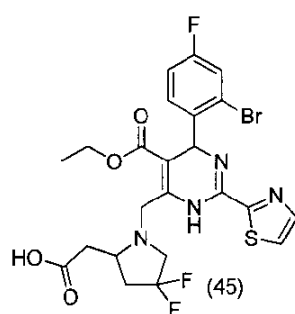
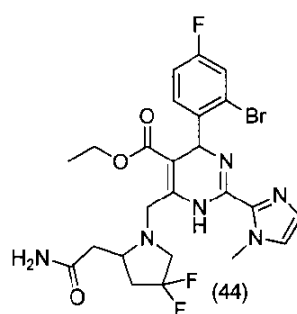
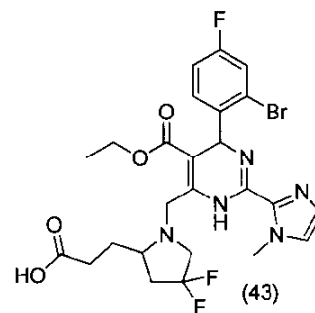
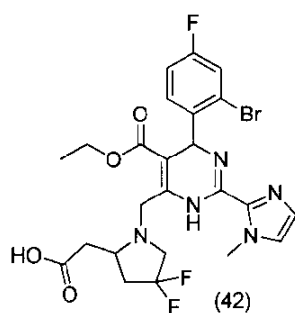
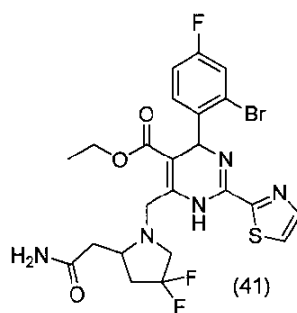
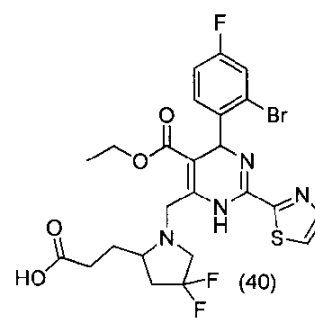
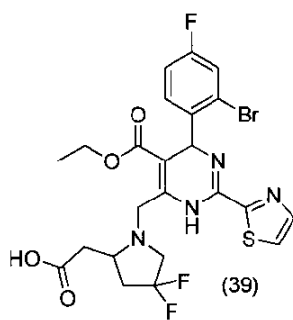
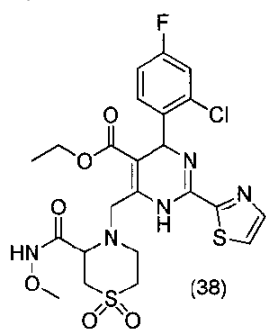
## 【 0 1 1 1 】

## 【化 19 - 3】



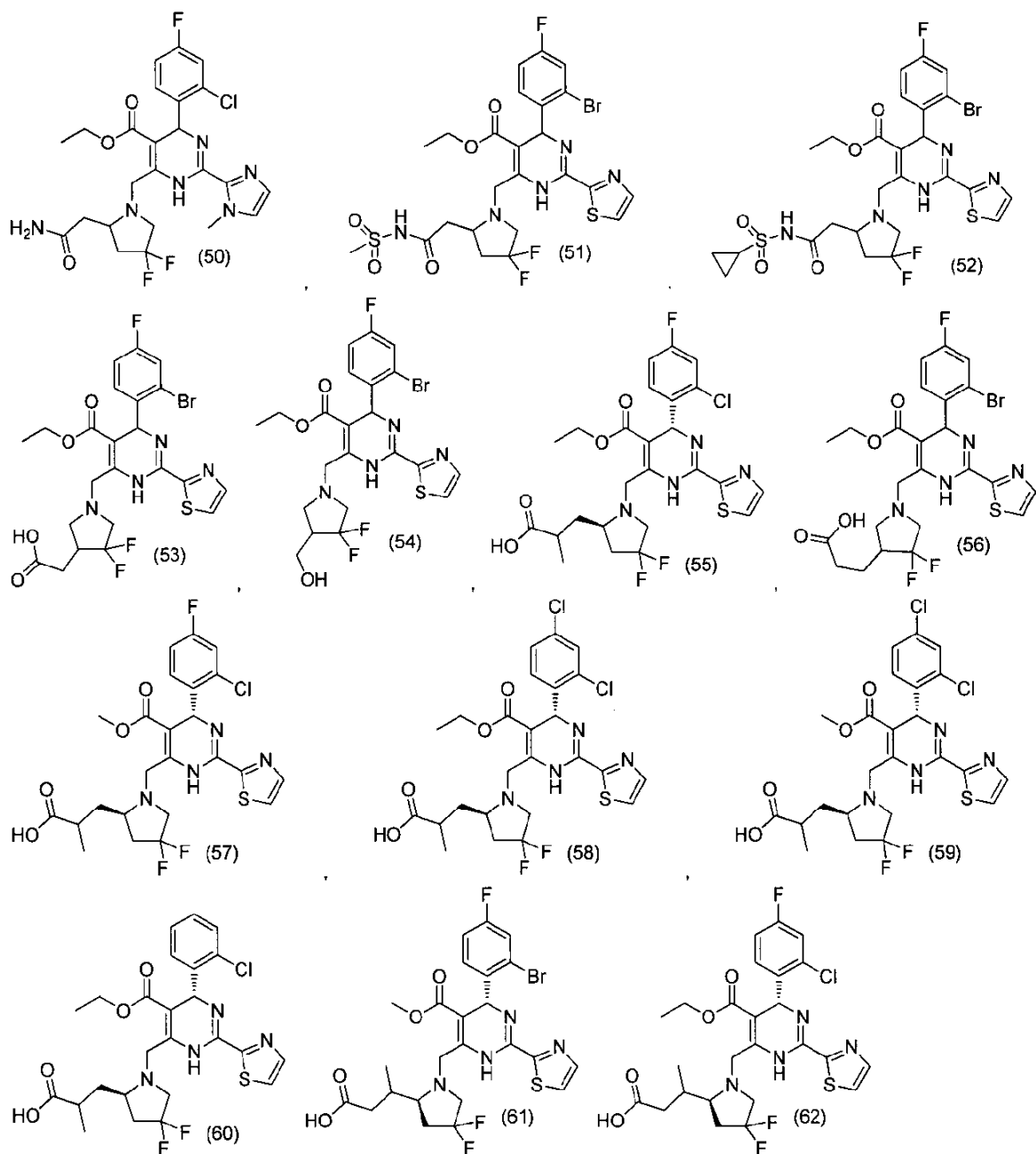
## 【 0 1 1 2 】

## 【化 19 - 4】



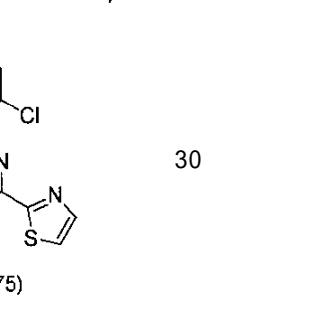
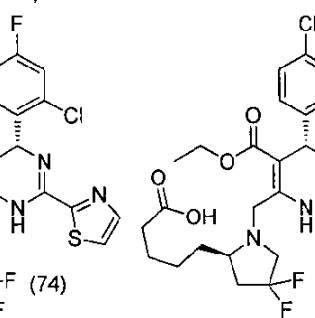
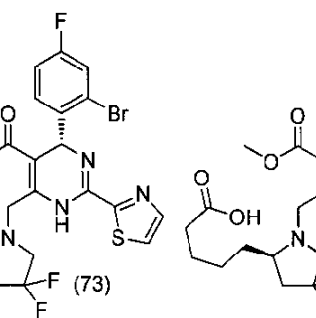
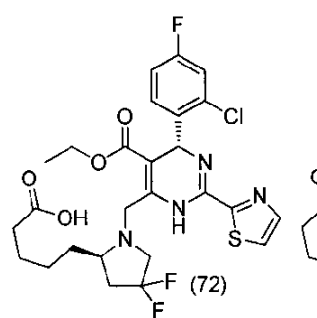
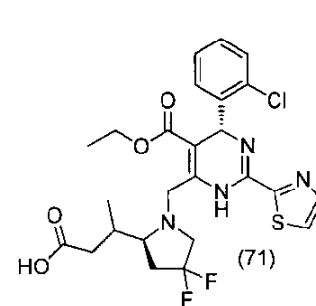
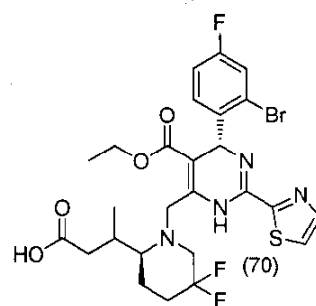
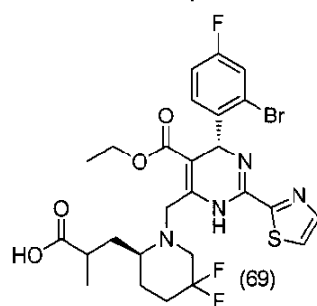
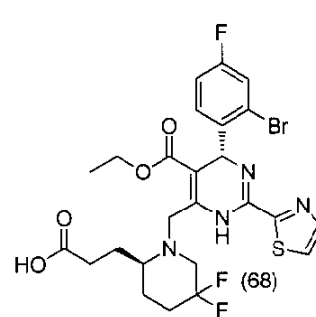
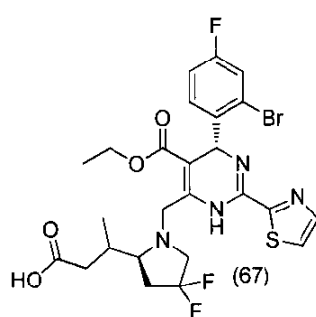
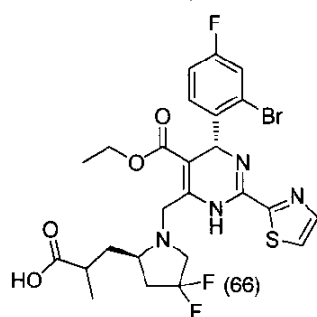
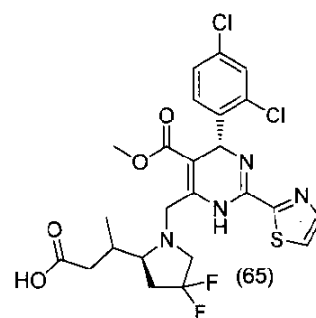
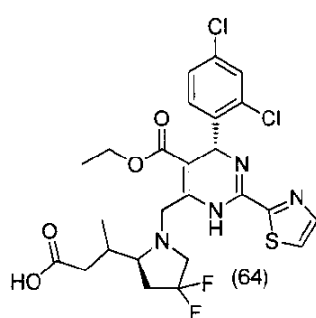
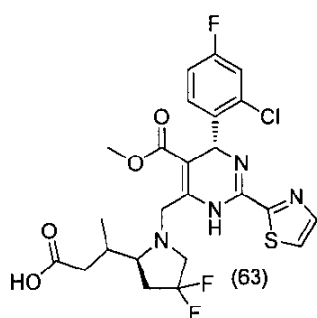
## 【 0 1 1 3 】

## 【化 19 - 5】



## 【 0 1 1 4 】

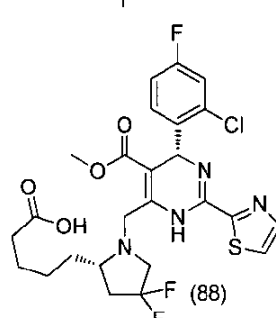
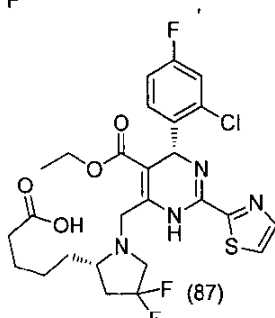
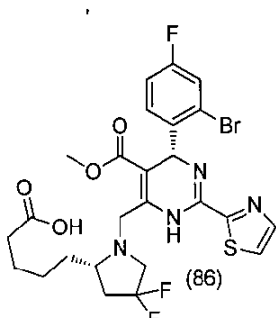
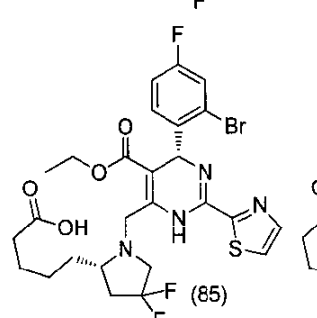
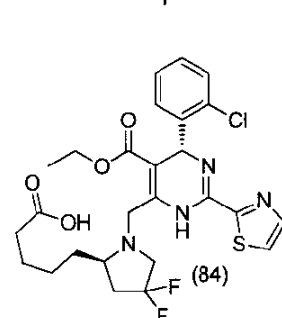
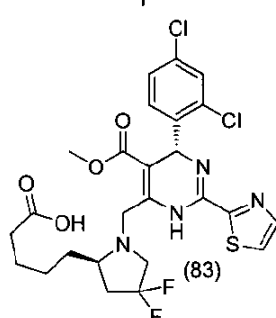
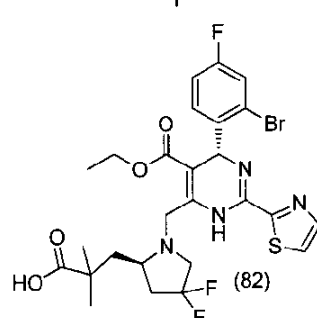
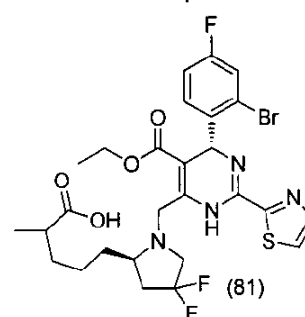
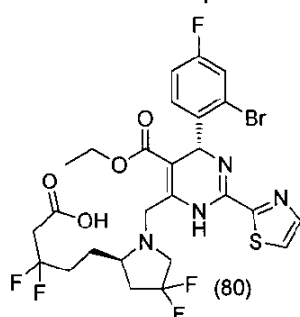
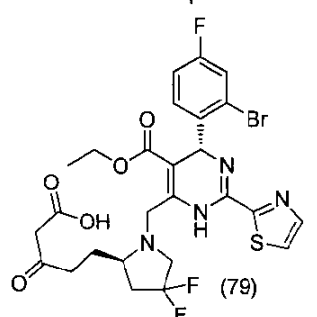
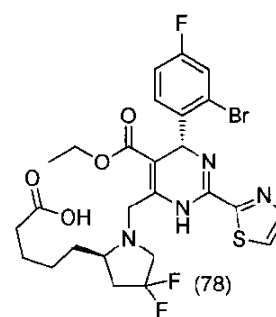
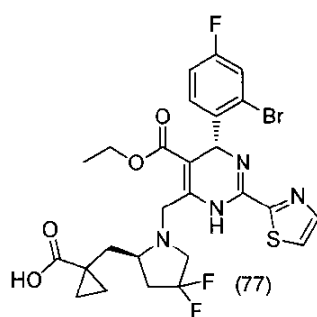
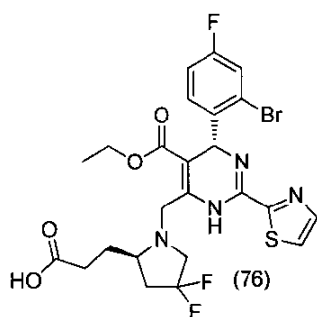
## 【化 19 - 6】



## 【 0 1 1 5 】

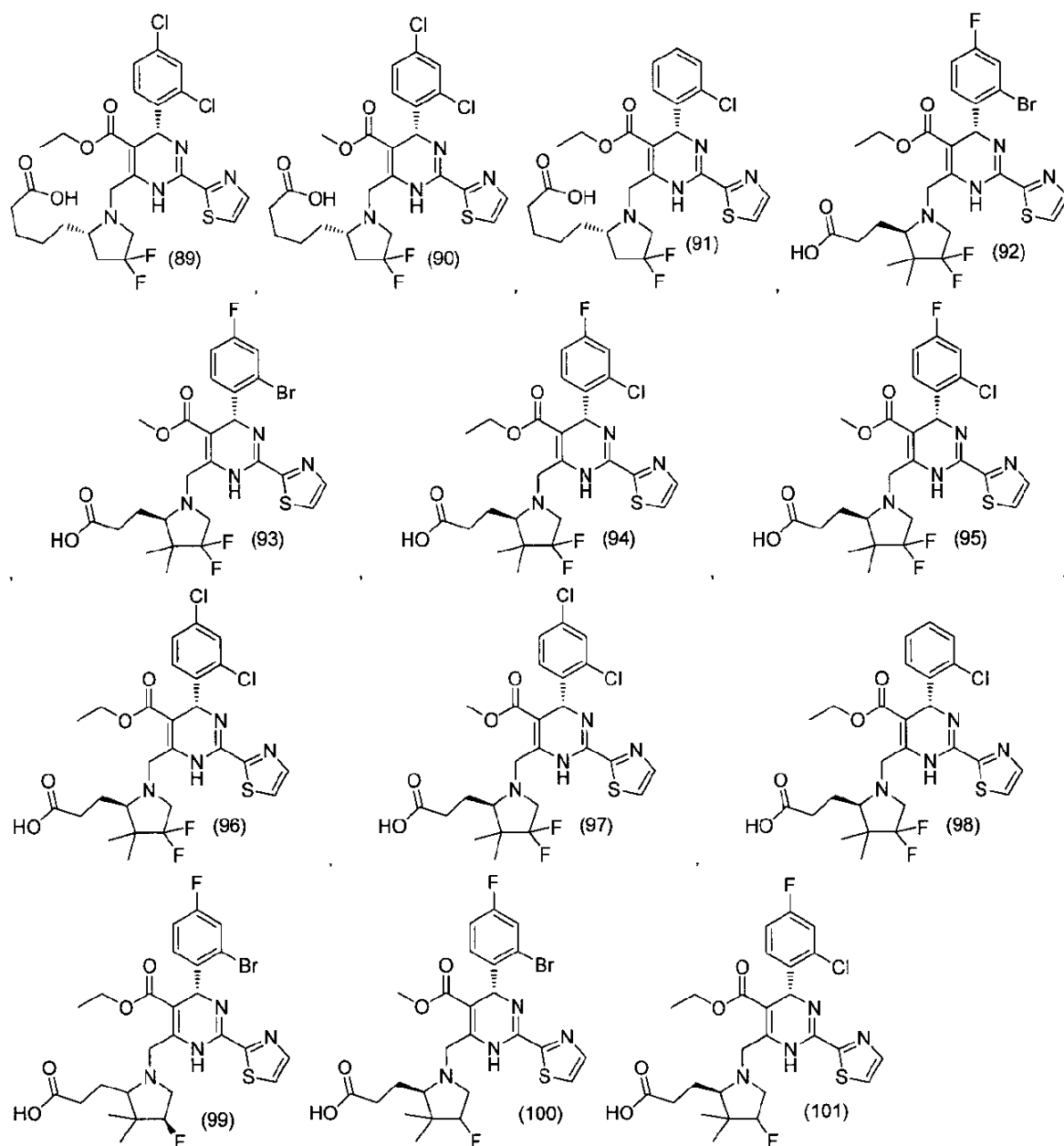


【化 19 - 7】



【 0 1 1 6 】

【化 19 - 8】



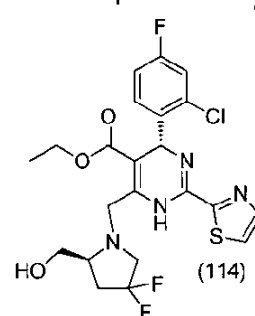
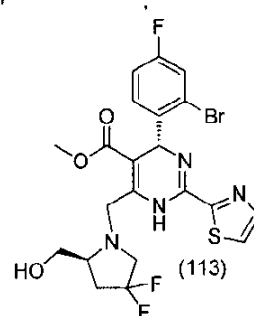
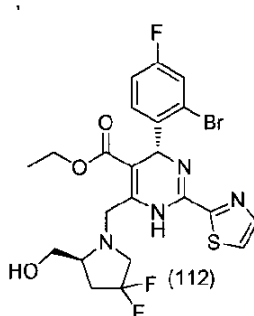
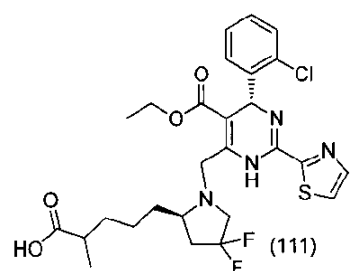
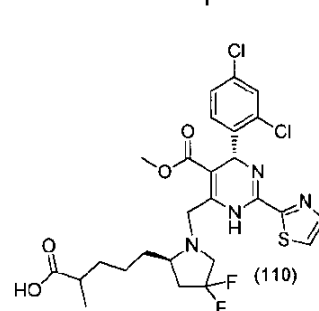
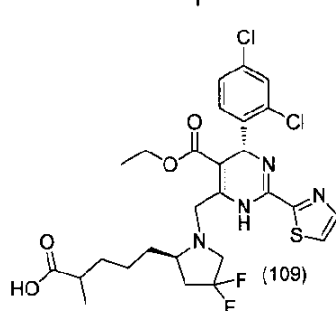
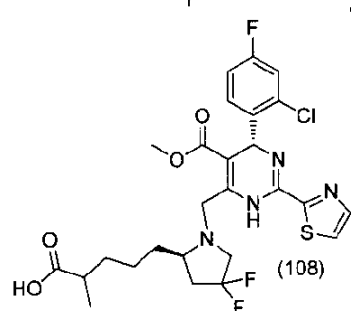
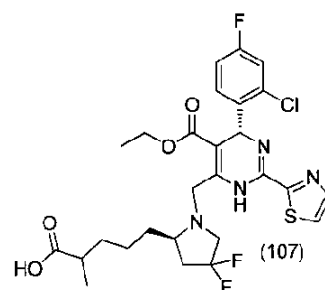
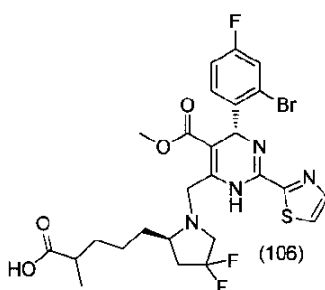
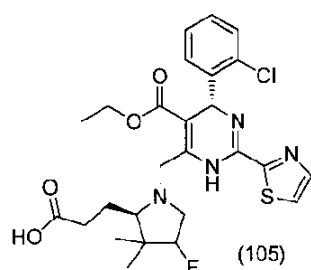
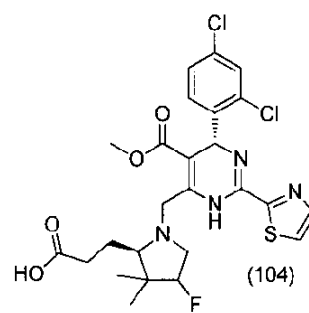
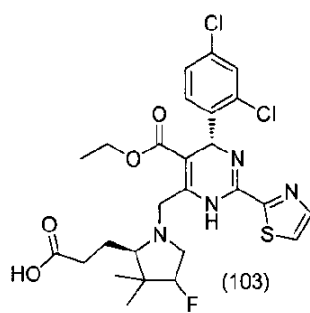
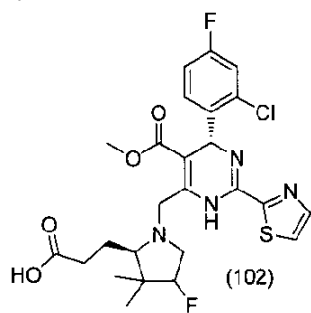
10

20

30

【 0 1 1 7】

【化 19 - 9】

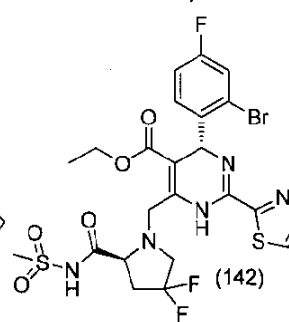
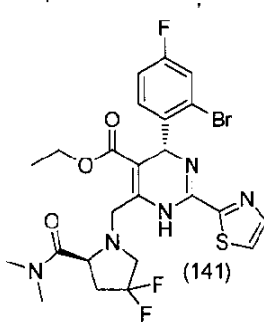
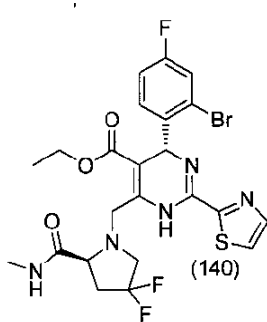
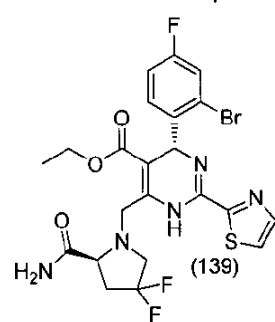
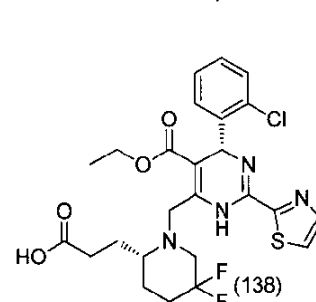
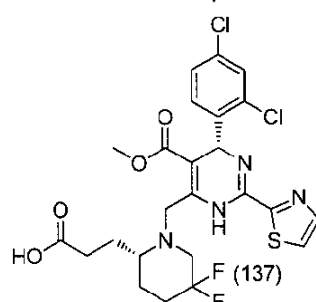
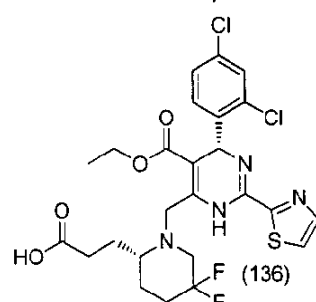
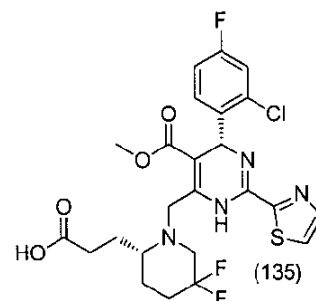
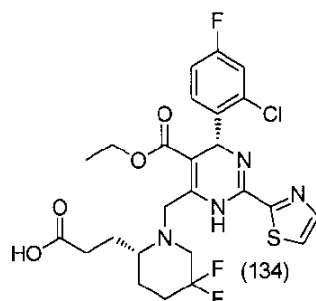
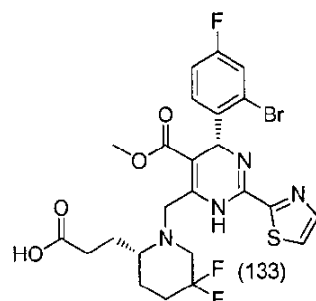
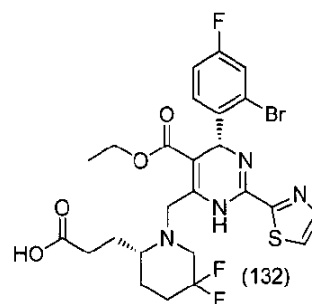
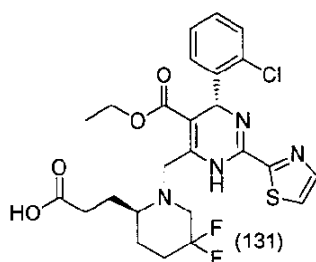
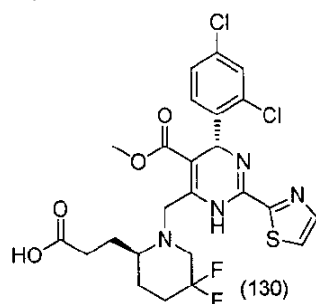


【 0 1 1 8 】

Chemical structures 115-129 are displayed, showing various substituted pyrrolidines and piperidines. The structures are labeled (115) through (129) in parentheses.

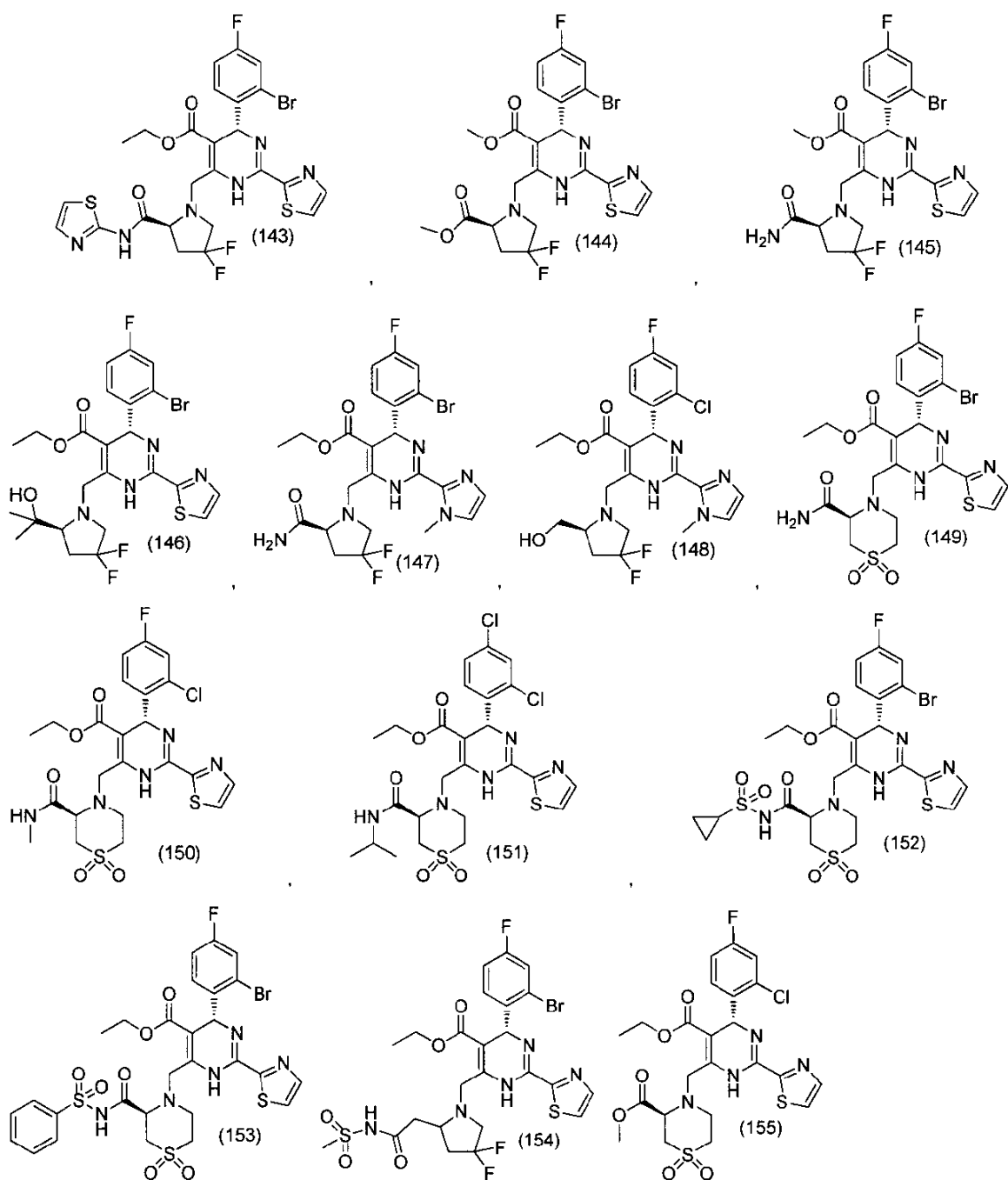
【 0 1 1 9 】

## 【化 19 - 11】



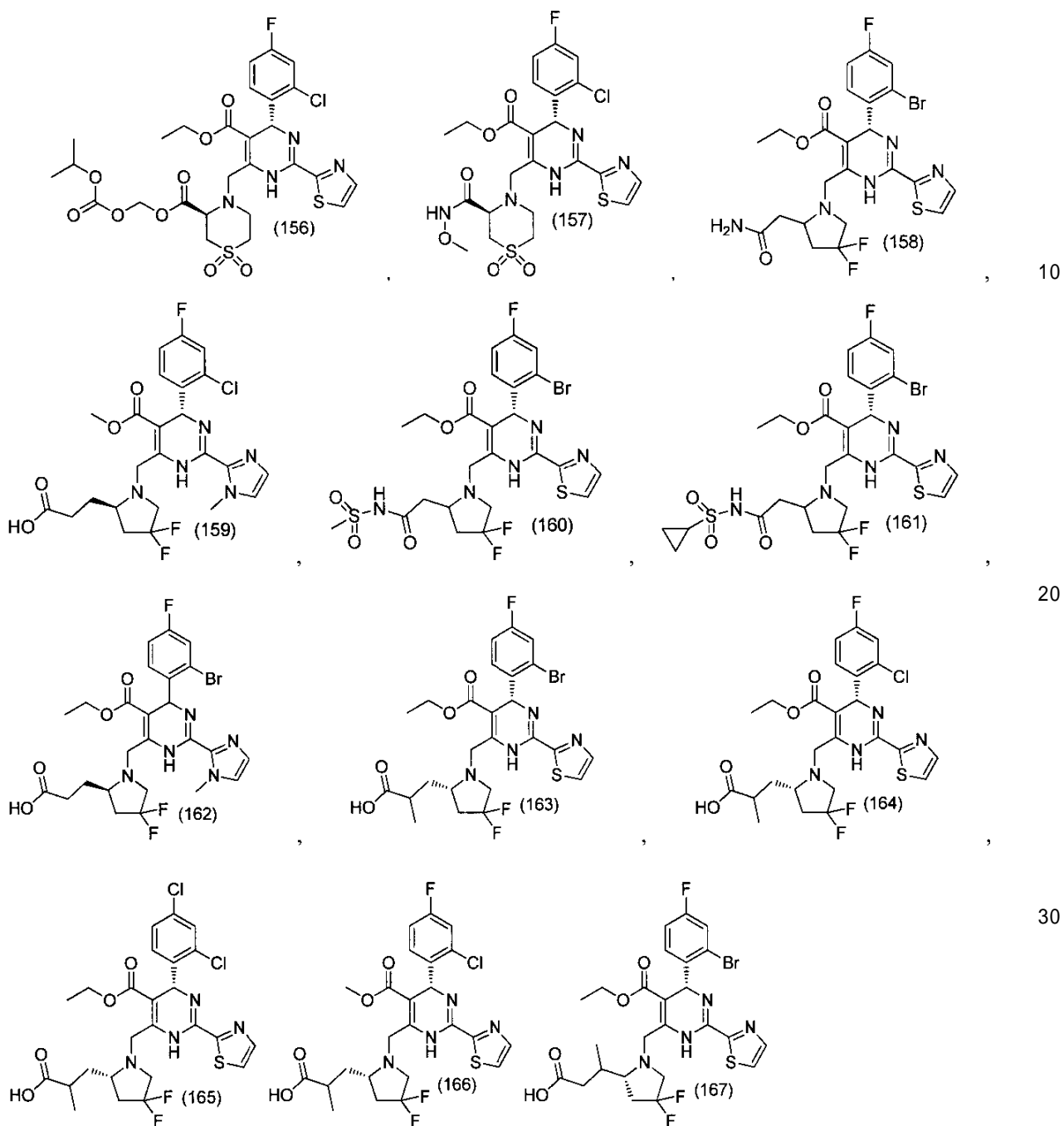
## 【 0 1 2 0 】

## 【化 1 9 - 1 2】



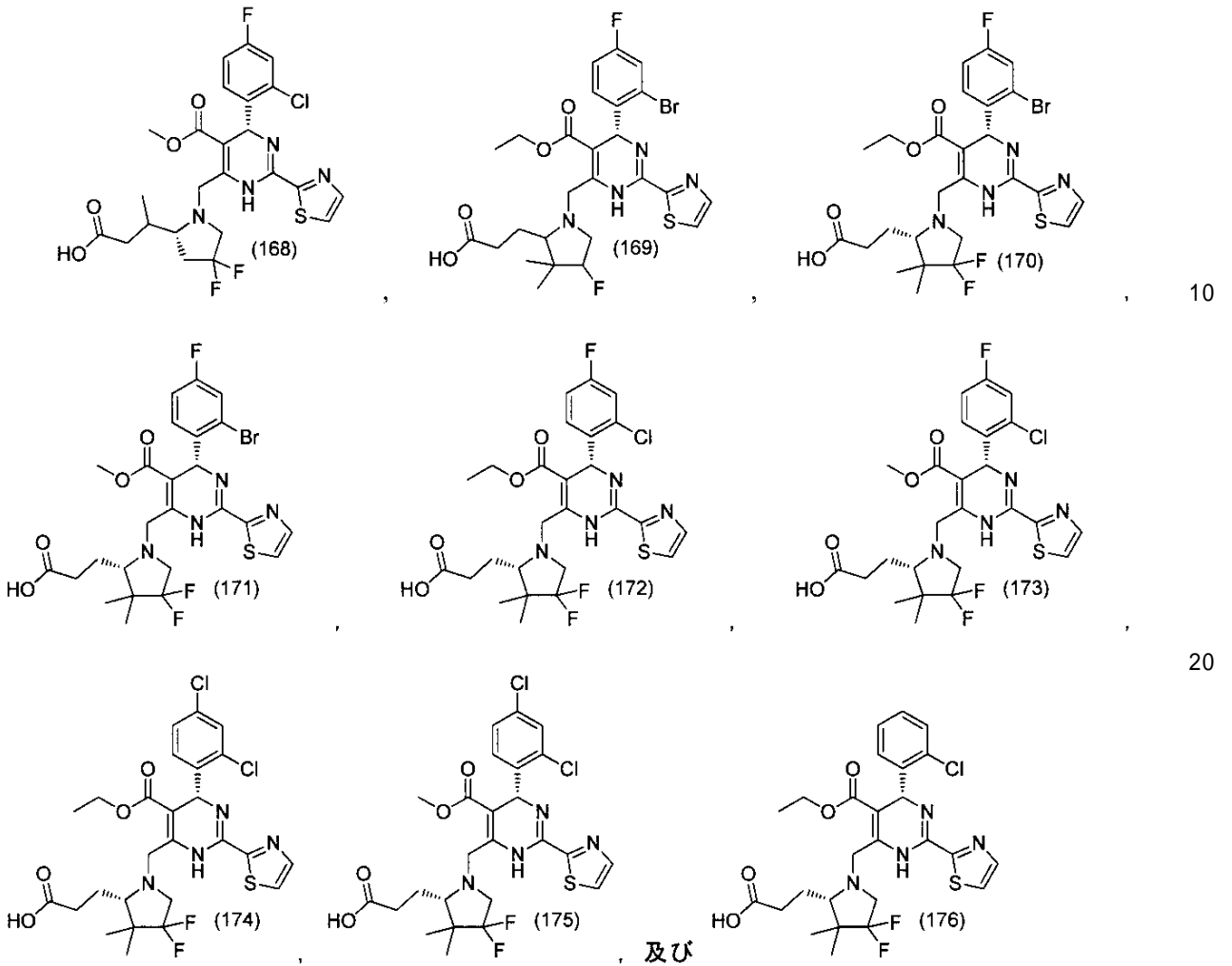
## 【 0 1 2 1】

## 【化 1 9 - 1 3】



## 【 0 1 2 2】

## 【化 19 - 14】

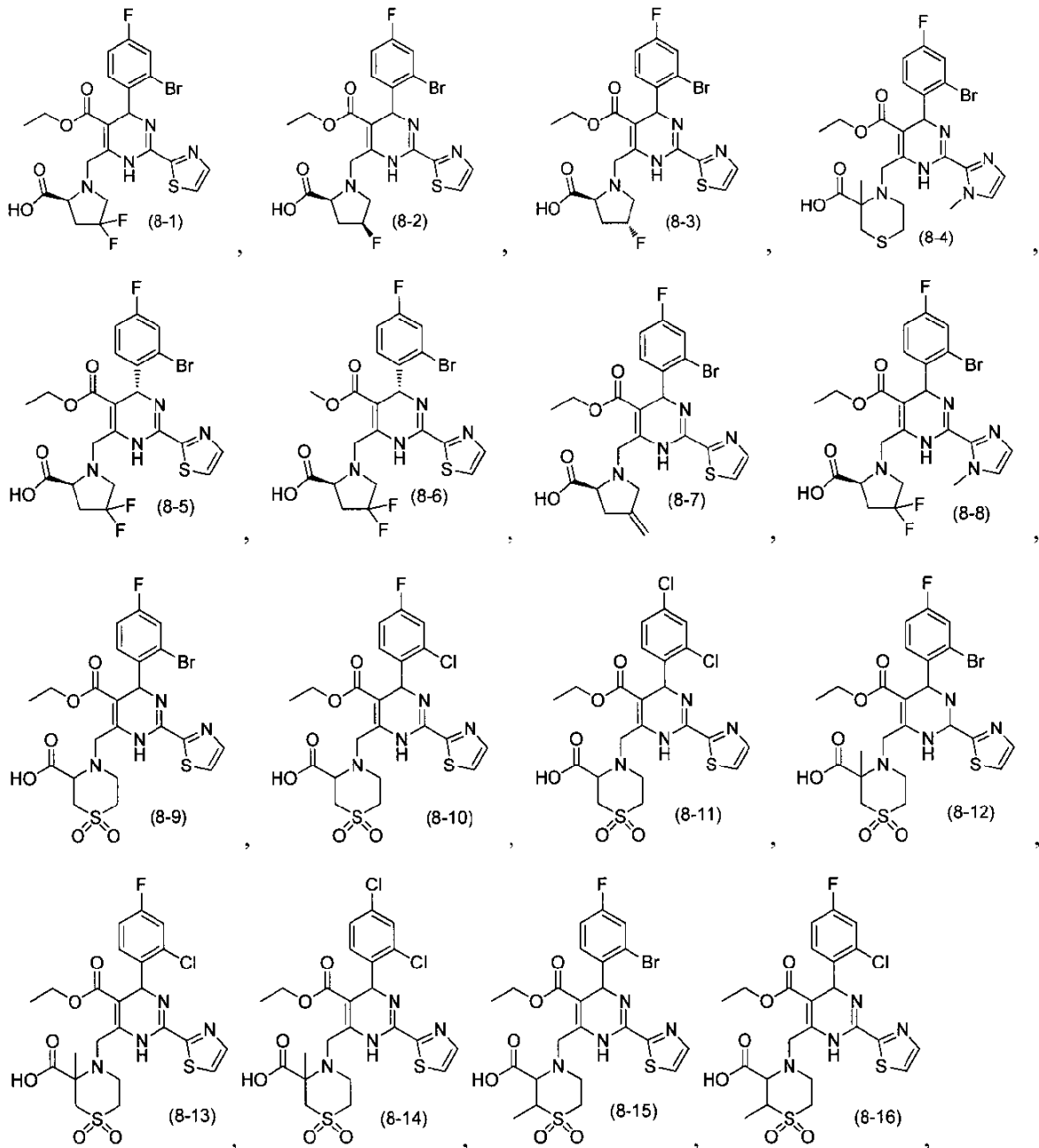


## 【 0 1 2 3 】

他の側面において、本明細書には、以下の化合物の一種又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩、が提供されるが、それらに限定されない。



## 【化 20 - 1】



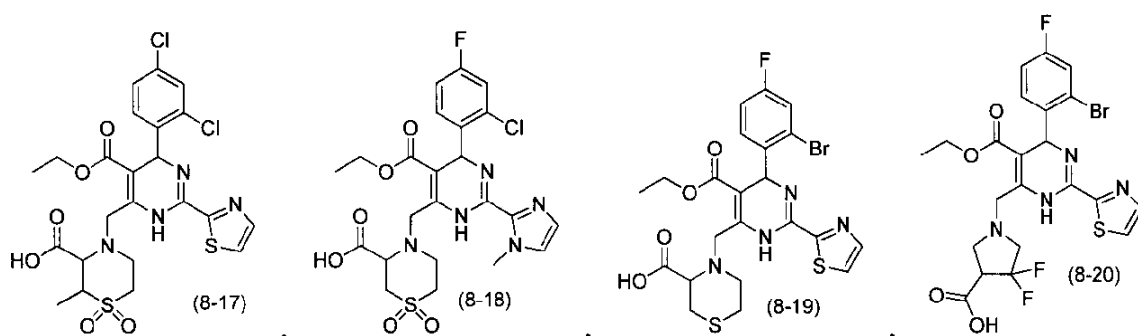
10

20

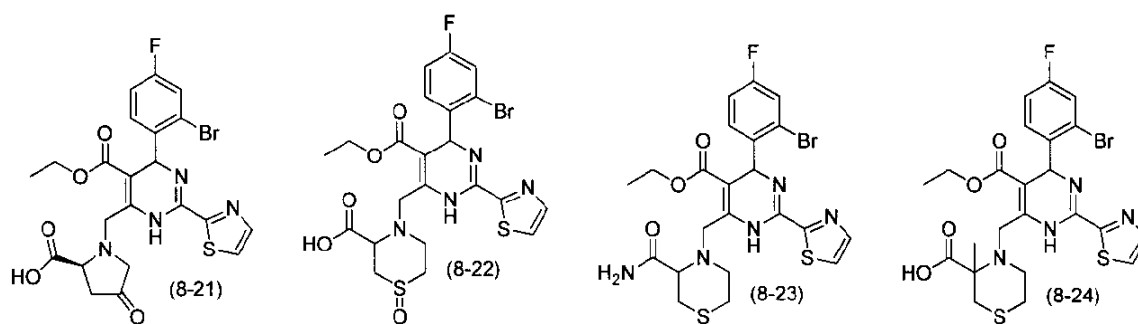
30

## 【 0 1 2 4 】

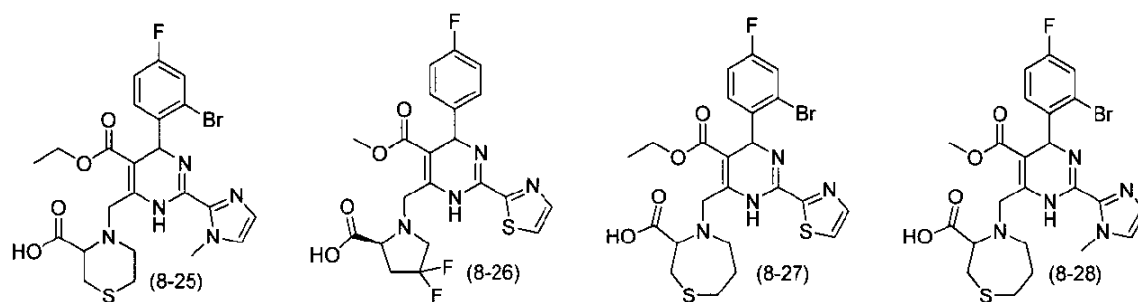
【化 20 - 2】



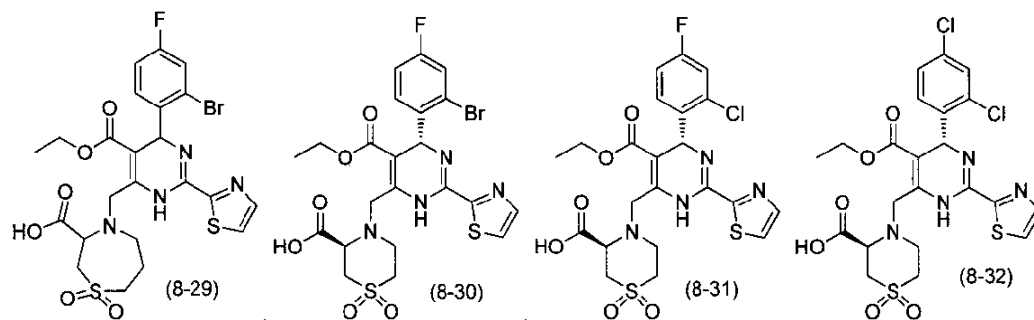
10



20

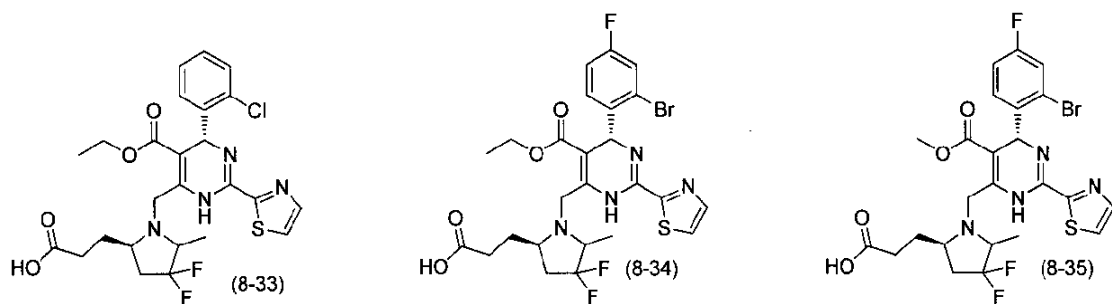


30

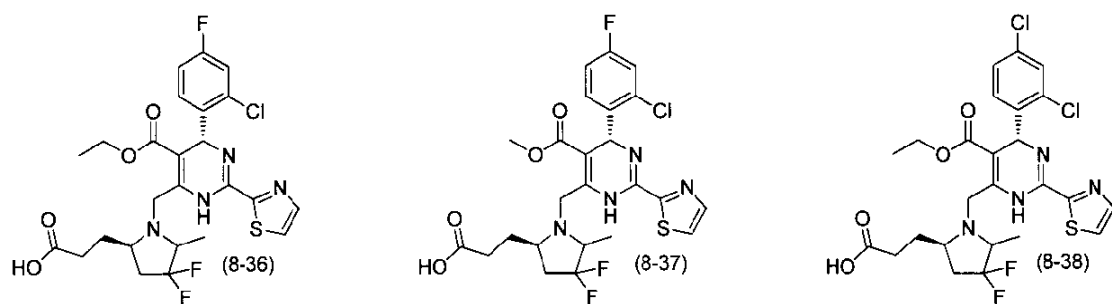


【 0 1 2 5 】

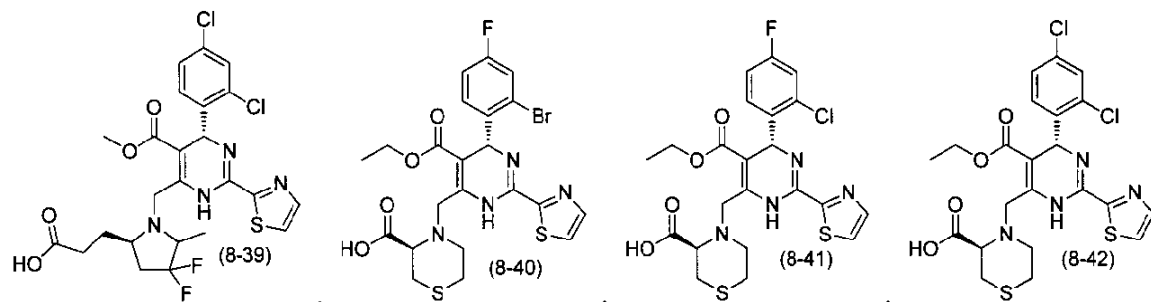
【化 20 - 3】



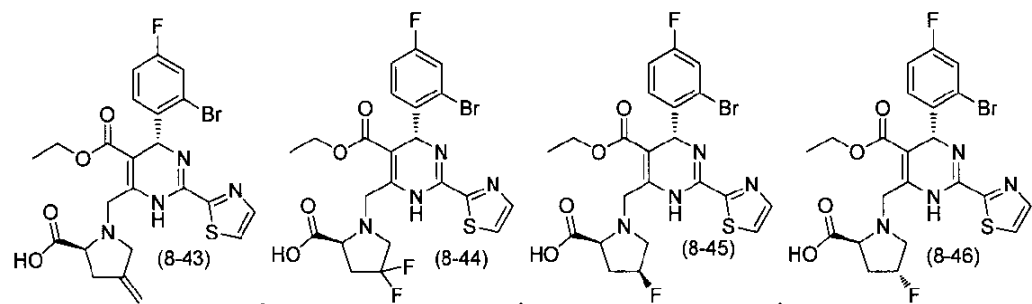
10



20

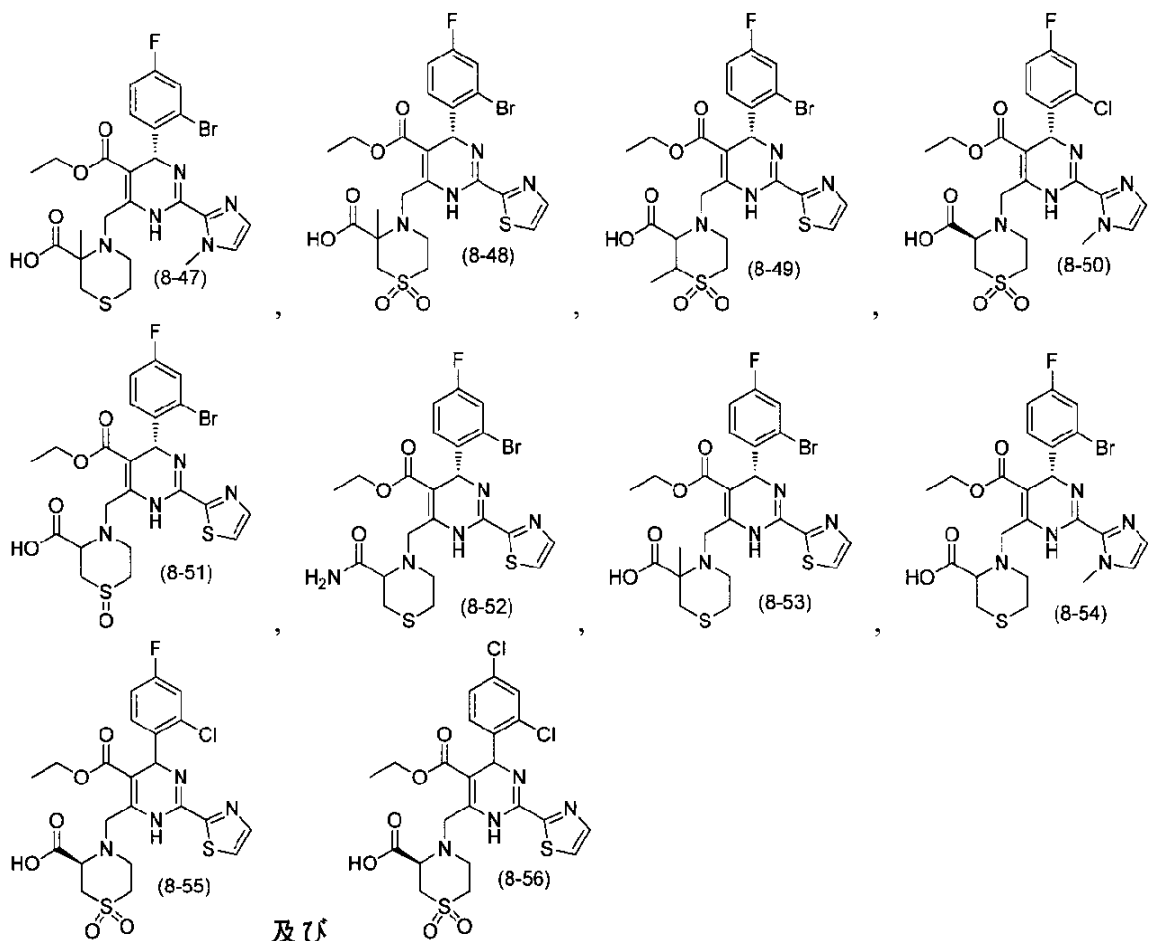


30



【 0 1 2 6 】

## 【化 20 - 4】



## 【0127】

一つの側面において、本明細書には、本明細書に開示した化合物、及び薬学的に許容され得る担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組み合わせを含む医薬組成物が提供される。

30

## 【0128】

ある実施形態において、前記医薬組成物は、更に抗HBV剤を含む。

## 【0129】

ある実施形態において、前記抗HBV剤は、HBVポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤又はインターフェロンである。

## 【0130】

ある実施形態において、前記抗HBV剤は、ラミブジン、テルビブジン、テノホビル、エンテカビル、アデホビル、ジピボキシル、アルファフェロン、アロフェロン、セルモロイキン、クレブジン、エントリシタピン、ファムシクロビル、フェロン、ヘパテクトCP、インテフェン、インターフェロン - 1b、インターフェロン、インターフェロン - 2、インターフェロン - 2a、インターフェロン - 2b、インターフェロン - 1a、インターロイキン - 2、ミボチラート、ニタゾキサニド、ペグインターフェロンアルファ - 2a、リバピリン、ロフェロン - A、シゾフィラン、ユーホラバク (euforavac)、リントトリモド、ホスファジド、ヘプリサブ、レバミゾール及びプロパゲルマニウムからなる群から選ばれる少なくとも一種を含む。

40

## 【0131】

他の側面において、本明細書には、ウイルス性疾患又はHBV性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための薬剤の製造における前記化合物又は医薬組成物の使用が提供される。

## 【0132】

50

幾つかの実施形態において、前記ウイルス性疾患又はH B V性疾患は、B型肝炎ウイルス感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患である。

【0133】

他の実施形態において、前記B型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である。

【0134】

他の側面において、本明細書には、ウイルス性疾患又はH B V性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する際に用いるための薬剤の製造における前記化合物又は医薬組成物が提供される。

【0135】

幾つかの実施形態において、前記ウイルス性疾患又はH B V性疾患は、B型肝炎ウイルス感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患である。

【0136】

他の実施形態において、前記B型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である。

【0137】

他の側面において、本明細書には、治療有効量の前記化合物又は医薬組成物を罹患体に投与することを含む、ウイルス性疾患又はH B V性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する方法が提供される。

【0138】

幾つかの実施形態において、前記ウイルス性疾患又はH B V性疾患は、B型肝炎ウイルス感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患である。

【0139】

他の実施形態において、前記B型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である。

【0140】

他の側面において、本明細書には、薬学的効果量の本明細書に開示した化合物又は本明細書に開示した医薬組成物を罹患体に投与することを含むウイルス性疾患又はH B V疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための方法が提供される。

【0141】

他の側面において、本明細書には、薬学的効果量の本明細書に開示した化合物を罹患体に投与することを含む罹患体におけるウイルス性疾患又はH B V疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための方法が提供される。

【0142】

他の側面において、本明細書には、薬学的効果量の本明細書に開示した医薬組成物を罹患体に投与することを含む罹患体におけるウイルス性疾患又はH B V疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための方法が提供される。

【0143】

他の側面において、本明細書には、ウイルス性疾患又はH B V疾患を予防し、処置し又は治療し、及びウイルス性疾患又はH B V疾患の重症度を軽減するための薬剤の製造における本明細書に開示した化合物の使用が提供される。

【0144】

他の側面において、本明細書には、罹患体においてウイルス性疾患又はH B V疾患を予防し、処置し又は治療し、及びウイルス性疾患又はH B V疾患の重症度を軽減するための薬剤の製造における本明細書に開示した医薬組成物の使用が提供される。

【0145】

幾つかの実施形態において、生物又は罹患体は、哺乳動物であり；他の実施形態において、生物又は罹患体はヒトである。更に他の実施形態において、前記方法は、キナーゼ又は生物をH B V治療剤と接触させることを更に含む。

【0146】

10

20

30

40

50

他の側面において、本明細書には、細胞を効果的 H B V 防除量の本明細書に開示した化合物又はその組成物と接触させることを含む H B V 感染症を防除する方法が提供される。他の実施形態において、この方法は、細胞又は大多数の細胞を H B V 治療剤と接触させることを更に含む。

【 0 1 4 7 】

他の側面において、本明細書には、H B V 疾患を治療する方法が提供され、その方法は、かかる治療を必要とする罹患体に、有効治療量の本明細書に開示した化合物又はその組成物を投与することを含む。他の実施形態において、この方法は、H B V 治療剤を罹患体に投与することを更に含む。

【 0 1 4 8 】

10

他の側面において、本明細書には、H B V 感染症を防除する方法が提供され、その方法は、必要とする罹患体に、有効治療量の本明細書に開示した化合物又は本明細書に開示した組成物を投与することを含む。他の実施形態において、この方法は、H B V 治療剤を投与することを更に含む。

【 0 1 4 9 】

他の側面において、本明細書に提供されるものは、式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物及び本発明の特定の化合物を調製する方法、分離する方法、及び精製する方法を含む。

【 0 1 5 0 】

本明細書には、本明細書に記載したものを含み、H B V 感染症を効果的に防除するための薬剤の製造における、本明細書に開示した化合物又はその薬学的に許容され得る塩の使用を含んで提供される。本明細書に開示した化合物は、H B V 感染症を防除するための薬剤の製造に有用である。本明細書に開示した化合物は、また、H B V の防除による障害を減衰させ、予防し、処置し、又は治療するための薬剤の製造に有用である。また、本明細書には、治療効果量の式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物及び特定の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容され得る担体、アジュバント又は希釈剤とともに含む医薬組成物が提供される。

20

【 0 1 5 1 】

また、本明細書には、H B V 障害を有するか、それにかかりやすい罹患体において H B V 障害を防除する方法が提供され、その方法は、罹患体を、治療効果量の式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物及び特定の化合物で治療することを含む。

30

【 0 1 5 2 】

別段の記載がない限り、本明細書に開示した化合物の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、N - オキシド、水和物、溶媒和物、代謝産物、塩、及び薬学的に許容され得るプロドラッグは、本発明の範囲内にある。

【 0 1 5 3 】

ある実施形態において、塩は、薬学的に許容され得る塩である。語句「薬学的に許容され得る」は、その物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分及び / 又はそれにより治療される哺乳動物と化学的及び / 又は毒物学的に相容性でなければならないことをいう。

【 0 1 5 4 】

本明細書に開示した化合物は、また、必ずしも薬学的に許容され得る塩である必要はなく、そして式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物を調製し及び / 又は精製するための、及び / 又は式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物及び特定の化合物の鏡像異性体を分離するための中間体として有用であり得る、該化合物の塩を含む。

40

【 0 1 5 5 】

本明細書に開示した化合物が塩基である場合、所望の塩は、当該分野で利用できる何れもの好適な方法、例えば、当該遊離塩基を、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等のような無機酸によって処理することにより調製することができる。あるいは酢酸、マレイン酸、コハク酸、マンデル酸、フマル酸、マロン酸、ピルビン酸、リンゴ酸、2 - ヒドロキシアクリル酸、乳酸、クエン酸、シュウ酸、グリコール酸、サリチル酸；ピラノシジル酸、例えばグルクロン酸又はガラクトン酸；アルファヒドロキシ酸、例えばクエン酸又

50

は酒石酸；アミノ酸、例えばアスパラギン酸又はグルタミン酸；芳香族酸、例えば安息香酸又はケイ皮酸；スルホン酸、例えば p - トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸又はトリフルオロメタンスルホン酸等のような有機酸によってである。

#### 【 0 1 5 6 】

本明細書に開示した化合物が酸である場合、所望の塩は、何れもの好適な方法、例えば、当該遊離酸をアミン（第一級、第二級、又は第三級）、水酸化アルカリ金属、アンモニウム、 $N^+ (R^{1-4})_4$  の塩又は水酸化アルカリ土類金属等のような無機又は有機塩基で処理することにより調製することができる。好適な塩のいくつかの非限定的な例は、アミノ酸、例えばグリシン及びアルギニン、アンモニア（第一級、第二級、及び第三級アミン）、 $N^+ (R^{1-4})_4$  の塩、例えば  $R^{1-4}$  が H、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{6-10}$  アリール又は  $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキルであるもの、及び環式アミン、例えばピペリジン、モルホリン及びピペラジンから誘導される有機塩、並びにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、リチウム等から誘導される無機塩を含む。更なる塩は、適切である場合、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルファート、ホスファート、ニトラート、 $C_{1-8}$  スルホナート又はアリールスルホナートなどの対イオンを用いて形成される無毒性のアンモニウム、四級アンモニウム及びアミンカチオンを含む。

#### 【 0 1 5 7 】

化合物及び医薬組成物の医薬的組成、製剤、用途及び投与

本発明は、式 ( I ) 又は ( I a ) の化合物、本明細書に掲げた化合物又は例 1 ~ 4 4 で名を挙げられた化合物、及び薬学的に許容され得る担体、アジュバント、又は賦形剤を含む医薬組成物を特徴とする。本明細書に開示した化合物は、H B V を効果的に阻害し得、罹患体においてウイルスにより引き起こされる疾患、特に急性及び慢性の持続性 H B V 感染症の治療及び軽減に用いて好適である。H B V により引き起こされる慢性ウイルス性疾患は、死亡率を悪化させ得、慢性 H B V 感染症は、多くの場合、肝硬変及び / 又は肝細胞癌を引き起こし得る。

#### 【 0 1 5 8 】

本明細書に開示された化合物は、急性及び慢性ウイルス感染症の治療に適しており、特に H B V を効果的に阻害することにおいて適している。本明細書に開示した化合物は、罹患体におけるウイルスに起因する疾患、特に急性及び慢性の持続性 H B V 感染症を治療し又は軽減することにおいて適している。H B V に起因する慢性ウイルス性疾患は死亡率を悪化させ得、慢性 H B V 感染症は、多くの場合、肝硬変及び / 又は肝細胞癌を引き起こし得る。

#### 【 0 1 5 9 】

本発明は、無毒性で不活性な薬学的に好適な担体の他に、1 つ以上の本明細書に開示した化合物又はその組み合わせを含むか、又は 1 つ以上の本明細書に開示した活性成分又はその組み合わせからなる医薬品を含む。

#### 【 0 1 6 0 】

上記医薬品は、また、本明細書に開示した化合物以外の他の活性医薬成分を含んでもよい。

#### 【 0 1 6 1 】

本明細書に開示した化合物のうちのいくつかは、治療のために遊離形態で、又は適切な場合には、その薬学的に許容され得る誘導体として存在し得ることも理解されるであろう。薬学的に許容され得る誘導体のいくつかの非限定的な例は、薬学的に許容され得るプロドラッグ、塩、エステル、かかるエステルの塩、或いは必要とする罹患体に投与すると本明細書に別様に記載した化合物又はその代謝産物若しくは残分を直接又は間接に提供し得る他の付加物若しくは誘導体を含む。

#### 【 0 1 6 2 】

上に記載したように、本明細書に開示した薬学的に許容され得る組成物は、さらに、こ

ここで使用されるとき、所望の個々の投与形態に適した、あらゆる溶媒、希釈剤、又は他の液状ビヒクル、分散若しくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増稠若しくは乳化剤、防腐剤、固体バインダー、潤滑剤等を含む薬学的に許容され得る担体、アジュバント、又はビヒクルを含む。ここにそれぞれの全てが参照によって本明細書にその全内容が援用されるトロイ (Troy) ら、レミントン：薬学の化学と実践 (Remington: The Science and Practice of Pharmacy)、21版、2005、リップニコット・ウィリアムズ&ウィルキンズ、フィラデルフィア、及びスワーブリック (Swarbrick) ら、薬理学テクノロジー百科事典 (Encyclopedia of Pharmaceutical Technology)、1988 - 1999年版、マーセル・デッカー、ニューヨークは、薬学的に許容され得る組成物を処方する上で使用される種々の担体及びその調製のための既知の技術を開示している。例えば何れかの望ましくない生物学的効果を生じるか、又は薬学的に許容され得る組成物の何れかの他の成分と有害な様式で相互作用することによって、何れかの通常の担体媒体が本明細書に開示した化合物と相容性でないことを除いて、その使用が本発明の範囲内であることが企図されている。

10

#### 【0163】

薬学的に許容され得る担体として役立ち得る物質のいくつかの非限定的な例は、イオン交換体、アルミニウム、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばホスファート、グリシン、ソルビン酸、又はソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えばプロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、糖例えばラクトース、グルコース及びスクロース；スターチ例えばコーンスターチ及びポテトスターチ；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセタート；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばココアバター及び座剤ワックス；油、例えば落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油及び大豆油；グリコール、例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチル及び라우リン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール、及びホスファート緩衝液、並びに他の非毒性相溶性潤滑剤例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、着香剤及び芳香剤、防腐剤及び抗酸化剤を含む。便宜上、局所麻酔剤、防腐剤、緩衝剤等は、直接担体に溶かすことができる。

20

30

#### 【0164】

本明細書に開示した化合物を含む医薬組成物は、次の経路の何れにおいても投与することができる：経口、噴霧による吸入、直腸内、鼻腔内、局所、腔内、非経口例えば皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、脳室内、胸骨内又は頭蓋内注射又は輸液、或いは外植レザーバを用いて投与することができ、ここで経口、筋肉内、腹腔内又は静脈内注射の経路による投与が好ましい。

40

#### 【0165】

本明細書に開示した化合物又は該化合物を含む医薬組成物は、単位投与形態で投与することができる。投与形態は、液体形態にあっても、固形形態にあってもよい。液体形態は、真溶液、コロイド、粒状物、エマルジョン、懸濁液を含む。他の投与形態は、錠剤、カプセル、滴下ピル、エアゾール、ピル、散剤、溶液、懸濁液、エマルジョン、顆粒、座剤、注射用凍結乾燥粉末、クラスレート、インプラント、パッチ、リニメント等を含む。

#### 【0166】

経口錠剤及びカプセルは、賦形剤、例えば、バインダー例えばシロップ、アラビアガム、ソルビトール、トラガカント又はポリビニルピロリドン、フィラー例えばラクトース、スクロース、コーンスターチ、リン酸カルシウム、ソルビトール、アミノ酢酸、潤滑剤例

50



例えばステアリン酸マグネシウム、サポナイト、ポリエチレングリコール、シリカ、崩壊剤例えばポテスターチ、又は許容され得る保湿剤例えばラウリル硫酸ナトリウムを含み得る。錠剤は、薬剤学で知られている方法を用いることにより被覆することができる。

【0167】

経口液は、水と油の懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ剤又はエリキシル剤として、又は使用前に水又は他の媒体を添加する乾燥製品として作ることができる。この液状製剤は、通常の添加剤例えば、懸濁化剤例えばソルビトール、セルロースメチルエーテル、グルコースシロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用グリース；乳化剤例えばレシチン、モノオレイン酸ソルビタン、アラビアガム；又は非水性担体（食用油を含み得る）例えばアーモンド油、グリース例えばグリセリン、エチレングリコール、又はエタノール；防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル若しくはプロピル、ソルビン酸を含み得る。所望ならば、着香剤又は着色剤を添加してもよい。

【0168】

座剤は、通常の座剤基質、例えばココアバター又は他のグリセリドを含み得る。

【0169】

非胃内投与のために、液状投与形態は、通常、本化合物と滅菌担体で作られる。好ましい担体は、水である。選んだ担体及び薬の濃度により、本化合物を担体に溶解させるか、又は懸濁液にすることができる。注射液を作る場合、本化合物をまず水に溶かした後、濾過し、滅菌してから、密閉ボトル又はアンプルに詰める。

【0170】

皮膚上での局所適用のために、本明細書に開示した化合物は、好適な形態の軟膏剤、ローション剤又はクリーム剤に調製することができ、ここで、活性成分は、1つ以上の担体に懸濁又は溶解される。軟膏剤のために使用される担体のいくつかの非限定的例は、鉱油、液体ワセリン、アルボリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン、乳化ワックス、水等を含む。ローション剤及びクリーム剤のために使用される担体のいくつかの非限定的例は、鉱油、ソルビタンのモノステアリン酸エステル、ツイーン60、セチルエステルワックス、ヘキサデシレン芳香族アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、水等を含む。

【0171】

一般に、有利なことに、ヒト用薬であれ、動物用薬であれ、本明細書に開示した活性化合物の合計投与量は、24時間毎に約0.5～500mg、好ましくはkg体重当たり1～100mgであることが証明されている。適切であれば、薬は単回投与によって複数回投与され、それにより所望の効果を達成する。単回投与における活性化合物の量は、kg体重当たり好ましくは約1～80mg、より好ましくは1～50mgである。それにもかかわらず、投与量は、治療する対象のタイプ及び体重、疾患の種類及び重症度、薬の調製及び投与の方法、並びに投与の時期及び時間間隔に従って変化し得る。

【0172】

1つの側面において、本明細書には、抗HBV剤を更に含む上記医薬組成物が提供される。そして、この抗HBV剤は、HBVポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤又はインターフェロンである。

【0173】

上記抗HBV剤は、ラミブジン、テルビブジン、テノホビル、エンテカビル、アデホビルジピボキシル、アルファフェロン、アロフェロン、セルモロイキン、クレブジン、エントリシタピン、ファムシクロビル、フェロン、ヘパテクトCP、インテフェン、インターフェロン-1b、インターフェロン、インターフェロン-2a、インターフェロン-1a、インターフェロン-2、インターロイキン-2、ミボチラート、ニタゾキサニド、ペグインターフェロンアルファ-2a、リバビリン、ロフェロン-A、シゾフィラン、ユーホラバク(euforavac)、ベルドナ(veldona)リントリモド、ホスファジド、ヘプリサブ(heplisav)、インターフェロン-2b、レバミ

ゾール又はプロパゲルマニウム等である。

【 0 1 7 4 】

他の側面において、本明細書には、罹患体に薬学的に有効量を投与することを含む、罹患体における H B V 疾患を予防し、処置し、治療し、又は軽減するための薬剤の製造における化合物及び医薬組成物の使用が提供される。H B V 疾患は、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変又は肝細胞癌を含む、B 型肝炎ウイルス感染症又は B 型肝炎感染症により引き起こされる肝臓疾患である。急性 B 型肝炎ウイルス感染症の症状は、無症候性であるか、又は急性肝炎と同じであり得る。慢性ウイルス感染症にかかっている罹患体は、肝硬変及び肝臓癌へと進行し得る活性疾患を患い得る。

【 0 1 7 5 】

それらの追加的な剤は、複数回投与方式の一部として、本化合物を含有する組成物とは別に投与され得る。或いは、それらの剤は、単一の組成物において本明細書に開示した化合物とともに混合された単回投与形態の一部であり得る。複数回投与方式の一部として投与される場合、2 つの活性な剤は互いに、同時に、順次に又は前記剤の所望の活性をもたらすであろう時間内に投与され得る。

【 0 1 7 6 】

担体物質と組み合わせ単回投与形態を生成し得る（上に記載した通りの追加の治療剤を含む組成物における）化合物及び追加の治療剤の両者の量は、治療されるホスト及び個々の投与の方式により変化する。通常、本明細書に開示された組成物中に存在する追加の治療剤の量は、当該治療剤を唯一の活性な剤として含む組成物において通常投与される量を超えない。他の実施形態において、現在開示している組成物における追加の治療剤の量は、当該剤を唯一の治療活性な剤として含む組成物において通常存在する量の約 5 0 % から 1 0 0 % までにわたる。追加の治療剤を含む組成物において、その追加の治療剤及び本明細書に開示した化合物は、相乗的に作用し得る。

【 0 1 7 7 】

本明細書に開示した化合物は、比較的強い抗ウイルス効果を示す。この種の化合物は、H B V に対し予期しない抗ウイルス活性を有し、従って、種々のウイルスによって引き起こされる疾患、特に、異なる重症度を有する種々のシンドロームの原因となり得る H B V により引き起こされる急性及び慢性ウイルス性疾患を治療するために使用されるのに適している。よく知られているように、慢性 H B V 感染症は肝硬変及び / 又は肝細胞癌の原因となり得る。

【 0 1 7 8 】

本明細書に開示した化合物により治療することができる症状の例は、H B V 感染症、特に好ましくは慢性 H B V 感染症及び急性 H B V 感染症のような感染性肝炎の原因となり得る急性及び慢性ウイルス性感染症を含む。

【 0 1 7 9 】

本発明は、更に、上記疾患、好ましくはウイルス性疾患、特に B 型肝炎の治療及び予防のための薬剤を製造するための、上で規定した化合物及び組成物の使用に関する。

【 0 1 8 0 】

一般的な合成手法

本明細書において、化学名と化学構造の間に相違がある場合には、化学構造が支配する。

【 0 1 8 1 】

一般に、本明細書に開示した化合物は、本明細書に記載した方法により調製され得、置換基は、さらに言及されている場合を除き、上記式 ( I ) 又は ( I a ) について定義した通りである。以下の非限定的なスキーム及び例は、本発明を更に例示するために提供される。

【 0 1 8 2 】

当業者は、記述した化学反応を本明細書に開示した他の化合物を調製するために容易に適合させることができ、そして本明細書に開示した化合物を調製するための代替の方法が

10

20

30

40

50

本明細書に開示した範囲内であるとみなされることを認識するであろう。例えば、本発明に従う、例示していない化合物の合成は、当業者に明らかな修飾、例えば妨害性基を適切に保護することにより、記述したもの以外の当該分野で知られている他の適切な試薬を用いることによって、及び／又は反応条件の慣習的な修飾を行うことにより、成功裏に行うことができる。或いは、本明細書に開示した、又は当該分野で知られている他の反応は、本明細書に開示した他の化合物を調製するための適用性を有するものとして認識されるであろう。

#### 【0183】

以下に記載する例において、別段の言及がない限り、全ての温度は、セルシウス度( )で記載されている。試薬は、アルドリッチ・ケミカル・カンパニー、アルコ・ケミカル・カンパニー及びアルファ・ケミカル・カンパニーのような供給業者から購入し、別段の言及がない限り、更なる精製なしに使用した。共通溶媒は、シャントウ・シーロン・ケミカル・ファクトリー、ガンドン・グアンファ・リージェント・ケミカル・ファクトリー社、グワンジョウ・リージェント・ケミカル・ファクトリー、ティエンジン・ユウユウ・ファイン・ケミカル社、チンタオ・テンロン・リージェント・ケミカル社及びチンタオ・オーシャン・ケミカル・ファクトリーのような供給業者から購入した。

10

#### 【0184】

無水THF、ジオキサン、トルエン、及びエーテルは、溶媒をナトリウムと還流することによって得られた。無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>及びCHCl<sub>3</sub>は、溶媒をCaH<sub>2</sub>と還流することによって得られた。EtOAc、PE、ヘキサン、DMAC及びDMFは、使用前に無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で処理した。

20

#### 【0185】

以下に説明する反応は、一般に、窒素又はアルゴンの加圧条件下か、或いは無水溶媒における乾燥管(別段の言及がない限り)を用いてなされ、反応フラスコには、例によって注射器を介した基質及び試薬の投入のために、ゴム製の隔膜が適用された。ガラス製品は、炉乾燥及び／又は加熱乾燥された。

#### 【0186】

カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルカラムを用いて行った。シリカゲル(200~300メッシュ)は、チンタオ・オーシャン・ケミカル・ファクトリーから購入した。<sup>1</sup>H NMRスペクトログラフは、溶液としてのCDCl<sub>3</sub>、d<sub>6</sub>-DMSO、CD<sub>3</sub>OD又はd<sub>6</sub>-アセトン(ppm単位で報告)を用いて、参照標準として及びTMS(0ppm)又はクロロホルム(7.25ppm)を用いてBruker 400MHz又は600MHzスペクトロメーターを用いて記録された。ピークの多重性を報告する場合、以下の略語を用いている:s(一重線)、s,s(一重線、一重線)、d(二重線)、t(三重線)、m(多重線)、br(広幅化)、dd(二重の二重線)、ddd(二重の二重の二重線)、dt(二重の三重線)、br.s(広幅一重線)、ddt(二重の二重の三重線)、dddd(二重の二重の二重の二重線)、td(三重の二重線)、及びbrs(広幅一重線)。結合定数が与えられる場合、Hertz(Hz)単位で報告される。

30

#### 【0187】

低分解能質量スペクトログラフ(MS)データは、G1312Aバイナリポンプ及びG1316A TCC(カラムの温度制御、30 に維持)を備えたAgilent 6320 Series LC-MSスペクトロメーターで測定した。分析には、G1329Aオートサンプラー及びG1315B DAD検出器を用い、ESIソースをLC-MSスペクトロメーター上で使用した。

40

#### 【0188】

低解像能質量スペクトログラフ(MS)データは、G1311A クォータナリポンプ及びG1316A TCC(カラムの温度制御、30 に維持)を備えたAgilent 6120 Series LC-MSスペクトロメーター上で測定した。分析には、G1329Aオートサンプラー及びG1315D DAD検出器を用い、ESIソースをLC-MSスペクトロメーター上で使用した。

50

## 【0189】

両スペクトログラフは、Agilent Zorbax SB-C18 (2.1×30 mm、5 μm) を備えていた。注入体積は、試料の濃度によって決定した。流量は、0.6 mL / 分であり、HPLCのピークは、210 / 254 nmでのUV-Vis検出を伴って記録された。移動相は、A (CH<sub>3</sub>CN中の0.1%ギ酸) 及びB (H<sub>2</sub>O中の0.1%ギ酸中) の組み合わせから構成された。勾配溶離の条件は、表1に記載されている。

## 【表1】

表1. 低解像能質量スペクトロメトリーによる勾配溶離の移動相条件

t (分)	A (CH <sub>3</sub> CN, 0.1% HCOOH)	B (H <sub>2</sub> O, 0.1% HCOOH)
0 - 3	5 - 100	95 - 0
3 - 6	100	0
6 - 6.1	100 - 5	0 - 95
6.1 - 8	5	95

## 【0190】

化合物の純度は、210 nm及び254 nmでのUV検出 (Zorbax SB-C18、2.1×30 mm、4 μm)、10分、0.6 mL / 分の流量、勾配形態 (5 ~ 95%) におけるA (H<sub>2</sub>O中の0.1%ギ酸) 及びB (CH<sub>3</sub>CN中の0.1%ギ酸) の組み合わせにおいて、Agilent 1100 Seriesの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により評価した。カラムは、40 で動作させた。

## 【0191】

分取クロマトグラフィーによる化合物の精製は、278 nmでのUV検出 (Daicel CHIRALPAK IC、10.0×250 mm、5 μm)、40分、2.0 mL / 分の流量、n-ヘキサン/エタノール (97 / 3、v / v) において、Agilent 1260 Seriesの高速液体クロマトグラフィー (HPLC) により実行した。カラムは、30 で動作させた。

## 【0192】

本明細書を通じて、以下の略号を用いている：

DCM、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 塩化メチレン  
DMSO-d<sub>6</sub> ジメチル-d<sub>6</sub> スルホキシド  
Acetone-d<sub>6</sub> CD<sub>3</sub>COCD<sub>3</sub>  
D<sub>2</sub>O 酸化重水素  
CDCl<sub>3</sub> クロロホルム-d  
CCl<sub>4</sub> 四塩化炭素  
Boc tert-ブチルオキシカルボニル  
PE 石油エーテル  
EtOAc、EA 酢酸エチル  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 炭酸カリウム  
NaHSO<sub>3</sub> 亜硫酸水素ナトリウム  
NaHSO<sub>4</sub> 硫酸水素ナトリウム  
NaHCO<sub>3</sub> 重炭酸ナトリウム  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 硫酸ナトリウム  
Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> チオ硫酸ナトリウム  
NBS N-ブロモスクシンイミド  
c 濃度  
g グラム

10

20

30

40

50

v / v , v : v	体積比	
mm	ミリメートル	
nm	ナノメートル	
μm	マイクロメートル	
min	分	
mol	モル	
mmol	ミリモル	
mL	ミリリットル	
L	リットル	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	10
CuI	ヨウ化銅	
MeLi	リチウムメチド	
DMAP	4 - ジメチルアミノピリジン	
DCC	N , N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DMF	N , N - ジメチルホルムアミド	
LiAlH <sub>4</sub>	水素化アルミニウムリチウム	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
KMnO <sub>4</sub>	過マンガン酸カリウム	
EDCI, EDC	1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド	20
塩酸塩		
HOAT	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
Pd / C、Pd - C	パラジウム炭素	
LiOH・H <sub>2</sub> O	水酸化リチウム一水和物	
TMSCl	クロロトリメチルシラン	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
CH <sub>3</sub> OH, MeOH	メタノール	
【数1】		

$$[\alpha]_D^{25}$$

30

## 【0193】

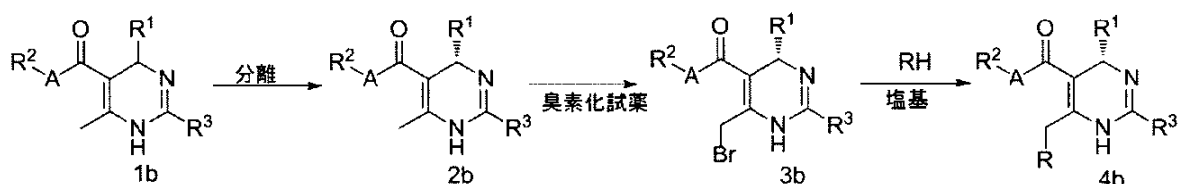
比施光度。dナトリウムランプを用い、測定温度は25℃。

## 【0194】

t <sub>1/2</sub>	半減期	
AUC	曲線下面積	
V <sub>s</sub>	見掛けの分布容積	
CL	クリアランス	
F	絶対生体利用効率	
T <sub>max</sub>	ピークまでの時間	40
C <sub>max</sub>	ピーク濃度	
hr * ng / mL	血液濃度 * 時間	
合成方法		

## 【化 2 1】

スキーム 1

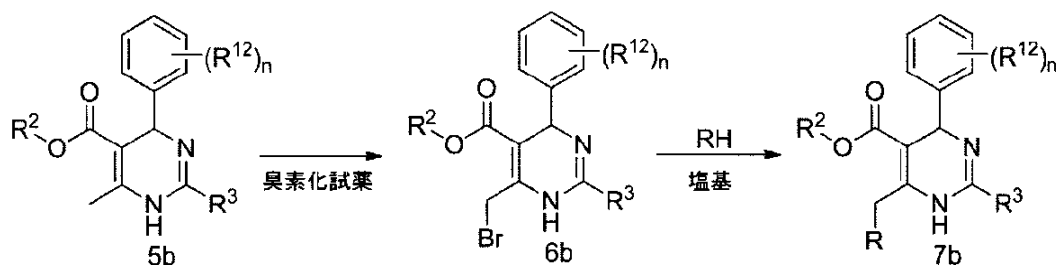


## 【 0 1 9 5 】

目的化合物 4 b は、スキーム 1 に示した方法によって調製され得、ここで、各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A 及び R は、本明細書に規定したものである。化合物 2 b は、化合物 1 b を分離することによって調製され得、ついで、化合物 2 b の臭素化試薬による臭素化反応によって、化合物 3 b が得られる。ついで、化合物 3 b は、アルカリ条件下で RH と反応し、目標化合物 4 b が得られ得る。

## 【化 2 2】

スキーム 2

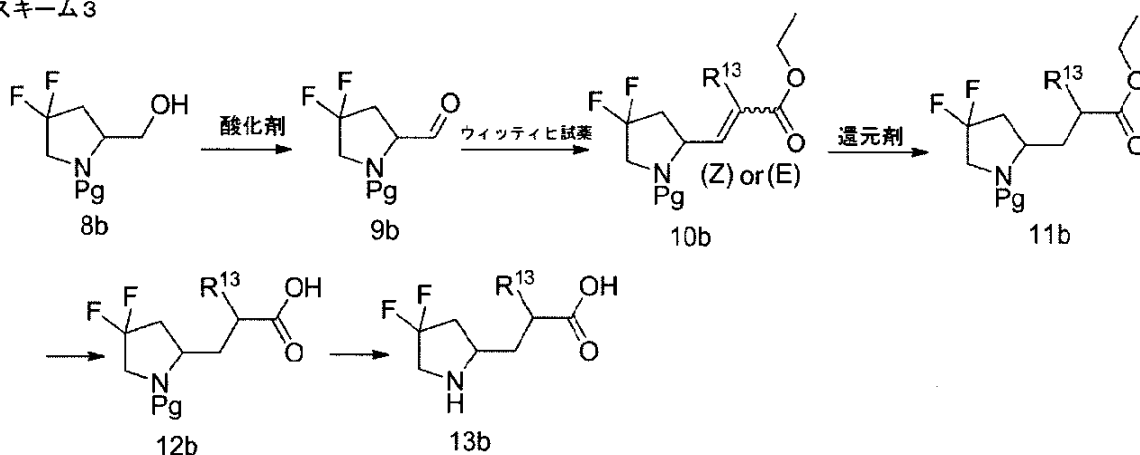


## 【 0 1 9 6 】

目的化合物 7 b は、スキーム 2 に示した方法によって調製され得、ここで、各  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び R は、本明細書に規定したものである。化合物 5 b の臭素化試薬による臭素化反応によって、化合物 6 b が得られる。ついで、化合物 6 b は、アルカリ条件下で RH と反応し、目標化合物 7 b が得られ得る。

## 【化 2 3】

スキーム 3



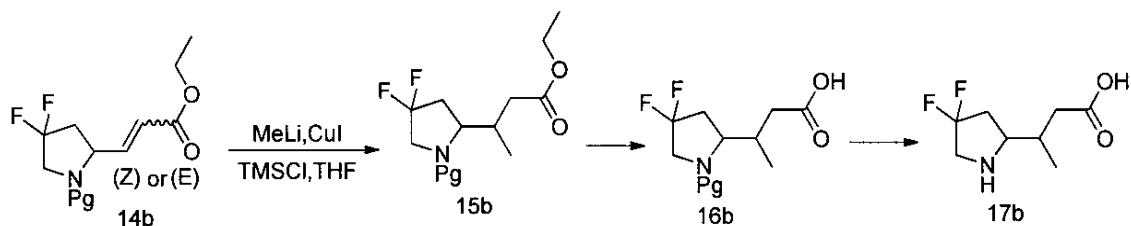
## 【 0 1 9 7 】

目標化合物 1 3 b は、スキーム 3 に示した方法によって調製され得、ここで、 $R^{13}$  は水素又はメチルである。Pg は、Boc、Fmoc、Cbz などのようなアミノ保護基である。化合物 8 b は、酸化剤（例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン）の存在下で化合物 9 b に変換し得る。ウィットティヒ試薬による化合物 9 b のウィットティヒ反応によって、化合物 1 0 b が得られる。化合物 1 0 b は、還元剤の存在下で還元され、化合物 1 1 b を提供し得、ついで、化合物 1 1 b は加水分解によって、化合物 1 2 b に変換し得る。つ

いで、化合物 1 2 b の保護基 P g は取り除かれ、化合物 1 3 b が提供され得る。

【化 2 4】

スキーム 4



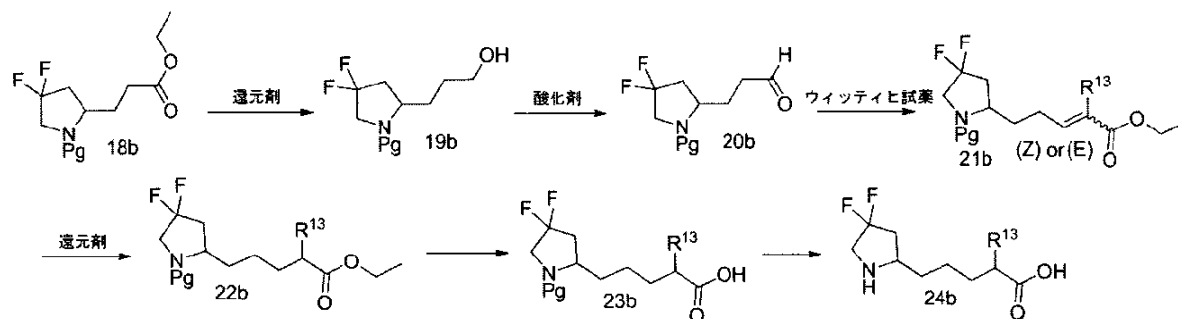
10

【0198】

目標化合物 1 7 b は、スキーム 4 に示した方法によって調製され得、ここで、P g は、B o c、F m o c、C b z などのようなアミノ保護基である。化合物 1 4 b は、C u I、M e L i 及び T M S C l の存在下で化合物 1 5 に変換し得、ついで、化合物 1 5 b は、加水分解によって化合物 1 6 b に変換し得る。ついで、化合物 1 6 b の保護基 P g は取り除かれ、化合物 1 7 b を提供し得る。

【化 2 5】

スキーム 5.



20

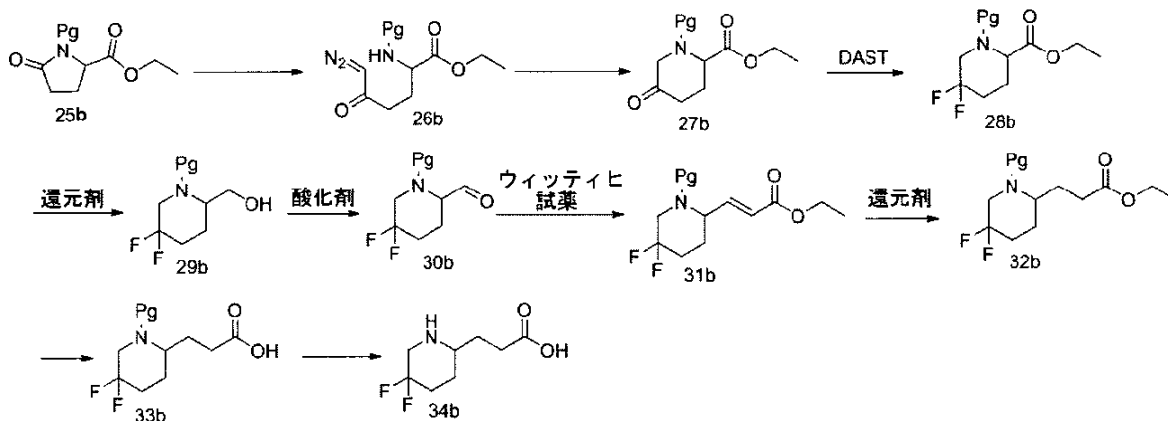
【0199】

目標化合物 2 4 b は、スキーム 5 に示した方法によって調製され得、ここで、R<sup>13</sup> は、水素又はメチルである。P g は、B o c、F m o c、C b z などのようなアミノ保護基である。化合物 1 8 b は、還元剤の存在下で化合物 1 9 b に変換し得る。化合物 1 9 b は、酸化剤（例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン）存在下で化合物 2 0 b に変換し得る。ウィッティヒ試薬による化合物 2 0 b のウィッティヒ反応によって、化合物 2 1 b が得られる。化合物 2 1 b は還元されて化合物 2 2 b が提供され得、ついで、化合物 2 2 b は加水分解によって化合物 2 3 b に変換し得る。ついで、化合物 2 3 b の保護基 P g は取り除かれ、化合物 2 4 b を提供し得る。

30

## 【化 2 6】

スキーム 6.



10

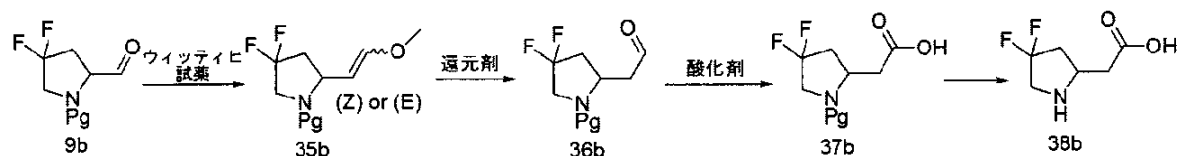
## 【 0 2 0 0】

目標化合物 34b は、スキーム 6 に示した方法によって調製され得、ここで、Pg は、Boc、Fmoc、Cbz などのようなアミノ保護基である。化合物 25b は、(トリメチルシリル)ジアゾメタン及び *n*-ブチルリチウムの存在下で化合物 26b に変換し得る。化合物 26b は、酢酸ロジウム存在下で化合物 27b に変換し得る。化合物 27b は、DAST と反応し、化合物 28b が得られ得る。化合物 28b は、還元剤の存在下で還元され、化合物 29b が得られ得る。化合物 29b は、酸化剤 (例えば、デス・マーチン・ペルヨージナン) の存在下で化合物 30b に変換し得る。化合物 30b は、ウィッティヒ試薬と反応して化合物 31b が得られ得る。化合物 31b は還元されて、化合物 32b を提供し得、ついで、化合物 32b は加水分解によって化合物 33b に変換し得る。ついで、化合物 33b の保護基 Pg は、取り除かれ得、化合物 34b が提供される。

20

## 【化 2 7】

スキーム 7



30

## 【 0 2 0 1】

目標化合物 38b は、スキーム 7 に示した方法によって調製され得、ここで、Pg は、Boc、Fmoc、Cbz などのようなアミノ保護基である。ウィッティヒ試薬による化合物 9b のウィッティヒ反応によって、化合物 35b が得られる。化合物 35b は、還元剤存在下で還元され化合物 36b が提供され得、ついで、化合物 36b は、酸化剤存在下で化合物 37b に変換し得る。ついで、化合物 37b の保護基 Pg は、取り除かれ得、化合物 38b が提供され得る。

## 【 0 2 0 2】

例

本発明は、以下の例によって更に説明され、本発明の範囲を限定するものとして解釈されない。

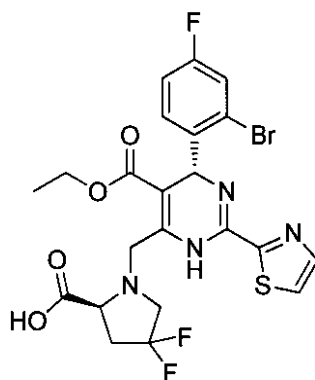
## 【 0 2 0 3】

例 1: (S)-1-((R)-6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-カルボン酸

40



## 【化 28】

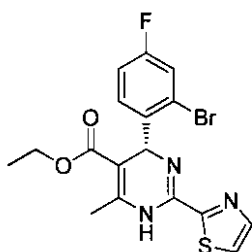


10

## 【0204】

工程1) 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアソール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル

## 【化 29】



20

## 【0205】

4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアソール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル ( 5 g、11.8 mmol、合成手順はWO2010069147Aを参照のこと ) の MeOH 及び DCM 混合物 ( v / v = 1 / 1、20 mL ) 溶液を分取クロマトグラフィーによって分離し、黄色の固体 ( 2 g、40% ) として標題の化合物を得た。

30

## 【0206】

当該化合物は以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

## 【数 2】

$$[\alpha]_D^{25}$$

## 【0207】

= - 80.71 ( c = 0.3023 g / 100 mL, MeOH ) ;

MS ( ESI, pos. ion ) m / z : 424.0 [ M + 1 ]<sup>+</sup> ; 及び

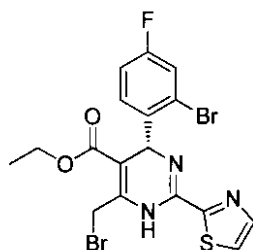
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9.88 ( s, 1H ), 7.97 ( d, 1H ), 7.89 ( d, 1H ), 7.54 ( dd, 1H ), 7.35 ( dd, 1H ), 7.23 ( td, 1H ), 5.96 ( s, 1H ), 3.93 ( q, 2H ), 2.46 ( s, 3H ), 1.03 ( t, 3H )。

40

## 【0208】

工程2) 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアソール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル

## 【化 30】



## 【0209】

10

4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - メチル - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (1 g、2.4 mmol) 及び  $\text{CCl}_4$  (20 mL) の混合物に 76 で NBS (0.47 g、2.64 mmol) を加えた。反応混合物を 76 で 30 分間撹拌した。反応が完了した後、混合物を冷却し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (v/v) = 5/1) で精製し、黄色の固体 (0.85 g、70%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 503.9 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

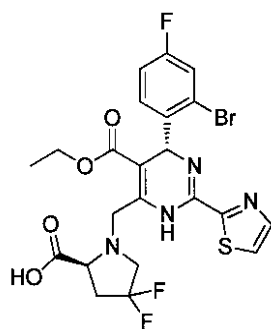
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.23 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.79 (br, 2H), 4.01 (q, 2H), 1.08 (t, 3H)。

20

## 【0210】

工程 3) (S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボン酸

## 【化 31】



30

## 【0211】

フラスコに、4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (ブロモメチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.56 g、1.1 mmol)、(S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボン酸トリフルオロ酢酸塩 (0.58 g、2.2 mmol、合成手順はテトラヘドロンレターズ 1998, 39 (10), 1169 - 1172 を参照のこと)、炭酸カリウム (0.3 g、2.2 mmol) 及び無水エチルアルコール (20 mL) を加えた。当該混合物を 30 で 24 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で撹拌した後、濾過した。濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM/CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 15/1) で精製し、淡黄色の固体 (0.15 g、24%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

40

MS (ESI, pos. ion) m/z : 573.0 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.98 (br, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H)

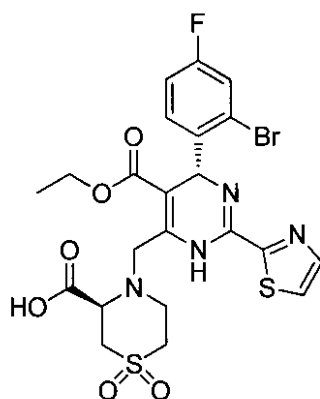
50

), 7.28 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.13 (d, 1H), 4.01 ~ 3.94 (m, 3H), 3.61 ~ 3.51 (m, 1H), 3.25 ~ 3.19 (m, 1H), 3.10 ~ 3.04 (m, 1H), 2.86 ~ 2.68 (m, 1H), 1.20 (t, 3H)。

【0212】

例2：(R)-4-((R)-6-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)チオモルホリン-3-カルボン酸1,1-ジオキシド

【化32】



【0213】

フラスコに、4-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.56g、1.1mmol)、(R)-チオモルホリン-3-カルボン酸1,1-ジオキシド(0.4g、2.2mmol、合成手順はActa Chemica Scandinavica, 1994:48:517-525を参照のこと)、炭酸カリウム(0.3g、2.2mmol)及び無水エチルアルコール(20mL)を加えた。当該混合物を30で24時間、N<sub>2</sub>雰囲気下で撹拌した。反応が完了した後、反応物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM/CH<sub>3</sub>OH(v/v)=10/1)で精製し、淡黄色の固体(0.2g、30%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

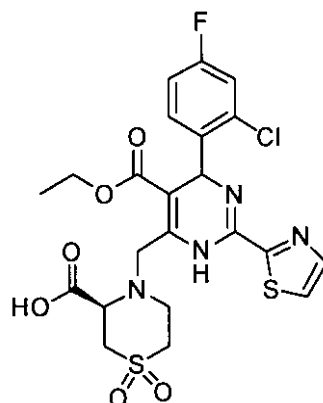
MS(ESI, positive)m/z: 601.0[M+H]<sup>+</sup>; 及び

<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11.07(br, 1H), 10.19(br, 1H), 8.00(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.56(dd, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.21(td, 1H), 6.01(s, 1H), 4.55(dd, 1H), 4.11(br, 1H), 3.99 ~ 3.89(m, 3H), 3.55 ~ 3.35(m, 3H), 3.23 ~ 2.97(m, 3H), 1.06(t, 3H)。

【0214】

例3：(3R)-4-((6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)チオモルホリン-3-カルボン酸1,1-ジオキシド

## 【化 3 3】



10

## 【 0 2 1 5 】

6 - (プロモエチル) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (1.24 g、2.7 mmol、合成手順はWO2010069147Aを参照のこと)、 $K_2CO_3$  (0.66 g、4.8 mmol)、無水エタノール (60 mL) 及び (R) - チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1.1 - ジオキシド (0.43 g、2.4 mmol) の混合物を 25 で 24 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM /  $CH_3OH$  (v/v) = 15 / 1) で精製し、黄色の固体 (0.16 g、12%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

MS (ESI, pos. ion) m/z : 557.1 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

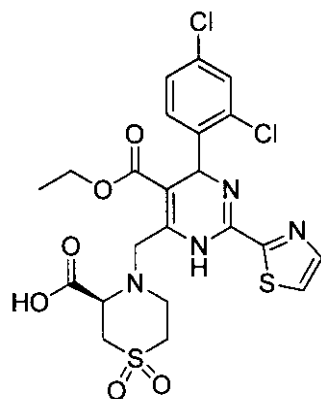
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 13.03 (brs, 1H), 9.73 (brs, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.47~7.43 (m, 2H), 7.19 (td, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.40~4.24 (m, 2H), 4.11~3.93 (m, 3H), 3.65~3.40 (m, 3H), 3.25~3.15 (m, 2H), 1.06 (t, 3H)。

## 【 0 2 1 6 】

30

例 4 : (3R) - 4 - (6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1.1 - ジオキシド

## 【化 3 4】



40

## 【 0 2 1 7 】

6 - (プロモエチル) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (1.35 g、3.4 mmol、合成手順はWO2010069147Aを参照のこと)、 $K_2CO_3$  (0.88 g

50

、6.2 mmol)、(R)-チオモルホリン-3-カルボン酸1.1-ジオキシド(0.55 g、3.1 mmol)及び無水エタノール(60 mL)の混合物を35 で24時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM/CH<sub>3</sub>OH(v/v)=50/1)で精製し、黄色の固体(0.15 g、8.4%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

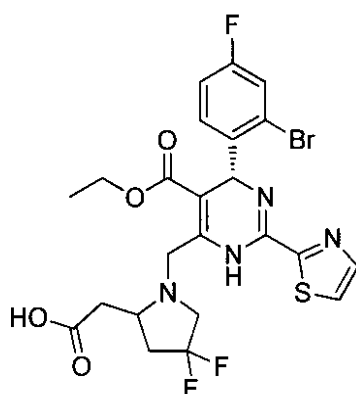
MS(ESI, pos. ion) m/z : 573.1 [M+H]<sup>+</sup> ;

<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.49(br, 1H), 7.99(br, 1H), 7.92(d, 1H), 7.73~7.60(m, 2H), 7.42~7.40(m, 1H), 6.05(s, 1H), 4.52(d, 1H), 4.38(d, 1H), 4.18~4.13(m, 1H), 3.99~3.93(m, 3H), 3.55~3.40(m, 3H), 3.20~3.05(m, 2H), 1.05(t, 3H)。

【0218】

例5：2-(1-((R)-6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)アセチル酸

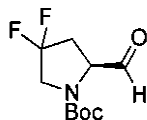
【化35】



【0219】

工程1) 4,4-ジフルオロ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

【化36】



【0220】

4,4-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(10 g、42.2 mmol)のDCM(200 mL)溶液にデス・マーチン・ペルヨージナン(21.5 g、50.6 mmol)を0 で加えた。添加の後、反応混合物を0 で3時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)でクエンチした。分離した有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(200 mL)及び飽和ブライン(200 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc(v/v)=2/1)で精製し、淡黄色の油(5.6 g、56%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 180.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

【0221】

工程2) 4,4-ジフルオロ-2-(2-メトキシビニル)ピロリジン-1-カルボン

10

20

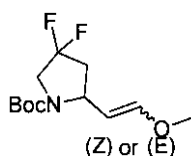
30

40

50

酸 *tert* - ブチル

## 【化 37】



## 【0222】

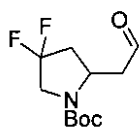
(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (19.0 g、55.4 mmol)、無水THF (200 mL) 及びカリウム *tert* - ブトキシド (7.4 g、60.94 mmol) の混合物を 50℃ で 2 時間、N<sub>2</sub> 雰囲気下で撹拌した。混合物を 25℃ まで冷却した後、4,4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 (*S*) - *tert* - ブチル (4.5 g、19.14 mmol) の無水THF 溶液を少量ずつ加えた。添加の後、得られた混合物を 25℃ で 12 時間維持した。反応が完了した後、反応物を水 (200 mL) でクエンチし、ついで EtOAc (300 mL × 2) で抽出した。併せた有機相をブライン (300 mL × 2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc (v/v) = 8 / 1) で精製し、淡黄色の油 (3.0 g、59.64%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive) *m/z*: 164.1 [M + H - 100]<sup>+</sup>; 及び  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.55 ~ 5.92 (m, 1H), 4.96 ~ 4.68 (m, 1H), 4.55 ~ 4.36 (m, 1H), 3.85 ~ 3.66 (m, 2H), 3.63 ~ 3.55 (s, s, 3H), 2.70 ~ 2.44 (m, 1H), 2.27 ~ 2.08 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

## 【0223】

工程 3) 4,4 - ジフルオロ - 2 - (2 - オキシエチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル

## 【化 38】



## 【0224】

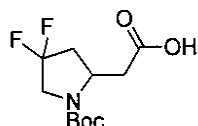
4,4 - ジフルオロ - 2 - (2 - メトキシビニル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (1.0 g、3.8 mmol)、アセトニトリル (40 mL) 及び TFA 水溶液 (5%、8 mL) の混合物を 25℃ で 12 時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL) でクエンチし、混合物を EtOAc (150 mL × 2) で抽出した。併せた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (100 mL × 2) 及び飽和ブライン (100 mL × 2) で順番に洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、褐色の油 (1.0 g) として標題の化合物を得た。これは、更なる精製をしないで次の工程に直接用いられた。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 9.78 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.90 ~ 3.64 (m, 2H), 3.23 ~ 2.91 (m, 1H), 2.80 ~ 2.54 (m, 2H), 2.27 ~ 2.08 (m, 1H), 1.47 (s, 9H)。

## 【0225】

工程 4) 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) 酢酸

## 【化 3 9】



## 【0 2 2 6】

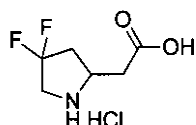
4, 4 - ジフルオロ - 2 - ( 2 - オキソエチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル ( 1 . 0 g 、 4 . 0 2 mmol ) 、 アセトン ( 2 mL ) の混合物に、 $\text{KMnO}_4$  水溶液 ( 1 mol / L 、 10 mL ) を 0 で加えた。反応混合物を 25 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応物を飽和  $\text{NaHSO}_3$  水溶液 ( 50 mL ) でクエンチした。得られた混合物を  $\text{EtOAc}$  ( 100 mL x 2 ) で抽出した。併せた有機相を無水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、褐色の油 ( 0 . 8 g 、 75 . 5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

$\text{MS} (\text{ESI}, \text{pos. ion}) m/z : 166 . 1 [M + H - 100]^+$ 。

## 【0 2 2 7】

工程 5 ) 2 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) 酢酸塩酸塩

## 【化 4 0】



## 【0 2 2 8】

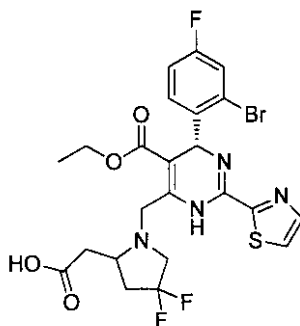
2 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) 酢酸 ( 0 . 2 g 、 0 . 7 5 mmol ) 及び  $\text{EtOAc}$  中の  $\text{HCl}$  ( 4 mol / L 、 20 mL ) の混合物を 25 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、暗赤色の油 ( 0 . 15 g 、 99 % ) として標題の化合物を得た。これは、更なる精製をしないで次の工程に直接用いられた。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

$\text{MS} (\text{ESI}, \text{pos. ion}) m/z : 166 . 1 [M + H]^+$ 。

## 【0 2 2 9】

工程 6 ) 2 - ( 1 - ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) 酢酸

## 【化 4 1】



## 【0 2 3 0】

2 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) 酢酸塩酸塩 ( 0 . 15 g 、 0 . 74 mmol ) 、 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 46 g 、 0 . 92 mmol ) 、  $\text{K}_2\text{CO}_3$  ( 0 . 47 g 、 3 . 36 mmol ) 及

び無水エタノール(10 mL)の混合物を25℃で12時間、N<sub>2</sub>下で撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM/CH<sub>3</sub>OH(V/V)=10/1)で精製し、黄色の固体(0.15 g、34.24%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 587.0 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

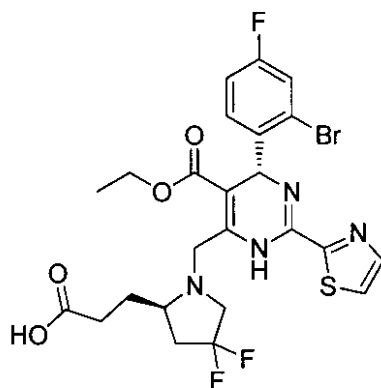
<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.46(s, 1H), 9.63(s, 1H), 8.09~7.87(m, 2H), 7.58(d, 1H), 7.50~7.34(m, 1H), 7.23(d, 1H), 6.02(s, 1H), 4.40~4.10(m, 2H), 4.02~3.95(m, 2H), 3.57(d, 2H), 3.19(s, 1H), 3.00~2.78(m, 1H), 2.70(d, 1H), 2.42(dd, 1H), 2.20(s, 1H), 1.06(t, 3H)。

10

【0231】

例6：3-((R)-1-(((R)-6-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸

【化42】

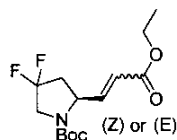


20

【0232】

工程1) 2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

【化43】



30

【0233】

4,4-ジフルオロ-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(4.84 g、20.57 mmol)、DCM(120 mL)及び(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸エチル(8.59 g、24.69 mmol)の混合物を25℃で12時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc(v/v)=3/1)で精製し、淡黄色の油(3.96 g、63.1%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 206 [M+H-100]<sup>+</sup> ; 250 [M+H-56]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR(600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 6.83(m, 1H), 5.91(d, 1H), 5.71(d, 1H), 5.51(d, 1H), 5.31(d, 1H), 5.11(d, 1H), 4.91(d, 1H), 4.71(d, 1H), 4.51(d, 1H), 4.31(d, 1H), 4.11(d, 1H), 3.91(d, 1H), 3.71(d, 1H), 3.51(d, 1H), 3.31(d, 1H), 3.11(d, 1H), 2.91(d, 1H), 2.71(d, 1H), 2.51(d, 1H), 2.31(d, 1H), 2.11(d, 1H), 1.91(d, 1H), 1.71(d, 1H), 1.51(d, 1H), 1.31(d, 1H), 1.11(d, 1H), 0.91(d, 1H), 0.71(d, 1H), 0.51(d, 1H), 0.31(d, 1H), 0.11(d, 1H)。

50

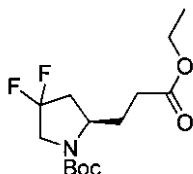


1 H), 4.65 (d, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.66 (d, 1H), 2.26 (dd, 1H), 1.45 (d, 9H), 1.31 (t, 3H)。

【0234】

工程2) 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

【化44】



10

【0235】

2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(0.5g、1.8mmol)、エタノール(10mL)及びPd/C(10%、60mg)の混合物をH<sub>2</sub>下、25℃で12時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過した。濾液を真空濃縮し、無色の油(0.45g、89.5%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

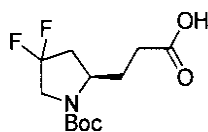
20

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.15 (dd, 2H), 3.98~3.82 (m, 1H), 3.77 (t, 1H), 3.62 (dd, 1H), 2.61~2.43 (m, 1H), 2.40~2.26 (m, 2H), 2.19~2.07 (m, 2H), 1.91~1.83 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28 (t, 3H)。

【0236】

工程3) (R)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸

【化45】



30

【0237】

エタノール(10mL)中の2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(0.45g、1.46mmol)の混合物にLiOH・H<sub>2</sub>O水溶液(10mLの水中のLiOH・H<sub>2</sub>O(0.62g、14.7mmol))を加え、25℃で1時間撹拌し、真空濃縮した。ついで、残分に水(15mL)を加えた。得られた混合物をEtOAc(25mL×2)で抽出した。有機相を捨てた。水相にEtOAc(50mL)を加え、得られた混合物を濃塩酸でpH4~6に調整した後、分離した有機相を飽和ブライン(25mL×2)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、真空濃縮し、淡黄色の油(0.25g、61.1%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

40

MS (ESI, pos. ion) m/z: 180 [M+H-100]<sup>+</sup>; 224 [M+H-56]<sup>+</sup>; 及び

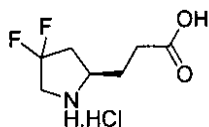
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 4.30~4.09 (m, 1H), 4.02~3.78 (m, 1H), 3.69~3.56 (m, 1H), 2.61~2.48 (m, 1H), 2.47~2.35 (m, 1H), 2.22~2.09 (m, 1H), 1.92~1.79 (m, 1H), 1.49 (s, 9H)。

50

## 【 0 2 3 8 】

工程 4) (R) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩

## 【 化 4 6 】



## 【 0 2 3 9 】

10

(R) - 3 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸 ( 0 . 2 5 g 、 0 . 9 0 m m o l ) 及び H C l の E t O A c 溶液 ( 4 m o l / L 、 5 m L ) の混合物を 2 5 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、白色の粉末 ( 0 . 1 5 g 、 7 7 . 9 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 8 0 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

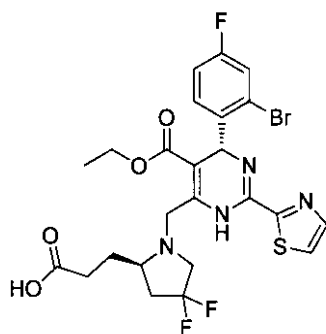
<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 0 . 2 1 ( b r , 1 H ) , 3 . 8 0 ~ 3 . 7 3 ( m , 2 H ) , 3 . 6 6 ~ 3 . 5 9 ( m , 1 H ) , 2 . 7 4 ~ 2 . 6 7 ( m , 1 H ) , 2 . 4 3 ~ 2 . 4 0 ( m , 2 H ) , 2 . 3 3 ~ 2 . 2 3 ( m , 1 H ) , 2 . 0 5 ~ 1 . 9 5 ( m , 2 H ) 。

20

## 【 0 2 4 0 】

工程 5) 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸

## 【 化 4 7 】



30

## 【 0 2 4 1 】

(R) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 1 8 g 、 0 . 8 4 m m o l ) 、 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 4 7 g 、 0 . 9 2 m m o l ) 、 K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 0 . 4 6 g 、 3 . 3 6 m m o l ) 及び無水エタノール ( 1 0 m L ) の混合物を 2 5 °C で 1 2 時間、窒素保護下で攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー ( D C M / C H <sub>3</sub> O H ( V / V ) = 2 5 / 1 ) で精製し、黄色の固体 ( 0 . 4 g 、 7 9 . 2 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 6 0 1 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 1 2 . 0 8 ( s , 1 H ) , 9 . 5 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 1 ( d , 1 H ) , 7 . 9 3 ( d , 1 H ) , 7 . 5 7 ( d d , 1 H ) , 7 . 4 1 ( d d , 1 H ) , 7 . 2 4 ( t d , 1 H ) , 6 . 0 1 ( s , 1 H ) , 4 . 1 2 ( d d , 2 H ) , 3 . 9 7 ( q , 2 H ) , 3 . 6 1 ~ 3 . 5 2 ( m , 1 H ) , 3 . 0 4 ~

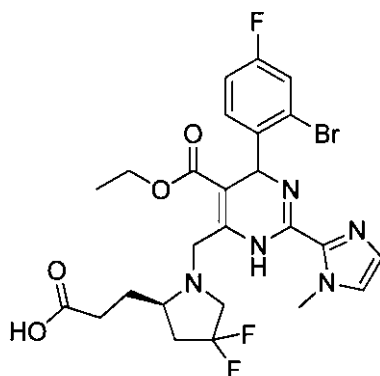
50

2.96 (m, 2H), 2.58 ~ 2.56 (m, 1H), 2.35 ~ 2.20 (m, 2H), 2.12 ~ 1.98 (m, 1H), 1.93 ~ 1.90 (m, 1H), 1.56 ~ 1.48 (m, 1H), 1.06 (t, 3H)。

【0242】

例7：3 - ( (2R) - 1 - ( (6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) プロピオン酸

【化48】



【0243】

(R) - 3 - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) プロピオン酸塩酸塩 (0.1 g、0.46 mmol)、4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (ブロモメチル) - 2 - (1 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチル (0.26 g、0.51 mmol)、 $K_2CO_3$  (0.13 g、0.94 mmol)、エタノール (3 mL) 及び DMF (1.5 mL) の混合物を 25 で 12 時間、窒素保護下で撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM /  $CH_3OH$  (V/V) = 15 / 1) で精製し、黄色の固体 (0.15 g、56%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

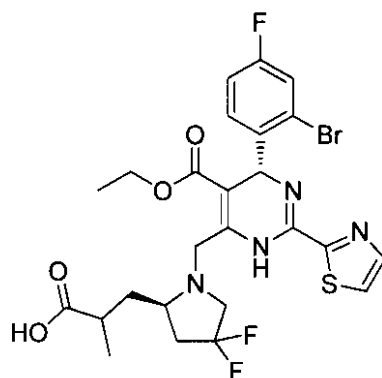
MS (ESI, positive) m/z : 598.0 [M + H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.18 (s, 1H), 9.54 (s, s, 1H), 7.59 ~ 7.56 (m, 1H), 7.37 ~ 7.26 (m, 2H), 7.25 ~ 7.14 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.01 (s, s, 1H), 4.21 ~ 4.09 (m, 2H), 4.04 ~ 3.92 (m, 2H), 3.89 ~ 3.88 (s, s, 3H), 3.58 ~ 3.37 (m, 1H), 3.07 ~ 2.78 (m, 2H), 2.56 ~ 2.51 (m, 1H), 2.38 ~ 2.12 (m, 2H), 2.15 ~ 1.85 (m, 2H), 1.66 ~ 1.44 (m, 1H), 1.09 ~ 1.05 (m, 3H)。

【0244】

例8：3 - ( (R) - 1 - ( ( (R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸

## 【化 4 9】

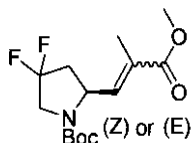


10

## 【 0 2 4 5】

工程 1) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル

## 【化 5 0】



20

## 【 0 2 4 6】

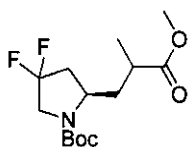
表題の化合物を、4, 4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 2.6 g、11.06 mmol )、DCM ( 120 mL ) 及び 2 - ( トリフェニルホスホラニリデン ) プロパン酸メチル ( 4.24 g、12.17 mmol ) を用いた例 1 の工程 6 に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 ( 1.6 g、47.3 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS ( ESI, pos. ion ) m/z : 250.1 [ M + H - 56 ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 4 7】

工程 2) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 R ) - tert - ブチル

## 【化 5 1】



30

## 【 0 2 4 8】

表題の化合物を、4, 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - メトキシ - 2 - メチル - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 1.6 g、5.24 mmol )、メタノール ( 10 mL ) 及び Pd / C ( 10 %、0.2 g ) を用いた例 2 の工程 6 に記載された方法によって調製し、無色の油 ( 1.4 g、87.5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

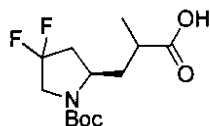
MS ( ESI, pos. ion ) m/z : 208 [ M + H - 100 ]<sup>+</sup> ; 252 [ M + H - 56 ]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 4 9】

工程 3) 3 - ( ( R ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸

50

## 【化 5 2】



## 【0250】

表題の化合物を、4,4-ジフルオロ-2-(3-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸(2R)-tert-ブチル(1.4g、4.55mmol)、エタノール(50mL)及びLiOH・H<sub>2</sub>O水溶液(50mLの水中のLiOH・H<sub>2</sub>O(1.9g、45.3mmol))を用いた例3の工程6に記載された方法によって調製し、淡黄色の油(1.1g、82.7%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

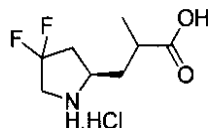
10

MS(ESI, pos. ion) m/z : 194 [M+H-100]<sup>+</sup>; 238 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【0251】

工程4) 3-((R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸塩酸塩

## 【化 5 3】



20

## 【0252】

表題の化合物を、3-((R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸(1.1g、3.75mmol)、及びHClのEtOAc溶液(4mol/L, 80mL)を用いた例4の工程6に記載された方法によって調製し、淡褐色の粘稠物(0.69g、80%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

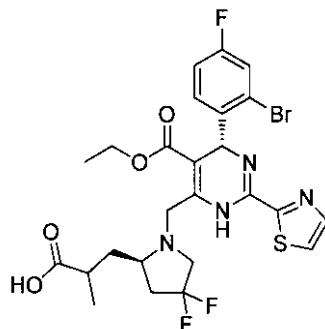
30

MS(ESI, pos. ion) m/z : 194.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0253】

工程5) 3-(1-((R)-6-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸

## 【化 5 4】



40

## 【0254】

表題の化合物を、3-((R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸塩酸塩(0.81g、3.75mmol)、4-(2-ブロモ-4-フ

50

ルオロフェニル) - 6 - (プロモメチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (2.07 g、4.12 mmol)、 $K_2CO_3$  (1.54 g、11.19 mmol) 及び無水エタノール (40 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (1.63 g、70.6%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

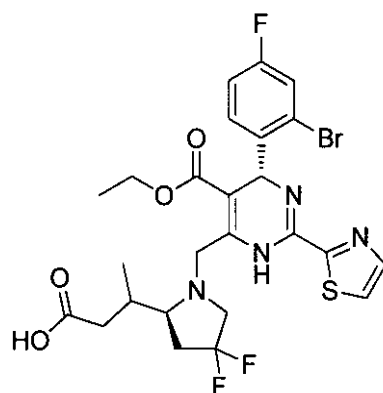
MS (ESI, positive)  $m/z$  : 616  $[M+H]^+$  ;

$^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 8.05 ~ 8.01 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.26 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.22 (t, 1H), 4.00 (q, 2H), 3.89 (br, 1H), 3.55 ~ 3.42 (m, 2H), 2.79 ~ 2.69 (m, 1H), 2.47 ~ 2.36 (m, 1H), 2.30 ~ 2.14 (m, 1H), 2.02 ~ 1.86 (m, 1H), 1.55 ~ 1.45 (m, 1H), 1.15 ~ 1.09 (m, 6H)。

【0255】

例 9 : 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)ブタン酸

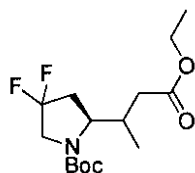
【化55】



【0256】

工程 1) 2 - (4 - エトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S) - tert - ブチル

【化56】



【0257】

CuI (960 mg、5.05 mmol) 及び無水 THF (100 mL) の混合物に MeLi の THF 溶液 (1.6 mol/L、6.3 mL) を 0 で窒素下に加えた。反応混合物をこの温度で 1 時間攪拌した。ついで、混合物を -78 まで冷却し、TMSCl (283 mg、2.62 mmol) 及び 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチルを -78 で順番に加えた。得られた混合物を -78 で 2 時間攪拌した後、25 で 1 時間攪拌した。反応が完了した後、反応物を飽和塩化アンモニウム (50 mL) でクエンチした。得られた混合物を EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。併せた有機相を飽和ブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水  $Na_2SO_4$  で乾燥し、真空濃縮した。残分

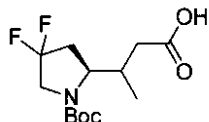
をシリカカラムクロマトグラフィー（P E / E t O A c（V / V）= 8 / 1）で精製し、淡黄色の油（500 mg、59.4%）として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

M S（E S I，p o s．i o n）m / z：222 [ M + H - 100 ]<sup>+</sup>。

【0258】

工程2) 3 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸

【化57】



10

【0259】

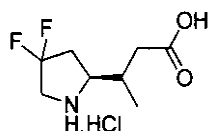
表題の化合物を、2 (4 - エトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル) - 4, 4 - フルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S) - tert - ブチル (500 mg、1.55 mmol)、エタノール (10 mL) 及び LiOH・H<sub>2</sub>O 水溶液 (10 mL の水中の LiOH・H<sub>2</sub>O (0.65 g)) を用いた例6の工程3に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 (320 mg、70.1%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

M S（E S I，p o s．i o n）m / z：194 [ M + H - 100 ]<sup>+</sup>；238 [ M + H - 56 ]<sup>+</sup>。

【0260】

工程3) 3 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸塩酸塩

【化58】



30

【0261】

表題の化合物を、3 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸 (320 mg、1.09 mmol)、及び EtOAc 中の HCl (4 mol / L, 2 mL) を用いた例6の工程4に記載された方法によって調製し、淡褐色の油 (0.19 g、76%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

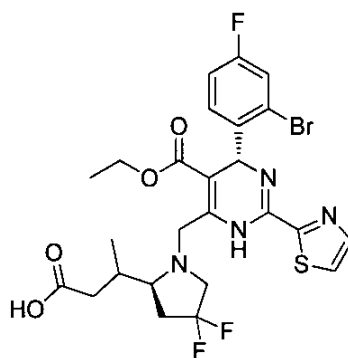
M S（E S I，p o s．i o n）m / z：194.1 [ M + H ]<sup>+</sup>。

【0262】

工程4) 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸

40

## 【化 5 9】



10

## 【0263】

表題の化合物を、3 - ( ( S ) - 4 , 4 - フルオロピロリジン - 2 - イル ) ブタン酸塩  
酸塩 ( 250 mg、1.09 mmol )、4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) -  
6 - ( プロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン -  
5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0.66 g、1.31 mmol )、 $K_2CO_3$  ( 0.4  
5 g、3.27 mmol ) 及び無水エタノール ( 10 mL ) 用いた例 2 に記載された方法  
によって調製し、黄色の固体 ( 0.1 g、14.6% ) として標題の化合物を得た。当該  
化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 615.0  $[M+H]^+$ ; 及び

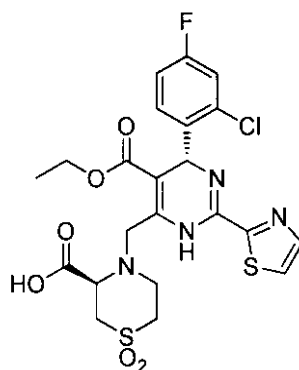
$^1H$ NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.97 (s, 1H), 9.47  
(s, 1H), 8.11~7.82 (m, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H),  
7.24 (td, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.20~4.10 (m, 2H), 3.96 (q, 2H),  
3.75~3.65 (m, 1H), 3.13~3.01 (m, 2H), 2.67 (d, 1H), 2.37~2.25 (m, 2H),  
2.11~2.06 (m, 1H), 2.00~1.95 (m, 1H), 1.06 (t, 3H), 0.89 (d, 3H)。

## 【0264】

30

例 10: ( R ) - 4 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 -  
( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン  
- 4 - イル ) メチル ) チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド

## 【化 6 0】



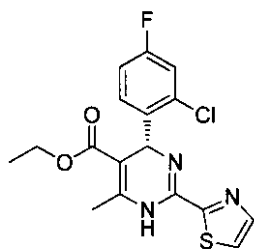
40

## 【0265】

工程 1) 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール  
- 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル



## 【化 6 1】



## 【0266】

10

表題の化合物を、4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(5g、13.2mmol)を用いた例1の工程1に記載された方法によって調製し、黄色の固体(2.1g、42%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

## 【数3】

$$[\alpha]_D^{25}$$

## 【0267】

20

= -59.6 (c = 0.3020g / 100mL, MeOH) ;

MS (ESI, pos. ion) m/z : 380.2 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

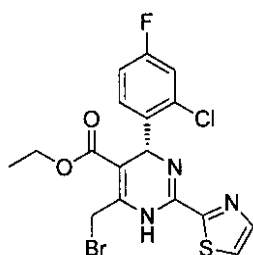
<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.92 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.19 (td, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.93 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (t, 3H)。

## 【0268】

工程2) 6-(プロモメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル

## 【化 6 2】

30



## 【0269】

40

表題の化合物を、4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.91g、2.4mmol)、CCl<sub>4</sub>(20mL)及びNBS(0.47g、2.64mmol)を用いた例1の工程2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.8g、73%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 457.9 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

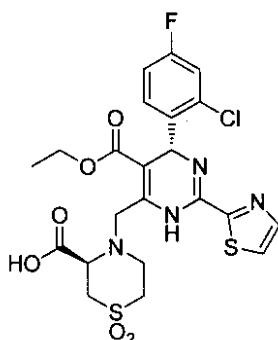
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.67 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.97 (br, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.83 (br, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.07 (t, 3H)。

50

## 【 0 2 7 0 】

工程 3) (R) - 4 - ( ( (R) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド

## 【 化 6 3 】



10

## 【 0 2 7 1 】

表題の化合物を、6 - ( ブロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 1 . 2 4 g 、 2 . 7 m m o l ) 、 ( R ) - チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド ( 0 . 4 3 g 、 2 . 4 m m o l ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 7 5 g 、 5 . 4 m m o l ) 及び無水エタノール ( 2 5 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 6 g 、 1 2 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

MS (ESI, pos. ion) m/z : 557 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

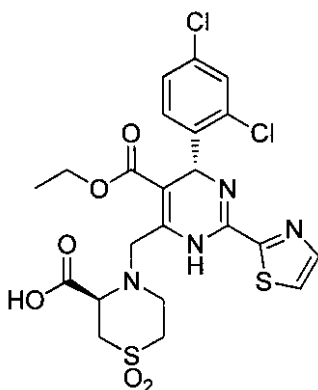
<sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1 3 . 0 3 ( b r , 1 H ) , 9 . 7 3 ( b r , 1 H ) , 8 . 0 3 ( d , 1 H ) , 7 . 9 7 ( d , 1 H ) , 7 . 4 7 ~ 7 . 4 3 ( m , 2 H ) , 7 . 1 9 ( t d , 1 H ) , 6 . 0 5 ( s , 1 H ) , 4 . 5 5 ( d d , 1 H ) , 4 . 4 0 ~ 4 . 2 4 ( m , 2 H ) , 4 . 1 1 ~ 3 . 9 3 ( m , 3 H ) , 3 . 6 5 ~ 3 . 4 0 ( m , 3 H ) , 3 . 2 5 ~ 3 . 1 5 ( m , 2 H ) , 1 . 0 6 ( t , 3 H ) 。

## 【 0 2 7 2 】

30

例 1 1 : (R) - 4 - ( ( (R) - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド

## 【 化 6 4 】

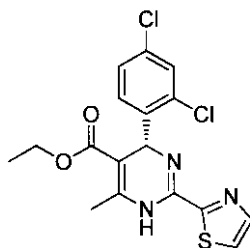


40

## 【 0 2 7 3 】

工程 1) 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル

## 【化 6 5】



## 【0274】

10

表題の化合物を、4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸エチル(5 g、12.6 mmol)を用いた例1の工程1に記載された方法によって調製し、黄色の固体(1.9 g、38%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

## 【数 4】

$$[\alpha]_D^{25}$$

## 【0275】

20

= -39.07 (c = 0.3032 g / 100 mL、MeOH)；

MS (ESI, pos. ion) m/z : 396.1 [M+H]<sup>+</sup>；及び

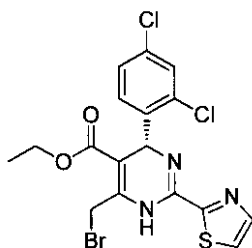
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.93 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.93 (q, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.03 (t, 3H)。

## 【0276】

工程2) 6-(プロモメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル

## 【化 6 6】

30



## 【0277】

40

表題の化合物を、4-(2,4-ジクロロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.95 g、2.4 mmol)、CCl<sub>4</sub>(20 mL)及びNBS(0.47 g、2.64 mmol)を用いた例1の工程2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.74 g、65%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 475.6 [M+H]<sup>+</sup>；及び

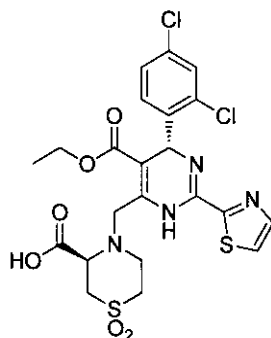
<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.03 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.66~7.62 (m, 1H), 7.47~7.35 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.82 (br, 2H), 4.02 (q, 2H), 1.09 (t, 3H)。

50

## 【 0 2 7 8 】

工程 3 ) ( R ) - 4 - ( ( R ) - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド

## 【 化 6 7 】



10

## 【 0 2 7 9 】

表題の化合物を、6 - ( ブロモメチル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 1 . 3 5 g 、 3 . 4 m m o l ) 、 ( R ) - チオモルホリン - 3 - カルボン酸 1 , 1 - ジオキシド ( 0 . 5 5 g 、 3 . 1 m m o l ) 、  $K_2CO_3$  ( 0 . 9 4 g 、 6 . 8 m m o l ) 及び無水エタノール ( 2 5 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 5 g 、 8 . 4 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

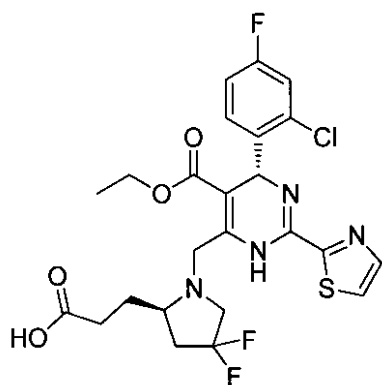
MS ( ESI , p o s . i o n ) m / z : 5 7 3 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR ( 6 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1 0 . 4 9 ( b r , 1 H ) , 7 . 9 9 ( b r , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , 1 H ) , 7 . 7 3 ~ 7 . 6 0 ( m , 2 H ) , 7 . 4 2 ~ 7 . 4 0 ( m , 1 H ) , 6 . 0 5 ( s , 1 H ) , 4 . 5 2 ( d , 1 H ) , 4 . 3 8 ( d , 1 H ) , 4 . 1 8 ~ 4 . 1 3 ( m , 1 H ) , 3 . 9 9 ~ 3 . 9 3 ( m , 3 H ) , 3 . 5 5 ~ 3 . 4 0 ( m , 3 H ) , 3 . 2 0 ~ 3 . 0 5 ( m , 2 H ) , 1 . 0 5 ( t , 3 H ) 。

## 【 0 2 8 0 】

例 1 2 : 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸  
【 化 6 8 】

30



40

## 【 0 2 8 1 】

表題の化合物を、( R ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 1 1 g 、 0 . 5 1 m m o l ) 、 6 - ( ブロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 2 1 g 、 0 . 4 6 m m o l ) 、炭酸カリウム

50

(0.13 g、0.94 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.13 g、50%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive)  $m/z$ : 556.9 [M+H]<sup>+</sup>; 及び

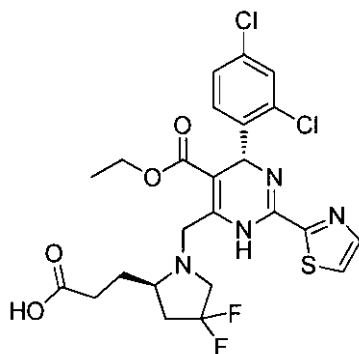
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.08 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.44 ~ 7.40 (m, 2H), 7.19 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.13 (dd, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.60 ~ 3.52 (m, 1H), 3.06 ~ 2.96 (m, 2H), 2.59 ~ 2.56 (m, 1H), 2.36 ~ 2.20 (m, 2H), 2.13 ~ 1.99 (m, 1H), 1.93 ~ 1.88 (m, 1H), 1.57 ~ 1.44 (m, 1H), 1.05 (t, 3H)。

10

【0282】

例 13: 3 - ((R) - 1 - ((R) - 6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) プロピオン酸

【化 69】



20

【0283】

表題の化合物を、(R) - 3 - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) プロピオン酸塩酸塩 (0.12 g、0.56 mmol)、6 - (プロモメチル) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - メチル (0.21 g、0.44 mmol)、炭酸カリウム (0.12 g、0.87 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.18 g、72%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

30

MS (ESI, positive)  $m/z$ : 573.3 [M+H]<sup>+</sup>; 及び

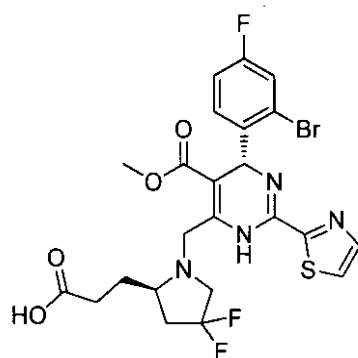
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.05 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.41 (br, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.14 (dd, 2H), 3.97 (q, 2H), 3.57 ~ 3.49 (m, 1H), 3.07 ~ 2.97 (m, 2H), 2.58 ~ 2.54 (m, 1H), 2.34 ~ 2.21 (m, 2H), 2.18 ~ 2.03 (m, 1H), 1.95 ~ 1.91 (m, 1H), 1.60 ~ 1.49 (m, 1H), 1.06 (t, 3H)。

40

【0284】

例 14: 3 - ((R) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) プロピオン酸

## 【化 70】

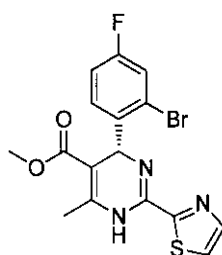


10

## 【0285】

工程 1) 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル

## 【化 71】



20

## 【0286】

表題の化合物を、4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸メチル ( 5 g、12.2 mmol、合成手順はWO2008154817Aを参照のこと)を用いた例 1 の工程 1 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 2 g、40 %) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

## 【数 5】

30

$$[\alpha]_D^{25}$$

## 【0287】

= - 86.04 ( c = 0.3022 g / 100 mL , MeOH ) ;

MS ( ESI , positive ) m / z : 410.0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

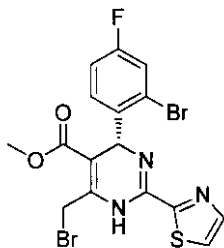
<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 7.79 ( d , 1 H ) , 7.67 ( d , 1 H ) , 7.42 ( dd , 1 H ) , 7.36 ( dd , 1 H ) , 7.15 ( td , 1 H ) , 5.85 ( s , 1 H ) , 3.40 ( s , 3 H ) , 2.33 ( s , 3 H ) .

## 【0288】

40

工程 2) 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル

## 【化 7 2】



## 【 0 2 8 9 】

10

表題の化合物を、4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 9 8 g 、 2 . 4 m m o l ) 、  $CCl_4$  ( 2 0 m L ) 及び NBS ( 0 . 4 7 g 、 2 . 6 4 m m o l ) を用いた例 1 の工程 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 8 g 、 6 8 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

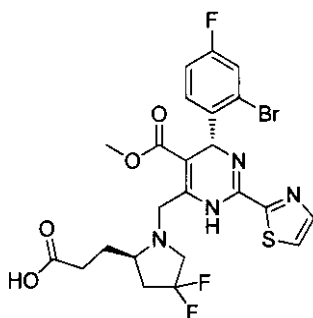
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$  : 489.9 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) : 7.87 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.03 (td, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.97 (d, 1H), 4.64 (d, 1H), 3.69 (s, 3H)。

20

## 【 0 2 9 0 】

工程 3 ) 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸  
【化 7 3】



30

## 【 0 2 9 1 】

表題の化合物を、( R ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 1 g 、 0 . 4 6 m m o l ) 、 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 2 g 、 0 . 4 1 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 0 . 0 6 g 、 0 . 4 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 g 、 4 0 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

40

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$  : 587.2 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

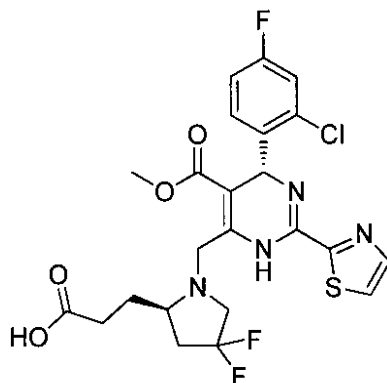
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) : 11.03 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (td, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.14 (dd, 2H), 3.62 ~ 3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.05 ~ 2.96 (m, 2H), 2.57 ~ 2.56 (m, 1H), 2.36 ~ 2.20 (m, 2H), 2.13 ~ 1.98 (m, 1H), 1.95 ~ 1.90 (m, 1H), 1.56 ~

50

1.46 (m, 1H)。

【0292】

例15：3-((R)-1-(((R)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸【化74】

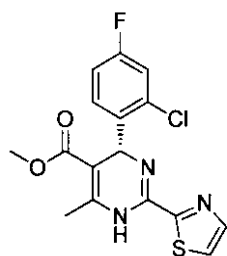


10

【0293】

工程1) 4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-メチル【化75】

20



【0294】

30

表題の化合物を、4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-6-メチル-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸メチル(5g、13.7mmol、合成手順はWO2008154818Aを参照のこと)を用いた例1の工程1に記載された方法によって調製し、黄色の固体(2.1g、42%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

【数6】

$$[\alpha]_D^{25}$$

【0295】

40

= -81.49 (c = 0.5031g / 100mL, MeOH) ;

MS (ESI, pos. ion) m/z : 366.1 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

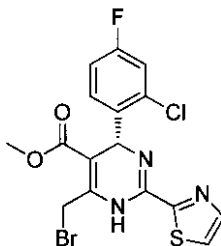
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 7.81 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.11 (td, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)。

【0296】

工程2) 6-(プロモメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-メチル



## 【化 7 6】



## 【0297】

10

表題の化合物を、4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 8 8 g 、 2 . 4 m m o l ) 、  $CCl_4$  ( 2 0 m L ) 及び NBS ( 0 . 4 7 g 、 2 . 6 4 m m o l ) を用いた例 1 の工程 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 7 8 g 、 7 3 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

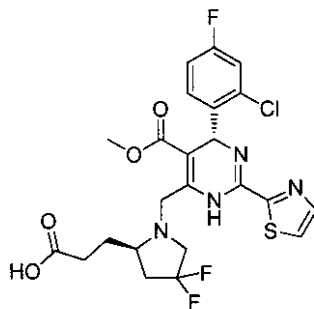
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$  : 445.6 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 8.02 (d, 1H), 7.96 (br, 1H), 7.46 ~ 7.40 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.83 (br, 2H), 3.57 (s, 3H)。

20

## 【0298】

工程 3 ) 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸  
【化 7 7】



30

## 【0299】

表題の化合物を、( R ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 1 5 g 、 0 . 7 2 m m o l ) 、 6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 3 1 g 、 0 . 6 3 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 0 . 1 g 、 0 . 7 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 2 6 g 、 7 5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

40

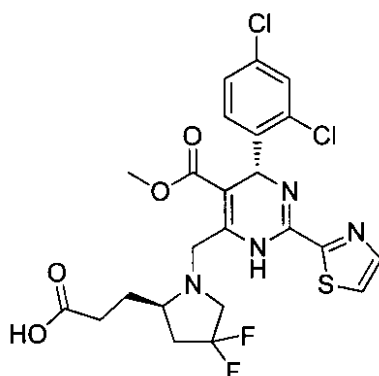
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$  : 543.0 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) : 12.07 (br, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.43 ~ 7.39 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.09 (d, 1H), 3.56 ~ 3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.05 ~ 2.95 (m, 2H), 2.48 ~ 2.46 (m, 1H), 2.36 ~ 2.17 (m, 2H), 2.15 ~ 2.02 (m, 1H), 1.97 ~ 1.85 (m, 1H), 1.59 ~ 1.50 (m, 1H)。

50

## 【 0 3 0 0 】

例 1 6 : 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸  
【 化 7 8 】

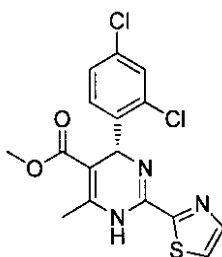


10

## 【 0 3 0 1 】

工程 1 ) 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル  
【 化 7 9 】

20



## 【 0 3 0 2 】

表題の化合物を、4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エチルメチル ( 5 g、13 . 1 mmol、合成手順はWO2008154820Aを参照のこと ) を用いた例 1 の工程 1 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 1 . 09 g、38 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：  
【 数 7 】

30

$$[\alpha]_D^{25}$$

## 【 0 3 0 3 】

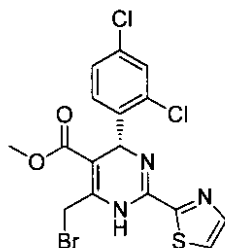
= - 46 . 08 ( c = 0 . 3038 g / 100 mL , MeOH ) ;  
MS ( ESI , pos . ion ) m / z : 382 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び  
<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9 . 99 ( s , 1 H ) , 7 . 98 ( d , 1 H ) , 7 . 90 ( d , 1 H ) , 7 . 59 ( d , 1 H ) , 7 . 40 ( dd , 1 H ) , 7 . 33 ( d , 1 H ) , 5 . 98 ( s , 1 H ) , 3 . 49 ( s , 3 H ) , 2 . 47 ( s , 3 H ) 。

40

## 【 0 3 0 4 】

工程 2 ) メチル 6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル

## 【化 8 0】



## 【 0 3 0 5】

10

表題の化合物を、4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 6 - メチル - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 9 2 g、2 . 4 m m o l )、 $CCl_4$  ( 2 0 m L ) 及び NBS ( 0 . 4 7 g、2 . 6 4 m m o l ) を用いた例 1 の工程 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 7 2 g、6 5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS ( ESI , p o s . i o n ) m / z : 4 5 9 . 9 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

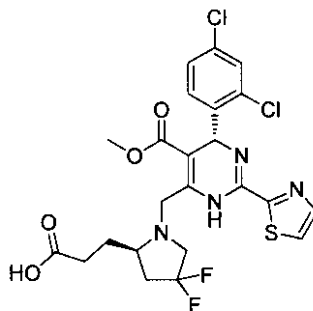
<sup>1</sup> HMR ( 6 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9 . 9 1 ( s , 1 H ) , 8 . 0 1 ( d , 1 H ) , 7 . 9 6 ( d , 1 H ) , 7 . 6 2 ( b r , 1 H ) , 7 . 4 0 ( b r , 2 H ) , 6 . 0 1 ( s , 1 H ) , 4 . 8 6 ( b r , 2 H ) , 3 . 5 6 ( s , 3 H ) 。

20

## 【 0 3 0 6】

工程 3 ) 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸

## 【化 8 1】



30

## 【 0 3 0 7】

表題の化合物を、3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 1 3 g、0 . 6 m m o l )、( R ) - 6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 2 5 g、0 . 5 4 m m o l )、炭酸カリウム ( 0 . 1 g、0 . 7 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 1 g、3 8 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

40

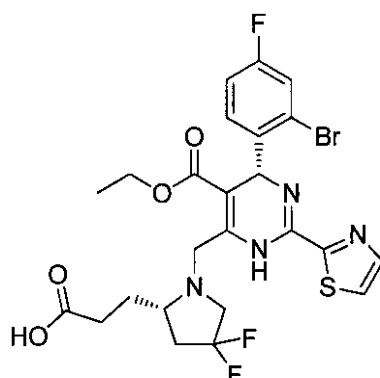
MS ( ESI , p o s . i o n ) m / z : 5 5 9 . 0 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 1 1 . 0 7 ( b r , 1 H ) , 9 . 5 6 ( s , 1 H ) , 7 . 9 9 ( d , 1 H ) , 7 . 9 2 ( d , 1 H ) , 7 . 6 0 ( b r , 1 H ) , 7 . 3 9 ( b r , 2 H ) , 6 . 0 2 ( s , 1 H ) , 4 . 1 4 ( d d , 2 H ) , 3 . 5 2 ( s , 3 H ) , 3 . 0 8 ~ 2 . 9 4 ( m , 3 H ) , 2 . 5 5 ~ 2 . 5 3 ( m , 1 H ) , 2 . 3 0 ~ 2 . 1 9 ( m , 2 H ) , 2 . 1 2 ~ 1 . 9 9 ( m , 1 H ) , 1 . 9 5 ~ 1 . 8 4 ( m , 1 H ) , 1 . 6 0 ~ 1 . 4 6 ( m , 1 H ) 。

## 【 0 3 0 8】

50

例 17 : 3 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸  
【化 8 2】

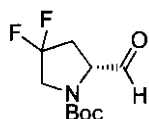


10

## 【 0 3 0 9 】

工程 1 ) 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 ( R ) - t e r t - ブチル

## 【化 8 3】



20

## 【 0 3 1 0 】

表題の化合物を、4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( R ) - t e r t - ブチル ( 1 0 g 、 4 2 . 2 m m o l ) 、 D C M ( 2 0 0 m L ) 及びデス・マーチン・ペルヨージナン ( 2 1 . 5 g 、 5 0 . 6 m m o l ) を用いた例 1 の工程 5 に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 ( 4 . 8 g 、 4 8 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

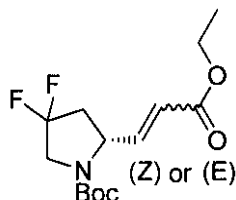
M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 8 0 . 1 [ M + H - 5 6 ] <sup>+</sup>。

30

## 【 0 3 1 1 】

工程 2 ) 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( R ) - t e r t - ブチル

## 【化 8 4】



40

## 【 0 3 1 2 】

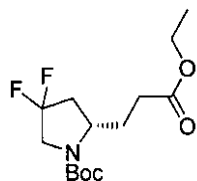
表題の化合物を、4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 ( R ) - t e r t - ブチル ( 4 . 8 4 g 、 2 0 . 5 7 m m o l ) 、 D C M ( 1 2 0 m L ) 及び ( トリフェニルホスホラニリデン ) 酢酸エチル ( 8 . 5 9 g 、 2 4 . 6 9 m m o l ) を用いた例 1 の工程 6 に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 ( 3 . 8 3 g 、 6 1 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 2 0 6 . 0 [ M + H - 1 0 0 ] <sup>+</sup>。

## 【 0 3 1 3 】

50

工程 3) 2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル  
【化 8 5】



【 0 3 1 4 】

10

表題の化合物を、2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( R ) - tert - ブチル ( 3 . 8 g 、 1 2 . 4 mmol ) 、 メタノール ( 8 0 mL ) 及び Pd / C ( 1 0 % 、 0 . 3 8 g ) を用いた例 2 の工程 6 に記載された方法によって調製し、無色の油 ( 3 . 3 g 、 8 6 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

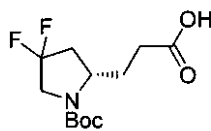
MS (ESI, positive) m/z : 208 . 1 [ M + H - 100 ]<sup>+</sup>。

【 0 3 1 5 】

工程 4) ( S ) - 3 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸

20

【化 8 6】



【 0 3 1 6 】

表題の化合物を、2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 3 . 2 g 、 1 0 . 4 mmol ) 、 エタノール ( 3 2 mL ) 及び LiOH · H<sub>2</sub>O 水溶液 ( 3 2 mL の水中の LiOH · H<sub>2</sub>O ( 2 . 2 g 、 5 2 . 1 mmol ) ) を用いた例 3 の工程 6 に記載された方法によって調製し、砂ベージュ色の油 ( 2 . 5 3 g 、 8 7 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

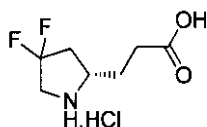
30

MS (ESI, positive) m/z : 224 . 1 [ M + H - 56 ]<sup>+</sup>。

【 0 3 1 7 】

工程 5) ( S ) - 3 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩

【化 8 7】



40

【 0 3 1 8 】

表題の化合物を、( S ) - 3 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) プロピオン酸 ( 2 . 5 g 、 9 mmol ) 及び EtOAc 中の HCl ( 4 mol / L 、 5 0 mL ) を用いた例 4 の工程 6 に記載された方法によって調製し、白色の固体 ( 1 . 6 g 、 8 3 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

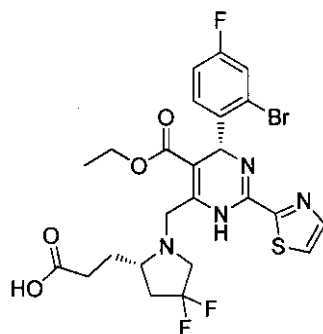
MS (ESI, positive) m/z : 180 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup> ; 及び

50

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ): 4.00 ~ 3.94 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 2.83 ~ 2.76 (m, 1H), 2.57 ~ 2.47 (m, 2H), 2.39 ~ 2.32 (m, 1H), 2.16 ~ 2.03 (m, 2H)。

【0319】

工程6) 3 - ((S) - 1 - (((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)プロピオン酸【化88】



10

【0320】

表題の化合物を、(S) - 3 - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)プロピオン酸塩酸塩 (0.18 g, 0.84 mmol)、4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (ブロモメチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.47 g, 0.92 mmol)、炭酸カリウム (0.46 g, 3.36 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.28 g, 55%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 601.2 [M+H]<sup>+</sup>; 及び

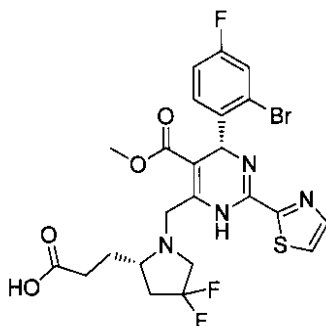
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 12.19 (br, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37 ~ 7.33 (m, 2H), 7.00 (td, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.14 ~ 4.03 (m, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.31 ~ 3.23 (m, 2H), 3.02 ~ 2.91 (m, 1H), 2.57 ~ 2.25 (m, 5H), 1.79 ~ 1.74 (m, 1H), 1.16 (t, 3H)。

20

30

【0321】

例18: 3 - ((S) - 1 - (((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)プロピオン酸【化89】



40

【0322】

50

表題の化合物を、(S)-3-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩(0.22g、1mmol)、4-(2-ブロモ-4-フルオロフェニル)-6-(ブロモメチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-メチル(0.49g、1mmol)、炭酸カリウム(0.14g、1mmol)及び無水エチルアルコール(10mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.29g、49%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

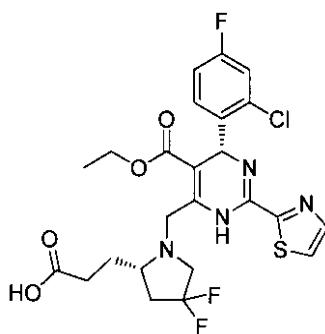
MS(ESI, pos. ion) m/z : 587.2 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 12.15(br, 1H), 9.47(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.51(d, 1H), 7.38~7.33(m, 2H), 7.01(td, 1H), 6.17(s, 1H), 4.50(d, 1H), 3.66(d, 1H), 3.55(s, 3H), 3.33~3.23(m, 2H), 3.04~2.92(m, 1H), 2.58~2.25(m, 5H), 1.78~1.74(m, 1H)。

10

#### 【0323】

例19：3-((S)-1-(((R)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸【化90】



20

#### 【0324】

表題の化合物を、(S)-3-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩(0.22g、1mmol)、6-(ブロモメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.46g、1mmol)、炭酸カリウム(0.28g、2mmol)及び無水エチルアルコール(10mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.31g、56%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 557.2 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.16(br, 1H), 9.45(s, 1H), 8.00(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.47~7.41(m, 2H), 7.18(td, 1H), 6.06(s, 1H), 4.12(dd, 2H), 4.00~3.93(m, 2H), 3.46~3.38(m, 1H), 3.01~2.85(m, 2H), 2.60~2.53(m, 1H), 2.40~2.23(m, 2H), 2.15~1.99(m, 2H), 1.66~1.56(m, 1H), 1.05(t, 3H)。

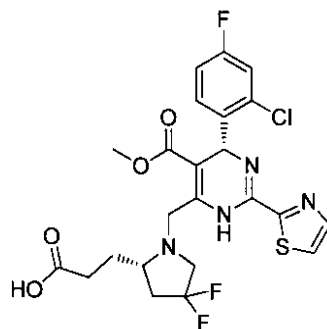
30

40

#### 【0325】

例20：3-((S)-1-(((R)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸

## 【化 9 1】



10

## 【0326】

表題の化合物を、(S)-3-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩(0.22g、1mmol)、6-(プロモメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-メチル(0.45g、1mmol)、炭酸カリウム(0.14g、1mmol)及び無水エチルアルコール(10mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.23g、43%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z: 543.0 [M+H]<sup>+</sup>; 及び

20

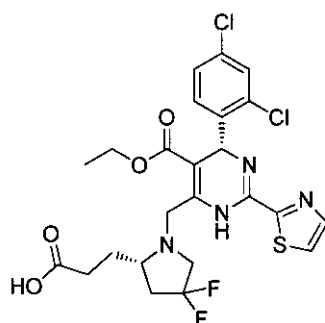
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.06(br, 1H), 9.56(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.94(d, 1H), 7.44~7.40(m, 2H), 7.16(td, 1H), 6.05(s, 1H), 4.13(d, 1H), 4.09(d, 1H), 3.57~3.54(m, 1H), 3.52(s, 3H), 3.06~2.96(m, 2H), 2.47~2.45(m, 1H), 2.37~2.17(m, 2H), 2.16~2.02(m, 1H), 1.98~1.85(m, 1H), 1.60~1.51(m, 1H)。

## 【0327】

例21: 3-((S)-1-(((R)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸

30

## 【化 9 2】



40

## 【0328】

表題の化合物を、(S)-3-(4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩(0.22g、1mmol)、6-(プロモメチル)-4-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.48g、1mmol)、炭酸カリウム(0.28g、2mmol)及び無水エチルアルコール(10mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.35g、62%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

50



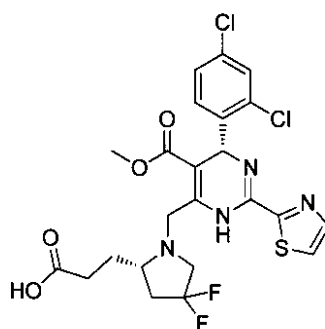
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 573.2  $[M+H]^+$ ; 及び

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.17 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (br, 1H), 7.45 ~ 7.37 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.15 (dd, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.47 ~ 3.39 (m, 1H), 3.01 ~ 2.86 (m, 2H), 2.59 ~ 2.53 (m, 1H), 2.38 ~ 2.25 (m, 2H), 2.15 ~ 2.01 (m, 2H), 1.65 ~ 1.55 (m, 1H), 1.05 (t, 3H)。

【0329】

例22: 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)プロピオン酸

【化93】



【0330】

表題の化合物を、(S) - 3 - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)プロピオン酸塩酸塩 (0.22 g, 1 mmol)、6 - (ブロモメチル) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸(R) - メチル (0.46 g, 1 mmol)、炭酸カリウム (0.14 g, 1 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.26 g, 47%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした:

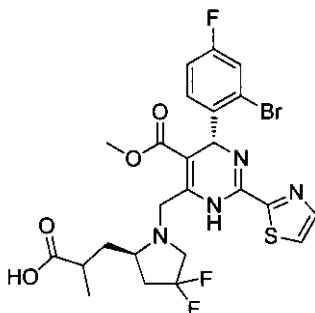
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 558.6  $[M+H]^+$ ; 及び

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 12.15 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (br, 2H), 6.05 (s, 1H), 4.13 (dd, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47 ~ 3.39 (m, 1H), 3.01 ~ 2.87 (m, 2H), 2.59 ~ 2.53 (m, 1H), 2.37 ~ 2.25 (m, 2H), 2.15 ~ 2.02 (m, 2H), 1.64 ~ 1.55 (m, 1H)。

【0331】

例23: 3 - ((R) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)エチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸

## 【化 9 4】



10

## 【0332】

表題の化合物を、3 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 2 3 g , 1 m m o l )、4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( プロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 4 9 g , 1 m m o l )、炭酸カリウム ( 0 . 1 4 g , 1 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 2 3 g , 3 9 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 600.7 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.24 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.49 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.90 (br, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 ~ 3.43 (m, 2H), 2.80 ~ 2.70 (m, 1H), 2.46 ~ 2.35 (m, 1H), 2.31 ~ 2.14 (m, 1H), 2.03 ~ 1.87 (m, 1H), 1.57 ~ 1.46 (m, 1H), 1.13 (d, 3H)。

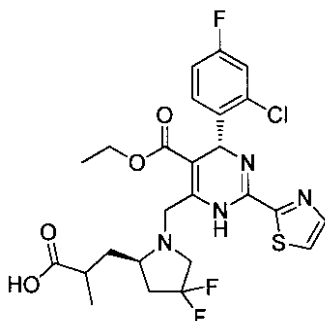
20

## 【0333】

例 2 4 : 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸

30

## 【化 9 5】



40

## 【0334】

表題の化合物を、3 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 1 g , 0 . 4 4 m m o l )、6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 3 1 g , 0 . 6 8 m m o l )、炭酸カリウム ( 0 . 1 2 g , 0 . 8 7 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 1 g , 4 5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズし

50

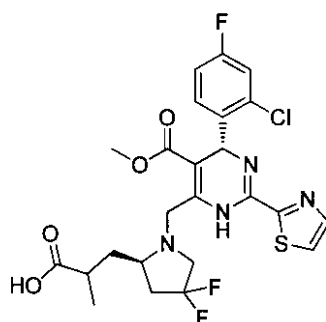
た：

MS (ESI, positive) m/z : 571.2 [M+H]<sup>+</sup>; 及び  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.49 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.48~7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.19 (t, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.90 (br, 1H), 3.52~3.42 (m, 2H), 2.77~2.68 (m, 1H), 2.48~2.36 (m, 1H), 2.31~2.14 (m, 1H), 2.04~1.87 (m, 1H), 1.54~1.45 (m, 1H), 1.16~1.09 (m, 6H)。

【0335】

例25：3-((R)-1-(((R)-6-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-(メトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸

【化96】



【0336】

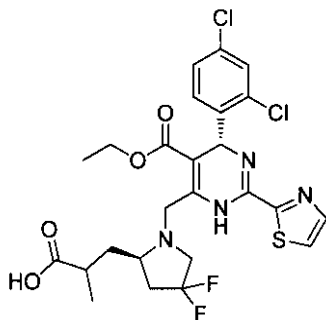
表題の化合物を、3-((R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸塩酸塩(0.23 g、1 mmol)、6-(ブromoメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-メチル(0.44 g、1 mmol)、炭酸カリウム(0.14 g、1 mmol)及び無水エチルアルコール(10 mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.23 g、41%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive) m/z : 556.7 [M+H]<sup>+</sup>; 及び  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.54 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.43~7.35 (m, 2H), 7.17 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.21 (t, 1H), 3.92 (br, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.50~3.40 (m, 2H), 2.81~2.71 (m, 1H), 2.49~2.37 (m, 1H), 2.33~2.17 (m, 1H), 2.03~1.85 (m, 1H), 1.58~1.46 (m, 1H), 1.12 (d, 3H)。

【0337】

例26：3-((R)-1-(((R)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)-2-メチルプロピオン酸

## 【化 9 7】



10

## 【0338】

表題の化合物を、3 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 23 g , 1 mmol )、6 - ( ブロモメチル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 48 g , 1 mmol )、炭酸カリウム ( 0 . 28 g , 2 mmol ) 及び無水エチルアルコール ( 10 mL ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 31 g , 53 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 587 . 2 [ M + H ]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 9 . 50 ( s , 1 H ) , 8 . 01 ( d , 1 H ) , 7 . 93 ( d , 1 H ) , 7 . 60 ( br , 1 H ) , 7 . 40 ( br , 2 H ) , 6 . 03 ( s , 1 H ) , 4 . 17 ~ 4 . 01 ( m , 3 H ) , 3 . 97 ( q , 2 H ) , 3 . 20 ~ 2 . 95 ( m , 2 H ) , 2 . 65 ~ 2 . 59 ( m , 1 H ) , 2 . 39 ~ 2 . 29 ( m , 1 H ) , 2 . 08 ~ 2 . 02 ( m , 1 H ) , 1 . 75 ~ 1 . 60 ( m , 1 H ) , 1 . 55 ~ 1 . 45 ( m , 1 H ) , 1 . 10 ~ 0 . 95 ( m , 6 H ) .

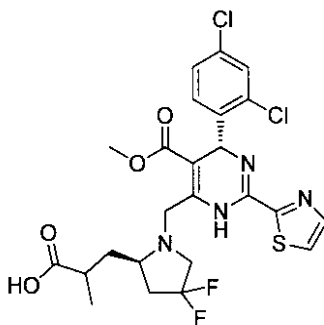
20

## 【0339】

例 27 : 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸

30

## 【化 9 8】



40

## 【0340】

表題の化合物を、3 - ( ( R ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 23 g , 1 mmol )、6 - ( ブロモメチル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 46 g , 1 mmol )、炭酸カリウム ( 0 . 14 g , 1 mmol ) 及び無水エチルアルコール ( 10 mL ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 25 g , 44 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 572 . 6 [ M + H ]<sup>+</sup> ; 及び

50

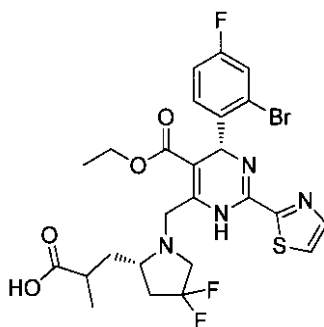
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 9.55 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.38 (br, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.15 ~ 4.05 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.21 ~ 2.98 (m, 2H), 2.63 ~ 2.58 (m, 1H), 2.37 ~ 2.29 (m, 1H), 2.09 ~ 2.02 (m, 1H), 1.77 ~ 1.62 (m, 1H), 1.56 ~ 1.46 (m, 1H), 1.13 (d, 3H)。

【0341】

例28: 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパノン酸

10

【化99】

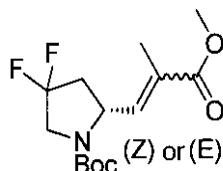


20

【0342】

工程1) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸(R) - tert - ブチル

【化100】



30

【0343】

表題の化合物を、4, 4 - ジフルオロ - 2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸(R) - tert - ブチル(2.6 g、11.06 mmol)、DCM(120 mL)及びメチル2 - (トリフェニルホスホラニリデン)プロパン酸(4.24 g、12.17 mmol)を用いた例1の工程6に記載された方法によって調製し、黄色の油(1.9 g、56%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした:

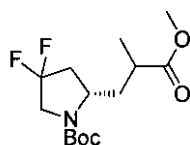
MS (ESI, pos. ion) m/z: 206.1 [M + H - 100]<sup>+</sup>。

【0344】

40

工程2) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル)ピロリジン - 1 - カルボン酸(2S) - tert - ブチル

【化101】



【0345】

表題の化合物を、4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ

50

プロパ - 1 - エン - 1 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (1.6 g、5.24 mmol)、メタノール (10 mL) 及び Pd/C (10%、0.2 g) を用いた例 2 の工程 6 に記載された方法によって調製し、無色の油 (1.38 g、85.7%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

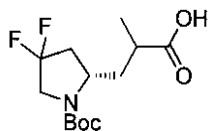
MS (ESI, pos. ion) m/z : 252.2 [M + H - 56]<sup>+</sup>。

【0346】

工程 3) 3 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸

【化102】

10



【0347】

表題の化合物を、4,4 - ジフルオロ - 2 - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S) - tert - ブチル (1.4 g、4.55 mmol)、エタノール (50 mL) 及び LiOH · H<sub>2</sub>O 水溶液 (50 mL の水中の LiOH · H<sub>2</sub>O (1.9 g、45.3 mmol)) を用いた例 3 の工程 6 に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 (1.2 g、90%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

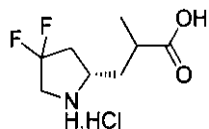
20

MS (ESI, pos. ion) m/z : 194.1 [M + H - 100]<sup>+</sup>。

【0348】

工程 4) 3 - ((S) - 4,4 - ジフルオロピリミジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩

【化103】



30

【0349】

表題の化合物を、3 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸 (1.1 g、3.75 mmol) 及び EtOAc 中の HCl (4 mol/L、10 mL) を用いた例 4 の工程 6 に記載された方法によって調製し、淡褐色の粘稠物 (0.71 g、83%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

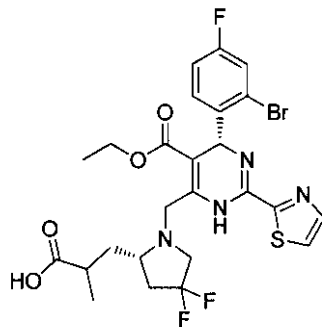
MS (ESI, pos. ion) m/z : 194.2 [M + H]<sup>+</sup>。

【0350】

40

工程 5) 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3,6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4,4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸

## 【化 104】



10

## 【0351】

表題の化合物を、3 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 (0.86 g、3.75 mmol)、4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (プロモメチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (2.07 g、4.12 mmol)、炭酸カルシウム (1.54 g、11.19 mmol) 及び無水エチルアルコール (40 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (1.36 g、59%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタ

20

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 615.1  $[M+H]^+$ ; 及び

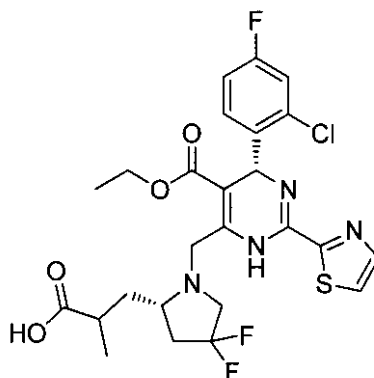
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.04 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.20 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.48 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.98 (q, 2H), 3.88 (br, 1H), 3.56 ~ 3.43 (m, 2H), 2.82 ~ 2.71 (m, 1H), 2.48 ~ 2.37 (m, 1H), 2.31 ~ 2.13 (m, 1H), 2.05 ~ 1.88 (m, 1H), 1.57 ~ 1.46 (m, 1H), 1.13 ~ 1.09 (m, 6H)。

## 【0352】

例 29: 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジフルオロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロパノン酸

30

## 【化 105】



40

## 【0353】

表題の化合物を、3 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 (0.2 g、0.87 mmol)、6 - (プロモメチル) - 4 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.4 g、0.87 mmol)、炭酸

50

カリウム (0.24 g、1.74 mmol) 及び無水エチルアルコール (8 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.23 g、47%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 571.1  $[M+H]^+$ ; 及び

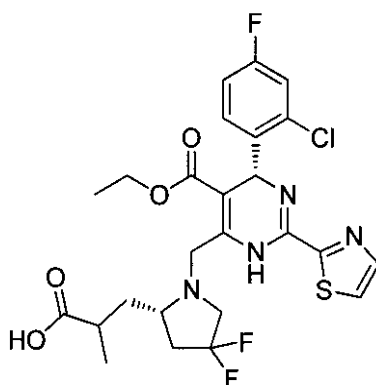
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.46~7.39 (m, 2H), 7.19 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.51 (d, 1H), 4.18 (t, 1H), 4.01 (q, 2H), 3.92 (br, 1H), 3.54~3.41 (m, 2H), 2.79~2.69 (m, 1H), 2.48~2.36 (m, 1H), 2.33~2.15 (m, 1H), 2.07~1.85 (m, 1H), 1.56~1.45 (m, 1H), 1.18~1.09 (m, 6H)。

10

#### 【0354】

例 30: 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸

#### 【化106】



20

#### 【0355】

表題の化合物を、3 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 (0.23 g、1 mmol)、6 - (プロモメチル) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.48 g、1 mmol)、炭酸カリウム (0.28 g、2 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.33 g、57%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 586.7  $[M+H]^+$ ; 及び

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ): 8.03 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.61 (br, 1H), 7.39 (br, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.18~4.03 (m, 3H), 3.98 (q, 2H), 3.22~2.96 (m, 2H), 2.68~2.59 (m, 1H), 2.39~2.27 (m, 1H), 2.06~2.02 (m, 1H), 1.79~1.60 (m, 1H), 1.58~1.45 (m, 1H), 1.13~0.97 (m, 6H)。

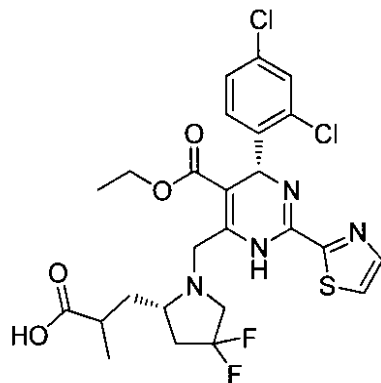
40

#### 【0356】

例 31: 3 - ((S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) - 2 - メチルプロピオン酸



## 【化 107】



10

## 【0357】

表題の化合物を、3 - ( ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) - 2 - メチルプロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 23 g、1 mmol )、6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 44 g、1 mmol )、炭酸カリウム ( 0 . 14 g、1 mmol ) 及び無水エチルアルコール ( 9 mL ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 21 g、37% ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

MS ( ESI , pos . ion ) m / z : 556 . 7 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

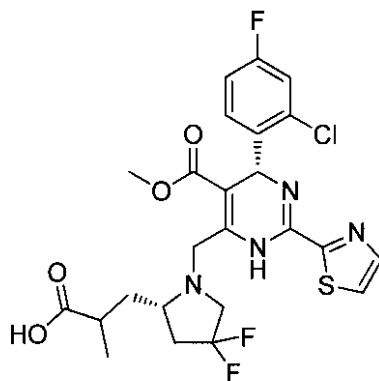
<sup>1</sup>HNMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 01 ( d , 1 H ) , 7 . 92 ( d , 1 H ) , 7 . 45 ~ 7 . 38 ( m , 2 H ) , 7 . 18 ( td , 1 H ) , 6 . 01 ( s , 1 H ) , 4 . 48 ( d , 1 H ) , 4 . 20 ( t , 1 H ) , 3 . 94 ( br , 1 H ) , 3 . 53 ( s , 3 H ) , 3 . 49 ~ 3 . 41 ( m , 2 H ) , 2 . 82 ~ 2 . 71 ( m , 1 H ) , 2 . 47 ~ 2 . 37 ( m , 1 H ) , 2 . 35 ~ 2 . 18 ( m , 1 H ) , 2 . 05 ~ 1 . 87 ( m , 1 H ) , 1 . 58 ~ 1 . 45 ( m , 1 H ) , 1 . 11 ( d , 3 H ) 。

## 【0358】

例 32 : 3 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ブタン酸

30

## 【化 108】



40

## 【0359】

表題の化合物を、3 - ( ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ブタン酸塩酸塩 ( 0 . 23 g、1 mmol )、6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 46 g、1 mmol )、炭酸カリウム ( 0 . 28 g、2 mmol ) 及び無水エチルアルコール ( 10 mL ) を用いた例 2 に記載された方法によ

50

て調製し、黄色の固体 (0.12 g、21%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

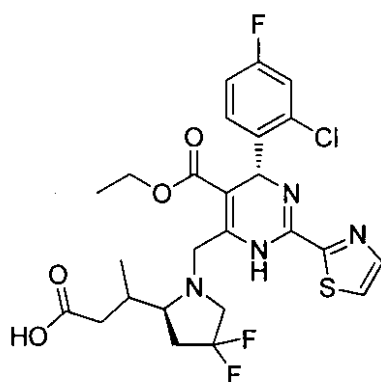
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 571.1  $[M+H]^+$ ; 及び

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7.98 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.53~7.38 (m, 2H), 7.20 (td, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.22~4.12 (m, 2H), 3.99 (q, 2H), 3.77~3.66 (m, 1H), 3.15~3.05 (m, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.35~2.25 (m, 2H), 2.10~2.06 (m, 1H), 2.01~1.96 (m, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.91 (d, 3H)。

【0360】

例33：3 - ((S) - 1 - (((R) - 6 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)ブタン酸

【化109】



【0361】

表題の化合物を、3 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)ブタン酸塩酸塩 (0.23 g、1 mmol)、6 - (プロモメチル) - 4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.48 g、1 mmol)、炭酸カリウム (0.28 g、2 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.15 g、25%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

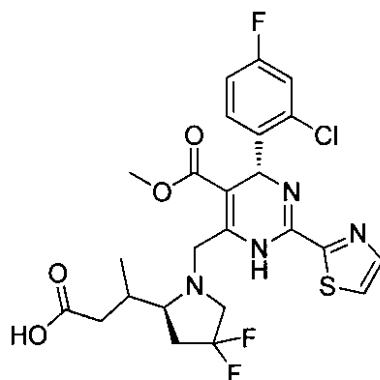
MS (ESI, pos. ion)  $m/z$ : 587.1  $[M+H]^+$ ; 及び

$^1\text{H NMR}$  (600 MHz, DMSO- $d_6$ ): 11.93 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (br, 1H), 7.41 (br, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.21~4.13 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.77~3.65 (m, 1H), 3.15~3.04 (m, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.36~2.27 (m, 2H), 2.13~2.07 (m, 1H), 2.01~1.95 (m, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.91 (d, 3H)。

【0362】

例34：3 - ((S) - 1 - (((R) - 6 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル)ブタン酸

## 【化 1 1 0】



10

## 【 0 3 6 3】

表題の化合物を、3 - ( ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ブタン酸塩酸塩 ( 0 . 2 3 g 、 1 m m o l ) 、 6 - ( ブロモメチル ) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - メチル ( 0 . 4 4 g 、 1 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 0 . 1 4 g 、 1 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 g 、 1 8 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、

20

MS ( ESI , p o s . i o n ) m / z : 5 5 7 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

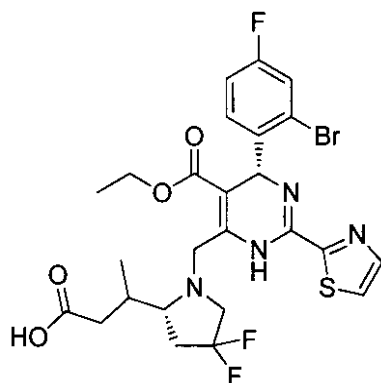
<sup>1</sup>HNMR ( 6 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 0 2 ( d , 2 H ) , 7 . 9 6 ( d , 1 H ) , 7 . 5 5 ~ 7 . 3 9 ( m , 2 H ) , 7 . 2 1 ( t d , 1 H ) , 5 . 9 9 ( s , 1 H ) , 4 . 2 2 ~ 4 . 1 2 ( m , 2 H ) , 3 . 7 4 ~ 3 . 6 6 ( m , 1 H ) , 3 . 5 1 ( s , 3 H ) , 3 . 1 8 ~ 3 . 0 7 ( m , 2 H ) , 2 . 6 7 ( d , 1 H ) , 2 . 3 3 ~ 2 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 1 2 ~ 2 . 0 8 ( m , 1 H ) , 2 . 0 1 ~ 1 . 9 4 ( m , 1 H ) , 0 . 9 1 ( d , 3 H ) 。

## 【 0 3 6 4】

例 3 5 : 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ブタン酸

30

## 【化 1 1 1】

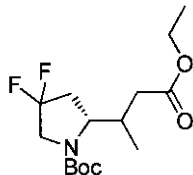


40

## 【 0 3 6 5】

工程 1 ) 2 - ( 4 - エトキシ - 4 - オキソブタン - 2 - イル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 R ) - t e r t - プチル

## 【化 1 1 2】



## 【0 3 6 6】

表題の化合物を、CuI (0.96 g、5.05 mmol)、無水THF (100 mL)、MeLiのTHF溶液 (1.6 mol/L、6.3 mL) 及びTHF (8 mL) 中の2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル (0.8 g、2.62 mmol) を用いた例9の工程1に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 (0.45 g、54%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

10

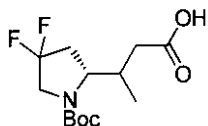
MS (ESI, pos. ion) m/z : 222.1 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【0 3 6 7】

工程2) 3-((R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)ブタン酸

## 【化 1 1 3】

20



## 【0 3 6 8】

表題の化合物を、2-(4-エトキシ-4-オキソブタン-2-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(2R)-tert-ブチル (0.5 g、1.55 mmol)、エタノール (10 mL) 及びLiOH・H<sub>2</sub>O水溶液 (10 mLの水中にLiOH・H<sub>2</sub>O (0.65 g)) を用いた例3の工程6に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 (0.38 g、84%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

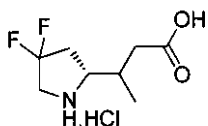
30

MS (ESI, pos. ion) m/z : 194.2 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【0 3 6 9】

工程3) 3-((R)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)ブタン酸塩酸塩

## 【化 1 1 4】



40

## 【0 3 7 0】

表題の化合物を、3-((R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル)ブタン酸 (0.35 g、1.2 mmol) 及びEtOAc中のHCl (4 mol/L、2.5 mL) を用いた例4の工程6に記載された方法によって調製し、淡褐色の粘稠物 (0.23 g、82%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

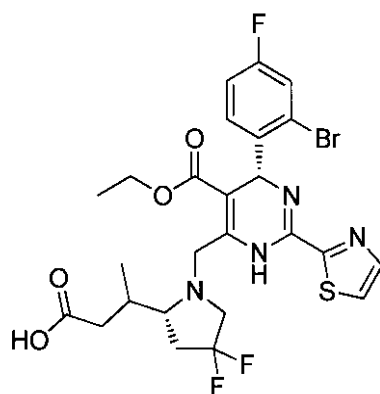
MS (ESI, pos. ion) m/z : 194.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0 3 7 1】

工程4) 3-((R)-1-(((R)-6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)

50

- 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリ  
ミジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸  
【化 1 1 5】



10

### 【 0 3 7 2 】

表題の化合物を、3 - ( ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸  
塩酸塩 ( 0 . 2 3 g、1 m m o l )、4 - ( 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 -  
(プロモメチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 -  
カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 5 g、1 m m o l )、炭酸カリウム ( 0 . 2 8 g、2 m  
m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって  
調製し、黄色の固体 ( 0 . 1 4 g、2 2 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、  
以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

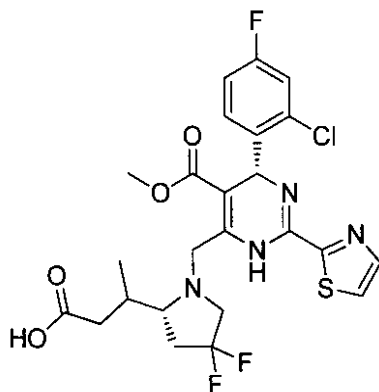
MS (ESI, pos. ion) m/z : 614.7 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.03 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.22 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.18 ~ 4.10 (m, 2H), 3.98 (q, 2H), 3.74 ~ 3.63 (m, 1H), 3.15 ~ 3.01 (m, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.35 ~ 2.25 (m, 2H), 2.12 ~ 2.06 (m, 1H), 2.03 ~ 1.92 (m, 1H), 1.08 (t, 3H), 0.87 (d, 3H)。

30

### 【 0 3 7 3 】

例 3 6 : 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3 , 6 - ジヒドロピリ  
ミジン - 4 - イル) メチル) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸  
【化 1 1 6】



40

### 【 0 3 7 4 】

表題の化合物を、3 - ( ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ブタン酸  
塩酸塩 ( 0 . 2 3 g、1 m m o l )、6 - (プロモメチル) - 4 - ( 2 - クロロ - 4 - フ

50

ルオロフェニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - メチル (0.44 g、1 mmol)、炭酸カリウム (0.14 g、1 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 (0.1 g、18%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

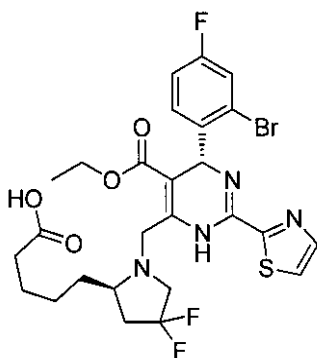
MS (ESI, pos. ion) m/z : 557.1 [M + H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.01 (d, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.56 ~ 7.38 (m, 2H), 7.18 (td, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.19 ~ 4.11 (m, 2H), 3.75 ~ 3.67 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.15 ~ 3.04 (m, 2H), 2.66 (d, 1H), 2.35 ~ 2.25 (m, 2H), 2.12 ~ 2.08 (m, 1H), 2.04 ~ 1.96 (m, 1H), 0.92 (d, 3H)。

【0375】

例 37 : 5 - ((R) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ペンタン酸

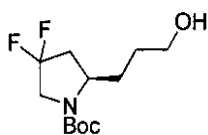
【化 117】



【0376】

工程 1) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル

【化 118】



【0377】

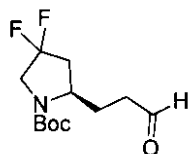
2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (1.0 g、3.25 mmol) 及び無水 THF (150 mL) の混合物に LiAlH<sub>4</sub> (0.14 g、3.58 mmol) を 0 で加えた。添加の後、反応混合物を 30 分間撹拌した。反応が完了した後、当該混合物に NaHSO<sub>4</sub> 飽和水溶液 (20 mL) を加えた。得られた混合物を濾過し、濾液を EtOAc (100 mL × 2) で抽出した。併せた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc (V / V) = 3 / 1) で精製し、淡黄色の油 (0.86 g、99.7%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 210.2 [M + H - 56]<sup>+</sup>。

【0378】

工程 2) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (3 - オキソプロピル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル

## 【化 1 1 9】



## 【0 3 7 9】

表題の化合物を、4,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(3 g、11.3 mmol)、デス・マーチン・ペルヨージナン(5.75 g、13.56 mmol)及びDCM(60 mL)を出発物質として用いた例1の工程5に記載された方法によって調製し、黄色の油(2.32 g、78%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

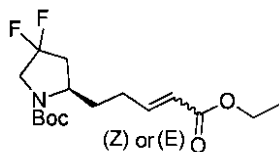
10

MS(ESI, pos. ion) m/z : 208.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【0 3 8 0】

工程3) 2-(5-エトキシ-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

## 【化 1 2 0】



20

## 【0 3 8 1】

表題の化合物を、4,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(2.98 g、11.3 mmol)、エチル(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸(3.94 g、11.3 mmol)及びDCM(60 mL)を用いた例1の工程6に記載された方法によって調製し、無色の油(2.64 g、70%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

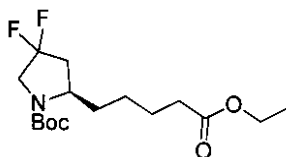
30

MS(ESI, pos. ion) m/z : 234.1 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【0 3 8 2】

工程4) 2-(5-エトキシ-5-オキソペンチル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

## 【化 1 2 1】



40

## 【0 3 8 3】

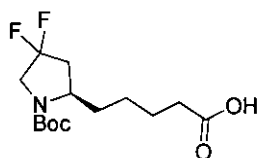
表題の化合物を、2-(5-エトキシ-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(2.64 g、7.92 mmol)、Pd/C(10%、0.5 g)及びエタノール(60 mL)を出発物質として用いた例2の工程6に記載された方法によって調製し、無色の油(2.4 g、90%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 236.3 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【0 3 8 4】

50

工程 5) (R) - 5 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ペンタン酸  
【化 1 2 2】



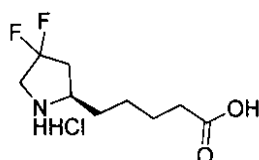
## 【0385】

表題の化合物を、2 - (5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (R) - tert - ブチル (2.4 g、7.2 mmol)、エタノール (24 mL) 及び水 (24 mL) 中の LiOH · H<sub>2</sub>O 溶液 (3.02 g、7.2 mmol) を出発物質として用いた例 3 の工程 6 に記載された方法によって調製し、無色の油 (2.08 g、94%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 208.1 [M + H - 100]<sup>+</sup>。

## 【0386】

工程 6) (R) - 5 - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ペンタン酸塩酸塩  
【化 1 2 3】



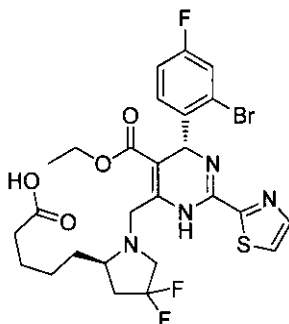
## 【0387】

表題の化合物を、(R) - 5 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ペンタン酸 (2.08 g、6.77 mmol) 及び EtOAc 中の HCl (4 mol/L、20 mL) を用いた例 4 の工程 6 に記載された方法によって調製し、白色の固体 (1.44 g、87%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 208.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【0388】

工程 7) 5 - ((R) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジフルオロピロリジン - 4 - イル) メチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ペンタン酸  
【化 1 2 4】



## 【0389】

表題の化合物を、(R) - 5 - (4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル) ペンタン酸塩酸塩 (0.56 g、2.17 mmol)、4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル

10

20

30

40

50



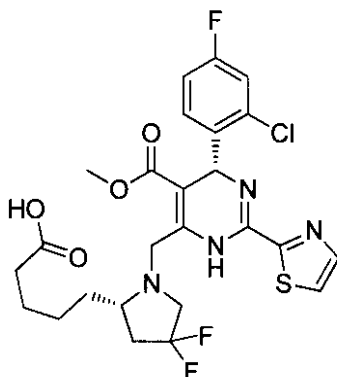
) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 1 . 2 g 、 2 . 3 9 m m o l ) 及び  $K_2CO_3$  ( 0 . 6 g 、 4 . 3 4 m m o l ) 及び無水エタノール ( 1 2 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 0 . 5 3 g 、 3 9 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 629.0 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 12.21 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.24 (td, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.19 ~ 4.04 (m, 2H), 3.96 (q, 2H), 3.59 ~ 3.48 (m, 1H), 3.03 ~ 2.91 (m, 2H), 2.61 ~ 2.52 (m, 1H), 2.13 ~ 2.05 (m, 2H), 2.03 ~ 1.96 (m, 1H), 1.70 ~ 1.60 (m, 1H), 1.50 ~ 1.40 (m, 2H), 1.33 ~ 1.25 (m, 3H), 1.06 (t, 3H)。

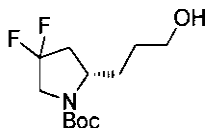
【0390】

例 38 : 5 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ペンタン酸  
【化 125】



【0391】

工程 1 ) 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - ヒドロキシプロピル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル  
【化 126】



【0392】

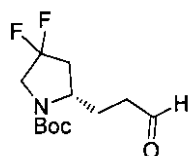
表題の化合物を、2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 3 g 、 9 . 8 m m o l ) 、無水 THF ( 8 0 m L ) 及び LiAlH<sub>4</sub> ( 0 . 4 1 g 、 1 0 . 7 4 m m o l ) を用いた例 1 の工程 37 に記載された方法によって調製し、無色の油 ( 2 . 3 7 g 、 9 1 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 210.1 [M+H - 56]<sup>+</sup>。

【0393】

工程 2 ) 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( 3 - オキソプロピル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル

## 【化 1 2 7】



## 【 0 3 9 4】

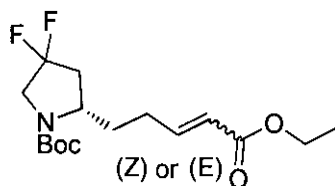
表題の化合物を、4,4-ジフルオロ-2-(3-ヒドロキシプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(2.3 g、8.7 mmol)、デス・マーチン・ペルヨージナン(4.4 g、10.4 mmol)及びDCM(45 mL)を出発物質として用いた例1の工程5に記載された方法によって調製し、無色の油(1.58 g、69%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 208.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 9 5】

工程3) 2-(5-エトキシ-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

## 【化 1 2 8】



## 【 0 3 9 6】

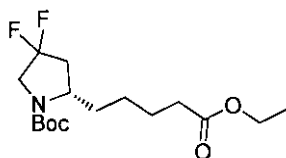
表題の化合物を、4,4-ジフルオロ-2-(3-オキソプロピル)ピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(1.5 g、5.7 mmol)、エチル(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸(1.99 g、5.7 mmol)及びDCM(30 mL)を用いた例1の工程6に記載された方法によって調製し、無色の油(1.24 g、65%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 234.1 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 9 7】

工程4) 2-(5-エトキシ-5-オキソペンチル)-4,4-ジフルオロピロリジンピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

## 【化 1 2 9】



## 【 0 3 9 8】

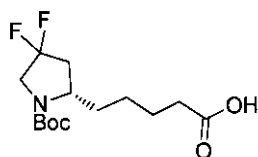
表題の化合物を、2-(5-エトキシ-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(1.2 g、3.6 mmol)、Pd/C(10%、0.5 g)及びエタノール(24 mL)を出発物質として用いた例2の工程6に記載された方法によって調製し、無色の油(1.1 g、93%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 236.3 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 9 9 】

工程 5) (S) - 5 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ペンタン酸

## 【 化 1 3 0 】



10

## 【 0 4 0 0 】

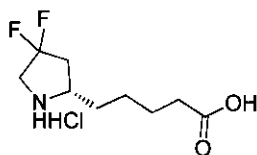
表題の化合物を、2 - ( 5 - エトキシ - 5 - オキソペンチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 1 g、3 mmol )、エタノール ( 20 mL ) 及び水 ( 25 mL ) 中の LiOH · H<sub>2</sub>O 溶液 ( 1.26 g、30 mmol ) を用いた例 3 の工程 6 に記載された方法によって調製し、無色の油 ( 0.38 g、90 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive) m/z : 208.1 [M + H - 100]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 0 1 】

工程 6) (S) - 5 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ペンタン酸塩酸塩

## 【 化 1 3 1 】



20

## 【 0 4 0 2 】

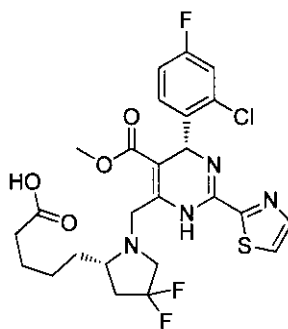
表題の化合物を、(S) - 5 - ( 1 - tert - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ペンタン酸 ( 0.8 g、2.6 mmol )、EtOAc 中の HCl ( 4 mol/L、4 mL ) を用いた例 4 の工程 6 に記載された方法によって調製し、淡黄色の粘稠物 ( 0.54 g、86 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive) m/z : 208.1 [M + H]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 0 3 】

工程 7) 5 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( メトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ペンタン酸

## 【 化 1 3 2 】



40

## 【 0 4 0 4 】

表題の化合物を、(S) - 5 - ( 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - イル ) ペンタン

50

酸塩酸塩 (0.5 g、2.1 mmol)、6-(ブロモメチル)-4-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-メチル(0.93 g、2.1 mmol)及び炭酸カリウム(0.29 g、2.1 mmol)及びエタノール(20 mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.5 g、42%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

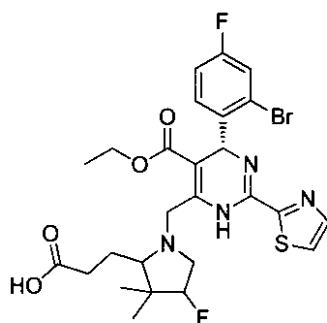
MS (ESI, pos. ion) m/z : 571.0 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.19 (td, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.05-2.93 (m, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.52-1.41 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 3H)。

【0405】

例39：3-(1-((R)-6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4-フルオロ-3,3-ジメチルピロリジン-2-イル)プロピオン酸

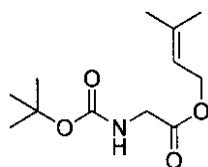
【化133】



【0406】

工程1) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸3-メチルブタ-2-エン-1-イル

【化134】



【0407】

3-メチルブタ-2-エン-1-オール(10 g、116.1 mmol)、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)酢酸(24.2 g、138.1 mmol)、DMAP(2.83 g、23.2 mmol)及びDCM(400 mL)の混合物に、DCM(200 mL)中のDCC溶液(35.9 g、174.1 mmol)を-5℃で加えた。添加の後、反応物を25℃で8時間撹拌した。反応が完了した後、当該混合物を濾過し、真空濃縮した。残分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc(v/v)=3/1)で精製し、無色の油(28 g、99.15%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

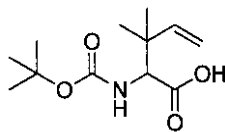
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5.35 (t, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 1.75 (d, 6H), 1.4

6 (s, 9H)。

【0408】

工程2) 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジメチルペンタ - 4 - エン酸

【化135】



10

【0409】

2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) 酢酸 3 - メチルブタ - 2 - エン - 1 - イル (8.0 g、32.8 mmol)、塩化亜鉛 (5.35 g、39.3 mmol) 及び無水 THF (200 mL) の混合物に、LDA の THF 溶液 (2 mol/L、41 mL、82.0 mmol) を -75 で加えた。添加の後、反応物を -75 で2時間撹拌した後、25 で12時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) でクエンチした後、飽和ブライン (100 mL) を加えた。混合物を EtOAc (100 mL x 3) で抽出した。併せた有機相を飽和ブライン (100 mL x 2) で洗浄し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (PE/EtOAc (v/v) = 1/1) で精製し、無色の油 (6.0 g、75%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

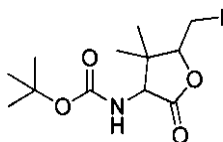
20

MS (ESI, pos. ion) m/z : 188.2 [M + H - 56]<sup>+</sup>。

【0410】

工程3) (5 - (ヨウ化メチル) - 4, 4 - ジメチル - 2 - オキシテトラヒドロフラン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル

【化136】



30

【0411】

2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジメチルペンタ - 4 - エン酸 (6.0 g、24.6 mmol)、無水 THF (120 mL) 及び水 (40 mL) の混合物に、THF (80 mL) 中のヨウ素 (18.7 g、73.8 mmol) の溶液を -5 で加えた。添加の後、反応物を 25 で2時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (60 mL) でクエンチした。得られた混合物を30分撹拌した後、過剰な Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (10%、60 mL) に注いだ。混合物を EtOAc (150 mL x 3) で抽出した。併せた有機相を真空濃縮し、褐色の油 (8 g、88%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

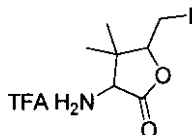
40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) : 4.87 (br, 1H), 4.54 ~ 4.39 (m, 2H), 3.34 ~ 3.14 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.33 (s, 3H), 0.86 (s, 3H)。

【0412】

工程4) 3 - アミノ - 5 - (ヨウ化メチル) - 4, 4 - ジメチルジヒドロフラン - 2 (3H) - オントリフルオロ酢酸塩

## 【化 1 3 7】



## 【 0 4 1 3 】

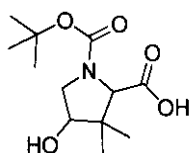
(5-(ヨードメチル)-4,4-ジメチル-2-オキソテトラヒドロフラン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(4.0g、10.8mmol)、DCM(40mL)及びトリフルオロ酢酸(12.3g、108mmol)の混合物を40℃で3時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、粗生成物を得た。これは、次の工程で直接用いられた。

10

## 【 0 4 1 4 】

工程5) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸

## 【化 1 3 8】



20

## 【 0 4 1 5 】

3-アミノ-5-(ヨウ化メチル)-4,4-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オントリフルオロ酢酸塩(4.14g、10.8mmol)及びTHF(40mL)の混合物を水酸化カリウム水溶液(0.5mol/L)でpH9に調節した。得られた混合物を25℃で4時間撹拌した。ついで、当該混合物に、ジカルボン酸ジ-tert-ブチル(2.35g、10.8mmol)及び水酸化ナトリウム水溶液(1mol/L、10.8mL)を加えた。混合物を25℃で12時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を1mol/Lの塩酸でpH4に調節し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH(v/v)=10/1)で精製し、無色の固体(2.5g、89.3%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

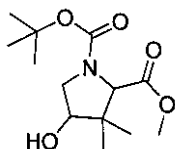
30

MS(ESI, pos. ion) m/z: 204.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 1 6 】

工程6) 4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-メチル

## 【化 1 3 9】



40

## 【 0 4 1 7 】

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピロリジン-2-カルボン酸(4.0g、15.4mmol)、炭酸セシウム(15.0g、46.2mmol)及びDMF(150mL)の混合物にヨウ化メチル(4.37g、30.8mmol)を25℃で少量ずつ加えた。反応混合物を25℃で12時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を水でクエンチした。混合物をEtOAc(150mL×3)で抽出した。併せた有機相を飽和ブライン(100mL×3)で洗浄し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー(PE/EtOAc(v/v)=5/1)で精製し、

50

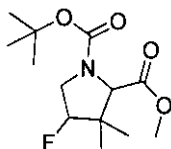
無色の油 ( 3 . 5 g、83 . 1 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 174 . 1 [ M + H - 100 ]<sup>+</sup>。

【0418】

工程7) 4 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル

【化140】



10

【0419】

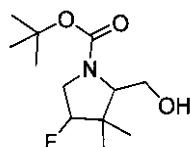
4 - ヒドロキシ - 3 , 3 - ジメチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル ( 0 . 64 g、2 . 34 mmol ) 及び DCM ( 100 mL ) の混合物に、DAST ( 1 . 13 g、7 . 02 mmol ) を 25 で加えた。添加の後、反応混合物を 50 で 12 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 50 mL ) でクエンチした。混合物を DCM ( 60 mL × 3 ) で抽出した。併せた有機相を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー ( PE / EtOAc ( v / v ) = 5 / 1 ) で精製し、淡黄色の油 ( 0 . 51 g、80 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 176 . 1 [ M + H - 100 ]<sup>+</sup>。

【0420】

工程8) 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - フルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) - 3 , 3 - ジメチルピロリジン

【化141】



30

【0421】

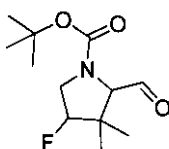
表題の化合物を、4 - フルオロ - 3 , 3 - ジメチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル ( 0 . 51 g、1 . 85 mmol )、THF ( 150 mL ) 及び LiAlH<sub>4</sub> ( 77 . 4 mg、2 . 04 mmol ) を用いた例37の工程1に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 ( 0 . 45 g、98 . 2 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 192 . 1 [ M + H - 56 ]<sup>+</sup>。

【0422】

工程9) 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - フルオロ - 2 - ホルミル - 3 , 3 - ジメチルピロリジン

【化142】



40

【0423】

表題の化合物を、( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 4 - フルオロ - 2 - ( ヒ

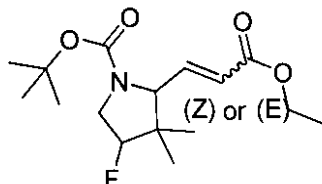
50

ドロキシメチル) - 3, 3 - ジメチルピロリジン (0.45 g、1.81 mmol)、DCM (80 mL) 及びデス・マーチン・ペルヨージナン (0.93 g、2.18 mmol) を用いた例 5 の工程 1 に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 (0.4 g、89.6%) として標題の化合物を得た。

【0424】

工程 10) 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルピロリジン

【化 143】



10

【0425】

表題の化合物を、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ - 2 - ホルミル - 3, 3 - ジメチルピロリジン (0.4 g、1.63 mmol)、DCM (80 mL) 及びエチル (トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸 (0.68 g、1.95 mmol) を用いた例 6 の工程 1 に記載された方法によって調製し、淡黄色の油 (0.4 g、77.7%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

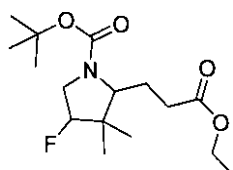
20

MS (ESI, positive) m/z : 216.3 [M + H - 100]<sup>+</sup>。

【0426】

工程 11) 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) - 4 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルピロリジン

【化 144】



30

【0427】

表題の化合物を、1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル) - 4 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルピロリジン (0.4 g、1.27 mmol)、メタノール (50 mL) 及び Pd/C (10%、0.1 g) を用いた例 6 の工程 2 に記載された方法によって調製し、無色の油 (0.4 g、99.4%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

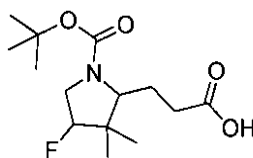
40

MS (ESI, positive) m/z : 262.2 [M + H - 56]<sup>+</sup>。

【0428】

工程 12) 3 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - フルオロ - 3, 3 - ジメチルピロリジン - 2 - イル) プロピオン酸

【化 145】



50



## 【0429】

表題の化合物を、1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-4-フルオロ-3,3-ジメチルピロリジン(0.4g、1.26mmol)、エタノール(10mL)及びLiOH・H<sub>2</sub>O水溶液(10mLの水中にLiOH・H<sub>2</sub>O(0.53g、12.6mmol))を用いた例6の工程3に記載された方法によって調製し、淡黄色の油(0.36g、98.7%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

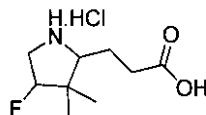
MS(ESI, pos. ion) m/z: 234.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0430】

工程13) 3-(4-フルオロ-3,3-ジメチルピロリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩

10

## 【化146】



## 【0431】

表題の化合物を、3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロ-3,3-ジメチルピロリジン-2-イル)プロピオン酸(0.36g、1.24mmol)、HClのEtOAc溶液(4mol/L、2mL)を用いた例6の工程4に記載された方法によって調製し、砂ベージュ色の固体(0.28g、99.7%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

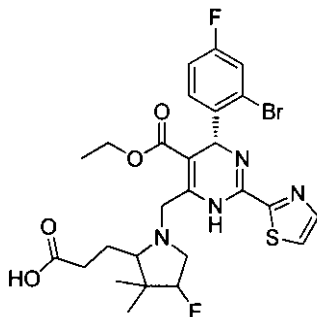
MS(ESI, pos. ion) m/z: 189.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0432】

工程14) 3-(1-((R)-6-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-4-フルオロ-3,3-ジメチルピロリジン-2-イル)プロピオン酸

## 【化147】

30



## 【0433】

40

表題の化合物を、3-(4-フルオロ-3,3-ジメチルピロリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩(0.3g、1.33mmol)、4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-6-(ブromoメチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.81g、1.6mmol)、炭酸カリウム(0.55g、4mmol)及び無水エチルアルコール(10mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(53mg、6.5%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z: 611.3 [M+H]<sup>+</sup>；及び

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.13(br, 1H), 9.72(s, s, 1H), 8.01~7.90(m, 2H), 7.59~7.53(m, 1H

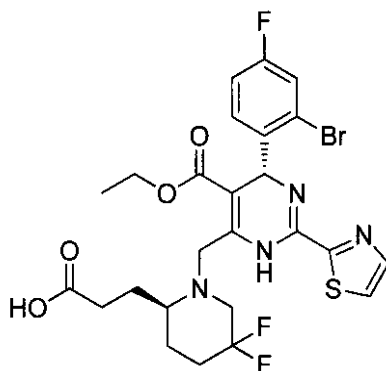
50

), 7.44 ~ 7.33 (m, 1H), 7.26 ~ 7.15 (m, 1H), 6.06 (s, s, 1H), 4.35 ~ 4.18 (m, 1H), 4.15 ~ 4.02 (m, 1H), 4.02 ~ 3.90 (m, 2H), 3.33 ~ 3.25 (m, 1H), 3.18 ~ 2.92 (m, 2H), 2.46 ~ 2.30 (m, 2H), 2.18 ~ 2.01 (m, 1H), 1.84 ~ 1.64 (m, 1H), 1.62 ~ 1.44 (m, 1H), 1.41 ~ 1.31 (m, 3H), 1.07 ~ 0.93 (m, 6H)。

【0434】

例40: 3 - ((R) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル)メチル) - 5, 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル)プロピオン酸  
【化148】

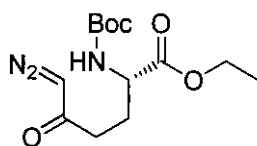
10



20

【0435】

工程1) 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 6 - ジアゾ - 5 - オキソヘキサン酸 (S) - エチル  
【化149】



30

【0436】

(トリメチルシリル) ジアゾメタン溶液の n - ヘキサン溶液 (2 mol/L、10.68 mL) 及び無水 THF (50 mL) の混合物に、n - ブチルリチウムの n - ヘキサン溶液 (2.5 mol/L、9.32 mL、23.3 mmol) を - 78 の窒素下で加えた。反応混合物を - 78 で30分間撹拌した後、5 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (S) - 1 - tert - ブチル 2 - エチル (5 g、19.43 mol) の THF (100 mL) 溶液を少量ずつ加えた。添加の後、反応混合物を - 78 でさらに45分間撹拌した。反応が完了した後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) でクエンチした。当該混合物を EtOAc (100 mL x 2) で抽出した。併せた有機相を飽和ブライン (100 mL x 2) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc (v/v) = 3/1) で精製し、淡黄色の油 (3.1 g、53%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

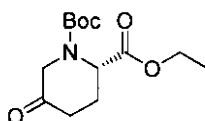
40

MS (ESI, pos. ion) m/z: 200.1 [M + H - 100]<sup>+</sup>。

【0437】

工程2) 5 - オキソピペリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (S) - 1 - tert - ブチル 2 - エチル

## 【化 150】



## 【0438】

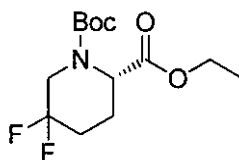
2 - ( ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ) - 6 - ジアゾ - 5 - オキソヘキサン酸 ( S ) - エチル ( 3 . 1 g 、 1 0 . 4 m m o l ) 及び D C M ( 1 5 0 m L ) の混合物に、酢酸ロジウム ( 3 0 m g 、 0 . 0 7 m m o l ) を 0 で加えた。添加の後、反応物を 0 で 1 時間撹拌した後、25 で 1 2 時間撹拌した。反応が完了した後、反応混合物を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー ( P E / E t O A c ( v / v ) = 3 / 1 ) で精製し、淡黄色の油 ( 1 . 2 5 g 、 4 6 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 7 2 . 1 [ M + H - 1 0 0 ] <sup>+</sup>。

## 【0439】

工程 3 ) 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 ( S ) - 1 - t e r t - ブチル 2 - エチル

## 【化 151】



## 【0440】

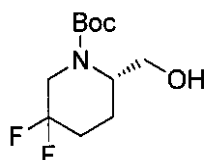
5 - オキソピペリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 ( S ) - 1 - t e r t - ブチル 2 - エチル ( 0 . 9 g 、 3 . 3 m o l ) 及び無水 D C M ( 9 0 m L ) の混合物に、D A S T ( 4 . 3 6 m L 、 1 0 m m o l ) を 2 5 で少量ずつ加えた。添加の後、反応物を 2 5 で 1 2 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 ( 3 0 m L ) でクエンチした。得られた混合物を D C M ( 5 0 m L x 2 ) で抽出した。有機相を無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー ( P E / E t O A c ( v / v ) = 4 / 1 ) で精製し、淡黄色の油 ( 0 . 7 5 g 、 7 7 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

<sup>1</sup> H N M R ( 6 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 4 . 7 7 ( d , 1 H ) , 4 . 2 3 ~ 4 . 1 2 ( m , 2 H ) , 4 . 1 1 ~ 3 . 9 8 ( m , 1 H ) , 3 . 3 0 ~ 3 . 0 3 ( m , 1 H ) , 2 . 2 0 ~ 2 . 0 8 ( m , 2 H ) , 1 . 9 6 ~ 1 . 7 1 ( m , 2 H ) , 1 . 4 4 ~ 1 . 3 5 ( m , 9 H ) , 1 . 2 1 ( t , 3 H ) 。

## 【0441】

工程 4 ) 5 , 5 - ジフルオロ - 2 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - t e r t - ブチル

## 【化 152】



## 【0442】

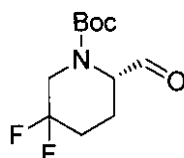
表題の化合物を、5,5-ジフルオロピペリジン-1,2-ジカルボン酸(S)-1-tert-ブチル2-エチル(0.9g、3.1mmol)、無水THF(80mL)及びLiAlH<sub>4</sub>(0.12g、3.1mmol)を用いた例37の工程1に記載された方法によって調製し、無色の油(0.71g、91%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z: 152.1 [M+H-100]<sup>+</sup>。

【0443】

工程5) 5,5-ジフルオロ-2-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

【化153】



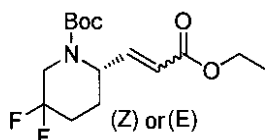
【0444】

表題の化合物を、5,5-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(0.7g、2.8mmol)、DCM(100mL)及びデス・マーチン・ベルヨージナン(1.3g、3.06mmol)を用いた例5の工程1に記載された方法によって調製し、淡黄色の油(0.6g、86%)として標題の化合物を得た。

【0445】

工程6) 2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-5,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

【化154】



【0446】

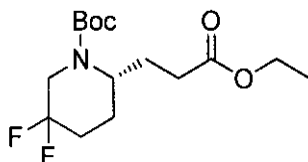
表題の化合物を、5,5-ジフルオロ-2-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(0.7g、2.81mmol)、DCM(30mL)及びエチル(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸(1.1g、3.1mmol)を用いた例6の工程1に記載された方法によって調製し、無色の油(0.7g、78.1%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 6.84(dd, 1H), 5.89(dd, 1H), 5.08(s, 1H), 4.36~4.15(m, 3H), 3.16~2.93(m, 1H), 2.37~2.20(m, 2H), 2.15~2.08(m, 1H), 1.96~1.87(m, 1H), 1.50(s, 9H), 1.33(t, 3H)。

【0447】

工程7) 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

【化155】



10

20

30

40

50

## 【0448】

表題の化合物を、2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロパ - 1 - エン - 1 - イル ) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 0 . 7 g 、 2 . 2 mmol ) 、メタノール ( 40 mL ) 及び Pd / C ( 10 % 、 0 . 1 g ) を用いた例 6 の工程 2 に記載された方法によって調製し、無色の油 ( 0 . 7 g 、 99 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

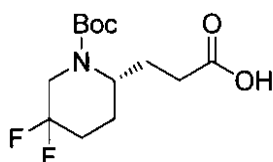
MS (ESI, pos. ion) m/z : 222 . 1 [ M + H - 100 ] <sup>+</sup>。

## 【0449】

工程 8 ) ( R ) - 3 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル ) プロピオン酸

10

## 【化156】



## 【0450】

表題の化合物を、2 - ( 3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル ) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 1 - カルボン酸 ( R ) - tert - ブチル ( 0 . 7 g 、 2 . 2 mmol ) 、エタノール ( 50 mL ) 及び LiOH · H<sub>2</sub>O 水溶液 ( 50 mL の水中の LiOH · H<sub>2</sub>O ( 0 . 73 g 、 17 . 42 mmol ) ) を用いた例 6 の工程 3 に記載された方法によって調製し、無色の油 ( 0 . 5 g 、 78 . 3 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

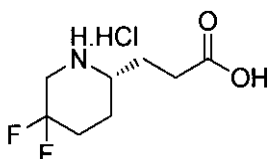
20

MS (ESI, pos. ion) m/z : 194 . 1 [ M + H - 100 ] <sup>+</sup>。

## 【0451】

工程 9 ) ( R ) - 3 - ( 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩

## 【化157】



30

## 【0452】

表題の化合物を、( R ) - 3 - ( 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル ) プロピオン酸 ( 0 . 5 g 、 1 . 71 mmol ) 及び HCl の EtOAc 溶液 ( 4 mol / L 、 5 mL ) を用いた例 6 の工程 3 に記載された方法によって調製し、白色の粉末 ( 0 . 4 g 、 100 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

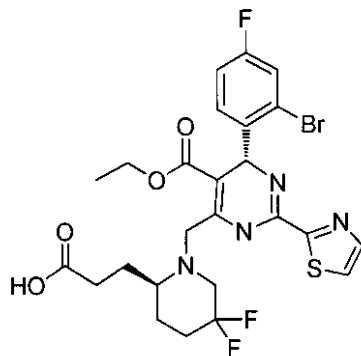
40

MS (ESI, pos. ion) m/z : 194 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【0453】

工程 10 ) 3 - ( ( R ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル ) プロピオン酸

## 【化 1 5 8】



10

## 【 0 4 5 4】

表題の化合物を、(R)-3-(5,5-ジフルオロピペリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩(0.36g、1.57mmol)、4-(2-ブromo-4-フルオロフェニル)-6-(ブromoメチル)-2-(チアゾール-2-イル)-1,4-ジヒドロピリミジン-5-カルボン酸(R)-エチル(0.86g、1.71mmol)、炭酸カリウム(0.43g、3.1mmol)及び無水エチルアルコール(30mL)を用いた例2に記載された方法によって調製し、黄色の固体(0.1g、10.5%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z: 615.2 [M+H]<sup>+</sup>; 及び

20

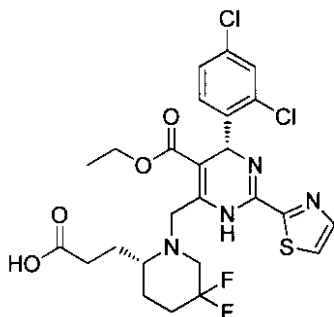
<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 12.03(s, 1H), 9.58(s, 1H), 8.04-7.88(m, 2H), 7.60-7.51(m, 1H), 7.45-7.37(m, 1H), 7.27-7.18(m, 1H), 6.02(s, 1H), 4.36(d, 1H), 4.03-3.91(m, 3H), 3.21-3.10(m, 1H), 3.02-2.86(m, 1H), 2.76-2.62(m, 1H), 2.30-2.19(m, 2H), 2.13-2.02(m, 1H), 1.98-1.81(m, 3H), 1.68-1.50(m, 2H), 1.05(t, 3H)。

## 【 0 4 5 5】

例41: 3-((S)-1-(((R)-6-(2,4-ジクロロフェニル)-5-(エトキシカルボニル)-2-(チアゾール-2-イル)-3,6-ジヒドロピリミジン-4-イル)メチル)-5,5-ジフルオロピペリジン-2-イル)プロピオン酸

30

## 【化 1 5 9】

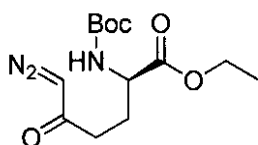


40

## 【 0 4 5 6】

工程1) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-ジアゾ-5-オキソヘキサン酸(R)-エチル

## 【化 1 6 0】



50

## 【0457】

表題の化合物を、(トリメチルシリル)ジアゾメタンのn-ヘキサン溶液(2mol/L、10.68mL)、無水THF(50mL)、n-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液(2.5mol/L、9.32mL、23.3mmol)及びTHF(100mL)中の5-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸(R)-1-tert-ブチル2-エチル(5.0g、19.43mmol)の溶液を用いた例40の工程1に記載された方法によって調製し、淡黄色の油(2.73g、47%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

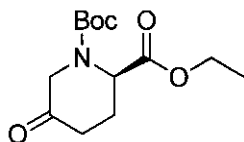
MS(ESI, pos. ion) m/z: 200.2 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【0458】

10

工程2) 5-オキソピペリジン-1,2-ジカルボン酸(R)-1-tert-ブチル2-エチル

## 【化161】



## 【0459】

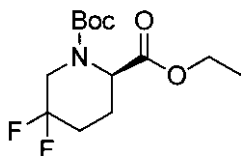
表題の化合物を、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-6-ジアゾ 5 20  
-オキソヘキサン酸(R)-エチル(3.1g、10.4mmol)、DCM(150mL)及び酢酸ロジウム(30mg、0.07mmol)を用いた例40の工程2に記載された方法によって調製し、淡黄色の油(1.41g、52%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z: 172.2 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【0460】

工程3) 5,5-ジフルオロピペリジン-1,2-ジカルボン酸(R)-1-tert-ブチル2-エチル

## 【化162】



30

## 【0461】

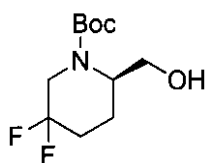
表題の化合物を、5-オキソペリジン-1,2-ジカルボン酸(R)-1-tert-ブチル2-エチル(0.9g、3.3mmol、無水DCM(90mL)及びDAST(4.36mL、10mmol)を用いた例40の工程3に記載された方法によって調製し、無色の油(0.59g、61%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具 40  
体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z: 238.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【0462】

工程4) 5,5-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

## 【化 1 6 3】



## 【 0 4 6 3】

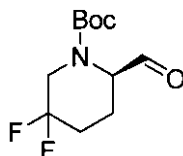
表題の化合物を、5,5-ジフルオロピペリジン-1,2-ジカルボン酸(R)-1-tert-ブチル2-エチル(0.45 g、1.55 mmol)、無水THF(40 mL)及びLiAlH<sub>4</sub>(60 mg、1.55 mmol)を用いた例37の工程1に記載された方法によって調製し、無色の油(0.34 g、88%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 196.1 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 6 4】

工程5) 5,5-ジフルオロ-2-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

## 【化 1 6 4】



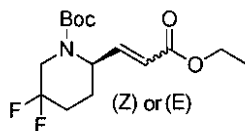
## 【 0 4 6 5】

表題の化合物を、5,5-ジフルオロ-2-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(0.35 g、1.4 mmol)、DCM(50 mL)及びデス・マーチン・ペルヨージナン(0.71 g、1.68 mmol)を用いた例5の工程1に記載された方法によって調製し、淡黄色の油(0.26 g、76%)として標題の化合物を得た。

## 【 0 4 6 6】

工程6) 2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-5,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル

## 【化 1 6 5】



## 【 0 4 6 7】

表題の化合物を、5,5-ジフルオロ-2-ホルミルピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(0.27 g、1.1 mmol)、DCM(30 mL)及びエチル(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸(0.38 g、1.1 mmol)を用いた例6の工程1に記載された方法によって調製し、無色の油(0.31 g、88%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 220.2 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 6 8】

工程7) 2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

10

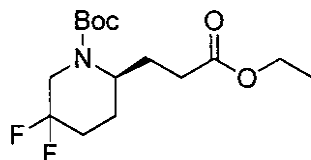
20

30

40



## 【化 1 6 6】



## 【 0 4 6 9】

表題の化合物を、2-(3-エトキシ-3-オキソプロパ-1-エン-1-イル)-5,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(0.31g、1mmol)、メタノール(10mL)及びPd/C(10%、0.1g)を用いた例6の工程2に記載された方法によって調製し、無色の油(0.31g、95%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

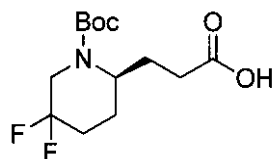
10

MS(ESI, pos. ion) m/z : 266.2 [M+H-56]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 7 0】

工程8)(S)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジフルオロピペリジン-2-イル)プロピオン酸

## 【化 1 6 7】



20

## 【 0 4 7 1】

表題の化合物を、2-(3-エトキシ-3-オキソプロピル)-5,5-ジフルオロピペリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル(0.31g、1mmol)、エタノール(10mL)及びLiOH·H<sub>2</sub>O水溶液(10mLの水中のLiOH·H<sub>2</sub>O(0.42g、10mmol))を用いた例6の工程3に記載された方法によって調製し、無色の油(0.28g、94%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

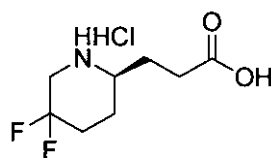
30

MS(ESI, pos. ion) m/z : 194.1 [M+H-100]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 7 2】

工程9)(S)-3-(5,5-ジフルオロピペリジン-2-イル)プロピオン酸塩酸塩

## 【化 1 6 8】



40

## 【 0 4 7 3】

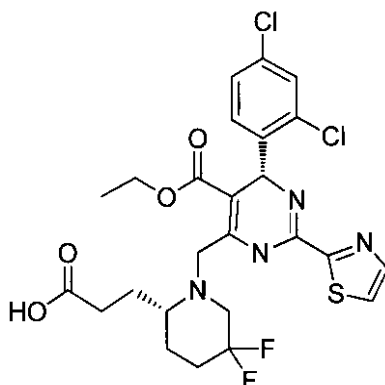
表題の化合物を、(S)-3-(1-(tert-ブトキシカルボニル)-5,5-ジフルオロピペリジン-2-イル)プロピオン酸(0.28g、1mmol)及びHClのEtOAc溶液(4mol/L、3mL)を用いた例6の工程4に記載された方法によって調製し、白色の粉末(0.18g、78%)として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS(ESI, pos. ion) m/z : 194.1 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 4 7 4】

50

工程 10) 3 - ( ( S ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル ) プロピオン酸  
【化 1 6 9】



10

## 【 0 4 7 5 】

表題の化合物を、( S ) - 3 - ( 5 , 5 - ジフルオロピペリジン - 2 - イル ) プロピオン酸塩酸塩 ( 0 . 2 1 g 、 0 . 5 6 m m o l ) 、 6 - ( プロモメチル ) - 4 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 3 7 g 、 0 . 7 8 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 0 . 2 2 g 、 1 . 5 6 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) を用いた例 2 に記載された方法によって調製し、黄色の固体 ( 6 9 m g 、 1 5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

MS ( ESI , p o s . i o n ) m / z : 5 8 7 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup> ; 及び

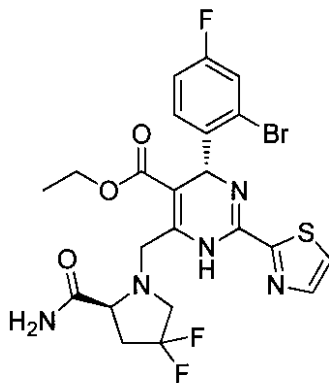
<sup>1</sup>HNMR ( 4 0 0 M H z , DMSO - d<sub>6</sub> ) : 8 . 0 1 ( d , 1 H ) , 7 . 9 4 ( d , 1 H ) , 7 . 5 6 ( b r , 1 H ) , 7 . 4 0 ( b r , 2 H ) , 6 . 0 1 ( s , 1 H ) , 4 . 3 4 ( d , 1 H ) , 4 . 0 1 ~ 3 . 9 1 ( m , 3 H ) , 3 . 2 2 ~ 3 . 1 0 ( m , 1 H ) , 3 . 0 5 ~ 2 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 7 4 ~ 2 . 6 2 ( m , 1 H ) , 2 . 2 9 ~ 2 . 1 8 ( m , 2 H ) , 2 . 1 1 ~ 2 . 0 2 ( m , 1 H ) , 1 . 9 9 ~ 1 . 8 1 ( m , 3 H ) , 1 . 6 8 ~ 1 . 5 2 ( m , 2 H ) , 1 . 0 6 ( t , 3 H ) .

30

## 【 0 4 7 6 】

例 4 2 : 4 - ( 2 - プロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ( ( S ) - 2 - カルバモイル - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル

## 【化 1 7 0】

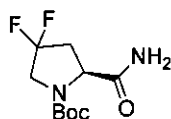


40

## 【 0 4 7 7 】

工程 1) 2 - カルバモイル - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - t e r t - ブチル

## 【化 171】



## 【0478】

$\text{NH}_3$  - メタノール溶液 (7 mol/L、30 mL) 及び 4,4-ジフルオロピロリジン - 1,2-ジカルボン酸 (S) - 1-tert-ブチル 2-メチル (3.5 g、13.2 mmol) の混合物を 25 で 12 時間、密封されたチューブ内で撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮し、白色の固体 (1.8 g、54.3%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

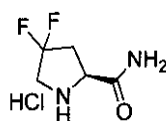
10

MS (ESI, pos. ion) m/z : 195.1 [M + H - 56]<sup>+</sup>。

## 【0479】

工程 2) (S) - 4,4-ジフルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

## 【化 172】



20

## 【0480】

2 - カルバモイル - 4,4-ジフルオロピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert-ブチル (0.8 g、3.2 mmol) 及び HCl の EtOAc 溶液 (4 mol/L、10 mL) の混合物を 25 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、白色の固体 (0.54 g、90%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

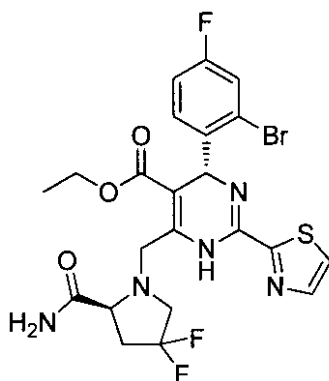
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 10.25 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.47 (t, 1H), 3.84 ~ 3.57 (m, 2H), 3.06 ~ 2.83 (m, 1H), 2.61 ~ 2.50 (m, 1H)。

30

## 【0481】

工程 3) 4 - (2-ブromo - 4-フルオロフェニル) - 6 - ((S) - 2-カルバモイル - 4,4-ジフルオロピロリジン - 1-イル)メチル) - 2 - (チアゾール - 2-イル) - 1,4-ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル

## 【化 173】



40

## 【0482】

(S) - 4,4-ジフルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (0.2 g、1.1 mmol)、4 - (2-ブromo - 4-フルオロフェニル) - 6 - (ブromoメチル) - 2

50

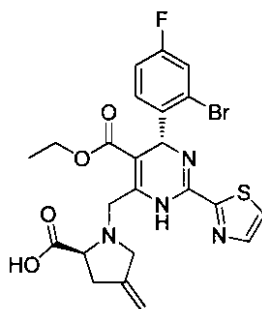
- (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.55 g, 1.1 mmol)、炭酸カリウム (0.3 g, 2.2 mmol) 及びエチルアルコール (15 mL) の混合物を 25 で 10 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM / CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 25 / 1) で精製し、黄色の油 (0.2 g, 35%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive) m/z : 572.1 [M+H]<sup>+</sup> ; 及び

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.17 (br, 1H), 8.12 (br, 1H), 8.05 (br, 1H), 7.72 (br, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.58 ~ 7.49 (m, 1H), 7.34 ~ 7.24 (m, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.26 (d, 2H), 3.65 ~ 3.53 (m, 3H), 2.96 (br, 2H), 1.07 (t, 3H).

例 43 : (S) - 1 - ((R) - 6 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 5 - (エトキシカルボニル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 3, 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル) メチル) - 4 - メチレンピロリジン - 2 - カルボン酸

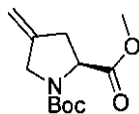
【化 174】



【0483】

工程 1) 4 - メチレンピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル

【化 175】



【0484】

無水 THF (30 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミドカリウム (5.9 g, 16.4 mmol) の懸濁液に、カリウム tert - ブトキシド (1.8 g, 16.4 mmol) を - 10 で加えた。添加の後、混合物を - 10 で 15 分間撹拌した後、25 で 3 時間撹拌した。ついで、混合物を 0 まで冷却し、THF (10 mL) 中の 4 - オキソピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 (S) - 1 - tert - ブチル 2 - メチル (2 g, 8.2 mmol) の溶液をゆっくりと加えた。添加の後、得られた混合物を 25 で 1 時間撹拌し、0 まで冷却した後、塩酸 (2 mol/L) で中和した。混合物を EtOAc (50 mL x 2) で抽出した。併せた有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (PE / EtOAc (v/v) = 10 / 1) で精製し、黄色の油 (0.25 g, 12.6%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, positive) m/z : 142.2 [M+H-100]<sup>+</sup> ; 及び

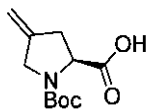
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 5.11 ~ 4.92 (m, 2H), 4.60 ~ 4.37 (m, 1H), 4.16, 4.04 (s, s, 2H), 3.81, 3.6

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

【 0 4 8 5 】

工程 2 ) ( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 4 - メチレンピロリジン - 2 - カルボン酸

【 化 1 7 6 】



10

【 0 4 8 6 】

4 - メチレンピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 ( S ) - 1 - t e r t - ブチル 2 - メチル ( 0 . 5 g , 2 . 1 m m o l ) 、 エタノール ( 5 m L ) 及び水 ( 5 m L ) 中の L i O H · H <sub>2</sub> O ( 0 . 4 4 g , 1 0 . 5 m m o l ) の溶液の混合物を 2 5 で 3 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を水 ( 4 0 m L ) で希釈し、E t O A c ( 5 0 m L × 3 ) で抽出した。有機相を捨てた。水相を p H 4 ~ 5 に調節し、E t O A c ( 5 0 m L × 3 ) で抽出し、併せた有機相を飽和ブライン ( 8 0 m L ) で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥し、真空濃縮し、白色の固体 ( 0 . 2 g , 8 5 % ) として標題の化合物を得た。

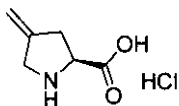
【 0 4 8 7 】

M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 2 8 . 4 [ M + H - 1 0 0 ] <sup>+</sup> ; 及び  
<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> ) : 9 . 0 8 ( b r , 1 H ) , 5 . 0 0 ( s , 2 H ) , 4 . 5 8 - 4 . 4 6 ( m , 1 H ) , 4 . 0 8 - 3 . 9 0 ( m , 2 H ) , 2 . 9 9 - 2 . 8 7 ( m , 1 H ) , 2 . 7 4 - 2 . 6 0 ( m , 1 H ) , 1 . 4 1 ( s , 9 H ) 。

【 0 4 8 8 】

工程 3 ) ( S ) - 4 - メチレンピロリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩

【 化 1 7 7 】



30

【 0 4 8 9 】

( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 4 - メチレンピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 4 5 g , 2 m m o l ) 及び H C l の E t O A c 溶液 ( 4 m o l / L , 5 m L ) の混合物を 2 5 で 2 時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、白色の固体 ( 0 . 2 7 g , 8 1 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

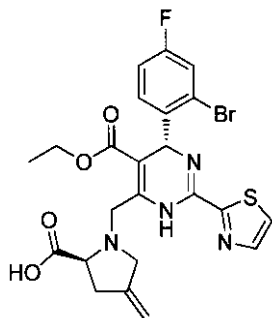
M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 2 8 . 1 [ M + H - 1 0 0 ] <sup>+</sup> 。

【 0 4 9 0 】

工程 4 ) ( S ) - 1 - ( ( ( R ) - 6 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 5 - ( エトキシカルボニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 3 , 6 - ジヒドロピリミジン - 4 - イル ) メチル ) - 4 - メチレンピロリジン - 2 - カルボン酸

40

## 【化 178】



10

## 【0491】

(S) - 4 - メチレンピロリジン - 2 - カルボン酸塩酸塩 (0.16 g、1 mmol)、4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - (プロモメチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル (0.5 g、1 mmol)、炭酸カリウム (0.28 g、2 mmol) 及び無水エチルアルコール (10 mL) の混合物を 25℃ で 10 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー (DCM / CH<sub>3</sub>OH (v/v) = 25 / 1) で精製し、黄色の油 (0.31 g、56.3%) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

MS (ESI, pos. ion) m/z : 549.1 [M + H]<sup>+</sup> ; 及び

20

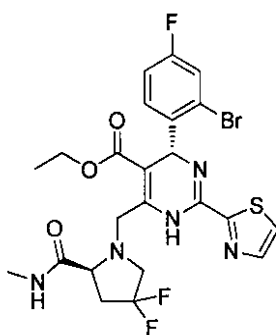
<sup>1</sup>H - NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) : 9.72 (s, 1H), 7.96 ~ 7.90 (m, 2H), 7.57 ~ 7.55 (m, 1H), 7.44 ~ 7.35 (m, 1H), 7.27 ~ 7.23 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.25 (d, 1H), 4.02 (d, 1H), 3.96 ~ 3.92 (m, 2H), 3.84 ~ 3.69 (m, 3H), 2.94 ~ 2.80 (m, 1H), 2.62 ~ 2.56 (m, 1H), 1.07 ~ 0.99 (m, 3H)。

## 【0492】

例 44 : 4 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル) - 6 - ((S) - 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (メチルカルバモイル)ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 (R) - エチル

30

## 【化 179】

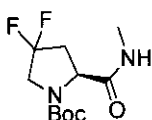


40

## 【0493】

工程 1) 4, 4 - ジフルオロ - 2 - (メチルカルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

## 【化 180】



50

## 【 0 4 9 4 】

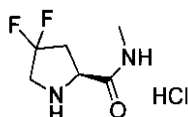
( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) - 4 , 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 4 g 、 1 . 6 m m o l ) 、 メチルアミン塩酸塩 ( 0 . 2 6 g 、 4 m m o l ) 、 E D C I ( 0 . 6 1 g 、 3 . 2 m m o l ) 、 H O A T ( 0 . 1 g 、 0 . 7 m m o l ) 及び D C M ( 1 5 m L ) の混合物を 2 5 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー ( P E / E t O A c ( v / v ) = 1 0 / 1 ) で精製し、無色の油 ( 0 . 2 5 g 、 5 8 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 6 5 . 1 [ M + H - 1 0 0 ] <sup>+</sup>。

## 【 0 4 9 5 】

10

工程 2 ) ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( メチルカルバモイル ) ピロリジン塩酸塩  
【化 1 8 1 】



## 【 0 4 9 6 】

4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( メチルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - t e r t - ブチル ( 0 . 4 7 g 、 1 . 8 m m o l ) 及び H C l の E t O A c 溶液 ( 4 m o l / L 、 5 m L ) の混合物を 2 5 で 2 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、白色の固体 ( 0 . 2 7 g 、 7 5 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

20

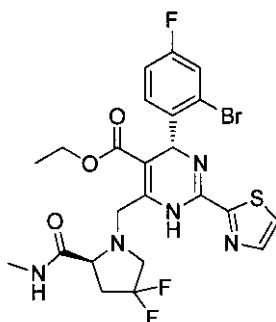
M S ( E S I , p o s . i o n ) m / z : 1 6 5 . 1 [ M + H ] <sup>+</sup>。

## 【 0 4 9 7 】

工程 3 ) 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ( ( S ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( メチルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - イル ) メチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル

## 【化 1 8 2 】

30



40

## 【 0 4 9 8 】

( S ) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - ( メチルカルバモイル ) ピロリジン塩酸塩 ( 0 . 2 g 、 1 m m o l ) 、 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 6 - ( ブロモメチル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸 ( R ) - エチル ( 0 . 5 g 、 1 m m o l ) 、 炭酸カリウム ( 0 . 2 8 g 、 2 m m o l ) 及び無水エチルアルコール ( 1 0 m L ) の混合物を 2 5 で 1 0 時間撹拌した。反応が完了した後、混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残分をシリカカラムクロマトグラフィー ( D C M / C H <sub>3</sub> O H ( v / v ) = 1 0 0 / 1 ) で精製し、黄色の油 ( 0 . 2 4 g 、 4 1 % ) として標題の化合物を得た。当該化合物は、以下の具体的なデータによってキャラクタライズした：

50

MS (ESI, positive) m/z : 586.1 [M+H]<sup>+</sup>; 及び  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.18 (d, 2H), 4.07 (s, 1H), 4.03 (d, 1H), 4.00 ~ 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.60 (d, 3H), 2.36 (dd, 1H), 1.05 (t, 3H)。

#### 【0499】

例45：安定なHBV産出細胞株 (HepG2.2.15) におけるインビトロでの化合物の抗HBV活性

##### 1. アッセイ方法

細胞培養液中のHBV DNAの含有量は、qPCRベースのアッセイによって検出し、化合物のHBVに対する50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値を産出した。具体的な方法は、以下の通りである。

#### 【0500】

HepG2.2.15細胞を、96ウェルプレート各ウェルに、ウェル当たり4000細胞で播種した。細胞播種の24時間後に、異なる濃度で化合物を含む細胞培地で細胞を処理した。各化合物の終濃度は各ウェルにおいて16.4 μMであり、各化合物を3倍勾配希釈プロトコルを用いて所望の濃度、2回反復で、9つの希釈点に希釈した。化合物を含む培地を細胞播種の後、4日目に新しくした。培地を細胞播種の後7日目にHepG2.2.15のプレートから回収し、続いてHBV DNAを抽出した。

#### 【0501】

HBV DNAの抽出：HBV DNAの抽出はQIAamp 96 DNA Blood Kit (QIAGEN 51161) を用いて行った。

#### 【0502】

定量化のためのPCR：PCRミックスをPCRシステムに従って調製した。PCRミックスを96ウェル光反応プレート (定量化に特別) に分配した。比例希釈した標準を添加した。ついで、試料を添加し；プレートを光学接着フィルムでシールした；PCRシステムをプログラムに従って行った。

#### 【0503】

化合物によるDNA複製のHBV阻害パーセントを以下の式を用いて算出した：

$$\% \text{ Inh. } = [ 1 - \text{試料のHBVのDNA量} / \text{DMSO対照のHBVのDNA量} ] * 100.$$

#### 【0504】

HBVの複製に対する化合物のEC<sub>50</sub>値の算出：EC<sub>50</sub>値は、「4パラメータ論理式」及びグラフパッドプリズム5分析用ソフトウェアの使用に基づいて計算された。

#### 【0505】

##### 2. アッセイの結果

HBV HepG2.2.15細胞株における本明細書に開示した化合物の抗HBV活性は、上記の方法で検出した。結果を表2に示す。

10

20

30



## 【表 2】

表 2 H B V H e p 2 . 2 . 1 5 細胞株における化合物の抗 H B V 活性

例	EC <sub>50</sub> (μmol)	例	EC <sub>50</sub> (μmol)
例 1	0.0054	例 16	0.062
例 2	6.632	例 17	0.012
例 6	0.085	例 18	0.014
例 7	0.065	例 19	0.020
例 12	0.098	例 20	0.017
例 13	0.064	例 21	0.009
例 14	0.080	例 22	0.011
例 15	0.094		

10

## 【0506】

## 3. 結論

本明細書に開示した化合物は、H B V に対し強力な阻害効果を示した。かかる化合物は、驚くべき抗ウイルス活性を有し、H B V 感染に起因するさまざまな種類の疾患の治療に適用することができる。

20

## 【0507】

## 例 46 :

## I C R マウスにおける試験化合物の P K アッセイ

## I . アッセイの方法

試験化合物を、I C R マウスの胃に、10 mg / kg 又は 5 mg / kg で口から注入するか、或いは I C R マウスに尾静脈内注射により 2 mg / kg 投与した。眼窩静脈の血液試料を、投与後 0 . 083、0 . 25、0 . 5、1、2、4、6、8 及び 24 時間で採取し、E D T A - K<sub>2</sub> を添加した抗凝血管に集めた。試験化合物を血漿試料から抽出し、タンデム質量分析計でクロマトグラフィーにかけた。多重反応モニタリング ( M R M ) を用いて、定量化を行った。薬物動態パラメータを W i n N o n l i n 6 . 1 ソフトウェアを用いてノンコンパートメントモデルで算出した。

30

## 【0508】

## I I . アッセイの結果

試験化合物の P K は、上記方法で検出した。結果を表 3 に示す：

【表 3】

表3

E.	A. R	量 mg/kg	T <sub>max</sub> h	C <sub>max</sub> ng/mL	t <sub>1/2</sub> h	AUC <sub>last</sub> hr*ng/mL	AUC <sub>INF</sub> hr*ng/mL	F %	CL L/h/Kg	Vss L/Kg
R	iv	2	0.083	654.37	2.87	379.13	381.2	N/A	5.25	7.91
	po	10	0.25	78.2	3.69	145.05	147.71	7.75	N/A	N/A
例 6	iv	2	0.08	6560	0.77	3270	3270	N/A	0.61	0.38
	po	5	0.25	5410	3.14	4840	4850	59.3	N/A	N/A
例 8	iv	2	0.08	5790	1.35	2860	2870	N/A	0.69	0.39
	po	5	0.25	4820	1.05	4960	4970	69.3	N/A	N/A
例 9	iv	2	0.08	6270	1.37	3230	3240	N/A	0.62	0.33
	po	5	0.25	5460	1.06	4860	4870	60.2	N/A	N/A
例 39	iv	2	0.08	4260	3.22	5800	5810	N/A	0.34	0.73
	po	5	0.5	4900	2.21	12500	12500	86.1	N/A	N/A

## 【0509】

E . - - 例 ; R . - - 参考 ; A . R . - - 投与経路

参考 - - 4 - ( 2 - ブロモ - 4 - フルオロフェニル ) - 2 - ( チアゾール - 2 - イル )  
 - 6 - ( ( 4 - モルホリノ ) メチル ) - 1 , 4 - ジヒドロピリミジン - 5 - カルボン酸エ  
 チル ( この化合物は、WO 2 0 0 8 1 5 4 8 1 7 に記載された通りの手法に従って合成し  
 た ) ;

N / A - - 検出なし ;

AUC<sub>last</sub> - - 0 ~ 2 4 時間後の AUC ;AUC<sub>INF</sub> - - 0 時間 ~ 無限時間後の AUC

III . 結論

ICRマウスにおける薬剤の胃内投与後、例6、例8、例9の化合物及び例39の化合物は、すばやく吸収され、血漿中のピーク時間は、それぞれ、0.25時間、0.25時間、0.25時間及び0.5時間であった。例6の化合物の $AUC_{1\text{ a s t}}$ は、 $4840\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ であり、例8の化合物の $AUC_{1\text{ a s t}}$ は、 $4960\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ であり、例9の化合物の $AUC_{1\text{ a s t}}$ は、 $4860\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ であり、例39の化合物の $AUC_{1\text{ a s t}}$ は、 $12500\text{ hr} \cdot \text{ng} / \text{mL}$ であった。当該化合物は、より良好な暴露量を有し、それは参考よりも明らかに高い。そのことによって、化合物がICRマウスによく吸収されることが示された。静脈注射による投与後、例6、例8、例9の化合物及び例39の化合物のCLは、それぞれ、 $0.61\text{ L} / \text{h} / \text{Kg}$ 、 $0.69\text{ L} / \text{h} / \text{Kg}$ 、 $0.62\text{ L} / \text{h} / \text{Kg}$ 及び $0.34\text{ L} / \text{h} / \text{Kg}$ であり、例6、例8、例9の化合物及び例39の化合物のVssは、 $0.38\text{ L} / \text{Kg}$ 、 $0.39\text{ L} / \text{Kg}$ 、 $0.33\text{ L} / \text{Kg}$ 及び $0.73\text{ L} / \text{Kg}$ であった。例6、例8、例9の化合物及び例39の化合物の $AUC_{1\text{ a s t}}$ により計算して、試験化合物を $5\text{ mg} / \text{kg}$ でICRマウスの胃に口から注入したとき、Fは、それぞれ、 $59.3\%$ 、 $69.3\%$ 、 $60.2\%$ 及び $96.1\%$ であった。当該化合物は、より良好な生体利用効率を有し、それは、参考( $7.75\%$ )よりもはるかに高い。

#### 【0510】

活性データの比較は、本明細書に開示したほとんどの化合物の活性が、参考よりも高いことを示し、かくして抗HBVにおいて良好な有望性を示すであろう。

#### 【0511】

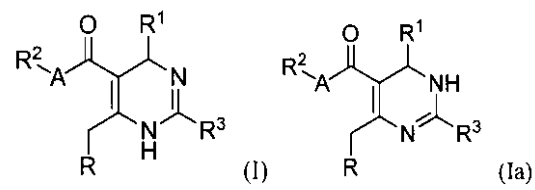
本発明を詳細な記述により説明し、その中で一般的な記述、例及びアッセイを記載したが、当業者には、本発明から逸脱することなく特定の変更及び修飾を行うことができることが自明であろうし、したがって、全てのそのような変更及び修飾は本発明の範囲内にある。

以下に、本願出願の当初の特許請求の範囲に記載された発明を付記する。

#### [ 1 ]

式(I)又は(Ia)を有する化合物、或いはそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N-オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

#### 【化183】



ここで、

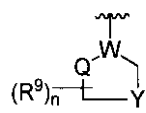
R<sup>1</sup>は、C<sub>6-10</sub>アリール又はC<sub>1-9</sub>ヘテロアリールであり；

R<sup>3</sup>は、5員のヘテロアリール基であり；

Aは、結合、-O-、-S-又は-NR<sup>5</sup>-であり；

Rは、

#### 【化184】



であり；

ここで、Wは、CR<sup>4</sup>又はNであり；

R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>の各々は、独立に、水素又はC<sub>1-4</sub>アルキルであり；

$Y$  は、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q$  - 又は  $-(CR^7R^6)_n$  - であり；  
 $Q$  は、 $(CR^8R^{8a})_k$  - であり；  
 各  $R^7$  は、独立に、水素、F 又はアルキルであり；  
 各  $R^6$  は、独立に、F 又はアルキルであり；  
 或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)$  - 又は  $-C(=O)-$  を形成しており；  
 各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素、シアノ又はアルキルであり；  
 各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；  
 各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、ハロゲン、ハロアルキル又はアルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロアルキル、ヘテロシクリル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；  
 各  $R^{11}$  は、独立に、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $S(=O)_q$  -、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q$  -、ヘテロアリール- $S(=O)_q$  -、シクロアルキル- $S(=O)_q$  - 又はアリール- $S(=O)_q$  - であり；  
 $R^{11a}$  は、アルキル、アルコキシ、ヒドロキシ、アルキル- $S(=O)_q$  -、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q$  -、ヘテロアリール- $S(=O)_q$  -、シクロアルキル- $S(=O)_q$  - 又はアリール- $S(=O)_q$  - であり；  
 各  $n$  は、独立に、1、2 又は 3 であり；  
 各  $t$  及び  $m$  は、独立に、1、2、3 又は 4 であり；  
 各  $q$  は、独立に、1 又は 2 であり；及び  
 各  $k$  は、独立に、0、1、2、3 又は 4 であり；  
 ここで  $R^{11}$  及び  $R^{11a}$  で表わされるアルコキシ、アルキル- $S(=O)_q$  -、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロシクリル- $S(=O)_q$  -、ヘテロアリール- $S(=O)_q$  -、シクロアルキル- $S(=O)_q$  - 及びアリール- $S(=O)_q$  -、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{8a}$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  及び  $R^{11}$  で表わされるアルキル、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  で表わされるハロアルキル、 $R^{10}$ 、 $R^{10a}$ 、 $R^{11a}$  及び  $R^{11}$  で表わされるヘテロシクリル及びシクロアルキル、 $R^9$  で表わされるトリアゾリル及びテトラゾリル、 $R^3$  で表わされる 5 員のヘテロアリール基、 $R^1$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  で表わされる  $C_{1-4}$  アルキル、並びに  $R^1$  で表される  $C_{6-10}$  アリール及び  $C_{1-9}$  ヘテロアリールの各々は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、オキソ(=O)、メチレン(=CH<sub>2</sub>)、アルキル、アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、ニトロ、アルキルアミノ、アミノ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ハロアルキル置換アリール、ハロゲン置換アリール又はトリフルオロメチルスルホニルから独立に選ばれた一つ以上の置換基で、任意に、独立に、置換されていてもよい。

[ 2 ]

$R$  は、

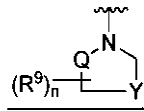
10

20

30

40

【化 185】



であり；

ここで、Yは、 $-(CR^8R^{8a})_k-S(=O)_q$ -又は $-(CR^7R^6)_n$ -であり；

Qは、 $-(CR^8R^{8a})_k$ -であり；

各 $R^7$ は、独立に、水素、 $C_{1-4}$ アルキル又はFであり；

各 $R^6$ は、独立に、F又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

或いは、 $R^6$ 及び $R^7$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)$ -又は $-C(=O)-$ を形成しており；

各 $R^8$ 及び $R^{8a}$ は、独立に、水素又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

各 $R^9$ は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$ 又は $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$ であり；

各 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ は、独立に、水素、ハロゲン、 $C_{1-4}$ ハロアルキル又は $C_{1-4}$ アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$ 及び $R^{10a}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル又は $-C(=O)-$ を形成しており；

各 $R^{11}$ は、独立に、水素、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル- $S(=O)_q$ -、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル- $S(=O)_q$ -、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $S(=O)_q$ -、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $S(=O)_q$ -又は $C_{6-10}$ アリール- $S(=O)_q$ -であり；及び  
 $R^{11a}$ は、 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルコキシ、 $C_{1-6}$ アルキル- $S(=O)_q$ -、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-6}$ -アルキル、 $C_{2-9}$ ヘテロシクリル- $S(=O)_q$ -、 $C_{1-9}$ ヘテロアリール- $S(=O)_q$ -、 $C_{3-6}$ シクロアルキル- $S(=O)_q$ -又は $C_{6-10}$ アリール- $S(=O)_q$ -である、[1]に記載の化合物。

[ 3 ]

Rは、

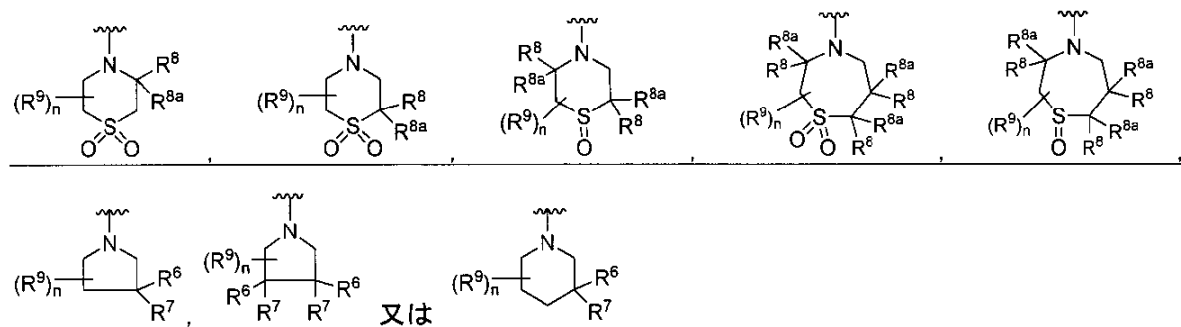
10

20

30

40

## 【化 1 8 6】



10

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、メチル、エチル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F、メチル又はエチルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^8$  及び  $R^{8a}$  は、独立に、水素、メチル、エチル又はプロピルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、  
 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

20

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

30

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_q-$ 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $S(=O)_2-$ 、シクロブチル- $S(=O)_2-$ 、シクロペンチル- $S(=O)_2-$ 、シクロヘキシル- $S(=O)_2-$ 、ナフチル- $S(=O)_2-$  又はフェニル- $S(=O)_2-$  であり；及び

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシル、 $C_{1-4}$  アルキル- $S(=O)_2-$ 、フェニル、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル- $S(=O)_2-$ 、シクロブチル- $S(=O)_2-$ 、シクロペンチル- $S(=O)_2-$ 、シクロヘキシル- $S(=O)_2-$ 、ナフチル- $S(=O)_2-$  又はフェニル- $S(=O)_2-$  である、[ 2 ] に記載の化合物。

40

[ 4 ]

$R^1$  は、フェニルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1-メチル-1H-イミダゾリルであり；及び

$R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  の各々は、独立に、水素、メチル又はエチルであり；

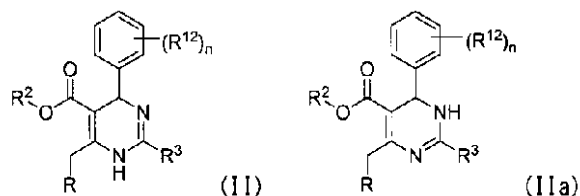
50

ここで、 $R^3$  で表わされるチアゾリル及び 1 - メチル - 1 H - イミダゾリル、 $R^1$  で表わされるフェニル、並びに  $R^2$ 、 $R^4$  及び  $R^5$  で表されるメチル及びエチルは、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、フルオロ、クロロ又はブromoから独立に選ばれる一つ以上の置換基で、任意に、独立に置換されていてよい [ 1 ] に記載の化合物。

[ 5 ]

[ 1 ] に記載の式 ( II ) 又は ( II a ) を有する化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

【化 1 8 7】



10

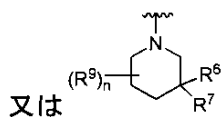
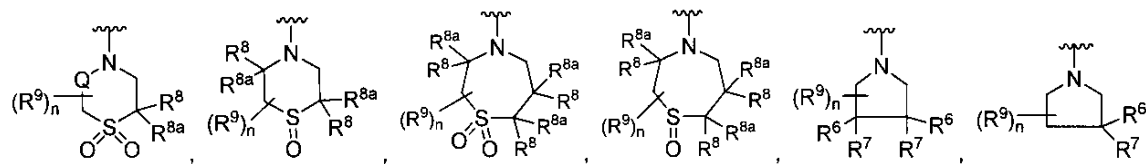
ここで、

$R^2$  は、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

$R^3$  は、チアゾリル又は 1 - メチル - 1 H - イミダゾリルであり；

R は、

【化 1 8 8】



又は

であり；

ここで、各  $R^7$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル又は F であり；

各  $R^6$  は、独立に、F 又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

或いは、 $R^6$  及び  $R^7$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $-C(=CH_2)-$  又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

Q は、 $-(CR^8R^8a)_k-$  であり；

各  $R^8$  及び  $R^8a$  は、独立に、水素又は  $C_{1-4}$  アルキルであり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、ブromo、ヨード、 $C_{1-4}$  ハロアルキル又は  $C_{1-4}$  アルキルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_{3-6}$  シクロアルキル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

30

40

50

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール -  $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール -  $S(=O)_q$  - であり；

$R^{11a}$  は、 $C_{1-4}$  アルキル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、ヒドロキシ、 $C_{1-4}$  アルキル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{6-10}$  アリール、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール、 $C_{3-6}$  シクロアルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール -  $C_{1-4}$  - アルキル、 $C_{2-9}$  ヘテロシクリル -  $S(=O)_q$  -、 $C_{1-9}$  ヘテロアリール -  $S(=O)_q$  -、 $C_{3-6}$  シクロアルキル -  $S(=O)_q$  - 又は  $C_{6-10}$  アリール -  $S(=O)_q$  - であり；

各  $R^{12}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、又はブロモであり；

各  $n$  は、独立に、1、2 又は 3 であり；

各  $t$  及び  $m$  は、独立に、1、2、3 又は 4 であり；

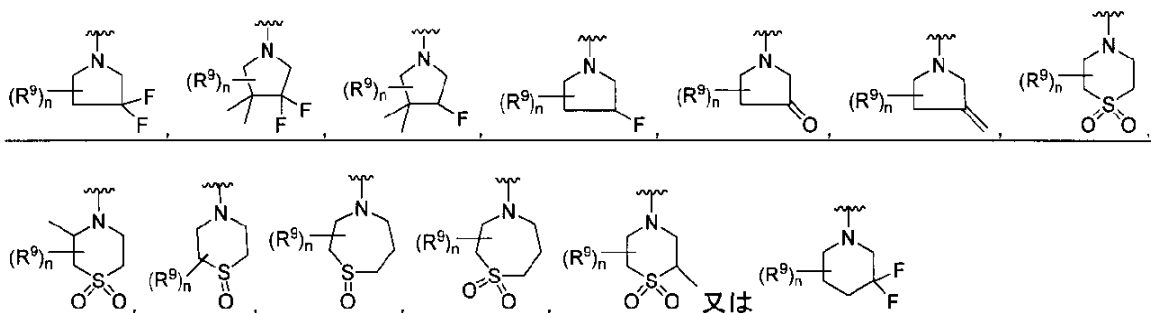
各  $q$  は、独立に、1 又は 2 であり；及び

各  $k$  は、独立に、0、1、2、3 又は 4 である。

[ 6 ]

R は、

【化 189】



であり；

各  $R^9$  は、独立に、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OH$ 、トリアゾリル、テトラゾリル、 $-(CR^{10}R^{10a})_m-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)O-R^{11}$ 、 $-S(=O)_qOR^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-S(=O)_qN(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)O-R^{11}$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-N(R^{11})_2$ 、 $-(CR^{10}R^{10a})_t-OC(=O)-R^{11}$ 、 $-C(=O)O-R^{11a}$  又は  $-(CR^{10}R^{10a})_k-C(=O)N(R^{11})_2$  であり；

各  $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、独立に、水素、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル又は n-ブチルであるか、或いは、 $R^{10}$  及び  $R^{10a}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又は  $-C(=O)-$  を形成しており；

各  $R^{11}$  は、独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert-ブチル、n-ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert-ブトキシ、n-ブトキシ、メチル -  $S(=O)_2$  -、エチル -  $S(=O)_2$  -、プロピル -  $S(=O)_2$  -、イソプロピル -  $S(=O)_2$  -、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル -  $S(=O)_2$  -、

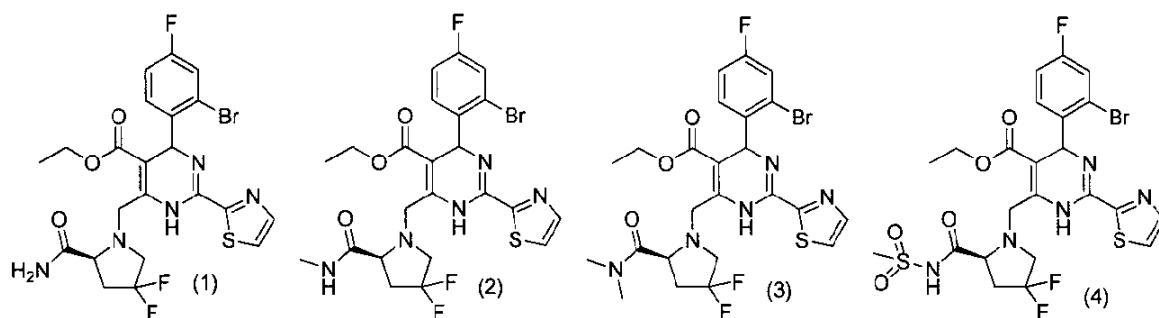


シクロブチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、シクロペンチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、シクロヘキシル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、ナフチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 又はフェニル - S ( = O ) <sub>2</sub> - であり；及び R<sup>1 1 a</sup> は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、tert - ブチル、n - ブチル；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、tert - ブトキシ、n - ブトキシ、メチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、エチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、プロピル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、イソプロピル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、ピリジル、チアゾリル、フリル、イミダゾリル、イソキサゾリル、オキサゾリル、ピロリル、ピリミジニル、ピリダジニル、ジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピラゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピラジニル、ピラニル、トリアジニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、シクロブチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、シクロペンチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、シクロヘキシル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 、ナフチル - S ( = O ) <sub>2</sub> - 又はフェニル - S ( = O ) <sub>2</sub> - である、[ 1 ] 又は [ 5 ] に記載の化合物。

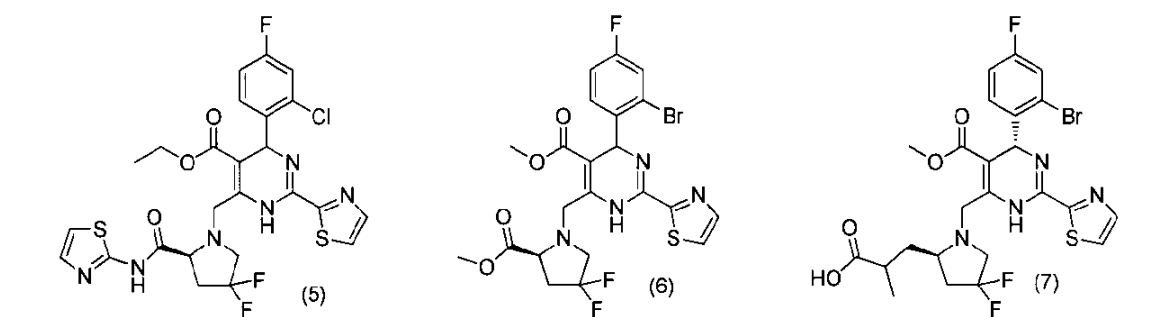
[ 7 ]

以下の構造のうち一種を有する [ 1 ] に記載の化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

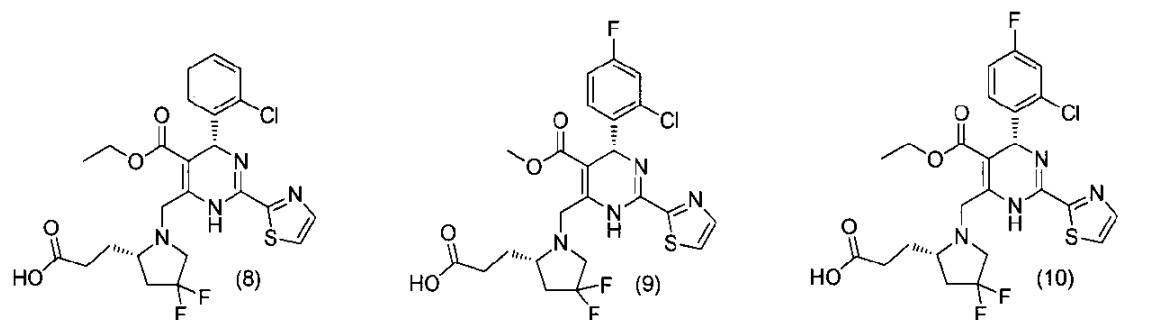
## 【化190-1】



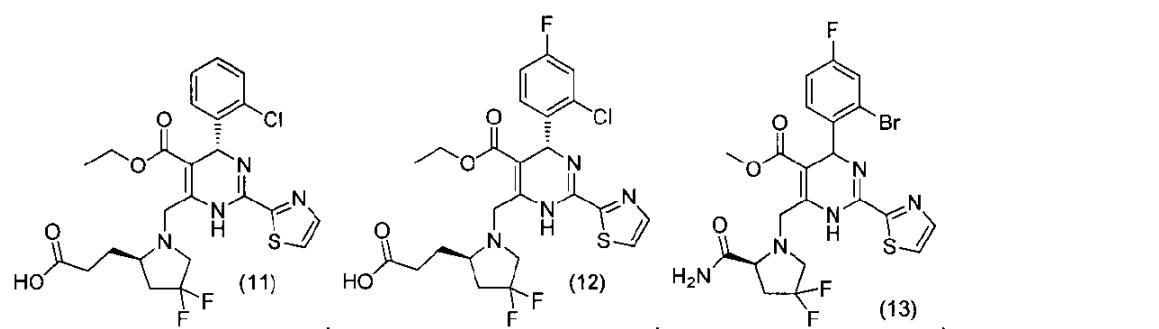
10



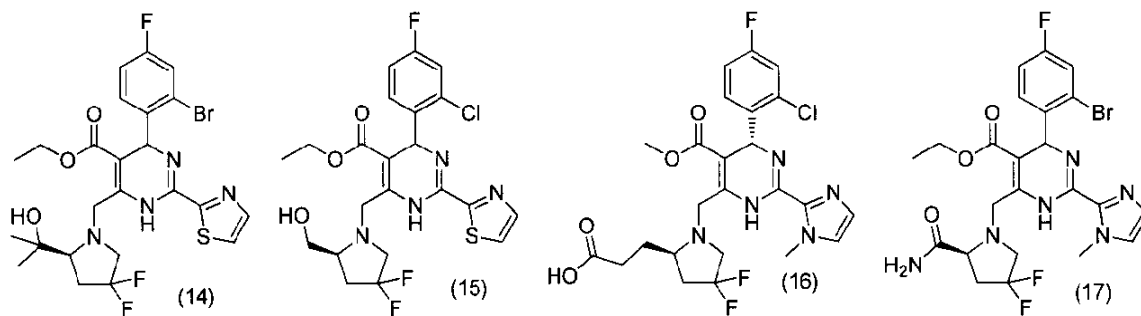
20



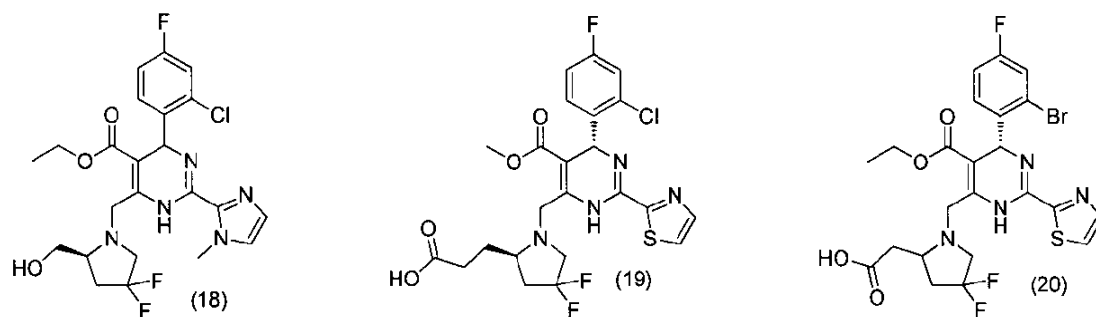
30



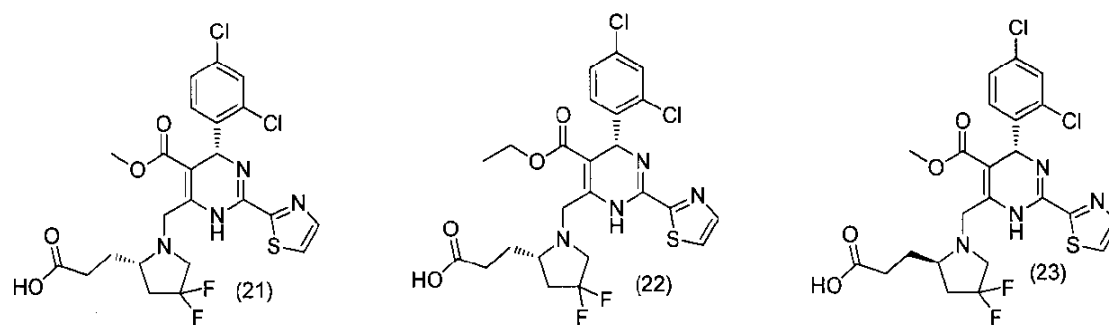
## 【化 190 - 2】



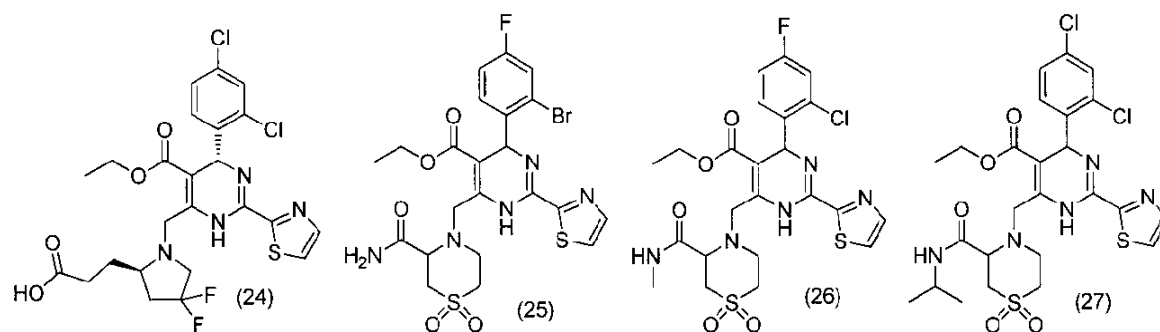
10



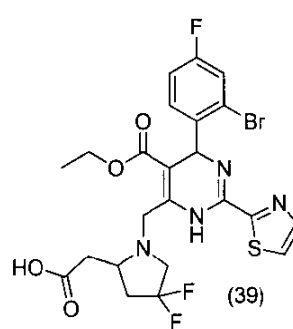
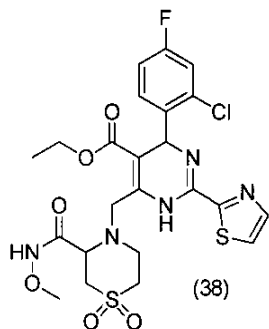
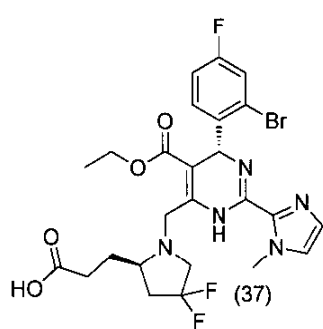
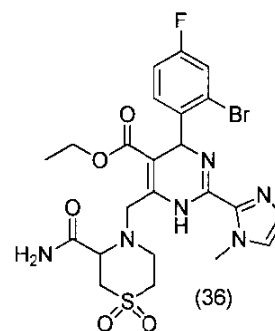
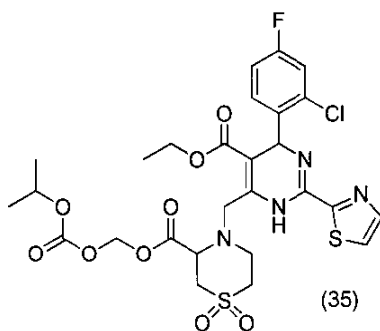
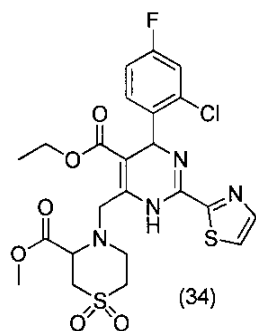
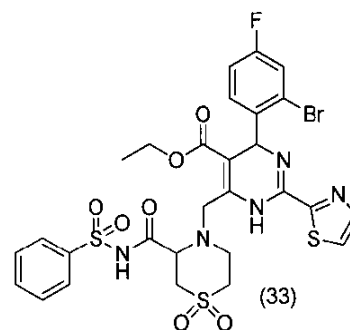
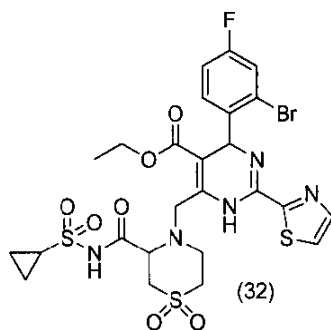
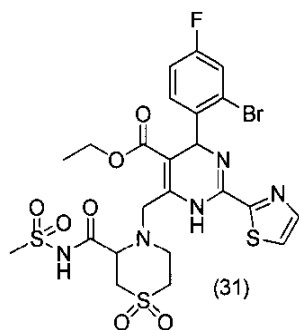
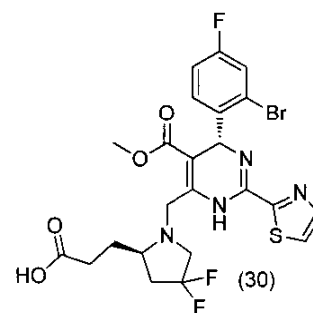
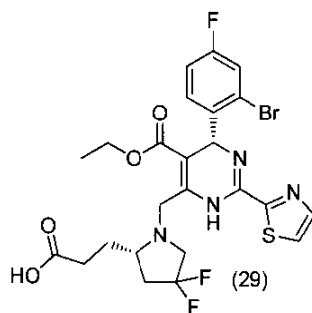
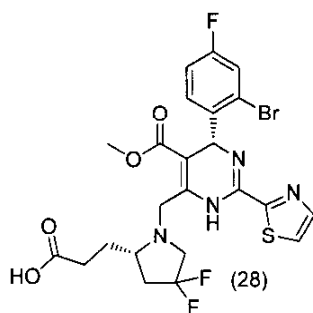
20



30



## 【化 190 - 3】

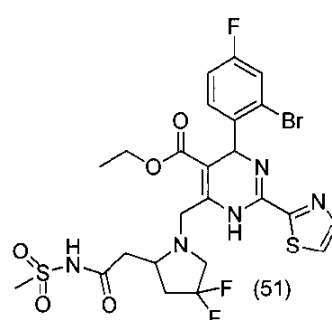
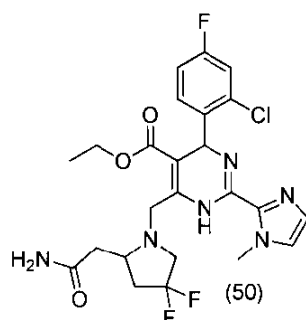
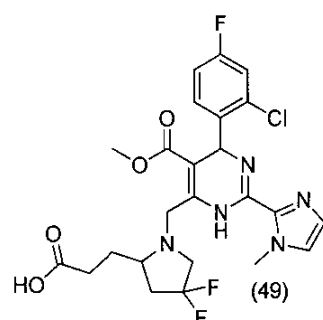
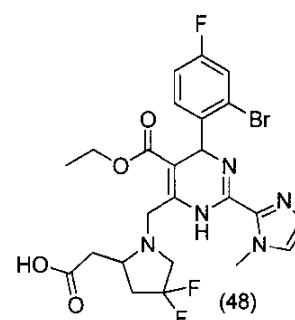
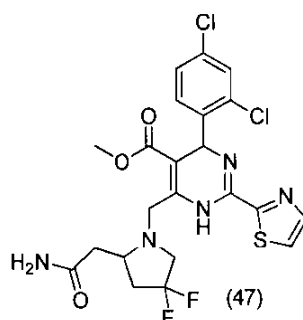
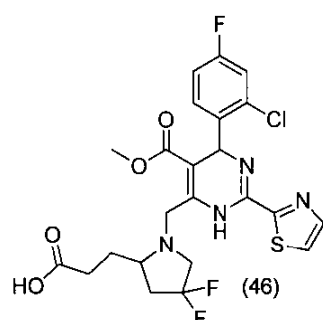
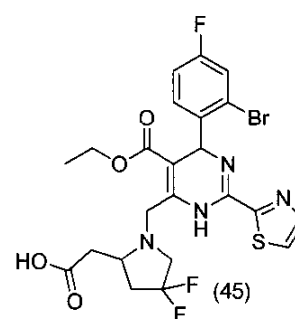
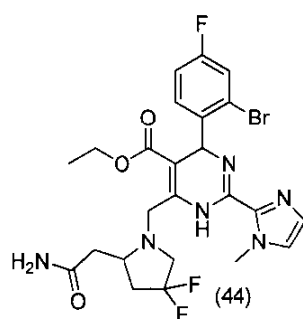
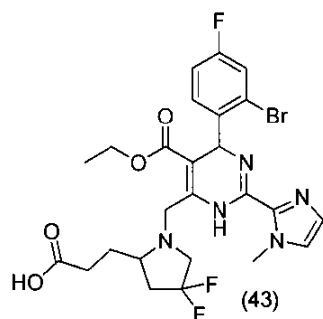
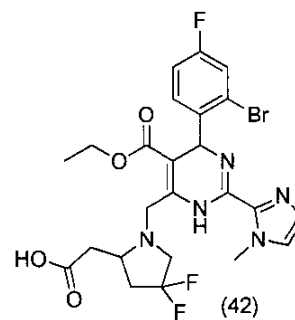
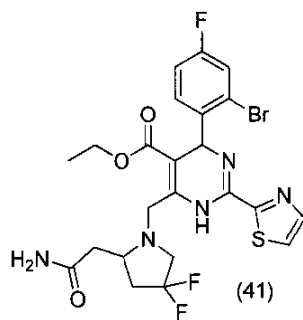
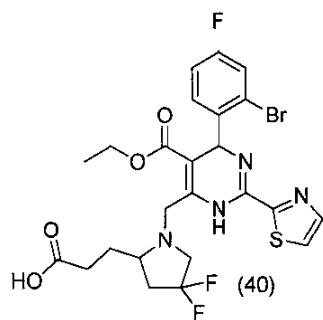


10

20

30

## 【化 190 - 4】

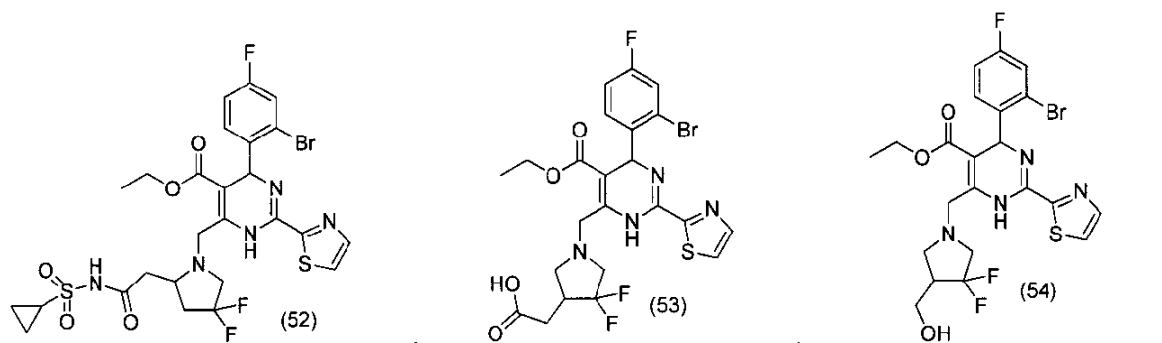


10

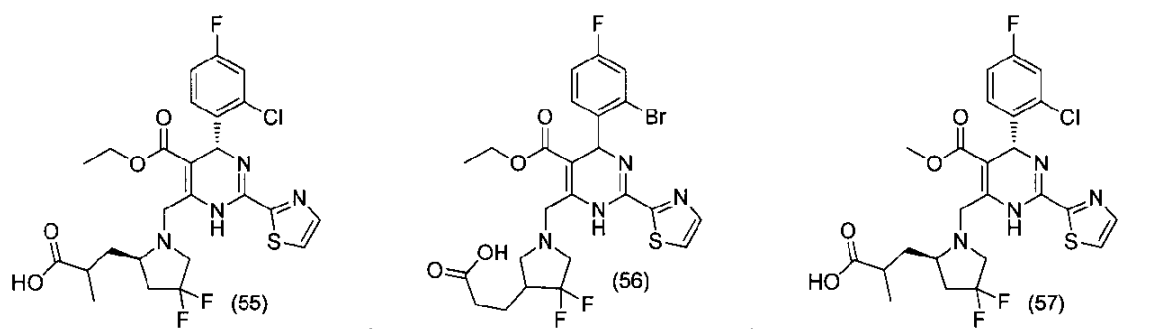
20

30

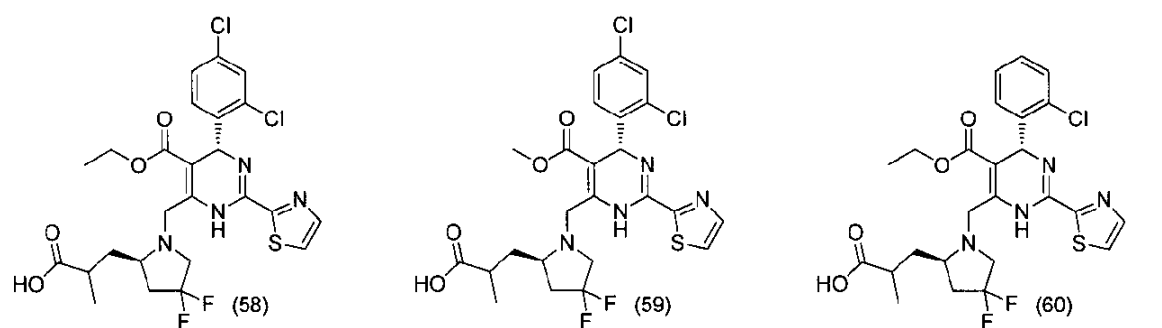
【化 190 - 5】



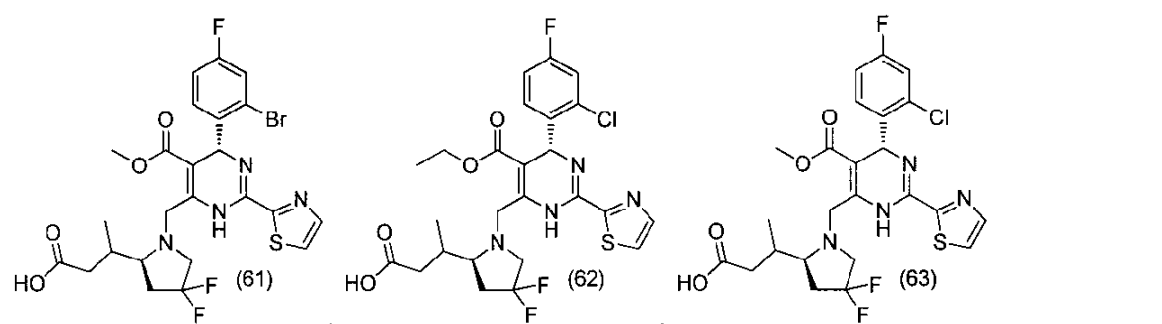
10



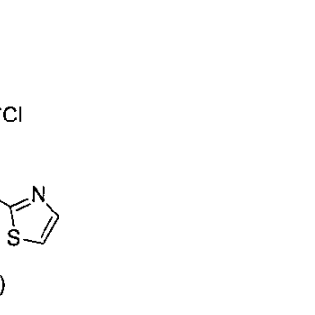
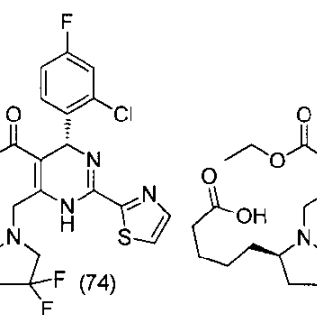
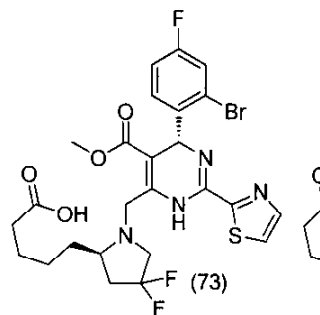
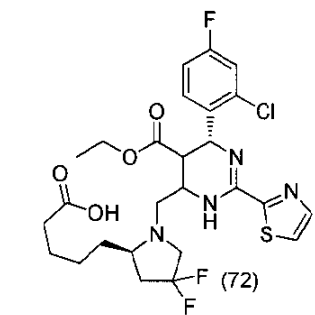
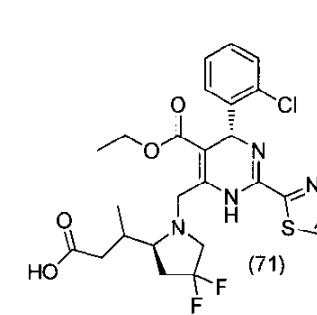
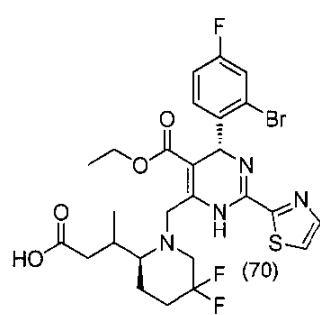
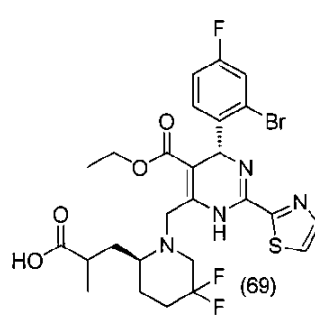
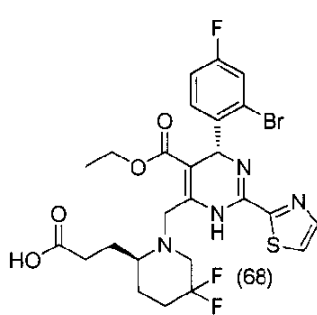
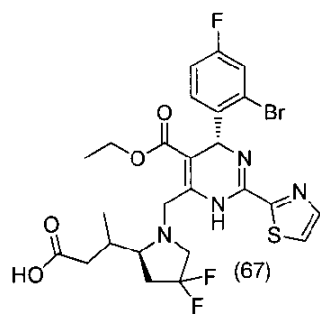
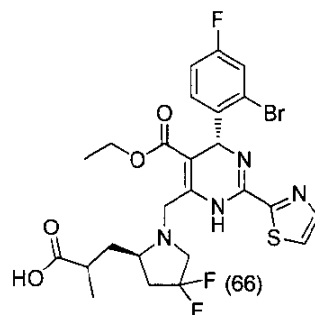
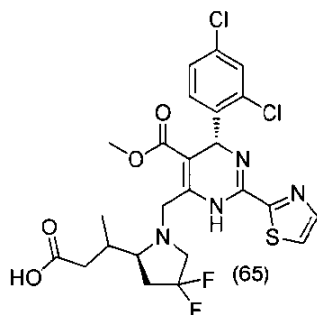
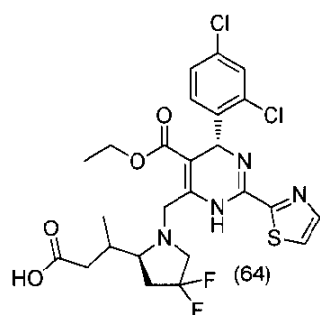
20



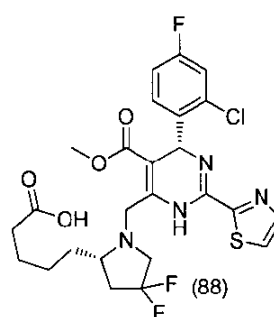
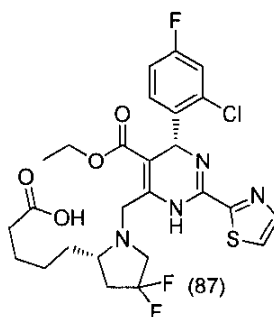
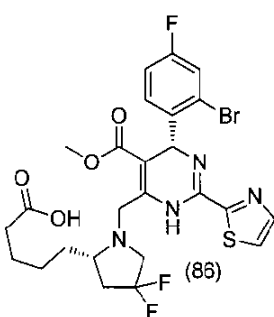
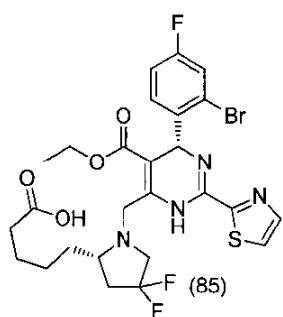
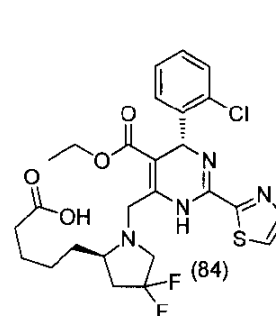
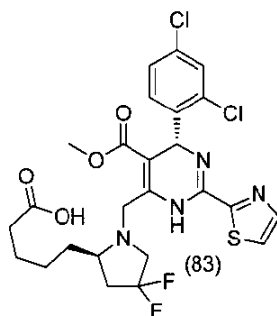
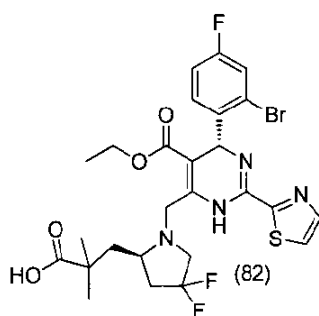
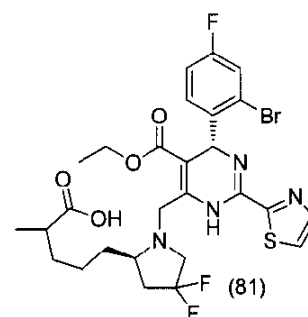
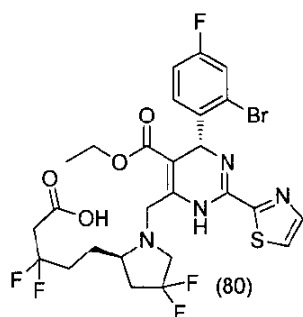
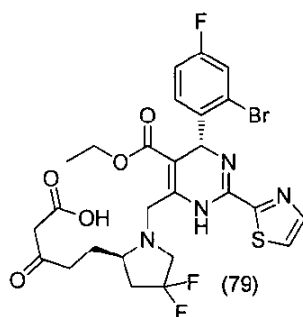
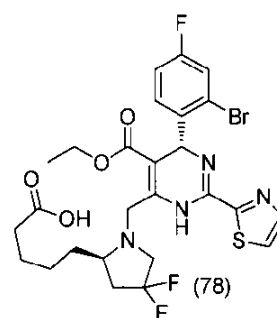
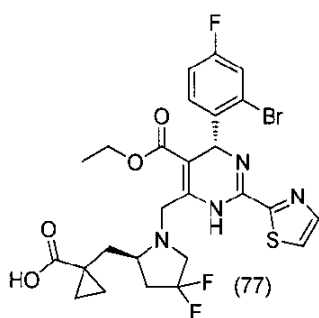
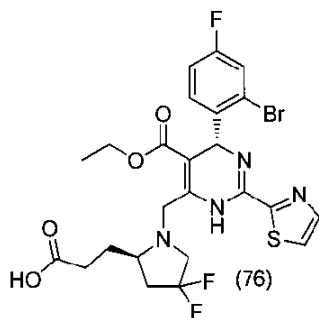
30



## 【化 190 - 6】

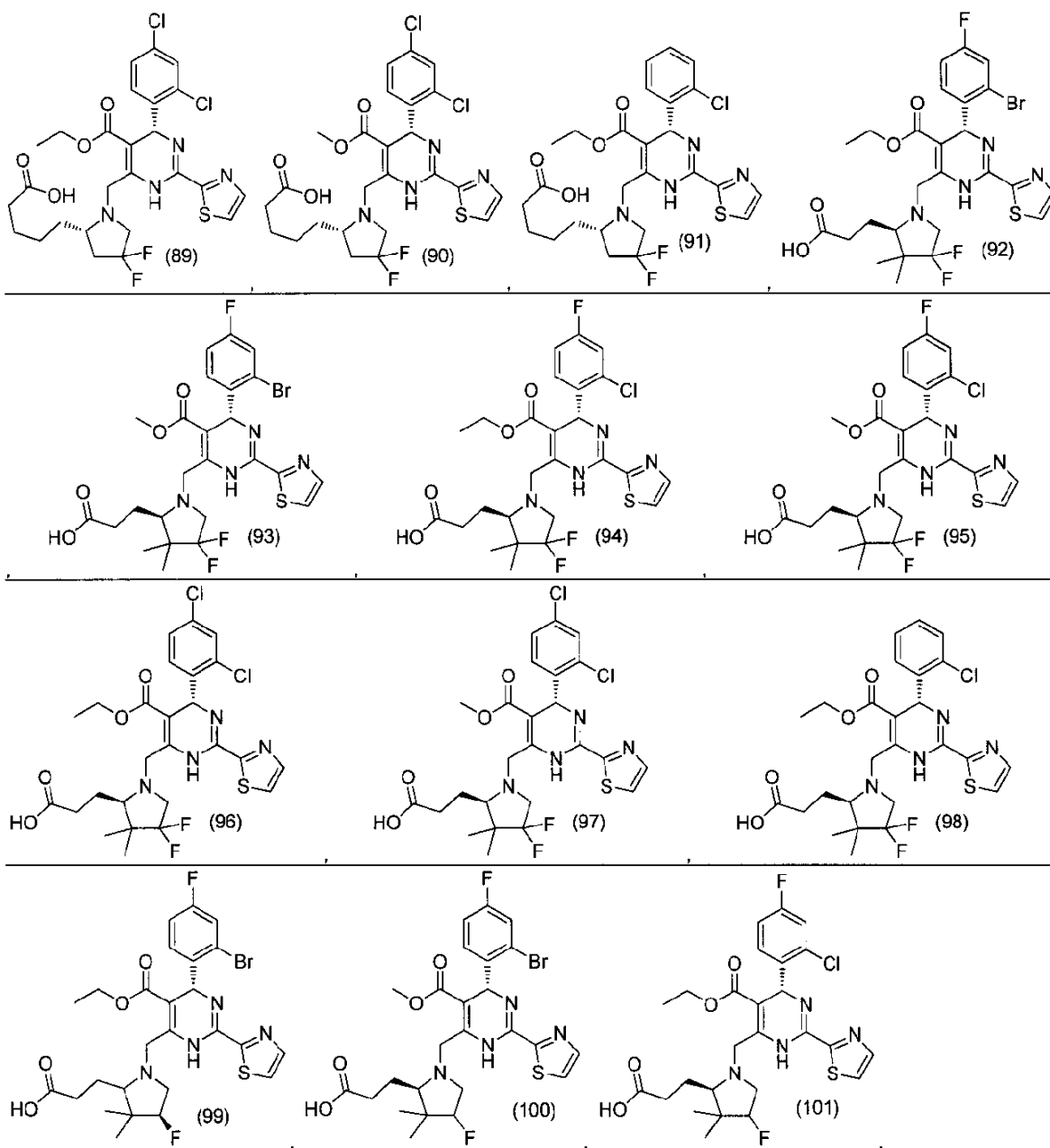


## 【化190-7】

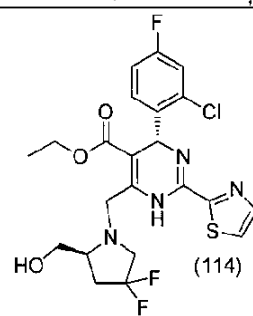
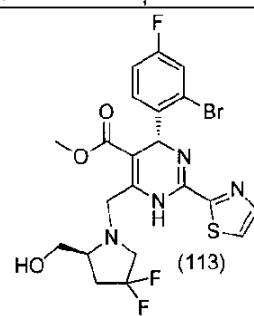
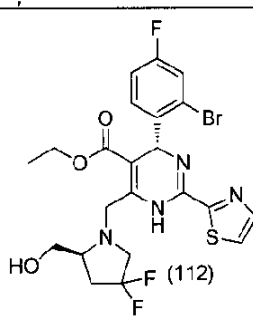
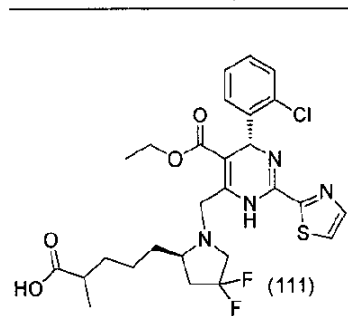
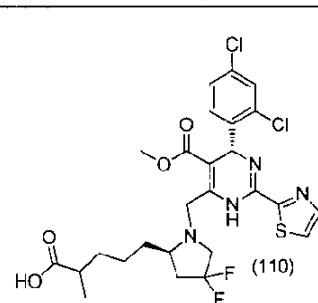
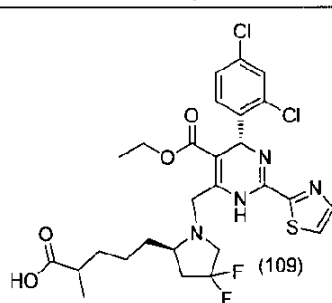
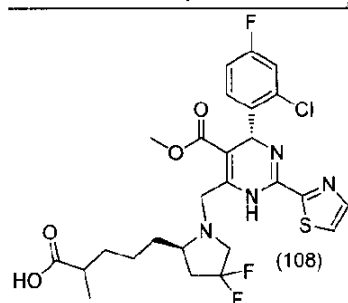
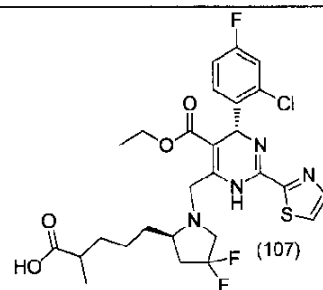
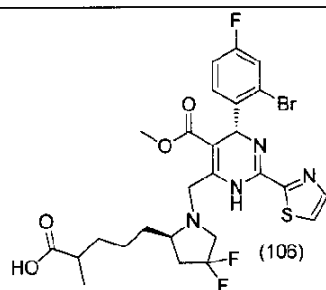
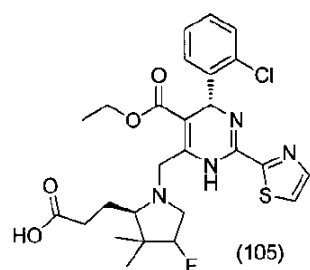
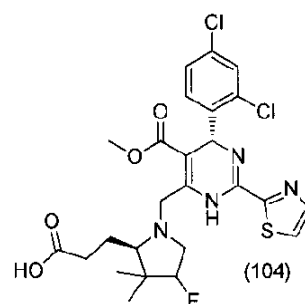
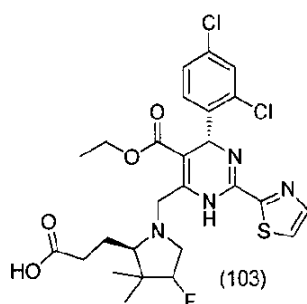
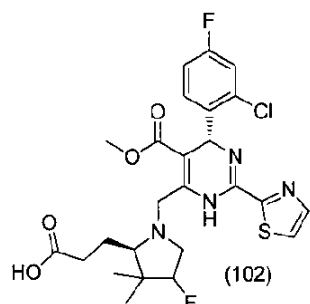




## 【化 190 - 8】



## 【化 190 - 9】

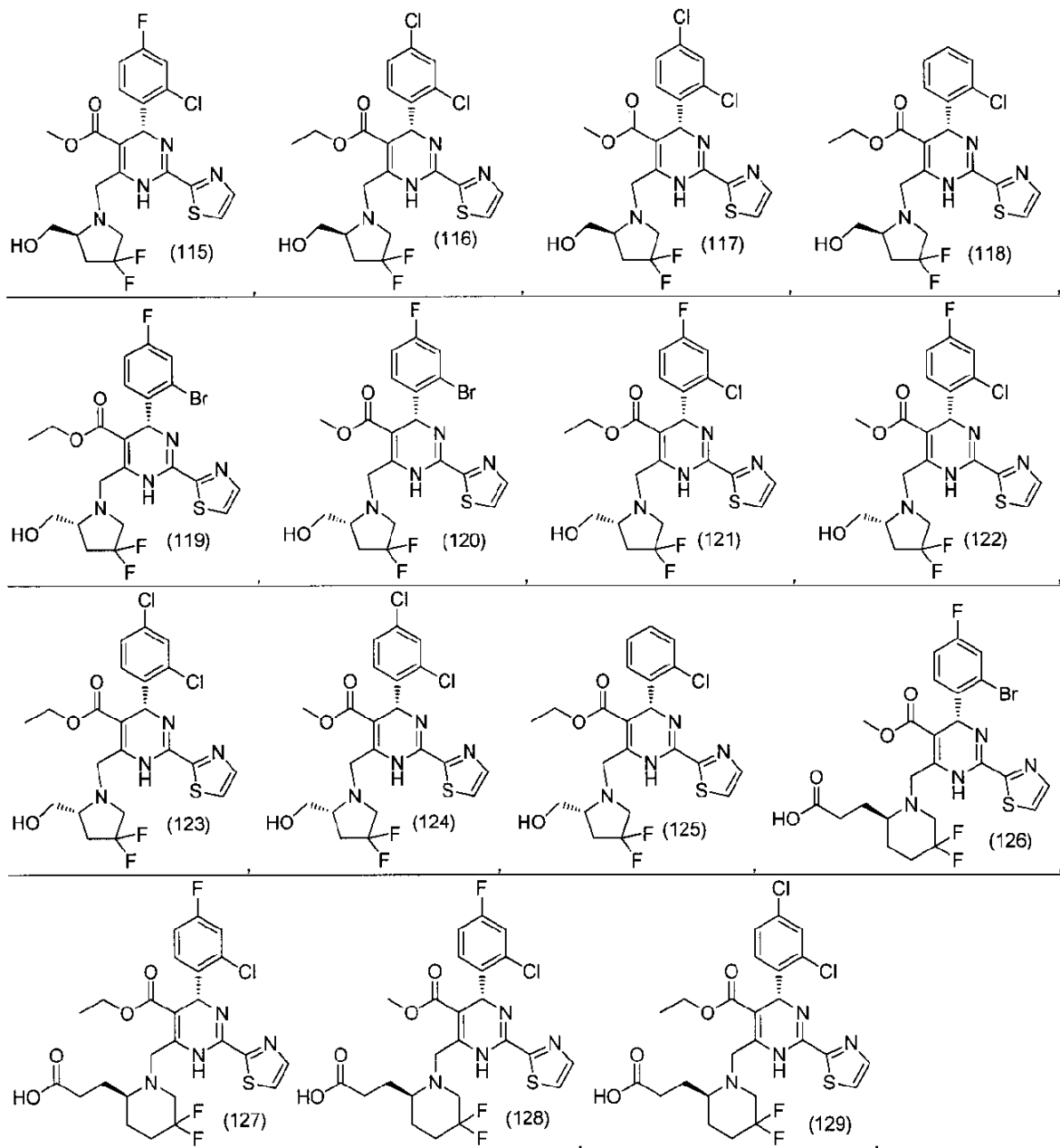


10

20

30

## 【化190-10】



COC(=O)C1=C(NC2=NC(=S)C=C2)N(CCN3CCCC(F)(F)C3)C(=O)OCC4=CC(=CC=C4)Cl (130)CCOC(=O)c1c([C@H](n1)C2CC[C@H](C2)CC(=O)O)nc3ccsc3c3ccccc3Cl (131)CCOC(=O)C1=C(NC2=NC=CC=C2S1)C(=N1CCN(CC1)CC(=O)O)C2=CC(=CC=C2)Br (132)COC(=O)C1=C(N2C(=NC(=C2)S3C=CC=C3)NC1C[C@H](C2)C[C@@H](C(=O)O)C(F)(F)C2)C4=CC(=CC=C4)Br (133)CCOC(=O)C1=C(NC2=NC=CC=C2S)NC(C1)C3CCN(CC3)CC(=O)O (134)COC(=O)C1=NC(=NC2=C1N=CN=C2S)N[C@H](C1CCN(CC1)CC(=O)O)C3=CC=C(C=C3)C(F)=C(Cl)C(F)(F)F (135)CCOC(=O)C1=C(NC2=NC=CC=C2S1)N[C@@H](CC(=O)O)C3CC[C@H](F)[C@H](F)C3 (136)COC(=O)C1=NC(=NC2=C1N=CN=C2S)N[C@H]1C[C@@H](C(=O)O)CCN1C(F)(F)F (137)CCOC(=O)C1=C(C2=CN=C(C=C2)S3=CC=CC=C3)NC(C1)C[C@H]4CC[C@@](F)(F)C[C@H]4CC(=O)OCCOC(=O)C1=C(NC2=NC=CC=C2S1)N(C3CC(F)(F)C3C(=O)N)C(=O)OCC1=CC=C(C=C1)Br

(139)

Chemical structure (140) is a complex molecule featuring a thiazole ring connected to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a fluorine atom and a carbonyl group. The carbonyl group is further substituted with a brominated phenyl group and a thiazole ring. The structure is labeled (140).

CCOC(=O)C1=C(CN2C(=O)N(C)C2C(F)(F)F)N(C3=NC(=S4C=CC=C4N3)C5=CC=C(C=C5)Br)N1 (141)

10

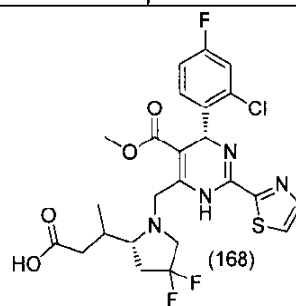
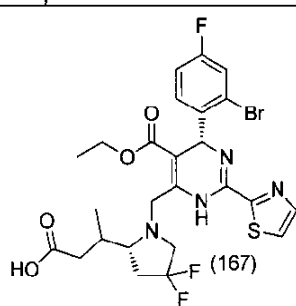
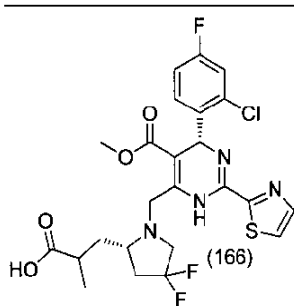
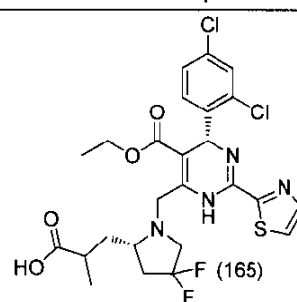
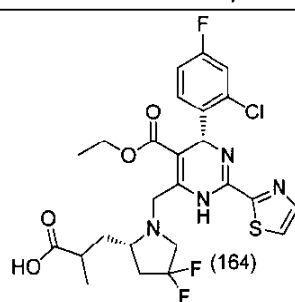
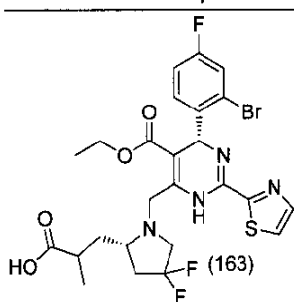
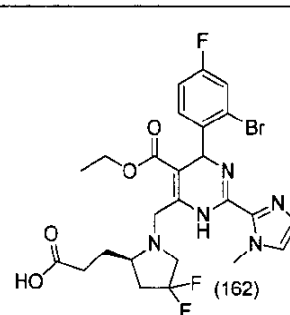
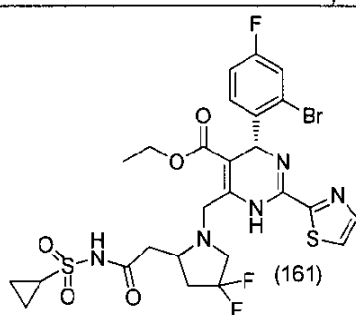
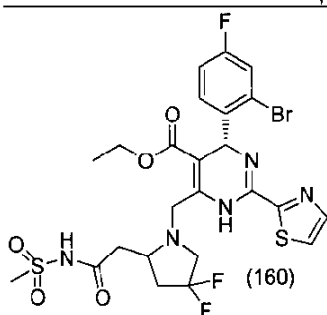
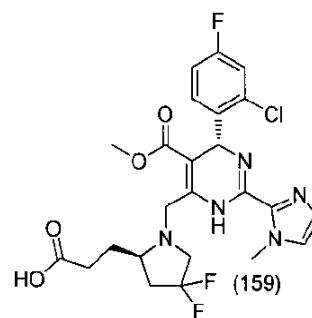
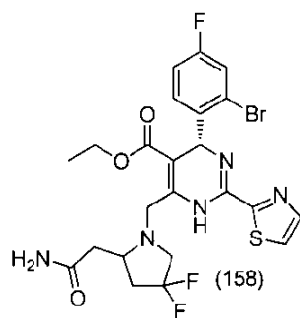
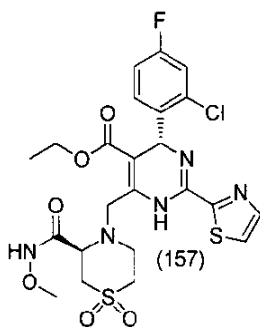
20

30

[illegible]

30

## 【化 190 - 13】

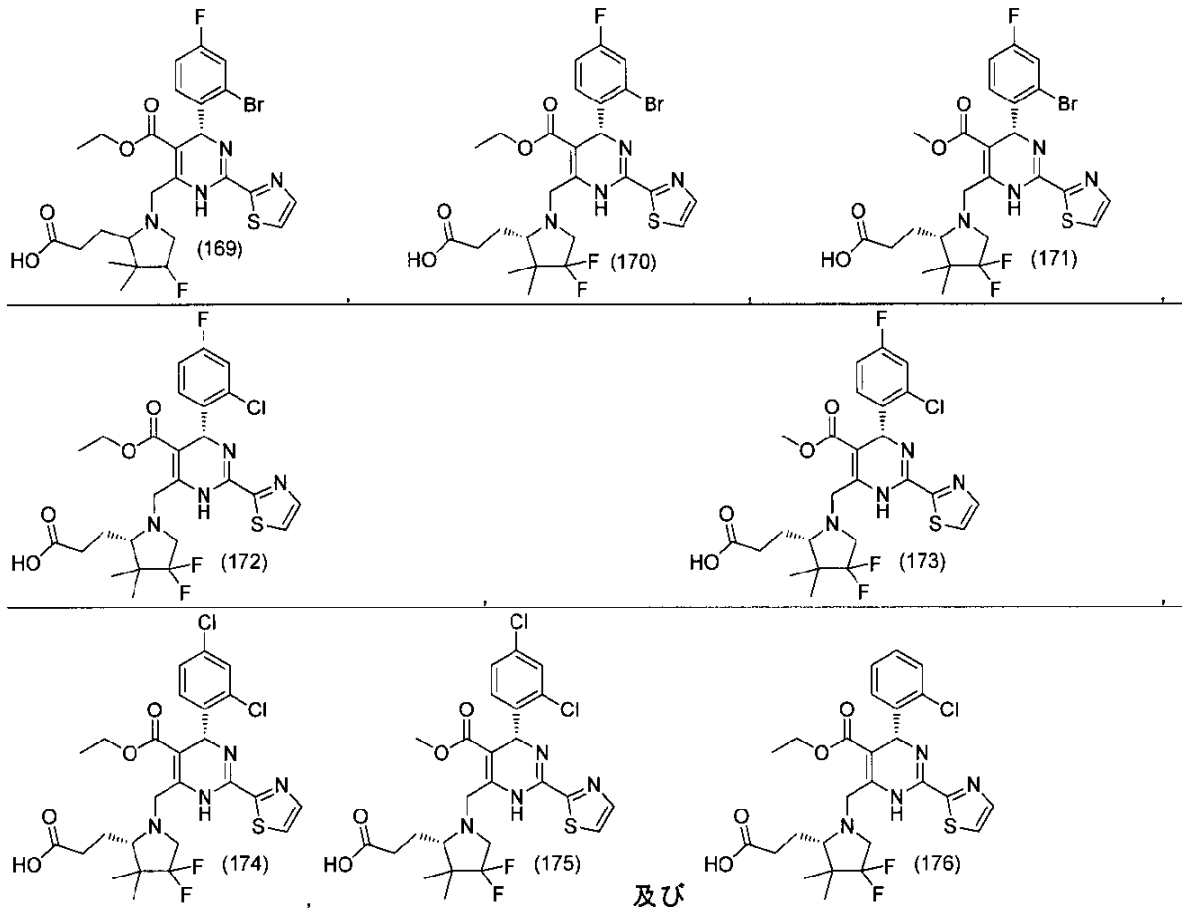


10

20

30

## 【化 190 - 14】



10

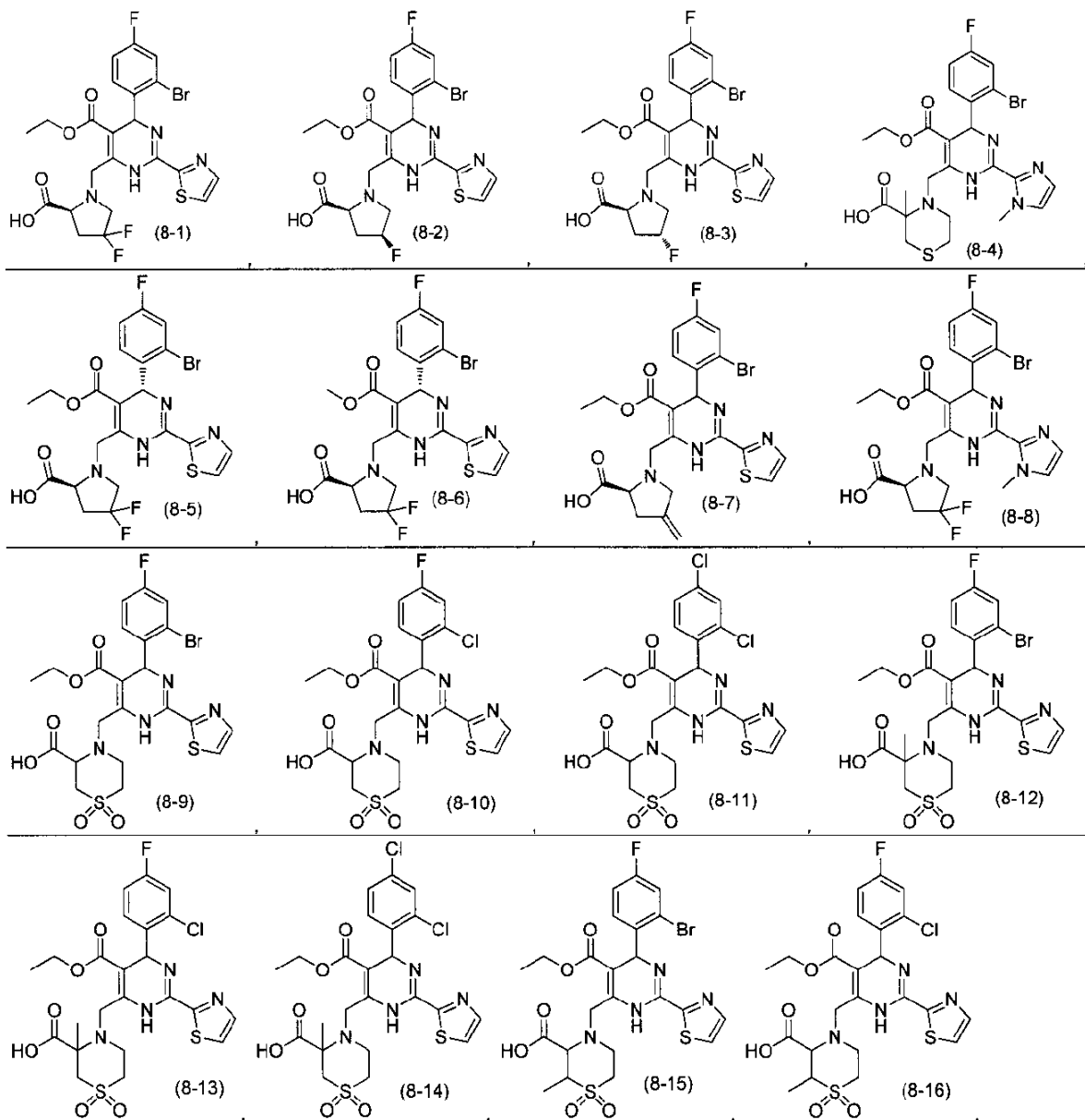
20

°  
[ 8 ]

以下の構造のうち一種を有する化合物、又はそれらの鏡像異性体、ジアステレオ異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N - オキシド、又は薬学的に許容され得る塩。

30

## 【化 1 9 1 - 1】



10

20

30

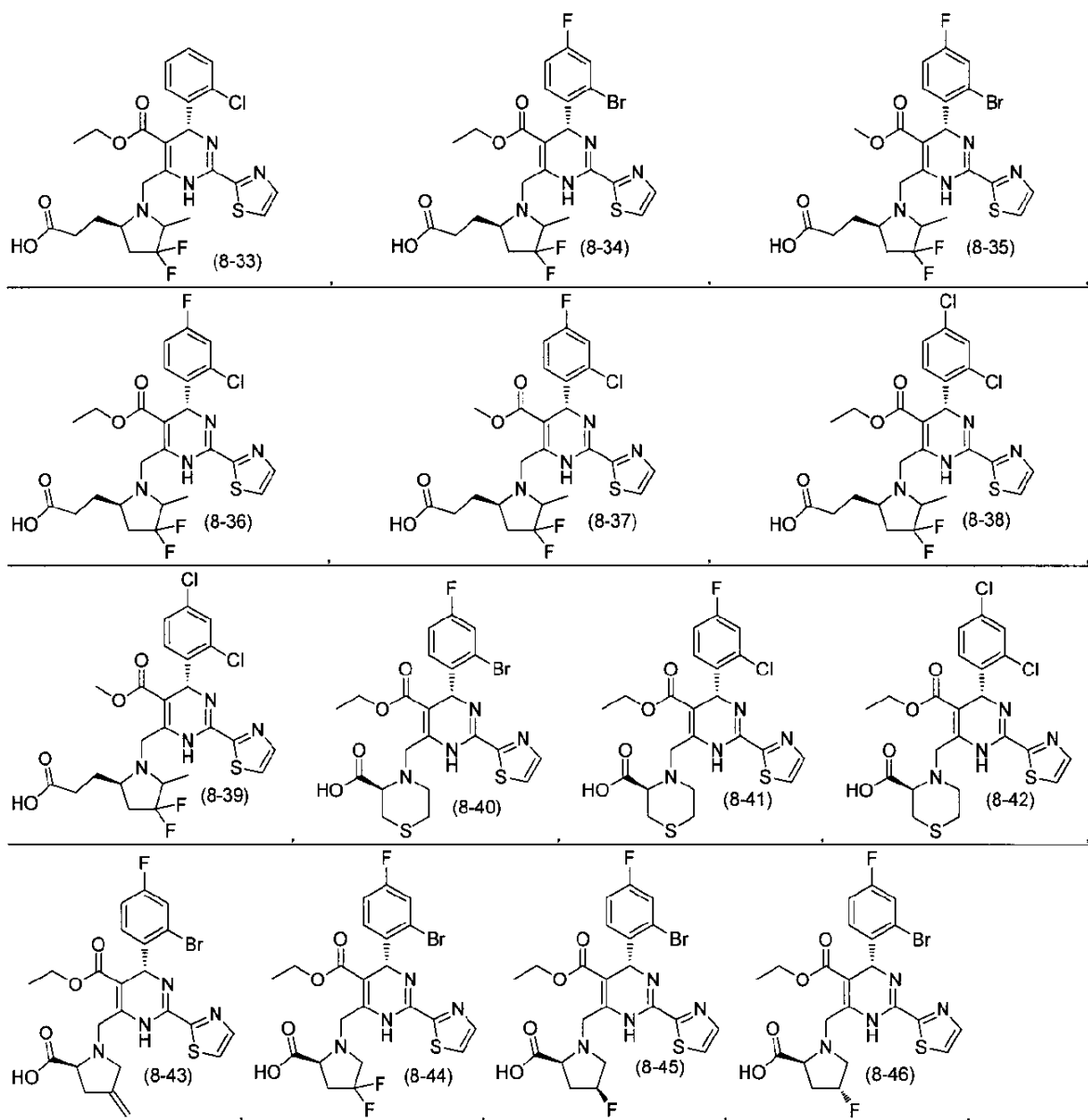


Chemical structures 8-17 to 8-32 are displayed in a 4x4 grid. Each structure is a derivative of a thiazole or thiazolidine ring system, featuring various substituents and functional groups. The structures are labeled (8-17) through (8-32) in parentheses below each structure.

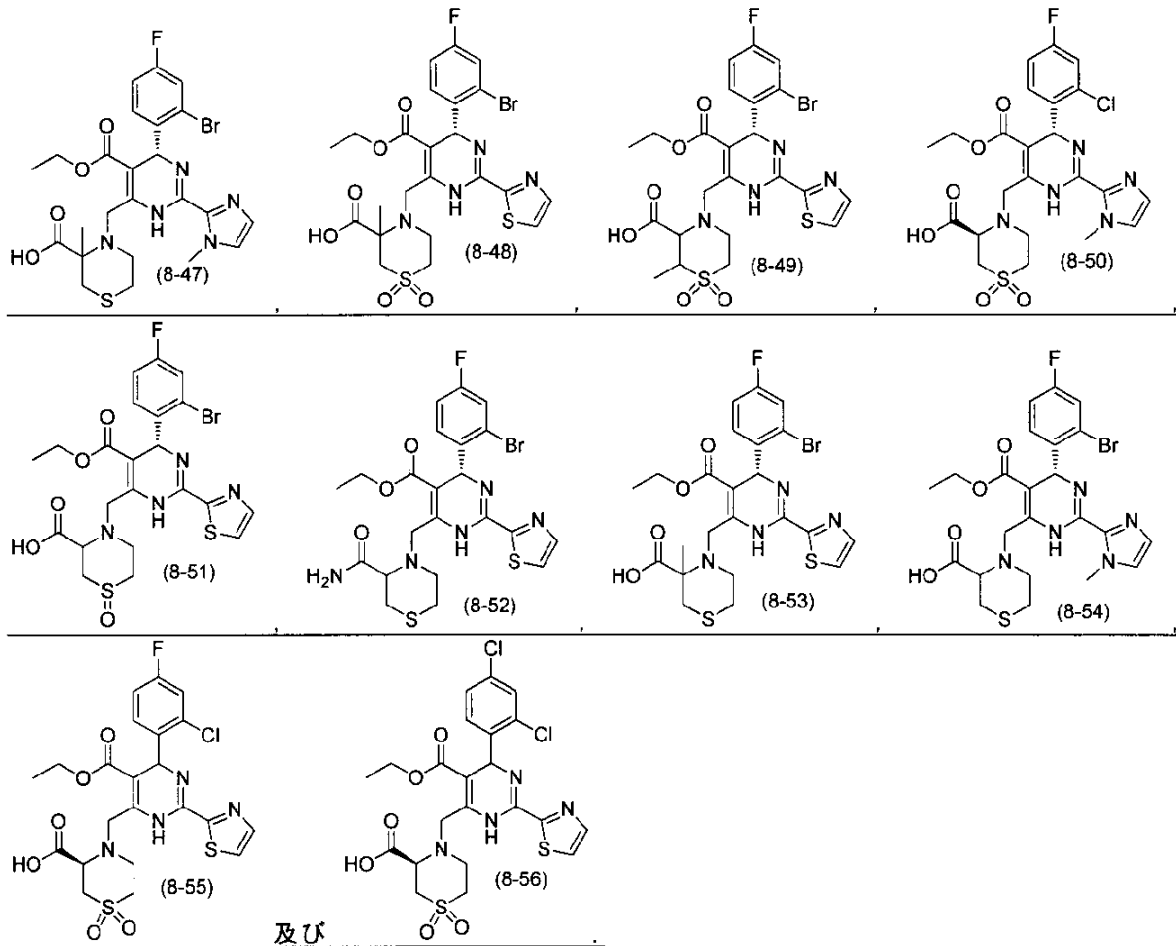
- (8-17) Thiazolidine ring with a 4,4-dichlorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-18) Thiazolidine ring with a 3-chloro-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-19) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-20) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-21) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-22) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-23) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-24) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-25) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-26) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-27) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-28) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-29) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-30) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-31) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.
- (8-32) Thiazolidine ring with a 3-bromo-4-fluorophenyl group and a 2-ethyl-1H-imidazo[4,5-b]thiazol-5-ylmethyl group.

30

## 【化 1 9 1 - 3】



## 【化 1 9 1 - 4】



10

20

。

【 9 】

【 1 】 ~ 【 8 】 の何れか 1 つに記載の化合物を含む医薬組成物；及び薬学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、アジュバント、ビヒクル又はそれらの組み合わせ。

30

【 1 0 】

更に抗 H B V 剤を含む 【 9 】 に記載の医薬組成物。

【 1 1 】

前記抗 H B V 剤は、H B V ポリメラーゼ阻害剤、免疫調節剤又はインターフェロンである 【 1 0 】 に記載の医薬組成物。

【 1 2 】

前記抗 H B V 剤は、ラミブジン、テルビブジン、テノホビル、エンテカビル、阿德ホビル、ジビボキシル、アルファフェロン、アロフェロン、セルモロイキン、クレブジン、エントリシタピン、ファムシクロビル、インターフェロン、ヘパテクト C P、インテフェン、インターフェロン - 1 b、インターフェロン、インターフェロン - 2 a、インターフェロン - 1 a、インターフェロン - 2、インターロイキン - 2、ミボチラート、ニタゾキサニド、ペグインターフェロンアルファ - 2 a、リバビリン、ロフェロン - A、シゾフィラン、ユーホラバク ( e u f o r a v a c )、リントリモド、ホスファジド、ヘプリサブ、インターフェロン - 2 b、レバミゾール及びプロパゲルマニウムからなる群から選ばれる少なくとも 1 種類を含む 【 1 0 】 に記載の医薬組成物。

40

【 1 3 】

ウイルス性疾患又は H B V 性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減するための薬剤の製造における 【 1 】 ~ 【 8 】 の何れか 1 つに記載の当該化合物又は 【 9 】 ~ 【 1 2 】 の何れか 1 つに記載の当該医薬組成物の使用。

50

[ 1 4 ]

前記ウイルス性疾患又はH B V性疾患は、B型肝炎ウイルス感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患である[ 1 3 ]に記載の使用。

[ 1 5 ]

前記B型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である[ 1 4 ]に記載の使用。

[ 1 6 ]

ウイルス性疾患又はH B V性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する際に用いるための薬剤の製造における[ 1 ] ~ [ 8 ]の何れか1つに記載の当該化合物又は[ 9 ] ~ [ 1 2 ]の何れか1つに記載の当該医薬組成物。

10

[ 1 7 ]

前記ウイルス性疾患又はH B V性疾患は、B型肝炎ウイルス感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患である[ 1 6 ]に記載の化合物又は医薬組成物。

[ 1 8 ]

前記B型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である[ 1 7 ]に記載の化合物又は医薬組成物。

[ 1 9 ]

治療有効量の[ 1 ] ~ [ 8 ]の何れか1つに記載の当該化合物又は[ 9 ] ~ [ 1 2 ]の何れか1つに記載の当該医薬組成物を罹患者に投与することを含む、ウイルス性疾患又はH B V性疾患を予防し、処置し、治療し又は軽減する方法。

20

[ 2 0 ]

前記ウイルス性疾患又はH B V性疾患は、B型肝炎ウイルス感染症又はB型肝炎感染症に起因する疾患である[ 1 9 ]に記載の方法。

[ 2 1 ]

前記B型肝炎感染症に起因する疾患は、肝硬変又は肝細胞癌である[ 2 0 ]に記載の方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 31/541 (2006.01)		A 6 1 K 31/541
A 6 1 P 31/12 (2006.01)		A 6 1 P 31/12
A 6 1 P 31/20 (2006.01)		A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 1/16 (2006.01)		A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00

- (72)発明者 ジャン、インジュン  
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、  
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 リウ、シンチャン  
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、  
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 ツォウ、ツィーフー  
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、  
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 リアン、ジンシェン  
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、  
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 ゴールドマン、ジークフリート  
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、  
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)
- (72)発明者 レン、キンユン  
中華人民共和国、5 2 3 8 7 1 カントン、ドングアン、チャン・アン・タウン、シャン・シャ、  
ジェン・アン・ロード・ナンバー 3 6 8、ドンヤングアン・ハイ テック・パーク (番地なし)

審査官 佐溝 茂良

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 0 1 / 0 6 8 6 4 1 (WO, A 1)  
国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 7 4 8 0 (WO, A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0  
A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4  
A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )