

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2022年4月7日(07.04.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/070289 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 417/04 (2006.01) C07D 491/08 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01) C07D 491/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 498/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2020/037048

(22) 国際出願日: 2020年9月30日(30.09.2020)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(71) 出願人:旭化成ファーマ株式会社(ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 Tokyo (JP). ヴァーナリス (アールアンドディー) リミテッド(VERNALIS (R&D) LIMITED) [GB/GB]; シービー 2 1 6 ジービー, ケンブリッジ, グレート アビントン, グランタ パーク Cambridge (GB).

(72) 発明者:新井 浩一郎(ARAI Koichiro); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 鷹羽 健一郎(TAKABA Kenichiro); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 跡部 公和(ATOBE Masakazu); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 高島 好聖(TAKASHIMA Misato); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). 青野 直美(AONO Naomi); 〒1000006 東京都千代田区有楽町一丁目1番2号 旭化成ファーマ株式会社内 Tokyo (JP). ポッター アンドリュー ジョン(POTTER Andrew John); シービー 2 1 6 ジービー, ケンブリッジ, グレート アビントン, グランタ パーク, ヴァーナリス (アールアンドディー) リ

ミテッド内 Cambridge (GB). マドックス ダニエル ポール(MADDOX Daniel Paul); シービー 2 1 6 ジービー, ケンブリッジ, グレート アビントン, グランタ パーク, ヴァーナリス (アールアンドディー) リミテッド内 Cambridge (GB).

(74) 代理人:特許業務法人特許事務所サイクス(SIKS & CO.); 〒1040031 東京都中央区京橋一丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

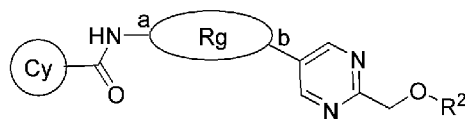
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

(54) Title: NITROGEN-CONTAINING BICYCLIC COMPOUND WHICH CONTAINS PYRIMIDINE

(54) 発明の名称: ピリミジン含有含窒素二環化合物



(1)

(57) Abstract: This compound, or salt thereof, is represented by general formula (1), exhibits excellent IRAK-4 inhibitory activity and is useful as an active ingredient of a medicine for preventing and/or treating a disease which pertains to IRAK-4 inhibition.

(57) 要約: 優れた IRAK-4 阻害活性を有し、IRAK-4 阻害に関連する疾患の予防及び/又は治療のための医薬の有効成分として有用な下記一般式 (1) の化合物又はその塩。

WO 2022/070289 A1

明 細 書

発明の名称：ピリミジン含有含窒素二環化合物

技術分野

[0001] 本発明は新規な含窒素二環化合物、又はそれらを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

[0002] インターロイキン1受容体関連キナーゼ4 (IRAK-4) は、Toll-like receptors (TLRs)、インターロイキン1受容体(IL-1R)、IL-18RおよびIL-33Rの下流シグナル伝達において重要な役割を果たすタンパクリン酸化酵素である(非特許文献1)。TLRs/IL-1受容体ファミリーは炎症や生体防御に重要な働きを担っているため、この下流シグナルは、炎症性疾患や自己免疫疾患を含む多くの疾患において主要な役割を持つと考えられる。

[0003] TLRsは細菌や真菌、寄生虫、ウイルスなどの感染性微生物由来の病原体関連分子パターン(PAMPs)をリガンドとする。さらに、損傷を受けた細胞やアポトーシス細胞から放出される損傷関連分子パターン(DAMPs)も認識し、活性化される。TLRsやIL-1受容体ファミリーにリガンドが結合すると、TIR(Toll/IL-1 receptor)領域と呼ばれる、共通の細胞内領域にアダプター分子であるMyD88がリクルートされる。IRAK-4はMyD88と相互作用することで受容体へリクルートされ、下流のシグナル伝達が開始されと考えられている(非特許文献2)。IRAK-4はIRAK-1やIRAK-2を活性化し、さらに下流のNF- κ BやMAPKなどのシグナル分子の活性化を介して、サイトカインやケモカインなどの炎症性メディエーターの産生を制御する。

[0004] IRAK-4遺伝子が欠損したヒト由来の細胞はTLR3以外のTLRsアゴニストと、IL-1 β 、IL-18に反応しないことが報告されている(非特許文献3)。また、IRAK-4遺伝子欠損マウスもTLR3以外のT

IL-1 β 、IL-18には反応しない（非特許文献4）。一方、IRAK-1遺伝子欠損マウスやIRAK-2遺伝子欠損マウスではこれらのシグナルは部分的な抑制が認められるのみである（非特許文献5）。このため、IRAKファミリーの中でもIRAK-4はこれらのシグナル伝達において中心的な役割を担っていると考えられる。キナーゼ活性欠失IRAK-4ノックインマウスでは、関節炎や実験的自己免疫性脳脊髄炎、動脈硬化症モデルの重症度が野生型マウスに比べて抑制されることが報告されている（非特許文献6）。したがってIRAK-4のキナーゼ活性は病態に関与するシグナル伝達に必須であり、IRAK-4阻害剤は急性および慢性炎症、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患や、痛風や糖尿病といった代謝性疾患、腫瘍などの疾患の治療に高い有効性を示す可能性がある。

[0005] IRAK-4阻害活性を有する化合物としては、例えば特許文献1～6に記載された化合物が知られている。

先行技術文献

特許文献

- [0006] 特許文献1：国際公開第WO2016/144846号パンフレット
特許文献2：国際公開第WO2016/053771号パンフレット
特許文献3：国際公開第WO2015/048281号パンフレット
特許文献4：国際公開第WO2013/042137号パンフレット
特許文献5：国際公開第WO2012/068546号パンフレット
特許文献6：国際公開第WO2015/150995号パンフレット

非特許文献

- [0007] 非特許文献1：Flannery S. & Bowie A.G., Biochemical Pharmacology 80 (2010) 1981-1991
非特許文献2：Jain A. ら、Frontiers in Immunology 5 (2014) Article 553
非特許文献3：Picard C. ら、Science 299 (2003) 2076-2079
非特許文献4：Suzuki N. ら、Nature 416 (2002) 750-754

非特許文献5：Wan Y.ら、J Biol Chem 284 (2009) 10367-10375

非特許文献6：Koziczak-Holbro M.ら、Arthritis & Rheumatism 60 (2009) 1661-1671

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明が解決しようとする課題は、I R A K－4阻害活性を有する新規な化合物を提供することにある。また、別の課題は、I R A K－4阻害に関連する疾患を予防及び／又は治療するための医薬の有効成分として有用な新規な化合物を提供することにある。さらに別の課題は、該化合物を含有する医薬を提供することにある。

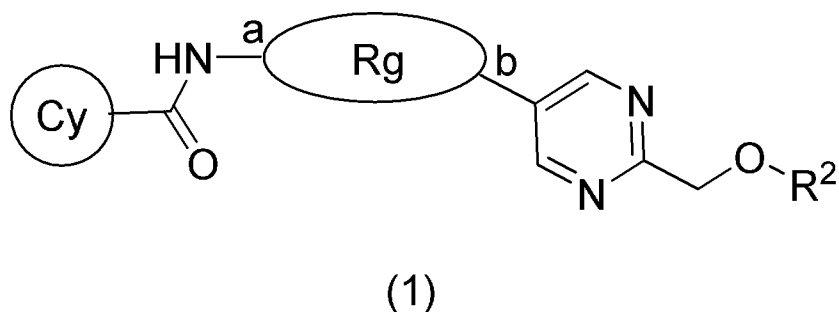
課題を解決するための手段

[0009] 上記課題を解決するために本発明者らは鋭意研究を行った結果、下記式（1）で示される本発明の化合物が優れたI R A K－4阻害活性を有しており、それら化合物がI R A K－4阻害に関連する疾患の予防及び／又は治療に有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明としては以下のものが挙げられる。

〔1〕下記一般式（1）：

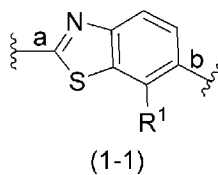
[化1]



〔式（1）中、

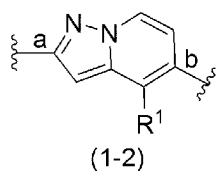
R g は、下記一般式（1－1）：

[化2]



又は下記一般式（１－２）：

[化3]



（a、bは結合向きを示す）であり、

R¹は、－H、－F、－Cl、メチル、又はC₁₋₃アルコキシであり、前記C₁₋₃アルコキシはG¹群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されているもよく；

前記G¹群は、－F、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、フェニル、５－６員ヘテロアリール、及び３－７員飽和環基からなる群であり、G¹群におけるフェニル又は５－６員ヘテロアリールはG^{A1}群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されているもよく；

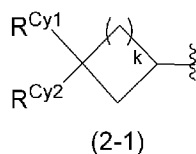
前記G^{A1}群は、－F、－Cl、ヒドロキシ、シアノ、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、及び－NH₂からなる群であり；

R²は、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、又は３－７員飽和環基であり、前記R²はG²群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されているもよく；

前記G²群は、－F、ヒドロキシ、ハロゲンC₁₋₃アルキル、及びC₁₋₄アルコキシからなる群であり；

C_yは、下記一般式（２－１）：

[化4]



であり；

式（２－１）中、

 k は、０又は１の整数であり；

R^{Cy1} 及び R^{Cy2} は、各々独立して、－H、－F、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、－ $NR^{11}R^{12}$ 、フェニル、５－６員ヘテロアリール、又は３－７員飽和環基であり、 R^{Cy1} と R^{Cy2} におけるフェニル又は５－６員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく、前記 R^{Cy1} 、 R^{Cy2} は前記 G^1 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{11} 及び R^{12} は、各々独立して、－H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、３－７員飽和環基、フェニル、又は５－６員ヘテロアリールであり、 R^{11} 及び R^{12} は G^1 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{11} と R^{12} が一緒になって４－１０員飽和環又は７－１１員スピロ環を形成し、前記４－１０員飽和環及び７－１１員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される１～２個の同一又は異なったヘテロ原子又は－S(O₂)－を有していてもよく、前記４－１０員飽和環及び７－１１員スピロ環は G^3 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

前記 G^3 群は、－F、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ－ C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ、－C(O) R^{14} 、－ $NR^{13}C(O)$

R^{14} 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^{13}S(O_2)R^{14}$ 、 $-S(O_2)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O_2)NH_2$ 、 $-S(O_2)R^{14}$ 、フェニル、5-6員ヘテロアリール、及び3-7員飽和環基からなる群であり、前記 G^3 におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は、 $-H$ 、 C_{1-3} アルキル、ハロゲノ C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、ハロゲノ C_{1-3} アルコキシ C_{1-3} アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{13} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{14} は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{14} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{13} と R^{14} が一緒になって4-7員飽和環又は7-11員スピロ環を形成し、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される1-2個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよく；

又は、 R^{Cy1} と R^{Cy2} が一緒になって4-7員飽和環を形成し、前記4-7員飽和環はO及びNからなる群より選択される1-2個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよく、前記4-7員飽和環は前記 G^1 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい]

で示される化合物又はその塩。

[0011] [2] R_g が一般式 (1-1) である [1] に記載の化合物又はその塩。

[3] R^1 が $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、又は C_{1-3} アルコキシである前記 [2] に記載の化合物又はその塩。

〔４〕 R^1 が C_{1-3} アルコキシである前記〔２〕に記載の化合物又はその塩。

〔４－２〕 R^1 がエトキシ、メトキシ、又はメトキシエトキシである前記〔２〕に記載の化合物又はその塩。

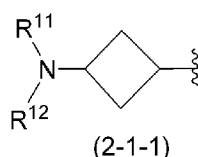
〔４－３〕 R^1 がエトキシ、又はメトキシである前記〔２〕に記載の化合物又はその塩。

〔５〕 R^1 がメトキシである請求項２に記載の化合物又はその塩。

[0012] 〔６〕 R^1 が $-H$ であり；

C_y が、下記一般式（２－１－１）：

[化5]



（ R^{11} 及び R^{12} は前記と同義）である前記〔２〕～〔５〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔６－２〕 R^{11} 及び R^{22} が、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、３－７員飽和環基、フェニル、又は５－６員ヘテロアリールであり、 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔２〕～〔５〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔６－３〕 R^{11} 及び R^{22} が、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、３－７員飽和環基、又は５－６員ヘテロアリールであり、 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔２〕～〔５〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0013] 〔６－４〕 R^{11} 及び R^{22} が、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、又は３－５員飽和環基であり、 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される１～３個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい

;

前記〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔6-5〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって4-10員飽和環又は7-11員スピロ環を形成し、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される1～2個の同一又は異なったヘテロ原子又は-S(O₂)-を有していてもよく、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環は前記G³群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

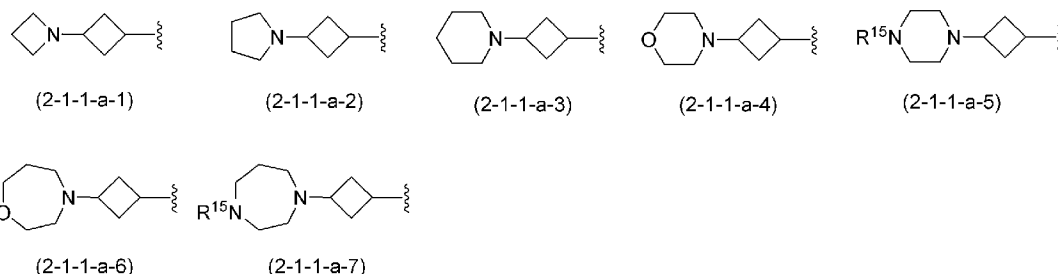
前記〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔6-6〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって4-10員飽和環又は7-11員スピロ環を形成し、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される1～2個の同一又は異なったヘテロ原子又は-S(O₂)-を有していてもよく、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環は前記G³群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0014] 〔6-7〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式(2-1-1-a-1)～(2-1-1-a-7)：

[化6]



のいずれかの飽和環を形成し、前記飽和環はG³群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{15} は、-H、C₁₋₆アルキル、ハロゲノC₁₋₆アルキル、ヒドロキシC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、-C(O)R¹⁶、-S(O₂)

R^{16} 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、又は 3-7 員飽和環基であり、前記 R^{15} は G^1 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

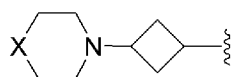
R^{16} は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6 員ヘテロアリール、又は 3-7 員飽和環基であり、前記 R^{16} におけるフェニル又は 5-6 員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{17} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6 員ヘテロアリール、又は 3-7 員飽和環基であり、前記 R^{17} におけるフェニル又は 5-6 員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{16} と R^{17} が一緒になって 4-7 員飽和環又は 7-11 員スピロ環を形成し、前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は N に加えて、 O 及び N からなる群より選択される 1~2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよい；

前記〔2〕~〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0015] 〔6-8〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式 (2-1-1-b-1) :
[化7]



(2-1-1-b-1)

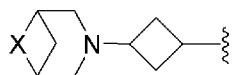
の飽和環を形成し、前記飽和環は G^3 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

X は、 O 又は NR^{15} (R^{15} は前記と同義) である前記〔2〕~〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

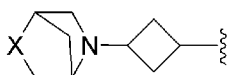
〔6-9〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式 (2-1-1-c-1) ~

(2-1-1-c-3) :

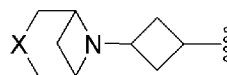
[化8]



(2-1-1-c-1)



(2-1-1-c-2)



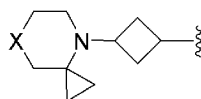
(2-1-1-c-3)

の飽和環を形成し、前記飽和環はG³群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

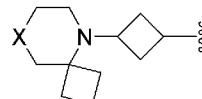
Xは、O又はNR¹⁵（R¹⁵は前記と同義）である前記〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0016]〔6-10〕R¹¹とR¹²が一緒になって下記一般式(2-1-1-d-1)～(2-1-1-d-8)：

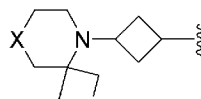
[化9]



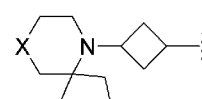
(2-1-1-d-1)



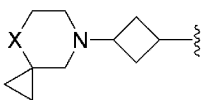
(2-1-1-d-2)



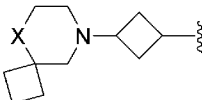
(2-1-1-d-3)



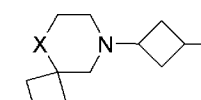
(2-1-1-d-4)



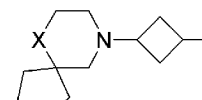
(2-1-1-d-5)



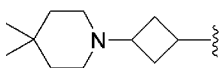
(2-1-1-d-6)



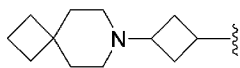
(2-1-1-d-7)



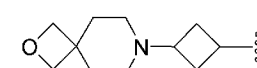
(2-1-1-d-8)



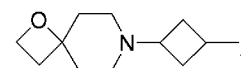
(2-1-1-d-9)



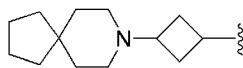
(2-1-1-d-10)



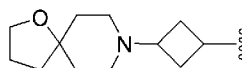
(2-1-1-d-11)



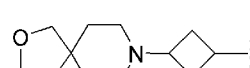
(2-1-1-d-12)



(2-1-1-d-13)



(2-1-1-d-14)



(2-1-1-d-15)

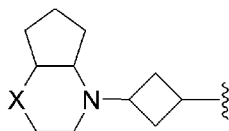
の架橋を有する飽和環を形成し、前記架橋を有する飽和環はG³群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

Xは、O又は NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である前記〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0017] 〔6-11〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式(2-1-1-e-1)

:

[化10]



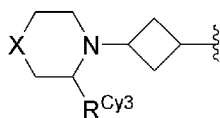
(2-1-1-e-1)

の縮環を有する飽和環を形成し、前記縮環を有する飽和環は G^3 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

Xは、O又は NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である前記〔2〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0018] 〔7〕 Cyが、下記一般式(2-1-2)：

[化11]



(2-1-2)

であり；

〔式(2-1-2)中、 $\text{R}^{\text{Cy}3}$ は、 C_{1-4} アルキル、ハロゲノ C_{1-4} アルキルであり；

Xは、O又は NR^{15} であり；

R^{15} は、 $-\text{H}$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{16}$ 、又は3～7員飽和環基であり、前記 R^{15} は G^1 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{16} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{17} は、-H、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{17} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{16} と R^{17} が一緒になって4-7員飽和環又は7-11員スピロ環を形成し、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される1-2個の同一又は異なったヘテロ原子又は-S(O₂)-を有していてもよい]

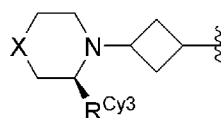
で示される〔2〕～〔6-11〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0019] なお、前記〔2〕～〔6-11〕のように引用する項番号が範囲で示され、その範囲内に〔6-6〕等の枝番号を有する項が配置されている場合には、〔6-6〕等の枝番号を有する項も引用されることを意味する。以下においても同様である。

[0020] 〔8〕Xが NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である前記〔2〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔9〕 C_y が、下記一般式(2-1-3)：

[化12]



(2-1-3)

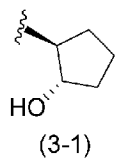
(R^{Cy3} 、Xは前記と同義)である

前記〔2〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0021] [1 0]

R²が、以下の式（3-1）：

[化13]

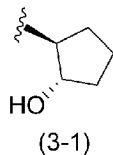


又は、ノルマルプロピルである前記〔2〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0022] [1 1]

R²が、以下の式（3-1）：

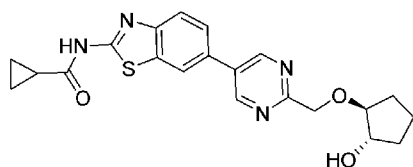
[化14]



である前記〔2〕～〔9〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0023] [1 2] 以下の式：

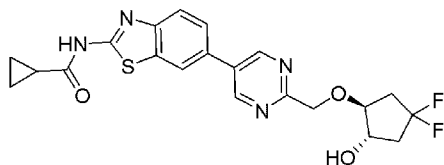
[化15]



で表される化合物又はその塩。

[0024] [1 3] 以下の式：

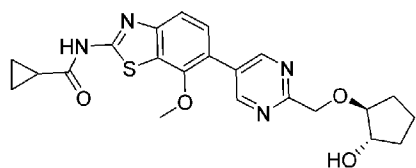
[化16]



で表される化合物又はその塩。

[0025] [14] 以下の式：

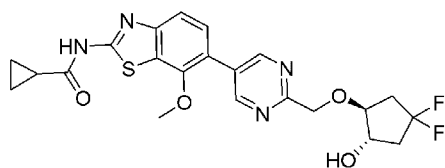
[化17]



で表される化合物又はその塩。

[0026] [15] 以下の式：

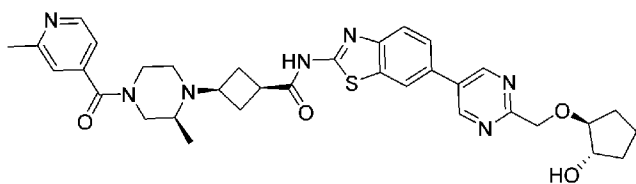
[化18]



で表される化合物又はその塩。

[0027] [16] 以下の式：

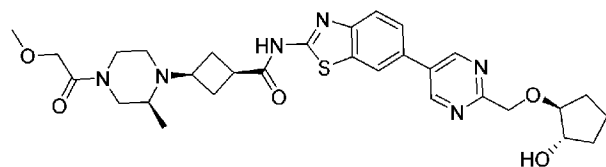
[化19]



で表される化合物又はその塩。

[0028] [17] 以下の式：

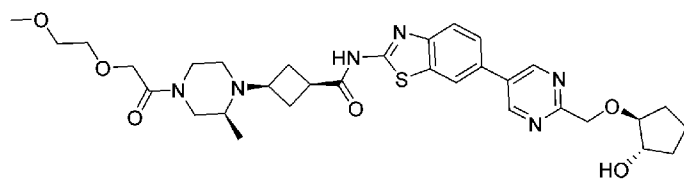
[化20]



で表される化合物又はその塩。

[0029] [18] 以下の式：

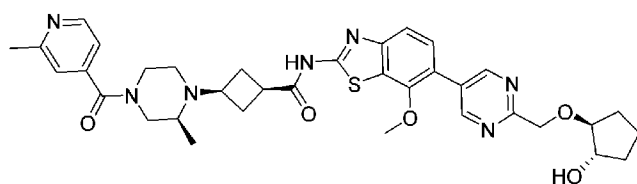
[化21]



で表される化合物又はその塩。

[0030] [1 9] 以下の式：

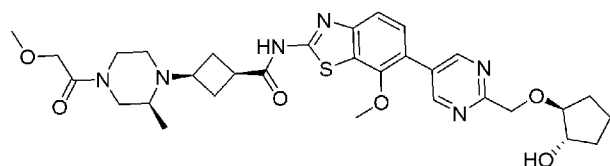
[化22]



で表される化合物又はその塩。

[0031] [2 0] 以下の式：

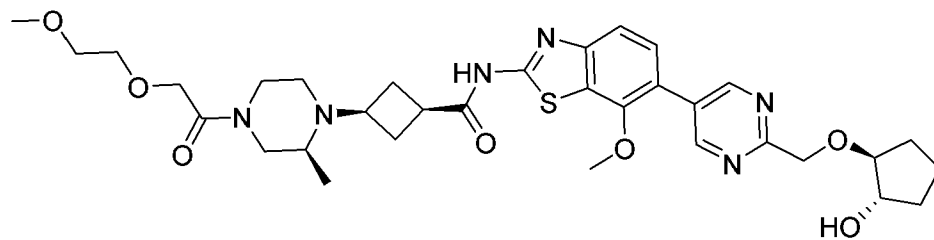
[化23]



で表される化合物又はその塩。

[0032] [2 1] 以下の式：

[化24]



で表される化合物又はその塩。

[0033] [2 2] R_g が一般式 (1 - 2) である前記 [1] に記載の化合物又はその塩。

〔23〕 R^1 が $-H$ 、又はメトキシである前記〔22〕に記載の化合物又はその塩。

〔24〕 R^1 が $-H$ である前記〔22〕に記載の化合物又はその塩。

〔25〕 C_y が、一般式(2-1)であり；

[式(2-1)中、

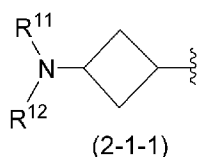
k が1の整数であり；

R^{Cy1} 及び R^{Cy2} が、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、 R^{Cy1} と R^{Cy2} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく、前記 R^{Cy1} 、 R^{Cy2} は前記 G^1 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい(R^{11} 及び R^{12} は前記と同義)]

で示される〔22〕～〔24〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0034] 〔26〕 C_y が、下記一般式(2-1-1)：

[化25]



(R^{11} 及び R^{12} は前記と同義)である

前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔26-2〕 R^{11} 及び R^{12} が、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、3-7員飽和環基、フェニル、又は5-6員ヘテロアリールであり、 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔26-3〕 R^{11} 及び R^{12} が、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロ

ゲノ C_{1-6} アルキル、3-7 員飽和環基、又は 5-6 員ヘテロアリールであり、 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0035] 〔26-4〕 R^{11} 及び R^{22} が、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、又は 3-5 員飽和環基であり、 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔26-5〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって 4-10 員飽和環又は 7-11 員スピロ環を形成し、前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1-2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよく、前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は前記 G^3 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

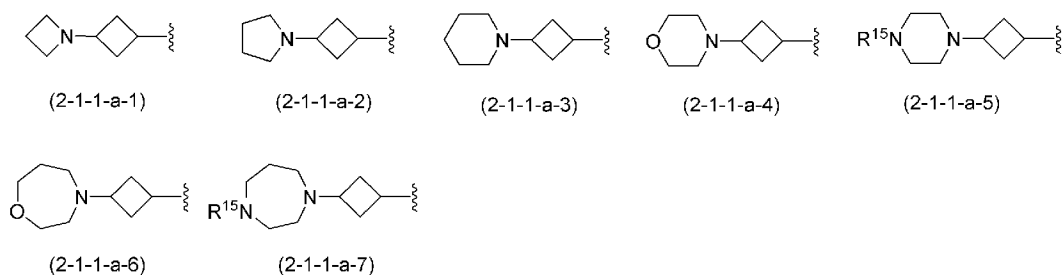
前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔26-6〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって 4-10 員飽和環又は 7-11 員スピロ環を形成し、前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1-2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよく、前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は前記 G^3 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0036] 〔26-7〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式 $(2-1-1-a-1) \sim (2-1-1-a-7)$ ：

[化26]



(R^{15} は前記と同義)

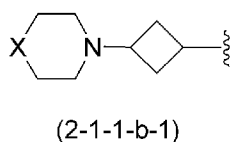
のいずれかの飽和環を形成し、前記飽和環は G^3 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい；

前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0037] 〔26－8〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式(2-1-1-b-1)

:

[化27]

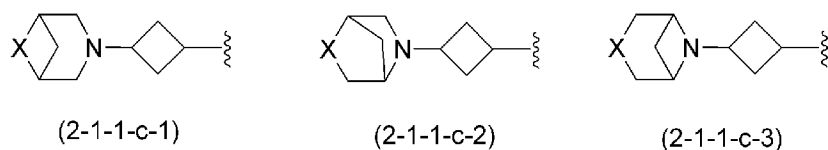


の飽和環を形成し、前記飽和環は G^3 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

Xは、O又は NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0038] 〔26－9〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式(2-1-1-c-1)～(2-1-1-c-3) :

[化28]

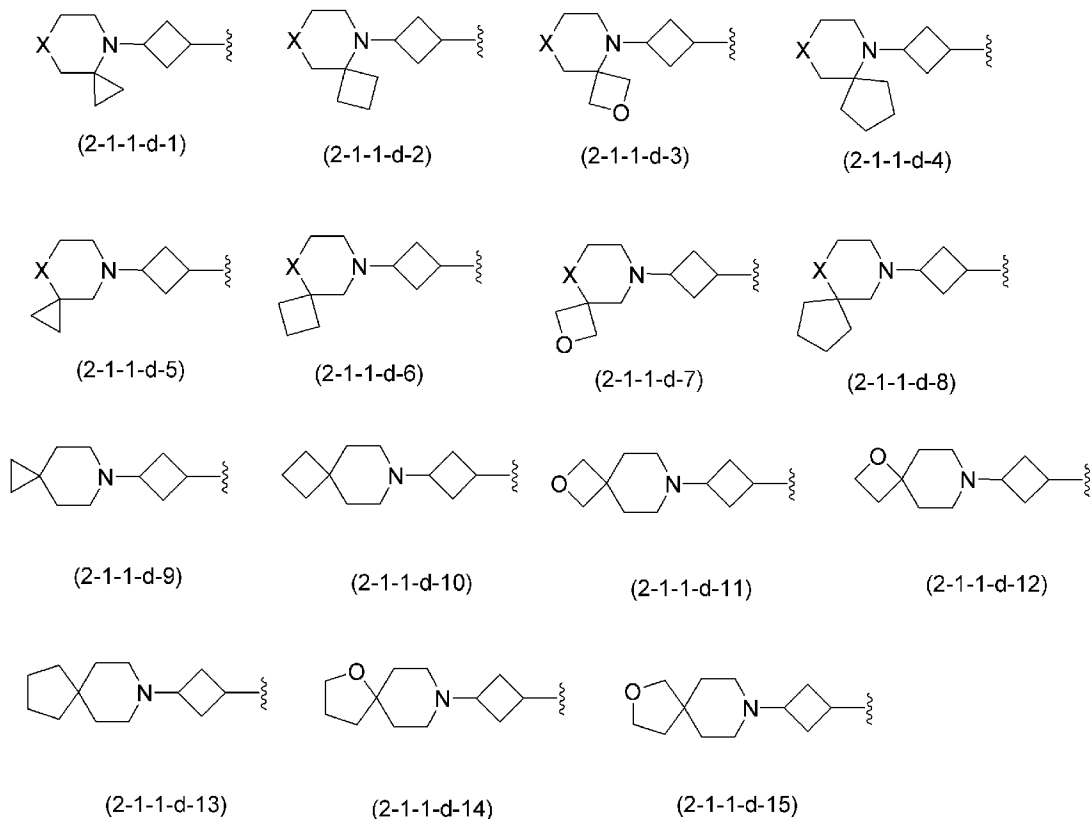


の飽和環を形成し、前記飽和環は G^3 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

Xは、O又は NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0039] 〔26-10〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式(2-1-1-d-1)～(2-1-1-d-8)：

[化29]

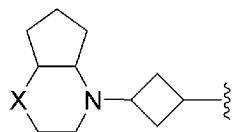


のスピロ環を形成し、前記スピロ環は G^3 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

Xは、O又は NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0040] 〔26-11〕 R^{11} と R^{12} が一緒になって下記一般式(2-1-1-e-1)：

[化30]



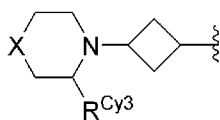
(2-1-1-e-1)

の縮環を有する飽和環を形成し、前記縮環を有する飽和環はG³群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

Xは、O又はNR¹⁵（R¹⁵は前記と同義）である前記〔22〕～〔25〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0041] 〔27〕Cyが、下記一般式（2-1-2）：

[化31]



(2-1-2)

（R^{Cy3}は前記と同義）であり；

Xは、O又はNR¹⁵（R¹⁵は前記と同義）である

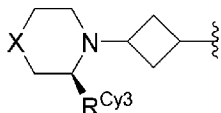
前記〔22〕～〔26-11〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

〔28〕XがNR¹⁵（R¹⁵は前記と同義）である

前記〔22〕～〔27〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0042] 〔29〕Cyが、下記一般式（2-1-3）：

[化32]



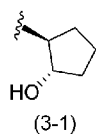
(2-1-3)

（R^{Cy3}、Xは前記と同義）である

前記〔22〕～〔28〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0043] 〔30〕R²が、以下の式（3-1）：

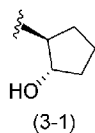
[化33]



又は、ノルマルプロピルである前記〔22〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0044] 〔31〕 R^2 が、以下の式（3-1）：

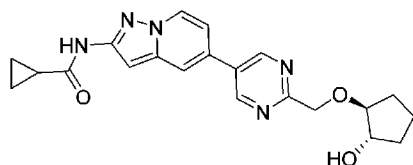
[化34]



である前記〔22〕～〔29〕のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[0045] 〔32〕以下の式：

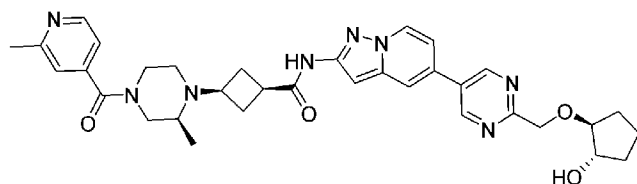
[化35]



で表される化合物又はその塩。

[0046] 〔33〕以下の式：

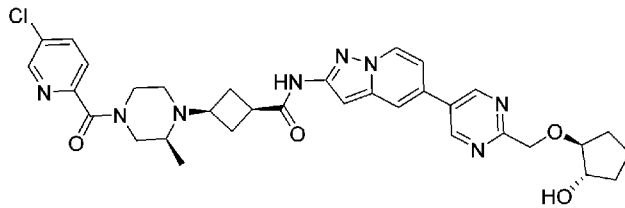
[化36]



で表される化合物又はその塩。

[0047] 〔34〕以下の式：

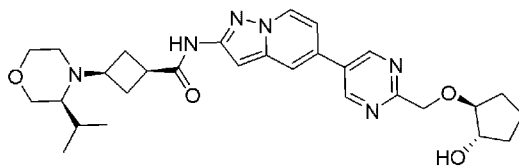
[化37]



で表される化合物又はその塩。

[0048] [35] 以下の式：

[化38]



で表される化合物又はその塩。

[0049] [36] 前記〔1〕～〔35〕のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬。

[35] IRAK4阻害に関連する疾患の予防及び／又は治療のための前記〔36〕に記載の医薬。

[38] リウマチの予防及び／又は治療のための前記〔36〕に記載の医薬。

[39] 前記〔1〕～〔35〕のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含むIRAK4阻害剤。

[0050] [40] リウマチの予防及び／又は治療のための医薬組成物であって、前記〔1〕～〔35〕のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

[41] リウマチの予防及び／又は治療のために使用される、前記〔1〕～〔35〕のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩。

[42] 哺乳動物におけるリウマチを予防及び／又は治療する方法であって、有効量の前記〔1〕～〔35〕のいずれか1項に記載の化合物又は薬学的に許容されるその塩を該哺乳動物に投与する工程を含む方法。

発明の効果

[0051] 「式（１）で示される化合物又はその塩」（以下、単に「本発明の化合物」と記載することがある。）は、優れた I R A K - 4 阻害活性を有する。また、本発明の化合物のある態様は、他のキナーゼ、特に F L T 3 に対して高い選択性を示す。さらに、本発明の化合物のある態様は、低い遺伝毒性を示す。さらに、本発明の化合物のある態様は、I R A K - 4 阻害に関連する疾患の予防及び／又は治療、例えば自己免疫疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として使用できる。さらに、本発明の化合物のある態様は、I R A K - 4 阻害活性を有する試薬として使用できる。

図面の簡単な説明

[0052] [図1]本発明の化合物の一態様（実施例 c - 0 1 - 0 1）のラット関節炎における腫脹抑制効果を示す図である。

発明を実施するための形態

[0053] 本発明について、以下具体的に説明する。

特に断らない限り、本明細書において、炭素原子を単に“C”で、水素原子を“H”で、酸素原子を“O”で、イオウ原子を“S”で、また窒素原子を“N”で表すことがある。またカルボニル基を単に“-C(O)-”で、カルボキシ基を“-COO-”で、スルフィニル基を“-S(O)-”で、スルホニル基を“-S(O)₂-”で、エーテル結合を“-O-”で、チオエーテル結合を“-S-”で表すことがある（この場合の“-”は結合を表す）。

[0054] 特に断らない限り、本明細書中、アルキルは、直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせである飽和炭化水素基であればよい。例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、それらの異性体〔ノルマル(n)、イソ(i s o)、セカンダリー(s e c)、ターシャリー(t)など〕、又はシクロプロピル若しくはシクロブチル等のシクロアルキルが例示される。アルキルとしては炭素数1～6個のアルキルが例示される。別の態様としては、炭素数1～3個のアルキルが例示される。炭素数1～6個のアルキルをC₁₋₆アル

キルと記載することがある。

[0055] 「アルコキシ」は、直鎖状、分岐状、環状、又はそれらの組み合わせであるアルキルオキシであればよい。例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、それらの異性体〔ノルマル（*n*）、イソ（*i s o*）、セカンダリー（*s e c*）、ターシャリー（*t*）など〕、又はシクロプロポキシ若しくはシクロブトキシ等のシクロアルキルオキシが例示される。アルコキシとしては炭素数1～6個のアルコキシが例示される。別の態様としては、炭素数1～3個のアルコキシが例示される。炭素数1～6個のアルコキシをC₁₋₆アルコキシと記載することがある。

[0056] 「アルキレン」は、直鎖状又は分岐状のアルキレンも含む。例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、メチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレン、又は1-メチルブチレンが例示される。アルキレンとしては炭素数1～6個のアルキレンが例示される。別の態様としては、炭素数1～3個のアルキレンが例示される。炭素数1～6個のアルキレンをC₁₋₆アルキレンと記載することがある。

「ハロゲン」は、フルオロ（-F）、クロロ（-C l）、ブロモ（-B r）、又はヨード（-I）である。別の態様としては、-F又は-C lが例示される。さらに別の態様としては、-Fが例示される。「ハロゲノ」とは、同一又は異なった1～7個のハロゲンで置換されていることを意味する。別の態様としては、同一又は異なった1～5個のハロゲンで置換されていることを意味する。さらに別の態様としては、1～3個のハロゲンで置換されていることを意味する。さらに別の態様としては、1個のハロゲンで置換されていることを意味する。-Fで置換されていることが例示される。

[0057] 「芳香環」としては、芳香族性を有する環であれば特に限定されないが、単環から三環の芳香環が例示される。芳香環としては、芳香族炭化水素環又は芳香族ヘテロ環が例示される。具体的には、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾ

ール、イソキサゾール、オキサジアゾール、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピリドン、ピリミジノン、インドール、イソインドール、インダゾール、キノリン、イソキノリン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、フタラジン、キノキサリン、ピロロピリジン、又はカルバゾールが例示される。

「芳香環基」としては、芳香環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基が挙げられる。単環から三環の芳香族環基であればよい。例えば、アリール又はヘテロアリールが例示される。

[0058] 「アリール」は、単環から三環の芳香族炭化水素環基であればよい。後述する飽和炭化水素環と縮合した芳香族炭化水素環基もアリールに含まれる。6-14員アリールが例示される。別の態様としては6-10員アリールが例示される。さらに別の態様としては6員アリールが例示される。具体的には、フェニル、ナフチル、アントラニル、フェナントレニル、フルオレニル、インダニル、又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルが例示される。別の態様としてはフェニルであり、さらに別の態様としてはナフチルである。インダニル及び1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルは6-10員アリールに含まれる。

[0059] 「ヘテロアリール」は、1~4個のヘテロ原子を環構成原子として含む単環から三環の芳香族ヘテロ環基であればよい。ヘテロ原子としては、O, S, 又はNが例示される。5-14員ヘテロアリールが例示される。別の態様としては5-10員ヘテロアリールが例示される。さらに別の態様としては、5-6員ヘテロアリールが例示される。具体的には、チエニル、フラニル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジリル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリドン-イル、ピリミジノン-イル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベ

ンゾチアゾリル、フタラジニル、キノキサリニル、ピロロピリジル、又はカルバゾリルが例示される。

[0060] 「飽和環」としては、飽和炭化水素環又は飽和ヘテロ環が例示される。該飽和環は架橋を有していてもよく、また、前記芳香環と縮合していてもよい。

「飽和炭化水素環」としては、単環から三環の飽和炭化水素環であればよい。3 – 10員飽和炭化水素環が例示される。別の態様としては3 – 7員飽和炭化水素環が例示される。さらに別の態様としては5又は6員飽和炭化水素環が例示される。該飽和炭化水素環は架橋を有していてもよく、また、前記芳香環と縮合していてもよい。具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、又はアダマンタンが例示される。

[0061] 「飽和ヘテロ環」としては、1 – 4個のヘテロ原子を環構成原子として含む単環から三環の飽和ヘテロ環であればよい。ヘテロ原子としては、O, S, 又はNが例示される。3 – 10員飽和ヘテロ環が例示される。別の態様としては3 – 7員飽和ヘテロ環が例示される。さらに別の態様としては5又は6員飽和ヘテロ環が例示される。該飽和ヘテロ環は架橋を有していてもよく、また、前記芳香環と縮合していてもよい。具体的には、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピペリジン、ピロリジン、アゼチジン、オキセタン、アジリジン、オキシラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフェン、モルホリン、オキサゼパン、又はピペラジンが例示される。

[0062] 「縮環」としては、2つ以上の環が2つまたはそれ以上の原子を共有して結合した環式化合物であって、該2つ以上の環が各々独立して3 – 7員飽和環である環式化合物が例示される。縮環は、O, S, 及びNから選択される1 – 3個のヘテロ原子を有することができる。縮環としては、2つの環が、隣接する2つの原子を共有する環式化合物が例示される。

[0063] 「スピロ環」としては、2つの環に共通な1個の炭素原子を含む環式化合物であって、該2つの環が各々独立して3 – 7員飽和環である環式化合物が例示される。スピロ環は、O, S, 及びNから選択される1 – 3個のヘテロ

原子を有することができる。スピロ環を構成する原子が7から11個である場合、当該スピロ環を7-11員スピロ環と呼ぶことがある。スピロ環としては、7-13員スピロ環が例示される。別の態様としては、7-11員スピロ環が例示される。さらに別の態様としては、7-9員スピロ環が例示される。

[0064] 「飽和環基」としては、飽和環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基、又は飽和環中の異なる2つの環構成原子から各々1個ずつの水素原子を除いてできる2価の基が挙げられる。飽和炭化水素環基又は飽和ヘテロ環基が例示される。3-10員飽和環基が例示される。別の態様としては3-7員飽和環基が例示される。さらに別の態様としては5又は6員飽和環基が例示される。

[0065] 「飽和炭化水素環基」としては、飽和炭化水素環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基、又は飽和炭化水素環中の異なる2つの環構成原子から各々1個ずつの水素原子を除いてできる2価の基が挙げられる。単環から三環の飽和炭化水素環基であればよい。該飽和炭化水素環基は架橋を有していてもよく、また、前記芳香環と縮合していてもよい。3-10員飽和炭化水素環基が例示される。別の態様としては3-7員飽和炭化水素環基が例示される。さらに別の態様としては5又は6員飽和炭化水素環基が例示される。1価の基としては、具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、又はアダマンチルが例示される。2価の基としては、具体的には、上記1価の基の具体例のうち、水素原子を除いた環構成原子とは別の環構成原子からさらに水素原子を除いた2価の基が挙げられる。

[0066] 「飽和ヘテロ環基」としては、飽和ヘテロ環から任意の1個の水素原子を除いてできる1価の基、又は飽和ヘテロ環中の異なる2つの環構成原子から各々1個ずつの水素原子を除いてできる2価の基が挙げられる。1~4個のヘテロ原子を環構成原子として含む単環から三環の飽和ヘテロ環基であればよい。該飽和ヘテロ環基は架橋を有していてもよく、また、前記芳香環と縮

合していてもよい。ヘテロ原子としては、O, S, 又はNが例示される。3 – 10員ヘテロ環基が例示される。別の態様としては3 – 7員飽和ヘテロ環基が例示される。さらに別の態様としては5又は6員飽和ヘテロ環基が例示される。1価の基としては、具体的には、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロチエニル、モルホリニル、又はピペラジニルが例示される。

[0067] 「部分不飽和環基」は、飽和環基の一部が不飽和の環であればよく、部分的に不飽和な炭化水素環基（部分不飽和炭化水素環基）又は部分的に不飽和なヘテロ環基（部分不飽和ヘテロ環基）が例示される。3 – 10員部分不飽和環基が例示される。別の態様としては3 – 7員部分不飽和環基が例示される。さらに別の態様としては5又は6員部分不飽和環基が例示される。

[0068] 「部分不飽和炭化水素環基」は、飽和炭化水素環基の一部が不飽和の基であればよい。具体的にはシクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、又はビスシクロオクタトリエニルが例示される。

「部分不飽和ヘテロ環基」は、飽和ヘテロ環基の一部が不飽和の基であればよい。具体的には、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチオピラニル、ジヒドロチエニル、1, 2 – ジヒドロキノリル、又は1, 2, 3, 4 – テトラヒドロキノリルが例示される。

[0069] 本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレンには直鎖状のもの及び分枝鎖状のものが含まれる。さらに、二重結合、環、又は縮合環に基づく異性体（E又はZ異性体、あるいはシス又はトランス異性体）、不斉炭素の存在などに基づく異性体（R – 又はS – 異性体、 α – 又は β – 配置に基づく異性体、エナンチオマー、あるいはジアステレオマーなど）、旋光性を有する光学活性体（D – 又はL – 体、又はd – 又はl – 体）、クロマトグラム分離による

極性の違いに基づく異性体（高極性体又は低極性体）、平衡化合物、回転異性体、又はこれら任意の割合の混合物、あるいはラセミ混合物はすべて本発明に含まれる。

[0070] 本明細書においては、特に断らない限り、当業者にとって明らかなように記号：

[化39]



は紙面の向こう側（すなわち α -配置）に結合していることを表し、記号：

[化40]



は紙面の手前側（すなわち β -配置）に結合していることを表し、記号：

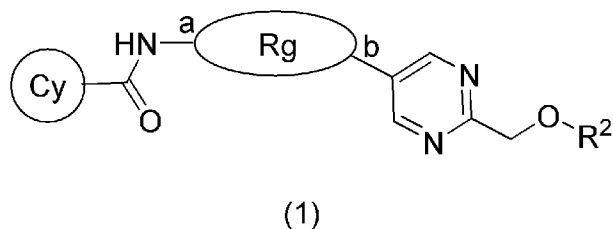
[化41]



は α -配置又は β -配置のいずれか、あるいはそれらの混合物であることを表す。

[0071] 以下、式（1）で示される化合物又はその塩について詳細に説明する

[化42]

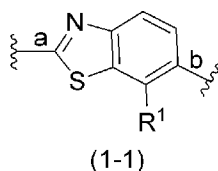


[0072] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、特に断らない限り無置換又は同一若しくは異なった1～5個の置換基を有していることを意味する。別の態様としては、無置換又は同一若しくは異なった1～3個の置換基を有していることを意味する。さらに別の態様としては、無置換又は1個の

置換基を有していることを意味する。さらに別の態様としては無置換であることを意味する。

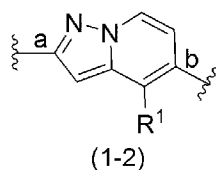
[0073] R_g としては、下記一般式（1-1）：

[化43]



又は下記一般式（1-2）：

[化44]



（a、bは結合向きを示す）が例示される。

[0074] R^1 としては、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、又は C_{1-3} アルコキシが例示される。別の態様としては $-H$ 、又は C_{1-3} アルコキシが例示される。さらに別の態様としては、 $-H$ 、又はメトキシが例示される。

前記 R^1 は G^1 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^1 群としては、 $-F$ 、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、フェニル、5-6員ヘテロアリール、及び3-7員飽和環基からなる群が例示される。別の態様としては、 $-F$ 、ヒドロキシ、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、5-6員ヘテロアリール、及び3-7員飽和環基からなる G^{11} 群が例示される。さらに別の態様としては、 $-F$ 、ヒドロキシ、 C_{1-4} アルコキシ、5員ヘテロアリール、及び4-5員飽和環基からなる G^{12} 群が例示される。

前記 G^1 群におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは G^{Ar} 群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^{Ar} 群としては、 $-F$ 、 $-Cl$ 、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル

、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、及び $-NH_2$ からなる群が例示される。別の態様としては、 $-F$ 、 $-Cl$ 、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキルからなる G^{Ar1} 群が例示される。

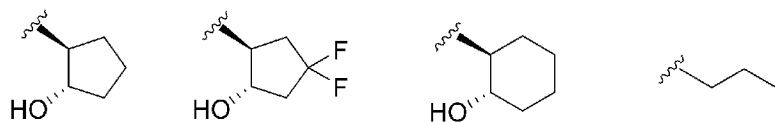
[0075] R^2 としては、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、又は 3-7 員飽和環基が例示される。別の態様としては、3-7 員飽和環基が例示される。

前記 R^2 は G^2 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^2 群としては、 $-F$ 、ヒドロキシ、ハロゲノ C_{1-3} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシからなる群が例示される。別の態様としては、 $-F$ 、ヒドロキシからなる G^{21} 群が例示される。

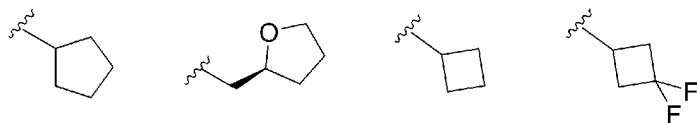
[0076] 前記 R^2 としては、具体的には以下が例示される。

[化45]



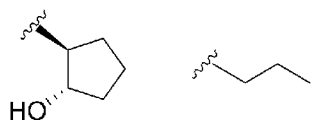
また前記 R^2 の別の態様としては、具体的には以下が例示される。

[化46]



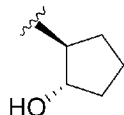
[0077] また前記 R^2 のさらなる別の態様としては、具体的には以下が例示される。

[化47]



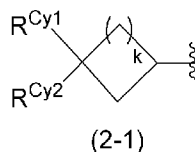
また前記 R^2 のさらなる別の態様としては、具体的には以下が例示される。

[化48]



[0078] C_y としては、下記一般式(2-1)が例示される。

[化49]



[0079] k としては、0又は1の整数が例示される。別の態様としては、1の整数が例示される。

R^{Cy1} 及び R^{Cy2} としては、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。別の態様としては、 $-H$ 、 $-F$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ が例示される。さらに別の態様としては、 $-NR^{11}R^{12}$ が例示される。

前記 R^{Cy1} と R^{Cy2} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^Ar 群としては、前記 G^Ar 群の他、前記 G^{Ar1} 群の態様が例示される。

前記 R^{Cy1} と R^{Cy2} は前記 G^1 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^1 群としては、前記 G^1 群の他、前記 $G^{11} \sim G^{12}$ 群の態様が例示される。

[0080] 前記 R^{11} 及び R^{12} としては、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、3-7員飽和環基、フェニル、又は5-6員ヘテロアリールが例示される。別の態様としては、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、3-7員飽和環基が例示される。前記3-7員飽和環基としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、オキセタン、又はビスクロ[1

． 1． 1] ペンタンが例示される。

前記 R^{11} 及び R^{12} は前記 G^1 群より選択される 1 ～ 3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

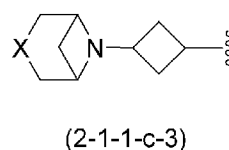
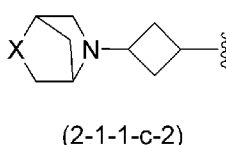
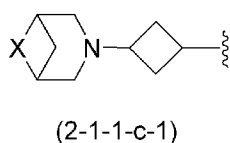
前記 G^1 群としては、前記 G^1 群の他、前記 $G^{11} \sim G^{12}$ 群の態様が例示される。

[0081] 前記 R^{11} と R^{12} は、一緒になって 4 – 10 員飽和環又は 7 – 11 員スピロ環を形成することもできる。前記 4 – 10 員飽和環及び 7 – 11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1 ～ 2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は –S (O₂) – を有していてもよい。

前記 4 – 10 員飽和環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、オキサゼパン、ピペラジン、又はホモピペラジンが例示される。別の態様としては、ピペリジン、モルホリン、又はピペラジンが例示される。さらに別の態様としては、モルホリン、又はピペラジンが例示される。

[0082] 前記 R^{11} と R^{12} が、一緒になって架橋を含む 4 – 10 員飽和環を形成する場合としては以下が例示される。

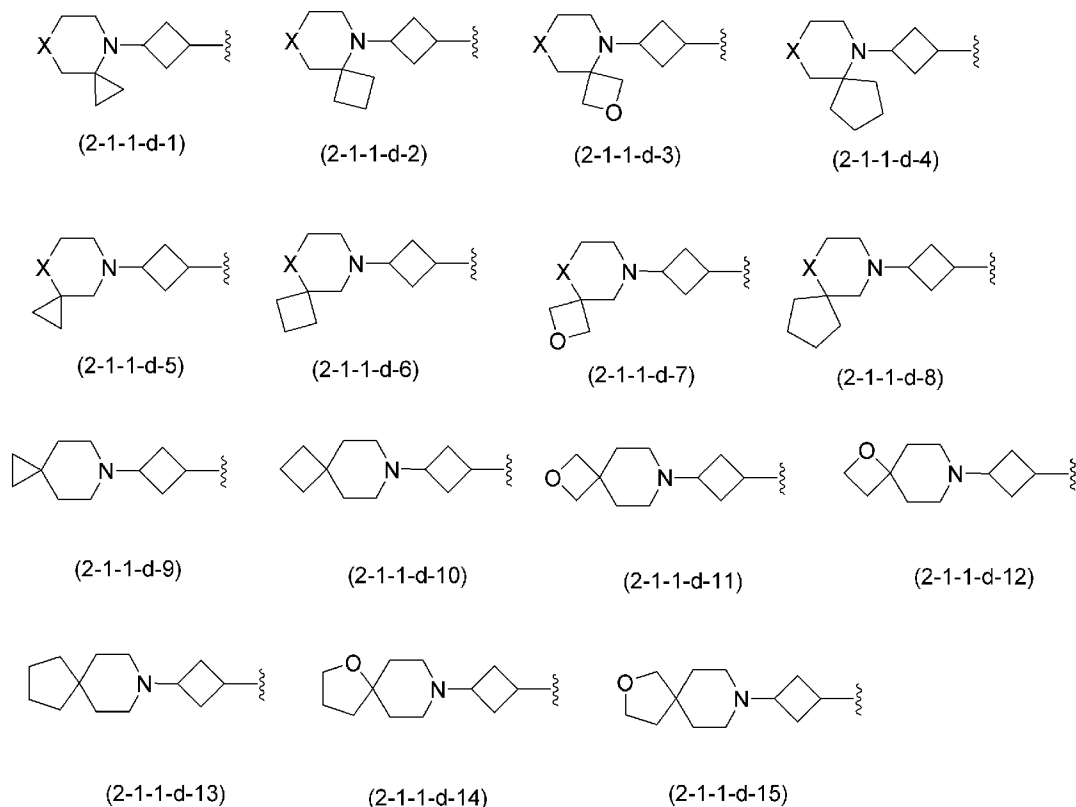
[化50]



(X は前記と同義)

[0083] 前記 R^{11} と R^{12} が一緒になって 7 – 11 員スピロ環を形成する場合としては以下が例示される。

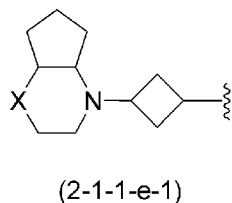
[化51]



(Xは前記と同義)

[0084] 前記 R^{11} と R^{12} が一緒になって架橋を含む4-10員飽和環を形成する場合としては以下が例示される。

[化52]



(Xは前記と同義)

[0085] 前記 R^{11} と R^{12} が一緒になって形成される4-10員飽和環又は7-11員スピロ環は、 G^3 群より選択される1~3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^3 群としては、-F、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ

—C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルコキシ、—C(O)R¹⁴、—NR¹³C(O)R¹⁴、—C(O)NR¹³R¹⁴、—C(O)NH₂、—NR¹³S(O₂)R¹⁴、—S(O₂)NR¹³R¹⁴、—S(O₂)NH₂、—S(O₂)R¹⁴、フェニル、5-6員ヘテロアリール、及び3-7員飽和環基が例示される。別の態様としては、—F、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、—C(O)R¹⁴、—C(O)NR¹³R¹⁴が例示される。

[0086] 前記G³群におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記G^{Ar}群より選択される1~3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記G^{Ar}群としては、前記G^{Ar}群の他、前記G^{Ar1}群の態様が例示される。

前記R¹³としては、—H、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。別の態様としては、—H、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキルが例示される。さらに別の態様としては、—Hが例示される。

[0087] 前記R¹⁴としては、C₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲンC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。別の態様としては、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。さらに別の態様としては、5-6員ヘテロアリールが例示される。

前記5-6員ヘテロアリールとしては、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾールが例示される。別の態様としては、ピリジンが例示される。

前記R¹³及びR¹⁴におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記G^{Ar}群より選択される1~3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

[0088] 前記G^{Ar}群としては、前記G^{Ar}群の他、前記G^{Ar1}群の態様が例示される

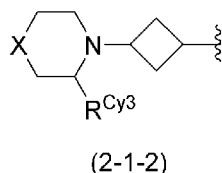
。

前記 R^{13} と R^{14} は、一緒になって 4-7 員飽和環又は 7-11 員スピロ環を形成することもできる。前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1~2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよい。

前記 4-7 員飽和環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、オキサゼパン、又はピペラジンが例示される。別の態様としては、アゼチジン、ピロリジンが例示される。さらに別の態様としては、アゼチジンが例示される。

[0089] 前記 R^{11} と R^{12} が、一緒になって 4-10 員飽和環を形成し、前記 4-10 員飽和環がモルホリン、又はピペラジンである場合の別の態様としては以下が例示される。

[化53]



X としては、O 又は NR^{15} が例示される。別の態様としては、 NR^{15} が例示される。

R^{Cy3} としては、 C_{1-4} アルキル、ハロゲノ C_{1-4} アルキルが例示される。別の態様としては、メチル、エチル、イソプロピルが例示される。さらに別の態様としては、メチルが例示される。

前記 R^{15} としては、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O_2)R^{16}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、又は 3-7 員飽和環基が例示される。別の態様としては、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O_2)R^{16}$ 、又は $-C(O)NR^{16}R^{17}$ が例示される。さらに別の態様としては、 $-C(O)R^{16}$ が例示される。

[0090] 前記 R^{16} としては、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アル

コキシC₁₋₆アルキル、ハロゲノC₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。別の態様としては、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。さらに別の態様としては、5-6員ヘテロアリールが例示される。

前記5-6員ヘテロアリールとしては、ピリジン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾールが例示される。別の態様としては、ピリジンが例示される。

前記R¹⁷としては、-H、C₁₋₃アルキル、ハロゲノC₁₋₃アルキル、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルキル、ハロゲノC₁₋₆アルコキシC₁₋₃アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基が例示される。別の態様としては、-H、C₁₋₆アルキル、ハロゲノC₁₋₆アルキルが例示される。さらに別の態様としては、-Hが例示される。

前記R¹⁶とR¹⁷におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記G^{Ar}群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

[0091] 前記G^{Ar}群としては、前記G^{Ar}群の他、前記G^{Ar1}群の態様が例示される。

前記R¹⁶とR¹⁷は、一緒になって4-7員飽和環又は7-11員スピロ環を形成することもできる。前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される1-2個の同一又は異なったヘテロ原子又は-S(O₂)-を有していてもよい。

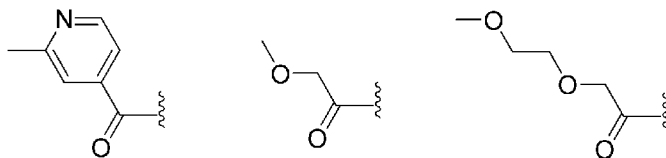
前記4-7員飽和環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、オキサゼパン、又はピペラジンが例示される。別の態様としては、アゼチジン、ピロリジンが例示される。さらに別の態様としては、アゼチジンが例示される。

前記R¹⁵は前記G¹群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^1 群としては、前記 G^1 群の他、前記 $G^{11} \sim G^{12}$ 群の態様が例示される。

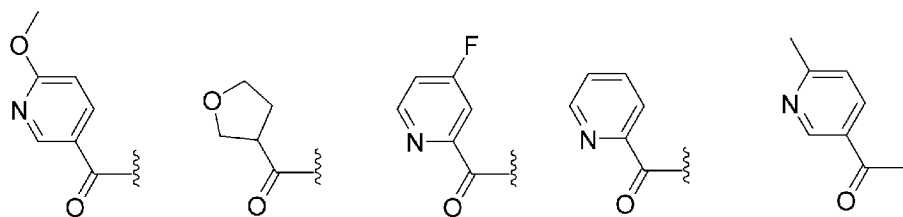
[0092] 前記 R^{15} としては、具体的には以下が例示される。

[化54]



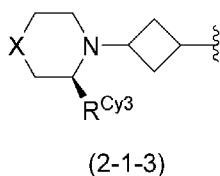
[0093] また前記 R^{15} の別の態様としては、具体的には以下が例示される。

[化55]



[0094] 前記 R^{11} と R^{12} が、一緒になって 4-10 員飽和環を形成し、前記 4-10 員飽和環がモルホリン、又はピペラジンである場合のさらなる別の態様としては以下が例示される。

[化56]



(R^{Cy3} 、X は前記と同義)

[0095] 前記 R^{Cy1} と R^{Cy2} は、一緒になって 4-7 員飽和環又は 7-11 員スピロ環を形成することもできる。前記 4-7 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1-2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよい。

前記 R^{Cy1} と R^{Cy2} が一緒になって形成する 4-7 員飽和環としては、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジンが例示される。別の態様としては、ピペリ

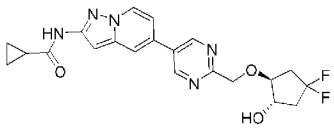
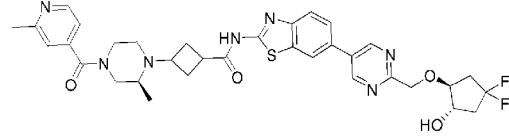
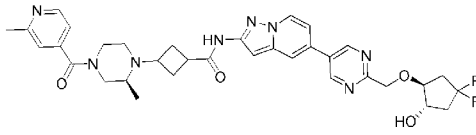
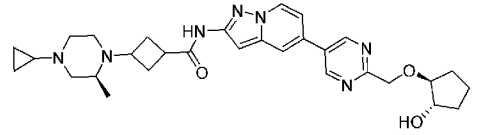
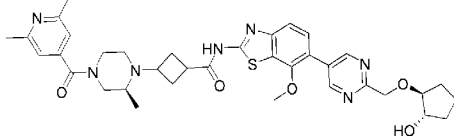
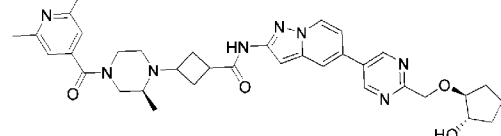
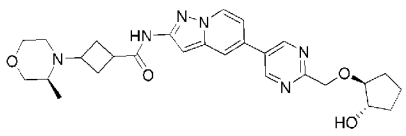
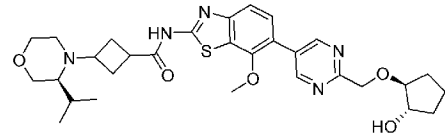
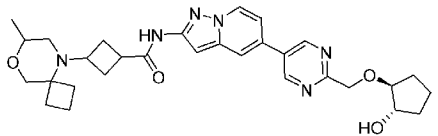
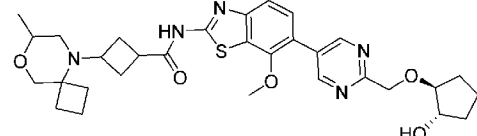
ジンが例示される。

前記 R^{Cy1} と R^{Cy2} が一緒になって形成される 4 – 7 員飽和環又は 7 – 11 員スピロ環は前記 G^1 群より選択される 1 ~ 3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい。

前記 G^1 群としては、前記 G^1 群の他、前記 G^{11} ~ G^{12} 群の態様が例示される。

[0096] 本発明に包含される具体的化合物として、以下の化合物が例示されるが、これらに限定されることはない。

[表1]

Ref. 001	Ref. 002
	
Ref. 003	Ref. 004
	
Ref. 005	Ref. 006
	
Ref. 007	Ref. 008
	
Ref. 009	Ref. 010
	

[0097] 本明細書において、「式（１）で示される化合物」としては、式（１）で示される遊離状の化合物として一般的には理解される。またその塩としては

以下の塩が挙げられる。

すなわち、式（１）で示される化合物の塩としては、その種類は特に限定されず、酸付加塩又は塩基付加塩のいずれであってもよく、分子内対イオンの形態をとっていてもよい。特に医薬の有効成分とする際には、その塩としては薬学的に許容される塩が好ましい。本明細書において、医薬としての使用に関連して開示される場合には、式（１）で示される化合物の塩としては、薬学的に許容される塩であると通常は理解される。酸付加塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、又はリン酸等の無機酸との酸付加塩、或いはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、マレイン酸、フマル酸、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の有機酸との酸付加塩が含まれる。塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基との塩基付加塩、メチルアミン、２－アミノエタノール、アルギニン、リジン、又はオルニチン等の有機塩基との塩基付加塩などを例示することができる。もっとも、塩の種類はこれらに限定されることはなく、当業者が適宜選択可能であることは言うまでもない。

[0098] 本発明の化合物は水和物の形態を含む。また、本発明の化合物は無水物の形態も含む。

本発明の化合物は溶媒和物の形態を含む。また、本発明の化合物は無溶媒和物の形態も含む。

本発明の化合物は結晶の形態を含む。また、本発明の化合物は非晶質の形態も含む。

本発明の化合物は種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた形態も含む。

より具体的に記載すると、本発明の化合物は「式（１）で示される化合物」の无水物かつ無溶媒和物、又はその水和物及び／若しくは溶媒和物を含み

、或いはさらにそれらの結晶を含む。

また、本発明の化合物は「式（１）で示される化合物の塩」の無水物かつ無溶媒和物、又はその塩の水和物及び／若しくは溶媒和物を含み、或いはさらにそれらの結晶を含む。

[0099] 本発明の化合物は「式（１）で示される化合物」の薬学的に許容されるプロドラッグも含む場合がある。薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換され得る基を有する化合物である。例えば、水酸基及びアミノ基についてプロドラッグを形成する基としては、例えばアシル基、アルコキシカルボニル基が例示される。また、カルボキシル基についてプロドラッグを形成する基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*s*-ブチル基、*t*-ブチル基、アミノ基、メチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、又はジエチルアミノ基が例示される。

[0100] 例えば相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、本発明の化合物における水酸基及びアミノ基から選択される１以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを形成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。また、本発明の化合物におけるカルボキシル基に、相当するアルコール又はアミン等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法に従い適宜プロドラッグを形成する基を導入することもできる。

[0101] 一般的製造法

式（１）で表される化合物は、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法に従って製造することができる。なお、以下の各製造方法における原料となる化合物は、商業的に入手可能であるか、例えば「*Compendium of Organic Synthesis Methods, Vol. I-XII (Wiley-Interscience)*」に記載された公知の方法を用いて製造することが

できる。

[0102] 幾つかの中間体は、公知の方法、例えばPeter G. M. Wuts、Greene's Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2014」に記載された方法で、保護基を導入、または脱保護して用いることができる。

[0103] 立体異性体の混合物は、公知の方法、例えば「E. L. Eliel, S. H. Wilen, Stereochemistry of Organic compounds, John Wiley & Sons, 1994」に記載された方法、これらに準ずる方法または実施例に示す方法で、分離することができる。コングロメレートもまた、上記の方法によって、分離することができる。

[0104] 本発明の化合物合成のための反応は、公知の方法に従い選択される適切な溶媒中で行われる。適切な溶媒は、出発原料、中間体、または生成物とは、反応が行われる温度（例えば溶媒の融点から沸点までの範囲の温度）では実質的に反応しない。反応は、単一の溶媒または混合した溶媒中で実施できる。それぞれの反応に適した溶媒が利用される。

[0105] 反応は、公知の方法に従った適切な方法によって追跡することができる。例えば、生成物は、分光学的な方法、例えば、 ^1H や ^{13}C などの核磁気共鳴装置（NMR）、赤外分光光度計（IR）、質量分析計（MS）、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）などを用いて追跡することができる。

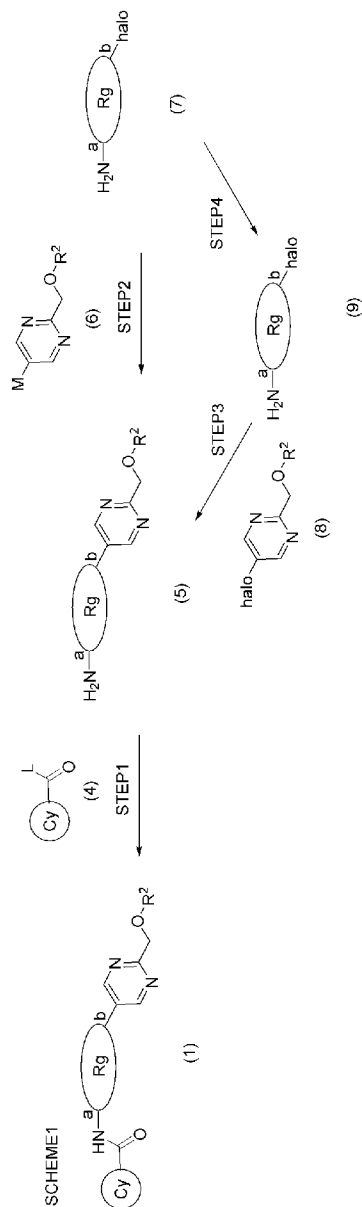
[0106] 式（1）で示される化合物、およびそれらの中間体は、以下に記載される合成方法によって製造することができる。特に断らない限り、下記の反応式や記載中の R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{15} 、 $\text{R}^{\text{cy}3}$ 、Cyは、前記と同義である。本明細書内に記載された方法及び当技術分野における技術常識を適宜活用し、本明細書内に記載された方法以外の方法によっても、本発明の化合物を製造できる場合がある。反応式や実施例などは、例示を目的とし、本発明

の範囲を限定するものではない。

[0107] 以下のスキームで用いられる略号は、一般的に、当技術分野で用いられる略号に従う。本明細書および実施例で用いられる化学的略号は、例えば、下記の通り定義される。DMF = N, N-ジメチルホルムアミド、DMSO = ジメチルスルホキシド、THF = テトラヒドロフラン、DME = 1, 2-ジメトキシエタン、TFA = トリフルオロ酢酸、h = 時間、rt = 室温、RT = 保持時間、LG = 脱離基。

[0108] 式(1)で示される本発明の化合物は、例えば下記の反応スキームに従って製造することが可能である。下記スキーム中、「STEP」とは工程を意味し、例えば「STEP 1」とは工程1であることを示している。

[化57]



[0109] 式(1)で示される化合物は、例えば反応スキーム1(各化合物の式中、Lは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、ペンタフルオロフェニル基などの脱離基、又は水酸基などのアミド結合を形成可能な置換基を表す。またhaloは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ を示す。またMは、例えば ZnI や $MgBr$ 、ボロン酸、ボロン酸エステルなどの各種カップリングによって反応可能な置換基を示す。)に記載の方法により製造することができる。式(4)～(9)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法

、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0110] STEP 1

式(1)で示される化合物は、式(4)で示される化合物と、式(5)で示される化合物とのアミド化反応や、アシル化反応等により製造することができる。アミド化の縮合剤としては、1-プロパンホスホン酸無水物や、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、HATUなどを用いることができる。アミド化の求核剤としては、HOBt、HOAtなどを用いることができる。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。置換基Cy、R¹、R²の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、還元的アミノ化、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式(1)で示される化合物を変換することができる。

[0111] STEP 2

式(5)で示される化合物は、式(7)で示される化合物との金属触媒を用いたカップリング反応により製造することができる。より具体的には、式(7)で示される化合物と、式(6)で示される試薬との鈴木-宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、Pd(dppf)Cl₂やPdAmphos、Pd(PPh₃)₄などを用いることができる。塩基としては、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、THF、1,4-ジオキサン、DMF、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は、通常、室温から180℃で行うことができる。

[0112] STEP 3

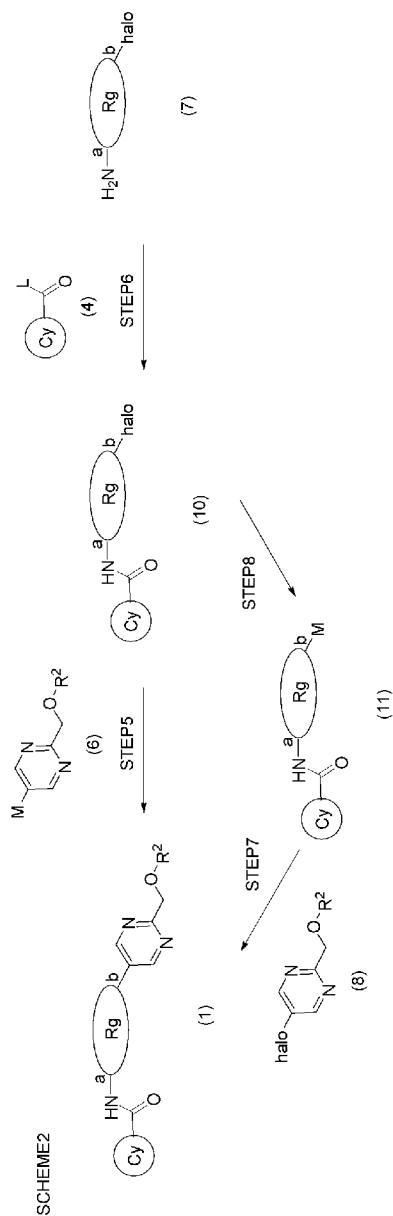
式(5)で示される化合物は、式(9)で示される化合物との金属触媒を用いたカップリング反応により製造することができる。より具体的には、式(9)で示される化合物と、式(8)で示される試薬との鈴木-宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、Pd

(dppf)Cl₂やPdAmphos、Pd(PPh₃)₄などを用いることができる。塩基としては、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、THF、1,4-ジオキサン、DMF、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は、通常、室温から180℃で行うことができる。

[0113] 式(9)で示される化合物は、例えば、式(7)で示される化合物との金属触媒を用いたカップリング反応、ハロゲン-メタル交換反応により製造することができる。より具体的には、式(5)で示される化合物と、ビス(ピナコラド)ジボロンなどとの鈴木-宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、Pd(dppf)Cl₂などを用いることができる。塩基としては、酢酸カリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、1,4-ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は、通常、40℃から150℃で行うことができる。

[0114]

[化58]



[0115] 式(1)で示される化合物は、例えば反応スキーム2(各化合物の式中、Lは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、ペンタフルオロフェニル基などの脱離基、又は水酸基などのアミド結合を形成可能な置換基を表す。またhaloは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ を示す。またMは、例えば ZnI や $MgBr$ 、ボロン酸、ボロン酸エステルなどの各種カップリングによって反応可能な置換基を示す。)に記載の方法により製造することができる。式(4)、(6) - (8)、

(10), (11) で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0116] STEP 5

式(1)で示される化合物は、式(10)で示される化合物との金属触媒を用いたカップリング反応により製造することができる。より具体的には、式(10)で示される化合物と、式(6)で示される試薬との鈴木-宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、 Pd(dppf)Cl_2 や PdAmphos 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ などを用いることができる。塩基としては、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、THF、1,4-ジオキサン、DMF、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は、通常、室温から180℃で行うことができる。置換基Cy、 R^1 、 R^2 の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、還元的アミノ化、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式(1)で示される化合物を変換することができる。

[0117] STEP 6

式(10)で示される化合物は、式(4)で示される化合物と、式(7)で示される化合物とのアミド化反応や、アシル化反応等により製造することができる。アミド化の縮合剤としては、1-プロパンホスホン酸無水物や、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、HATUなどを用いることができる。アミド化の求核剤としては、HOBT、HOAtなどを用いることができる。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

[0118] STEP 7

式(1)で示される化合物は、式(11)で示される化合物との金属触媒

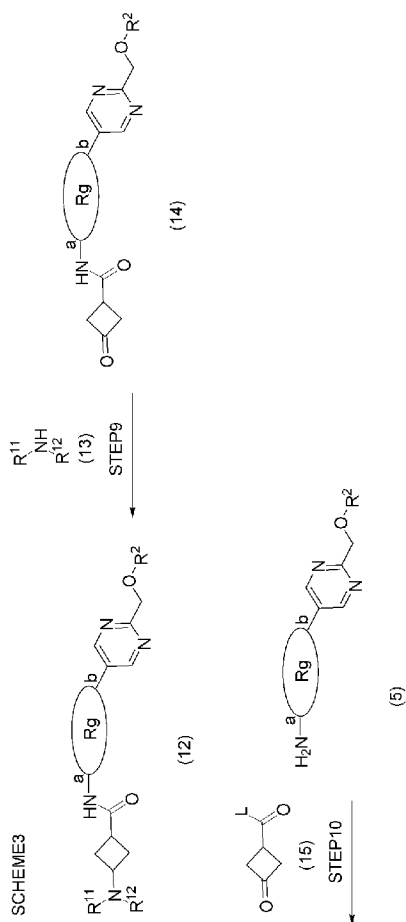
を用いたカップリング反応により製造することができる。より具体的には、式（１１）で示される化合物と、式（８）で示される試薬との鈴木－宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ や PdAmphos 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ などを用いることができる。塩基としては、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸ナトリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、THF、１，４－ジオキサン、DMF、アセトニトリルなどを用いることができる。反応温度は、通常、室温から１８０℃で行うことができる。

[0119] STEP 8

式（９）で示される化合物は、例えば、式（１０）で示される化合物との金属触媒を用いたカップリング反応、ハロゲン－メタル交換反応により製造することができる。より具体的には、式（１０）で示される化合物と、ビス（ピナコラド）ジボロンなどとの鈴木－宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ などを用いることができる。塩基としては、酢酸カリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、１，４－ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は、通常、４０℃から１５０℃で行うことができる。

[0120]

[化59]



[0121] 式(1)で示される化合物のうち、Cyが式(2-1-1)で示される化合物(12)は、例えば反応スキーム3(各化合物の式中、Lは、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、ペンタフルオロフェニル基などの脱離基、又は水酸基などのアミド結合を形成可能な置換基を表す。)に記載の方法により製造することができる。式(5)、(13)、(14)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0122] STEP9

式(10)で示される化合物は、式(14)で示される化合物の還元的アミノ化反応により製造することができる。例えば、 $R^{11}R^{12}NH$ の存在下でイミンを形成し、続くナトリウムトリアセトキシボロヒドリドを用いたイミ

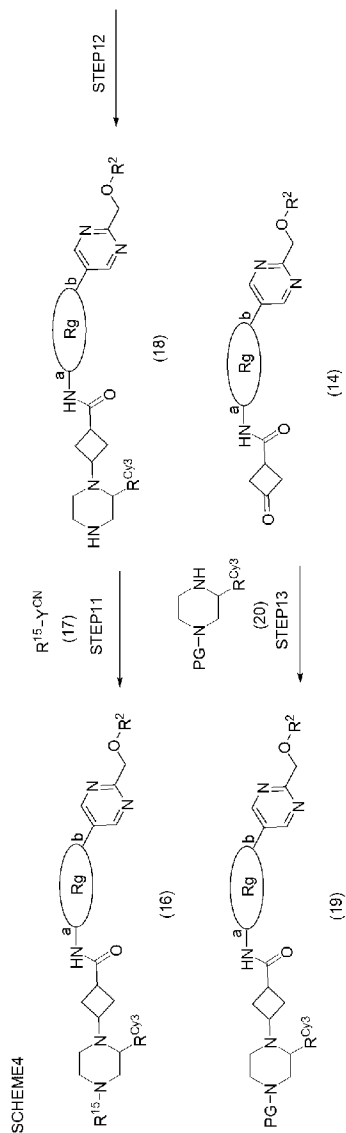
ンの還元反応によって製造することができる。反応溶媒としては、THF、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から80℃で行うことができる。置換基 R^{11} 、 R^{12} 、 R^1 、 R^2 の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式(12)で示される化合物を変換することができる。

[0123] STEP 10

式(14)で示される化合物は、式(5)で示される化合物と、式(15)で示される化合物とのアミド化反応や、アシル化反応等により製造することができる。アミド化の縮合剤としては、1-プロパンホスホン酸無水物や、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、HATUなどを用いることができる。アミド化の求核剤としては、HOBT、HOAtなどを用いることができる。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

[0124]

[化60]



[0125] 式(1)で示される化合物のうち、C_yが式(1-1-2)、式中XがN R¹⁵で示される化合物(16)は、例えば反応スキーム4(各化合物の式中、Y^{CN}は、カルボキシル基、酸クロリド基、ハロアルキル基、イソシアネート基などの、C-N結合が形成可能な置換基を表す。)に記載の方法により製造することができる。式(14)、(17)-(20)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0126] STEP 11

式(16)で示される化合物は、式(18)で示される化合物との、アミド化、アシル化、アルキル化、ウレア化などのC-N結合形成反応により製造することができる。より具体的には、式(18)で示される化合物と、式(17)で示される試薬とのアミド化反応等によって製造することが出来る。アミド化の縮合剤としては、1-プロパンホスホン酸無水物や、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、HATUなどを用いることができる。アミド化の求核剤としては、HOBt、HOAtなどを用いることができる。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。置換基 R^{15} 、 R^1 、 R^2 の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、還元的アミノ化、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式(16)で示される化合物を変換することができる。

[0127] STEP 12

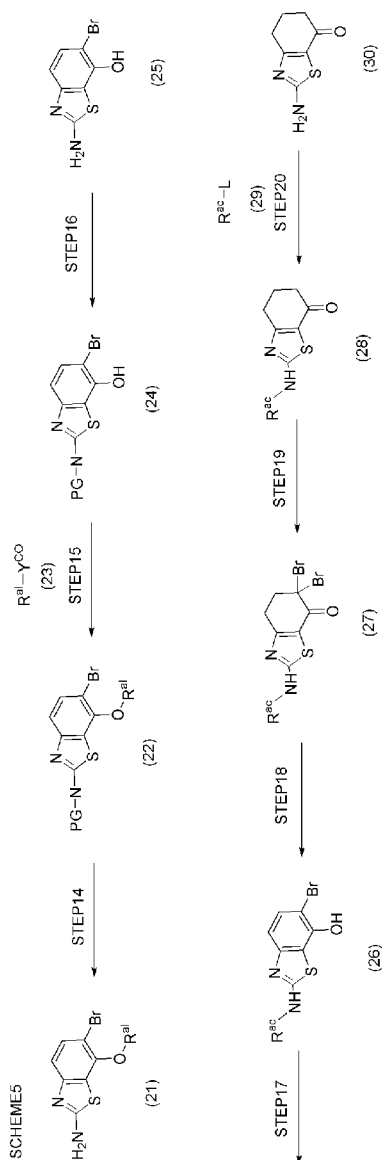
式(18)で示される化合物は、式(19)で示される化合物を脱保護することにより製造することができる。脱保護反応は、公知の方法、例えばGreene's Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊(2014年版)に記載の方法などに準じて行えばよい。

[0128] STEP 13

式(19)で示される化合物は、式(14)で示される化合物の還元的アミノ化反応により製造することができる。例えば、式(20)で示される化合物の存在下でイミンを形成し、続くナトリウムトリアセトキシボロヒドريدを用いたイミンの還元反応によって製造することができる。反応溶媒としては、THF、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から80℃で行うことができる。

[0129]

[化61]



[0130] 式(7)で示される化合物のうち、 R_g が般式(1-1)、 $halo$ が臭素、 R^1 が $-O-R^{al}$ (R^{al} は置換、または無置換の C_{1-3} アルキル)で示される化合物(21)は、例えば反応スキーム5(各化合物の式中、 Y^{co} は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 OTf 、 OMs 、又は OTs などの脱離基、又は水酸基などの、 $C-O$ 結合が形成可能な置換基を表す。また、 R^{ac} は、アセチル基、シクロプロピル基などのアシル基を表す。また、 L は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、ペンタフルオロフェニル基などの脱離基、又は水酸基などのアミド結合

を形成可能な置換基を表す。また、PGは、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊（2014年版）に掲載されている保護基を示す。）に記載の方法により製造することができる。式（22）－（30）で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0131] STEP 14

式（21）で示される化合物は、式（19）で示される化合物を脱保護することにより製造することができる。脱保護反応は、公知の方法、例えばGreene's Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊（2014年版）に記載の方法などに準じて行えばよい。置換基 R^{a1} の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、還元的アミノ化、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式（21）で示される化合物を変換することができる。

[0132] STEP 15

式（22）で示される化合物は、式（24）で示される化合物と、式（23）で示される化合物との、アルキル化、光延反応、などのC-O結合形成反応により製造することができる。より具体的には、式（24）で示される化合物と、式（23）で示される試薬とのアルキル化反応等によって製造することが出来る。アルキル化剤としては、ヨードメタンなどを用いることができる。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、 -78°C から 150°C で行うことができる。

[0133] STEP 16

式（24）で示される化合物は、式（25）で示される化合物を保護する

ことにより製造することができる。保護反応は、公知の方法、例えばGreene's Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊（2014年版）に記載の方法などに準じて行えばよい。

[0134] STEP 17

式（25）で示される化合物は、式（26）で示される化合物を脱アシル化することにより製造することができる。より具体的には、式（26）で示される化合物を酸存在下、加水分解することにより製造できる。酸としては、塩酸などを用いることができる。反応溶媒としては、メタノール、水、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常室温から100℃で行うことができる。

[0135] STEP 18

式（26）で示される化合物は、式（27）で示される化合物を、塩基存在下で芳香化することで製造できる。塩基としては、DBUなどを用いることができる。反応溶媒としては、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常-20℃から80℃で行うことができる。

[0136] STEP 19

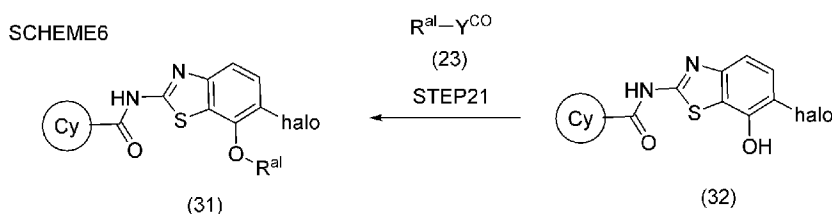
式（27）で示される化合物は、式（28）で示される化合物を、塩基存在下で臭素化することで製造できる。臭素化剤としては、臭素、NBSなどを用いることができる。酸としては、臭化水素酸などを用いることができる。反応溶媒としては、酢酸などを用いることができる。反応温度は、通常室温から60℃で行うことができる。

[0137] STEP 20

式（28）で示される化合物は、式（30）で示される化合物と、式（29）で示される化合物とのアミド化反応や、アシル化反応等により製造することができる。アシル化剤としては、無水酢酸のような酸無水物などを用いることができる。アミド化の縮合剤としては、1-プロパンホスホン酸無水物や、1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド、

HATUなどを用いることができる。アミド化の求核剤としては、HOBt、HOAtなどを用いることができる。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミンなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

[0138] [化62]



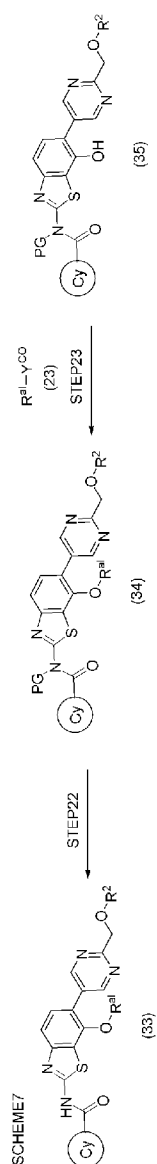
[0139] 式(10)で示される化合物のうち、 R_g が般式(1-1)、 R^1 が $-O-R^{al}$ (R^{al} は置換、または無置換の C_{1-3} アルキル)で示される化合物(31)は、例えば反応スキーム6(各化合物の式中、 Y^{CO} は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 OTf 、 OMs 、又は OTs などの脱離基、又は水酸基などの、 $C-O$ 結合が形成可能な置換基を表す。)に記載の方法により製造することができる。式(32)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0140] STEP21

式(31)で示される化合物は、式(32)で示される化合物と、式(23)で示される化合物との、アルキル化、光延反応、などの $C-O$ 結合形成反応により製造することができる。より具体的には、式(32)で示される化合物と、式(23)中、 Y^{CO} が水酸基で示される試薬との光延反応等によって製造することが出来る。光延反応の試薬としては、ジエチルアゾカルボキシレート、トリフェニルホスフィンなどを用いることができる。反応溶媒としては、THF、トルエンなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から110℃で行うことができる。

[0141]

[化63]



[0142] 式(1)で示される化合物のうち、 R_g が般式(1-1)、 R^1 が $-\text{O}-R^{a1}$ (R^{a1} は置換、または無置換の C_{1-3} アルキル)で示される化合物(33)は、例えば反応スキーム7(各化合物の式中、 Y^{100} は、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 OTf 、 OMs 、又は OTs などの脱離基、又は水酸基などの、 $\text{C}-\text{O}$ 結合が形成可能な置換基を表す。また、PGは、Greene's Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊(2014年版)に掲

載されている保護基を示す。)に記載の方法により製造することができる。
式(23)、式(34)、式(35)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0143] STEP 22

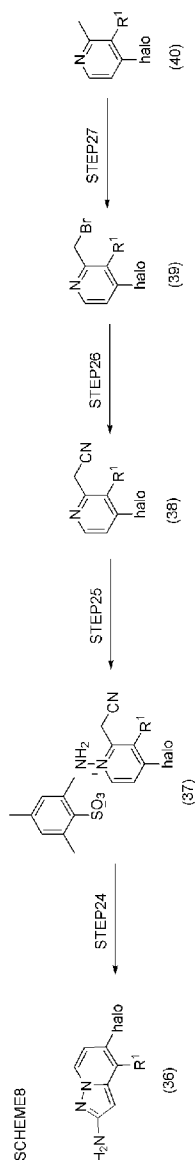
式(33)で示される化合物は、式(34)で示される化合物を脱保護することにより製造することができる。脱保護反応は、公知の方法、例えばGreene's Protective Groups in Organic Synthesis、John Wiley and Sons 刊(2014年版)に記載の方法などに準じて行えばよい。置換基 R^{a1} の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、還元的アミノ化、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式(33)で示される化合物を変換することができる。

[0144] STEP 23

式(34)で示される化合物は、式(35)で示される化合物と、式(23)で示される化合物との、アルキル化、光延反応、などのC-O結合形成反応により製造することができる。より具体的には、式(35)で示される化合物と、式(23)中、 Y^{c0} が-Br、-Iなどのハロゲン基で示される試薬とのアルキル化反応等によって製造することが出来る。塩基としては、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸セシウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、例えば、DMF、ジクロロメタン、THFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

[0145]

[化64]



[0146] 式(7)で示される化合物のうち、R_gが般式(1-2)で示される化合物(36)は、例えば反応スキーム8に記載の方法により製造することができる。式(37) - (40)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0147] STEP24

式(36)で示される化合物は、式(37)で示される化合物の環化反応により製造することができる。塩基としては、炭酸カリウム、DBUなどを

用いることができる。反応溶媒としては、DMFなどを用いることができる。反応温度は、通常0℃から180℃で行うことができる。置換基R¹の置換基は、更なる変換、例えば、脱保護、還元、還元的アミノ化、アルキル化、フッ素化などを実施することで、式(36)で示される化合物を変換することができる。

[0148] STEP 25

式(37)で示される化合物は、式(38)で示される化合物とO⁻(メシチレンスルホニル)ヒドロキシルアミンと反応させることにより製造することができる。反応溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から50℃で行うことができる。

[0149] STEP 26

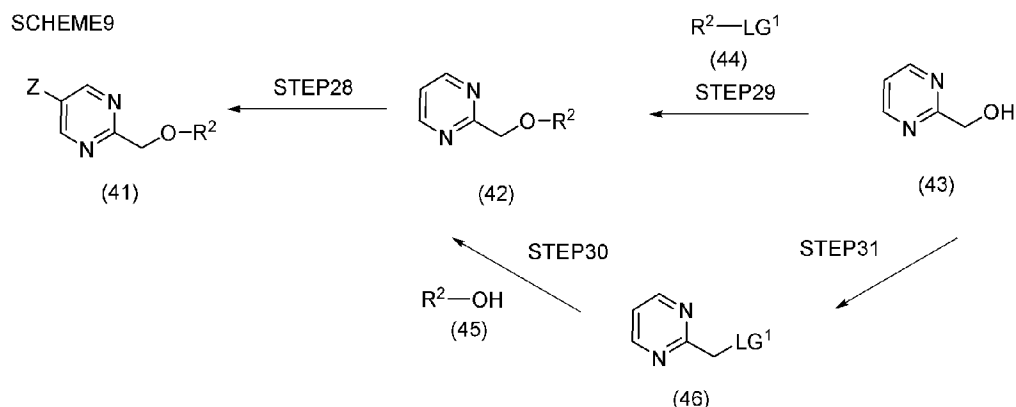
式(38)で示される化合物は、式(39)で示される化合物をシアノ化することにより製造することができる。シアノ化剤としては、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、エタノール、水、DMFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から120℃で行うことができる。

[0150] STEP 27

式(39)で示される化合物は、式(40)で示される化合物を臭素化することにより製造することができる。臭素化剤としては、N-ブロモスクシンイミド、臭素などを用いることができる。反応溶媒としては、エタノール、水、DMFなどを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から120℃で行うことができる。

[0151]

[化65]



[0152] 式(6)で示される化合物のうち、MがZ(Zは、Zは、ボロン酸B(OH)₂又はボロン酸エステルなどのボラン誘導体を示す。)で示される化合物(41)は、例えば反応スキーム8(各化合物の式中、LG¹は、例えば、-Cl、-Br、-I、OTf、OMs、又はOTsなどの脱離基を示す。)に記載の方法により製造することができる。式(42) - (46)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0153] STEP28

式(41)で示される化合物は、式(42)で示される化合物を、イリジウム触媒を用いてC-Hボリル化することで製造することができる。ボラン源としては、例えばビス(ピナコラト)ジボロンを用いることができる。反応溶媒としては、THFを用いることができる。反応温度は、通常、20℃から80℃で行うことができる。

[0154] STEP29

式(42)で示される化合物は、式(44)で示される化合物と、式(43)で示される化合物とを、塩基性条件下、エーテル化することにより製造することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム又は水酸化ナトリウムを用いることが出来る。触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロライドを用いることができる。反応溶媒としては、THF、D

MF、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

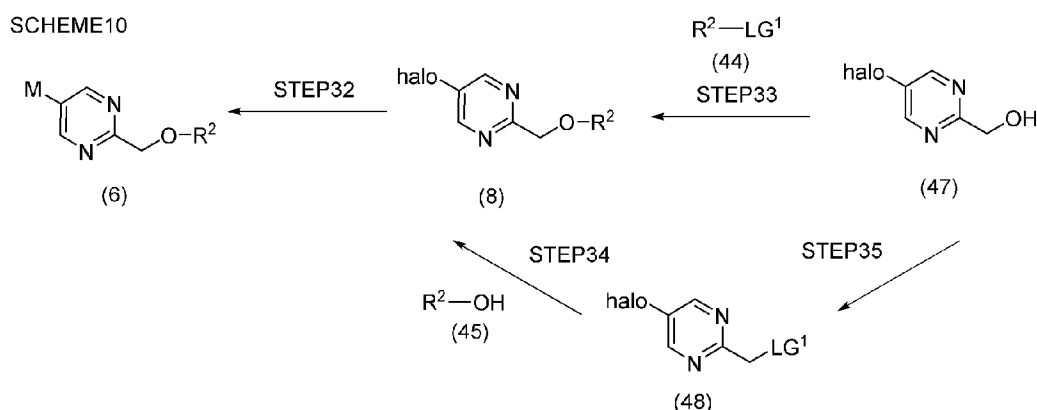
[0155] STEP 30

式(42)で示される化合物は、式(46)で示される化合物と、式(45)で示される化合物とを、塩基性条件下、エーテル化することにより製造することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム又は水酸化ナトリウムを用いることが出来る。触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロライドを用いることができる。反応溶媒としては、THF、DMF、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

[0156] STEP 31

式(46)で示される化合物は、式(44)で示される化合物を、クロロ化を含むハロゲン化を行うことにより製造することができる。クロロ化剤としては、例えば、塩化チオニルを用いることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から40℃で行うことができる。

[0157] [化66]



[0158] 式(6)で示される化合物は、例えば反応スキーム10(各化合物の式中、 LG^1 は、例えば、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 OTf 、 OMs 、又は OTs などの脱離基を示す。また $halo$ は、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、又は $-I$ を示す。また M は、例えば ZnI や $MgBr$ 、ボロン酸、ボロン酸エステルなどの各種

カップリングによって反応可能な置換基を示す。)に記載の方法により製造することができる。式(8)、(44)、(45)、(47)、(48)で示される化合物は、商業的に入手可能であるか、公知の方法、例えば以下に示す方法、これらに準ずる方法に従って製造することができる。

[0159] STEP 32

式(6)で示される化合物は、例えば、式(8)で示される化合物との金属触媒を用いたカップリング反応、ハロゲン-金属交換反応により製造することができる。より具体的には、式(6)で示される化合物と、ビス(ピナコラト)ジボロンなどとの鈴木-宮浦カップリング等によって製造することが出来る。反応触媒としては、例えば、 Pd(dppf)Cl_2 などを用いることができる。塩基としては、酢酸カリウムなどを用いることができる。反応溶媒としては、1,4-ジオキサンなどを用いることができる。反応温度は、通常、40℃から150℃で行うことができる。

[0160] STEP 33

式(8)で示される化合物は、式(47)で示される化合物と、式(44)で示される化合物とを、塩基性条件下、エーテル化することにより製造することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム又は水酸化ナトリウムを用いることが出来る。触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロライドを用いることができる。反応溶媒としては、THF、DMF、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から150℃で行うことができる。

[0161] STEP 34

式(8)で示される化合物は、式(48)で示される化合物と、式(45)で示される化合物とを、塩基性条件下、エーテル化することにより製造することができる。塩基としては、例えば、水素化ナトリウム又は水酸化ナトリウムを用いることが出来る。触媒としては、例えば、テトラブチルアンモニウムクロライドを用いることができる。反応溶媒としては、THF、DMF、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から1

50℃で行うことができる。

[0162] STEP 35

式(48)で示される化合物は、式(47)で示される化合物を、クロロ化を含むハロゲン化を行うことにより製造することができる。クロロ化剤としては、例えば、塩化チオニルを用いることができる。反応溶媒としては、ジクロロメタンを用いることができる。反応温度は、通常、0℃から40℃で行うことができる。

[0163] 本発明の化合物の製造方法はここに記載された方法に限定されるものではない。例えば本発明の化合物は、その前駆体となる化合物の置換基を通常の化学文献等に記載の反応を一つ又は複数を組み合わせ、修飾・変換することにより製造することができる。

[0164] 本発明の化合物のうち、不斉炭素を含む化合物の製造法の例としては、不斉還元による製造方法、不斉炭素にあたる部分があらかじめ光学活性である市販の（あるいは公知の方法又は公知の方法に準じて調製可能な）原料化合物を用いる方法、酵素によって光学分割、または、光学活性な化合物を製造する方法などが挙げられる。また本発明の化合物又はその前駆体を常法により光学的に活性な異性体として分離する方法もある。その方法としては、例えば光学活性カラムを用いた高速液体クロマトグラフィー（HPLC）や超臨界流体クロマトグラフィー（SFC）によるもの、光学活性な試薬と塩を形成して分別結晶化等を用いて分離した後、該塩の形成を解除する古典的な光学分別結晶法、又は光学活性な試薬と縮合し生成するジアステレオマーを分離精製した後、再び分解する方法などがある。前駆体を分離し光学活性体とした場合、その後に先に示した製造法を実施することにより光学的に活性な本発明の化合物を製造することができる。

[0165] 本発明の化合物のうち、化合物中にカルボキシル基、フェノール性水酸基、あるいはテトラゾール環などの酸性官能基を含む場合、公知の手段によって薬学的に許容される塩（例えばナトリウム等との無機塩又はトリエチルアミン等との有機塩）とすることも可能である。例えば、無機塩を得る場合、

本発明の化合物を所望の無機塩に対応する水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩などを含有する水中に溶解することが好ましい。該反応には、メタノール、エタノール、アセトン、又はジオキサンなどの水混和性の不活性有機溶媒を混和してもよい。例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム又は重炭酸ナトリウムを用いることによりナトリウム塩の溶液が得られる。

[0166] また、本発明の化合物のうち、化合物中に含まれるアミノ基と、あるいはそれ以外に塩基性官能基を含む場合、又はそれ自体塩基性の性質を持つ芳香環（例えばピリジン環など）を含む場合、それらを公知の手段によって薬学的に許容される塩（例えば塩酸等の無機酸との塩又は酢酸等の有機酸との塩）とすることも可能である。例えば、無機酸との塩を得る場合、本発明の化合物を所望の無機酸を含有する水溶液に溶解することが好ましい。該反応には、メタノール、エタノール、アセトン、又はジオキサンなどの水混和性の不活性有機溶媒を混合してもよい。例えば、塩酸を用いることにより塩酸塩の溶液が得られる。

[0167] 固形塩が所望の場合、該溶液を蒸発させるか、又はさらに *n*-ブタノール、エチルメチルケトンなどのようなある程度極性のある水混和性有機溶媒を加え、その固形塩を得ればよい。

本発明に記載の種々の化合物は、公知の方法、例えば、各種クロマトグラフィー（カラム、フラッシュカラム、薄層、高速液体、超臨界流体）により精製を行うことができる。

[0168] 本発明の化合物のある態様は I R A K-4 阻害活性を有しており、I R A K-4 阻害剤として使用することができる。つまり、本発明の化合物のある態様は、I R A K-4 阻害に関連する疾患の予防及び／又は治療のための医薬として使用することができる。I R A K-4 阻害に関連する疾患について詳述すれば、I R A K-4 阻害に関連する疾患は、I R A K-4 阻害により奏功する疾患であり、より具体的には、TLRs または I L-1 ファミリーシグナル伝達系の阻害による T N F α や IL-6 などの炎症性メディエーター産生抑制によって予防及び／又は治療可能な疾患であれば特に限定されない。

[0169] I R A K - 4 阻害活性は、例えば後述する試験例 1 又は 2 に示す方法により測定することができる。

I R A K - 4 阻害に関連する疾患は、I R A K - 4 阻害により奏功する疾患であれば特に限定されないが、具体的には、例えば急性又は慢性炎症、自己免疫疾患（関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎等）、自己炎症性疾患（T N F 受容体関連周期性症候群（T R A P S）、家族性地中海熱、クリオピリン関連周期性発熱症候群、高 I g D 症候群等）、代謝性疾患（痛風等）などが例示される。

[0170] 本発明の化合物のある態様は、後述する試験例で示される通り、TLR/IL-1 β シグナル抑制作用を有しており、医薬の有効成分として有用である。とりわけ、本発明の化合物のある態様は、I R A K - 4 シグナルが関与する疾患の予防及び／又は治療に使用されることが好ましい。

[0171] 本発明の化合物のある態様は、他のキナーゼに対して高い選択性を示す。他のキナーゼとしては、F L T 3、I T K、C K 2、I K K β 、J A K 1、S y k、P K C θ 、又は p 3 8 が例示される。別の態様としては、とりわけ F L T 3 が例示される。

本発明の医薬のある態様が、I R A K - 4 シグナルが関与する疾患の予防及び／又は治療に有用であることは、例えば免疫細胞を用いたサイトカイン産生抑制試験、または、コラーゲン誘発関節炎モデルにより確認することができる。具体的には後述する試験例 3 に記載の方法が例示される。

[0172] 本発明の医薬のある態様は、式（1）で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩を有効成分として含む医薬として調製することができるが、例えばプロドラッグとして投与された化合物又は薬学的に許容されるその塩が生体内で代謝を受けて式（1）で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩を生成する場合も、本発明の医薬の範囲に包含される。

[0173] 本発明の医薬のある態様の投与経路は特に限定されないが、例えば、経口投与、皮下投与、皮内投与、筋肉注射、静脈内投与、経鼻投与、経膈内投与、経直腸内投与、又は患部への局所投与などから適宜選択することができる。

。

[0174] 本発明の医薬としては、式（１）で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩をそのまま用いてもよいが、式（１）で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩に１種又は２種以上の薬学的に許容される担体を添加して医薬組成物を調製して投与することが好ましい。また、本発明の医薬の有効成分としては式（１）で示される化合物又は薬学的に許容されるその塩の水和物又は溶媒和物を用いてもよい。

[0175] 上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、カプセル剤、吸入剤、又は注射剤等が挙げられ、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体を使用される。例えば、経口剤の担体としては、賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動性促進剤、又は着色剤を挙げることができる。吸入剤としては、医薬組成物の粉末又は、医薬組成物を溶剤に溶かし又は懸濁した薬液をそのまま吸入するか、又はアトマイザーやネブライザーと呼ばれる噴霧器を用いて霧状にして吸入する方法などが挙げられる。また、注射剤等とする場合には、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、又はポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤、等張化剤、又は無痛化剤等を加えてもよい。本発明の化合物をシクロデキストリンに包接させた包接化合物を調製して本発明の医薬として用いてもよい。

[0176] 本発明の医薬のある態様を投与する際には、適切な剤形を適宜選択して、適切な経路で投与すればよい。例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、懸濁剤、又はカプセル剤等の形で経口投与することができる。また、吸入剤の形で経気道的に投与することができる。また、点滴を含む注射剤の形で皮下、皮内、血管内、筋肉内、又は腹腔内に投与することができる。さらには、舌下剤又は坐剤等の形で経粘膜的に投与することができ、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム、又はスプレー等の形で経皮的に投与することができる。また持続性製剤、例えば徐放性注射剤や埋め込み製剤（例えば、フ

ィルム製剤など）として投与することができる。

[0177] 本発明の医薬のある態様の投与期間は特に限定されないが、疾患の臨床症状が発現していると判断される期間に投与することを原則とし、数週間から1年間継続することが一般的である。但し、病態に応じてさらに投与期間を延長することも可能であり、あるいは臨床症状の回復後もさらに継続して投与することも可能である。さらに臨床症状が発現していない状態であっても臨床医の判断で予防的に投与することもできる。本発明の医薬のある態様の投与量は特に限定されないが、例えば本発明の医薬を経口投与する場合には、一般的には成人1回あたり0.01～1000mgの有効成分を投与することができる。その場合の投与頻度は6ヶ月に1回から連日投与が可能であり、好ましくは1回／1日である。

[0178] 1日及び／又は1回投与量、投与期間、投与頻度は患者の年齢、体重、身体的健康度、及び治療すべき疾患の種類や重篤度、投与経路、剤型（担体の持つ有効成分の徐放性など）などの条件に応じて適宜増減させてよい。

[0179] 本発明の医薬のある態様を上記疾患の予防及び／又は治療に用いる場合には、本発明の医薬のある態様を、以下に示す薬剤選ばれる1又は2種以上の薬剤と同時に、又は時間を変えて併用することができる。さらに本発明の医薬のある態様は、上記に例示した薬剤とともにいわゆる合剤として調製して投与することも可能である。該合剤としては、典型的な組成物のように活性成分の完全な混合物としての投与形態のみならず、各活性成分を配した複数の容器から別々に投与する非混合的組み合わせによる投与形態、キット、パッケージングも包含している。

[0180] 本発明の医薬のある態様と併用できる薬剤としては、例えば、免疫抑制剤（タクロリムス、シクロスポリン、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン製剤、シクロフォスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート等）、抗炎症薬（ステロイド（プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン、コルチゾン）、非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）（イブプロフェン、セレコキシブ）、疾患修飾型抗リウマチ薬（金製剤、メト

トレキサート、レフルノミド、スルファサラジン、ペニシラミン、イグラチモド、クロロキン、トファシチニブ等)、抗マラリア薬(ヒドロキシクロロキン等)、多発性硬化症治療薬(インターフェロン、抗 α 4インテグリン製剤、フィンゴリモド、ミトキサントロン等)、抗サイトカイン製剤(抗TNF α 製剤、抗IL-6製剤、抗IL-12/23製剤等)が挙げられる。その他、自己免疫疾患等の治療薬として使用される生物学的薬剤(抗CD20製剤、CTLA-4-Ig等)、尿酸代謝異常に対する薬剤(コルヒチン、プロベネシド、ブコローム、ベンズブロマロン、アロプリノール等)、血糖降下薬(アログリプチン、ナテグリニド、アカルボース、メトホルミン、ピオグリタゾン、インスリン製剤等)、降圧薬(イミダプリル、バルサルタン、カンデサルタン等)、胆汁分泌促進薬(ウルソデオキシコール酸)、気管支拡張剤(アドレナリン β 2作動薬であるサルメテロールやサルブタモール、抗コリン薬であるイプラトロピウム、チオトロピウム等)、アレルギー性疾患治療薬(テオフィリン等)、抗アレルギー薬(フェキソキナジン、エピナスチン、オロパタジン、ロラタジン、セチリジン、ベポタスチン、ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、ペミロラスト、クロルフェニラミン等)、ロイコトリエン拮抗薬(ザフィルルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト等)、抗高脂血症薬(アトルバスタチン、シンバスタチン、クリノフィブラート、ベザフィブラート、プロブコール、エラスターゼ、イコサペント酸エチル等)、神経伝達物質調整薬(ドネベジル、ガランタミン、メマンチン等)、抗酸化薬(ビタミンE、アセチルシステイン、カルニチン、ベタイン、ペントキシフィリン等)、抗生物質(β ラクタム系、マクロライド系、テトラサイクリン系、アミノグリコシド系、キノロン系などの各種製剤、クロラムフェニコール等)が挙げられる。さらに将来的に創製される各種の薬剤と併用することもできる。これらの併用薬は、臨床的に意義のある組み合わせであれば何ら限定されるものではない。

[0181] 本発明の化合物のある態様は、安全性(各種毒性や安全性薬理)や薬物動態性能等に優れた化合物を含んでおり、例えば以下に示す方法によって医薬

の有効成分としての有用性を確認できる。

[0182] 安全性に関連する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。細胞毒性試験（HL60細胞や肝細胞を使った試験など）、遺伝毒性試験（Ames試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験、小核試験など）、皮膚感作性試験（ビューラー法、GPMT法、APT法、LLNA試験など）、皮膚光感作性試験（Adjuvant and Strip法など）、眼刺激性試験（単回点眼、短期連続点眼、反復点眼など）、心血管系に対する安全性薬理試験（テレメトリー法、APD法、hERG阻害評価法など）、中枢神経系に対する安全性薬理試験（FOB法、Irwinの変法など）、呼吸系に対する安全性薬理試験（呼吸機能測定装置による測定法、血液ガス分析装置による測定法など）、一般毒性試験、生殖発生毒性試験などが含まれる。

[0183] また、薬物動態性能に関する試験としては、例えば以下に列記するものを含むが、この例示に限定されるものではない。チトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験、細胞透過性試験（CaC0-2細胞やMDCK細胞などを使った試験）、薬物トランスポーター ATPase assay、経口吸収性試験、血中濃度推移測定試験、代謝試験（安定性試験、代謝分子種試験、反応性試験など）、溶解性試験（濁度法による溶解度試験など）などが含まれる。

[0184] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば細胞毒性試験を行うことにより確認できる。細胞毒性試験としては、各種培養細胞例えばヒト前白血病細胞であるHL-60細胞、肝臓細胞の初代単離培養細胞やヒト末梢血から調製した好中球画分などを用いる方法が挙げられる。以下に述べる方法により本試験を実施できるが、この記載にのみ限定されるものではない。細胞を 10^5 個から 10^7 個/mLの細胞懸濁液として調製し、0.01 mLから1 mLの懸濁液をマイクロチューブあるいはマイクロプレートなどに分注する。そこに化合物を溶解させた溶液を細胞懸濁液の1/100倍量から1倍量添加し、化合物の終濃度が例えば0.001 μ Mから1000 μ Mになるような細胞培養液中で、37℃、5% CO₂下で30分から数日間培養する。培養終了後、細胞の生存率をMTT法あるいはWST-1法(Ishiyama, M.,

et al., *In Vitro Toxicology*, 8, p.187, 1995)などを使い評価する。細胞に対する化合物の細胞毒性を測定することで、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0185] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば遺伝毒性試験を行うことにより確認できる。遺伝毒性試験としては、Ames試験、マウスリンフォーマTK試験、染色体異常試験や小核試験などが挙げられる。Ames試験とは、指定された菌種のサルモネラ菌や大腸菌などを用いて、化合物を混入させた培養皿上などで菌を培養することにより、突然復帰変異を判定する方法（1999年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-1. 遺伝毒性試験などを参照のこと）である。また、マウスリンフォーマTK試験とは、マウスリンパ種L5178Y細胞のチミジンキナーゼ遺伝子を標的とした遺伝子突然変異能検出試験（1999年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-3. マウスリンフォーマTK試験；Clive, D. et al., *Mutat. Res.*, 31, pp.17-29, 1975；Cole, J., et al., *Mutat. Res.*, 111, pp.371-386, 1983などを参照のこと）である。また、染色体異常試験とは、哺乳類培養細胞と化合物を共存培養したのち、細胞を固定化し、染色体の染色、観察を行うことで、染色体の異常をおこす活性を判定する方法（1999年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-2. ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験などを参照のこと）である。さらにまた、小核試験とは染色体異常に起因する小核形成能を評価するものであり、げっ歯類を用いる方法（*in vivo* 試験）（1999年 医薬審第1604号 「遺伝毒性試験ガイドライン」より II-4. げっ歯類を用いる小核試験；Hayashi, M. et al., *Mutat. Res.*, 312, pp.293-304, 1994；Hayashi, M. et al., *Environ. Mol. Mutagen.*, 35, pp.234-252, 2000）や培養細胞を用いる方法（*in vitro*試験）（Fenech, M. et al., *Mutat. Res.*, 147, pp.29-36, 1985；Miller, B., et al., *Mutat. Res.*, 392, pp.45-59, 1997）などがある。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の遺伝毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0186] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば皮膚感作性試験を行うことにより確認できる。皮膚感作性試験には、モルモットを用いた皮膚感作性試験として、ビューラー法 (Buehler, E. V. Arch.Dermatol., 91, pp.171-177, 1965)、GPMT法 (マキシマイゼーション法 (Magnusson, B. et al., J. Invest. Dermatol., 52, pp.268-276, 1969)) あるいはAPT法 (アジュバント&パッチ法 (Sato, Y. et al., Contact Dermatitis, 7, pp.225-237, 1981)) などがある。さらにまた、マウスを使った皮膚感作性試験としてLLNA (Local Lymph node assay) 法 (OECD Guideline for the testing of chemicals 429, skin sensitization 2002; Takeyoshi, M. et al., Toxicol. Lett., 119(3), pp.203-8, 2001; Takeyoshi, M. et al., J. Appl. Toxicol., 25(2), pp.129-34, 2005) などがある。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の皮膚感作性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0187] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば皮膚光感作性試験を行うことにより確認できる。皮膚光感作性試験としては、モルモットを用いた皮膚光感作性試験 (「医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2002」 薬事日報社 2002年刊 1-9:皮膚光感作性試験などを参照のこと) などが挙げられ、その方法としてはAdjuvant and Strip 法 (Ichikawa, H. et al., J. Invest. Dermatol., 76, pp.498-501, 1981)、Harber 法 (Harber, L.C., Arch. Dermatol., 96, pp.646-653, 1967)、horio 法 (Horio, T., J. Invest. Dermatol., 67, pp.591-593, 1976)、Jordan 法 (Jordan, W.P., Contact Dermatitis, 8, pp.109-116, 1982)、Kochever 法 (Kochever, I.E. et al., J. Invest. Dermatol., 73, pp.144-146, 1979)、Maurer法 (Maurer, T. et al., Br. J. Dermatol., 63, pp.593-605, 1980)、Morikawa 法 (Morikawa, F. et al., "Sunlight and man", Tokyo Univ. Press, Tokyo, pp.529-557, 1974)、Vinson 法 (Vinson, L.J., J. Soc. Cosm. Chem., 17, pp.123-130, 1966) などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の皮膚光感作性を明らかにする

ことにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0188] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば眼刺激性試験を行うことにより確認できる。眼刺激性試験としては、ウサギ眼、サル眼などを用いた単回点眼試験法（１度だけ点眼）、短期連続点眼試験法（短時間に複数回一定間隔で点眼）や反復点眼試験法（数日から数十日間にわたり断続的に繰り返し点眼）などが挙げられ、点眼後の一定時間の眼刺激症状を改良ドレイズスコア（Fukui, N. et al., *Gendai no Rinsho*, 4 (7), pp.277-289, 1970）などに従い評価する方法がある。これらのいずれか１つ又は２つ以上の方法を用いて、化合物の眼刺激性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0189] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば心血管系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。心血管系に対する安全性薬理試験としては、テレメトリー法（無麻酔下での化合物投与による心電図、心拍数、血圧、血流量などへの影響を測定する方法（菅野茂、局博一、中田義禮 編 基礎と臨床のための動物の心電図・心エコー・血圧・病理学検査 平成15年刊 丸善（株））、APD法（心筋細胞活動電位持続時間を測定する方法（Muraki, K. et al., *AM. J. Physiol.*, 269, H5 24-532, 1995 ; Ducic, I. et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 30(1), pp.4 2-54, 1997））、hERG阻害評価法（パッチクランプ法（Chachin, M. et al., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 119, pp.345-351, 2002）、Binding assay 法（Gilbert, J.D. et al., *J. Pharm. Tox. Methods*, 50, pp.187-199, 2004））、Rb⁺ efflex assay 法（Cheng, C.S. et al., *Drug Develop. Indust. Pharm.*, 28, pp.177-191, 2002）、Membrane potential assay 法（Dorn, A. et al., *J. Biomol. Screen.*, 10, pp.339-347, 2005）など）などが挙げられる。これらのいずれか１つ又は２つ以上方法を用いて、化合物の心血管系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0190] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例

例えば中枢神経系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。中枢神経系に対する安全性薬理試験としては、FOB法（機能観察総合評価法（Mattson, J. L. et al., J. American College of Technology, 15 (3), pp.239-254, 1996)）、Irwinの変法（一般症状及び行動観察を評価する方法（Irwin, S. Comprehensive Observational Assessment (Berl.) 13, pp.222-257, 1968)）などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の中枢神経系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0191] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば呼吸系に対する安全性薬理試験を行うことにより確認できる。呼吸系に対する安全性薬理試験としては、呼吸機能測定装置による測定法（呼吸数、1回換気量、分時換気量等を測定）（Drorbaugh, J.E. et al., Pediatrics, 16, pp.81-87, 1955; Epstein, M.A. et al., Respir. Physiol., 32, pp.105-120, 1978）や血液ガス分析装置による測定法（血液ガス、ヘモグロビン酸素飽和度などを測定）（Matsuo, S. Medicina, 40, pp.188-, 2003）などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の呼吸系に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0192] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば一般毒性試験を行うことにより確認できる。一般毒性試験とは、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて、適当な溶媒に溶解あるいは懸濁した化合物を単回あるいは反復（複数日間）で経口投与あるいは静脈内投与などすることにより、投与動物の一般状態の観察、臨床化学的变化や病理学的な組織変化などを評価する方法である。これらの方法を用いて、化合物の一般毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0193] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば生殖発生毒性試験を行うことにより確認できる。生殖発生毒性試験とは

、ラットやマウスなどのげっ歯類あるいはサル、イヌ等非げっ歯類を用いて化合物の生殖発生過程における悪影響の誘発を検討する試験（「医薬品 非臨床試験ガイドライン解説 2002」 薬事日報社 2002年刊 1-6:生殖発生毒性試験などを参照のこと）である。生殖発生毒性試験としては、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出世後の発生並びに母体の機能に関する試験、胚・胎児発生に関する試験（2000年 医薬審第1834号 別添「医薬品毒性試験法ガイドライン」より [3]生殖発生毒性試験）などを参照のこと）などが挙げられる。これらの試験方法を用いて、化合物の生殖発生毒性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0194] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えばチトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験（Gomez-Lechon, M. J. et al., Curr. Drug Metab. 5(5), pp.443-462, 2004）を行うことにより確認できる。チトクロームP450酵素の阻害あるいは誘導試験としては、例えば、細胞から精製あるいは遺伝子組み換え体を用いて調製した各分子種のチトクロームP450酵素又はヒトP450発現系ミクロソームを用いて、試験管内でその酵素活性を化合物が阻害するかを測定する方法（Miller, V.P. et al., Ann.N.Y.Acad.Sci., 919, pp.26-32, 2000）、ヒト肝ミクロゾームや細胞破碎液を用いて各分子種のチトクロームP450酵素の発現や酵素活性の変化を測定する方法（Hengstler, J.G. et al., Drug Metab. Rev., 32, pp.81-118, 2000）、あるいは化合物を曝露したヒト肝細胞からRNAを抽出し、mRNA発現量をコントロールと比較して化合物の酵素誘導能を調べる方法（Kato, M. et al., Drug Metab. Pharmacokinet., 20(4), pp.236-243, 2005）などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物のチトクロームP450の酵素阻害や酵素誘導に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば反応性代謝物生成確認試験を行うことにより確認できる。反応性代謝物

生成確認試験としては、例えばヒト肝ミクロゾームと化合物をNADPHおよびダンシル基で蛍光標識したグルタチオン (dGSH) 存在下でインキュベートすることで反応性代謝物をdGSH付加体としてトラップし、蛍光強度を指標にdGSH付加体の生成量から反応性代謝物に起因するピークを網羅的に検出する方法 (Junping Gan. et al., Chem. Res. Toxicol. 2005, 18, 896-903) や、化合物の¹⁴C標識体をヒト肝ミクロゾームとともにNADPH存在下でインキュベートし、タンパク質に共有結合した放射能を測定する方法 (Baillie T.A., Drug Metabolizing Enzymes. Cytochrome P450 and Other Enzymes in Drug Discovery and Development, pp.147-154, 2003) などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の反応性代謝物生成によって生じる特異体質性薬物毒性の発生に対するリスクを明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0195] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば細胞透過性試験を行うことにより確認できる。細胞透過性試験としては、例えばCaco-2細胞を用いて試験管内細胞培養系で化合物の細胞膜透過能を測定する方法 (Delie, F. et al., Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst., 14, pp. 221-286, 1997; Yamashita, S. et al., Eur. J. Pham. Sci., 10, pp. 195-204, 2000; Ingels, F.M. et al., J. Pham. Sci., 92, pp.1545-1558, 2003)、あるいはMDCK細胞を用いて試験管内細胞培養系で化合物の細胞膜透過能を測定する方法 (Irvine, J.D. et al., J. Pham. Sci., 88, pp.28-33, 1999) などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の細胞透過性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0196] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えばATP-Binding Cassette(ABC)トランスポーターとして薬物トランスポーター ATPase assayを行うことにより確認できる。薬物トランスポーター ATPase assayとしては、P-glycoprotein (P-gp) バキュロウィルス発現系を用いて化合物がP-gpの基質か否かを調べる方法 (Germann, U. A., Methods Enzymol

., 292, pp.427-41, 1998) などが挙げられる。また、例えばSolute Carrier Transporter(SLC)トランスポーターとしてアフリカツメガエル (*Xenopus laevis*) より採取した卵母細胞 (Oocytes)を用いた輸送試験を行うことにより確認できる。輸送試験としては、OATP2発現Oocytesを用いて化合物がOATP2の基質か否かを調べる方法 (Tamai I. et. al., Pharm Res. 2001 Sep;18(9):1262-1269) などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物のABCトランスポーター又はSLCトランスポーターに対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0197] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば経口吸収性試験を行うことにより確認できる。経口吸収性試験としては、げっ歯類、サル、あるいはイヌなどを用い、一定量の化合物を適当な溶媒に溶解あるいは懸濁し、経口投与後の血中濃度を経時的に測定し、化合物の経口投与による血中移行性をLC-MS/MS法 (原田健一ら 編 「生命科学のための最新マスペクトロメトリー」 講談社サイエンティフィク 2002年刊など) を使い評価する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の経口吸収性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0198] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば血中濃度推移測定試験を行うことにより確認できる。血中濃度推移測定試験としては、げっ歯類、サル、あるいはイヌなどに化合物を経口的あるいは非経口的 (例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、経皮、点眼又は経鼻など) に投与した後の化合物の血中での濃度の推移をLC-MS/MS法 (原田健一ら編、「生命科学のための最新マスペクトロメトリー」 講談社サイエンティフィク 2002年刊など) を使い測定する方法などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の血中濃度推移を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0199] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば代謝試験を行うことにより確認できる。代謝試験としては、血中安定性

試験法（ヒトあるいは他の動物種の肝ミクロソーム中での化合物の代謝速度からin vivoでの代謝クリアランスを予測する方法（Shou, W. Z. et al., J. Mass Spectrom., 40(10), pp.1347-1356, 2005; Li, C. et al., Drug Metab. Dispos., 34(6), 901-905, 2006）などを参照のこと）、代謝分子種試験法、反応性代謝物試験法などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上の方法を用いて、化合物の代謝プロファイルを明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0200] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば溶解性試験を行うことにより確認できる。水に対する溶解性の評価は、酸性条件、中性条件、又は塩基性条件下で確認する方法が例示され、さらに胆汁酸の有無による溶解性の変化を確認することも含まれる。溶解性試験としては、濁度法による溶解度試験法（Lipinski, C.A. et al., Adv. Drug Deliv. Rev., 23, pp.3-26, 1997; Bevan, C.D. et al., Anal. Chem., 72, pp.1781-1787, 2000）などが挙げられる。これらの方法を用いて、化合物の溶解性を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

[0201] 本発明の化合物のある態様が医薬の有効成分として有用であることは、例えば上部消化管障害、腎機能障害等を調べることにより確認できる。上部消化管に対する薬理試験としては、絶食ラット胃粘膜傷害モデルを用いて、胃粘膜に対する作用を調べることができる。腎機能に対する薬理試験としては、腎血流量・糸球体濾過量測定法〔生理学 第18版（分光堂）、1986年、第17章〕などが挙げられる。これらのいずれか1つ又は2つ以上方法を用いて、化合物の上部消化管、腎機能に対する作用を明らかにすることにより、医薬の有効成分としての有用性を確認できる。

実施例

[0202] 以下、本発明を実施例、及び試験例（以下、「実施例等」と呼ぶことがある。）によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は以下の実施例等に限定されるものではない。

購入したすべての試薬は、更に精製することなく使用した。購入した無水溶媒は、更なる乾燥を行う事なく使用した。カラムクロマトグラフィーには、山善製中圧分取精製システムSmartFlash、又はBIOTAGE社製中圧分取精製システムIsolera ONEにMS検出器としてBIOTAGE Daltonを接続して用いた。カラムは、Biotage社製SNAP Ultra、またはYMC社製DispoPack ATのいずれかを用いた。いくつかの場合には、イオン交換樹脂としてAgilent社製BondElute SCXを用いて精製した。なお、BondElute SCXを以下SCXと略することがある。SCXの使用例としては、メタノールおよびジクロロメタンでカートリッジを洗浄後、粗生成物を最小容量の溶媒（たとえばジクロロメタン-メタノールの混合溶媒など）に溶かして吸着させる。その後不純物を、圧力をかけながらメタノールで洗い流し、生成物を2.0Mアンモニア-メタノールで溶出させる方法が挙げられる。薄層クロマトグラフィー（TLC）はPrecoated silica gel 60 F254（メルク社製、製品番号5715-1M）を使用した。クロロホルム：メタノール（1：0～1：1）、又は、酢酸エチル：ヘキサン（1：0～0：1）により展開後、UV（254nm又は又は365nm）照射、ヨウ素溶液、過マンガン酸カリウム水溶液、リンモリブデン酸（エタノール溶液）等による呈色により確認した。分取薄層クロマトグラフィー（以下、PTLCと呼ぶことがある。）はPLCプレートsilica gel 60 F254、20×20cm、層厚2mm、濃縮ゾーン（4cm）付（メルク社製、製品番号13793-1M）を試料の量に応じて1枚又は数枚使用して行った。有機溶媒の乾燥には無水硫酸マグネシウムあるいは無水硫酸ナトリウムを使用した。

[0203] NMR

^1H （400MHz）核磁気共鳴装置（以下NMRと略することがある）分析は、Bruker社製AVANCE III HD-400MHz又は、Bruker社製AVANCE III HD-600MHzを用いた。

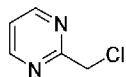
内部標準は使用した溶媒または添加物の既知の値を使用した。1H NMRデータは化学シフト、parts per million（以下ppmと略す）、積分値（例えば1Hと記す）、多重項（s、シングレット；d、ダブルット；t、トリプレット；q、カルテット；quintet、クインテット；m、マルチプレット；br、ブロード；dd、ダブルダブルット、など）を記した。

- [0204] LCMSについては液体クロマトグラフ質量分析スペクトル（LC-MS）にてマスペクトルを測定した。特に断らない限り、質量分析装置としてシングル四重極型質量分析装置SQDシステム（Waters社製）を用い、エレクトロスプレー（ESI）法により測定した。液体クロマトグラフィー装置はWaters社製Acquity MLtra Performance LCシステムを使用した。分離カラムはACQUITY UPLC BEH C18 2.1×50mm 1.7μm（Waters社製）を用いた。
- [0205] LC条件について特に記載のある実施例または参考例については、下記の溶媒条件にて測定されていることを示す。またm/zはマスペクトルのデータ（MH⁺又はMH⁻を併せて記載）を示す。
- [0206] （LC-1）流速0.6mL/分、A液=10mM 酢酸アンモニウム水溶液、B液=アセトニトリルとして、0分から2.0分までB液を5～90%（v/v）直線グラジエント、2.0分から2.5分までB液を90～98%（v/v）直線グラジエントで溶出する条件で測定した。
- [0207] （LC-6）流速0.6mL/分、A液=10mM 酢酸アンモニウム水溶液、B液=アセトニトリルとして、0分から2.0分までB液を70～90%（v/v）直線グラジエント、2.0分から2.5分までB液を90～98%（v/v）直線グラジエントで溶出する条件で測定した。
- [0208] HPLC精製については、日本Waters社製の分取精製装置を用い、カラムはTriart C18 ExRS（ワイエムシイ社製）等を、溶出液は10mM 酢酸アンモニウム水溶液ーアセトニトリル溶液を用いた。

[0209] 以下の実施例、中間体の合成方法の記載における *quant.* の表記は、目的物が定量的に得られたことを意味する。

[0210] 中間体 A-1-1 : 2-(クロロメチル)ピリミジン

[化67]

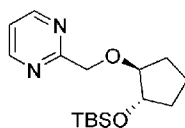


[0211] ピリミジン-2-イルメタノール (150 g, 1.36 mol) をジクロロメタン (1350 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、塩化チオニル (148.4 mL, 2.04 mol) を 20 分かけて滴下した。室温で 17 時間攪拌した。反応液を 0℃ に冷却し、水 (150 mL) を滴下した。次いで 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (780 mL) を滴下、0℃ で攪拌しながら pH が 7.2-7.5 を維持するよう 1 N 塩酸水 (30 mL) 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (280 mL) を添加し、0℃ で 2 時間攪拌した。有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 0-1 : 2) を用いて精製することにより、2-(クロロメチル)ピリミジン (118.0 g, 収率 67%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.78 (2H, d, J=4.9 Hz), 7.26 (1H, t, J=4.9 Hz), 4.76 (2H, s).

[0212] 中間体 A-1-2-a : 2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン

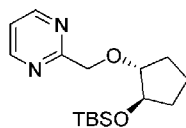
[化68]



中間体 A-1-2-b : 2-(((1R, 2R)-2-((tert-ブ

チルジメチルシリル) オキシ) シクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン

[化69]



[0213] 2-(クロロメチル)ピリミジン(中間体A-1-1; 117.9g, 917mmol)とトランス-シクロペンタン-1,2-ジオール(93.7g, 917mmol)をDMF(920mL)に溶解した。溶液を0℃に冷却し、水素化ナトリウム(60重量%, 流動パラフィンに分散、TCI)(44.0g, 917mmol)を5分間隔で6回に分けて加えた。0℃で20分間攪拌したのち室温で1時間攪拌した。次いで反応液を0℃に冷却しイミダゾール(156g, 2.29mol)、TBSクロリド(207g, 1.38mol)を順次添加し、室温で1時間半攪拌した。得られた粗反応混合物を0℃に冷却し、水(530mL)を加えてセライトろ過し、酢酸エチルで抽出したのち有機層を水と飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=1:0-1:1)を用いて精製することにより、2-((トランス-2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)cyclopentyl)oxy)pyrimidin-5-ylmethoxy(97.9g, 収率35%)を得た。

LCMS(LC-1); RT=2.10, m/z 309 [M+H]⁺

¹H-NMR(CDCI₃): δ(ppm) 8.75(2H, d, J=4.9Hz), 7.20(1H, t, J=4.9Hz), 4.78(2H, d, 7.3Hz), 4.26-4.23(1H, m), 3.86-3.83(1H, m), 2.03-1.87(2H, m), 1.75-1.67(3H, m), 1.56-1.49(1H, m), 0.86(9H, s), 0.05(6H, s).

光学異性体は、次に示すキラルHPLCの条件で、分離、分析を行なうこと

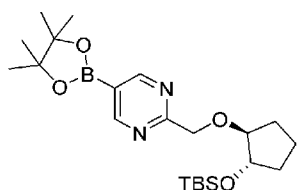
で、各光学活性体を光学純度 99.7% ee 以上で得た。

分取条件；カラム：CHIRALART Cellulose-SC (10 μ m) 245 x 150 mm I. D.、溶出液：ヘプタン／2-プロパノール (80／20) (v／v)、流速：518 mL／min、温度：24℃、検出：UV (245 nm)、ロード：180 mL (9 g)

分析条件；カラム：CHIRALART Cellulose-SC (5 μ m) 250 x 4.6 mm I. D.、溶出液：ヘプタン／2-プロパノール (80／20) (v／v)、流速：0.5 mL／min、温度：25℃、検出：UV (245 nm)、インジェクション：10 μ L (0.5 mg／mL) RT=11.6 (1S, 2S 体；中間体 A-6-2-a)、RT=16.5 (1R, 2R 体；中間体 A-6-2-b)

[0214] 中間体 A-1-3：2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン

[化70]



[0215] 2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン (中間体 A-1-2-a；76.7 g, 249 mmol) を THF (500 mL) に溶解し、ビス (ピナコラド) ジボロン (63.1 g, 249 mmol)、(1,5-シクロオクタジエン) (メトキシ) イリジウム (I) (ダイマー) (1.64 g, 249 mmol)、3,4,7,8-テトラメチル-1,10-フェナントロリン (1.17 g, 497 mmol) を加え、80℃で15時間攪拌し、得られた粗反応混合物を濃縮することにより、粗生成物の 2-((

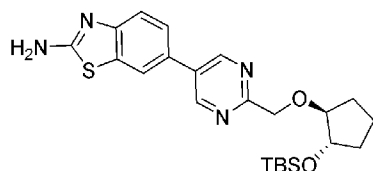
((1*S*, 2*S*)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.80, m/z 353 [M+H]⁺ (ボロン酸として検出)

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.00 (2H, s), 4.78 (2H, d, 6.2 Hz), 4.25-4.22 (1H, m), 3.84-3.81 (1H, m), 1.97-1.87 (2H, m), 1.72-1.65 (3H, m), 1.55-1.48 (1H, m), 1.35 (12H, s), 0.85 (9H, s), 0.05 (6H, s).

[0216] 中間体 A-1-4 : 6-(2-(((1*S*, 2*S*)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン

[化71]



[0217] 6-ブロモ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-アミン (1.50 g, 6.5 mmol) を THF (15 mL) に溶解し、前記粗生成物 2-(((1*S*, 2*S*)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン (中間体 A-1-3 ; 4.4 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.32 g, 0.44 mmol)、炭酸セシウム (4.3 g, 13.1 mmol)、水 (2.9 mL) を加え、その混合物にマイクロ波を 100℃ で 1.5 時間照射した。その粗反応混合物を酢酸エチル (29 mL) で希釈し、10% 食塩水 (15 mL) で洗浄した。水層を再び酢酸エチルで抽出し、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、セ

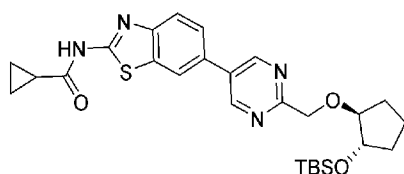
ライト濾過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝98：12－12：100）を用いて精製することにより、6－（2－（（（1S，2S）－2－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－5－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－アミン（1.13g，収率57％）を得た。

LCMS（LC－1）；RT＝2.07，m/z 457 [M+H]⁺

¹H-NMR（CDCl₃）：δ（ppm）8.95（2H，s），7.79（1H，J＝2.0），7.76（1H，J＝8.4），7.51（1H，J＝8.4，2.0），7.26（2H，s），5.33（2H，s），4.83－4.79（2H，m），4.29－4.26（1H，m），3.90－3.87（1H，m），2.05－1.89（2H，m），1.78－1.68（3H，m），1.58－1.50（1H，m），0.88（9H，s），0.07（6H，s）。

[0218] 中間体A－1－5：N－（6－（2－（（（1S，2S）－2－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－5－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミド

[化72]



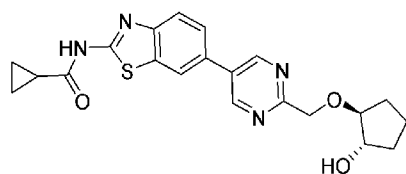
[0219] 6－（2－（（（1S，2S）－2－（（tert－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－5－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－アミン（中間体A－1－4；30mg，66μmol）をジクロロメタン（660μL）に溶解し、シクロプロパンカルボン酸（19mg、0.22mmol）、N，N－ジイソプロピルエチルアミン（100μL，0.59mmol）、1－プロパンホスホン酸無水物（

50重量%酢酸エチル溶液, 0.13 mL, 0.22 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。得られた粗反応混合物に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-(tert-butylジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを含む粗反応混合物を得た。

LCMS (LC-1); RT=2.27, m/z 525 [M+H]⁺

[0220] 実施例 a-01-01: N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化73]



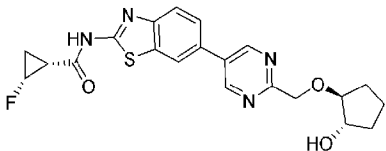
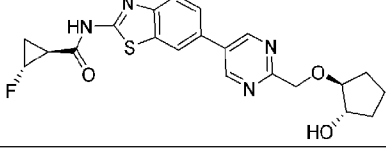
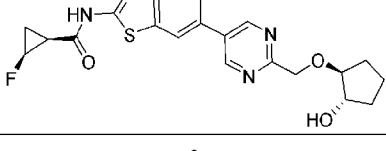
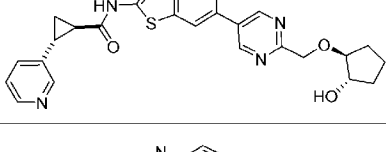
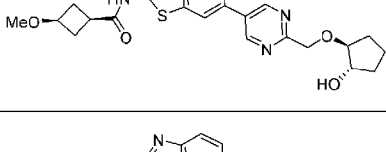
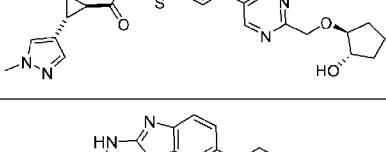
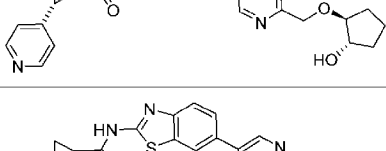
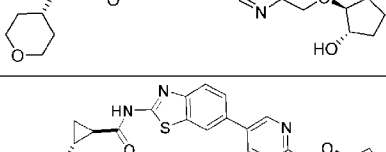
[0221] N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-(tert-butylジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミドを含む粗反応混合物(中間体A-1-5、2 mL)に塩酸-メタノール溶液(2 mmol/L、2 mL)を氷冷下で滴下し、室温で30分間攪拌した。得られた粗反応混合物を減圧濃縮し、SCX、HPLCを用いて精製しN-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(12 mg, 収率44%)を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.13, m/z 411 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.17 (2H, s), 8.45 (1H, m), 7.86 (2H, m), 4.71-4.69 (3H, m), 4.04-4.00 (1H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 2.03-1.40 (7H, m), 0.98-0.96 (4H, m).

[0222] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表2-1]

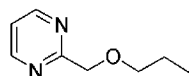
Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
a-01-02		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=0.97, m/z429[M+H] ⁺
a-01-03		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=0.16, m/z429[M+H] ⁺
a-01-04		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.09, m/z429[M+H] ⁺
a-01-05		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.15, m/z488[M+H] ⁺
a-01-06		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.17, m/z454[M+H] ⁺
a-01-07		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.13, m/z491[M+H] ⁺
a-01-08		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.14, m/z488[M+H] ⁺
a-01-09		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.22, m/z495[M+H] ⁺
a-01-10		Example a-01-01 Intermediate A-1-5	(LC-1); RT=1.48, m/z517[M+H] ⁺

[表2-2]

a-01-11		Example a-01-01 Intermediate A-1-4,5	(LC-1); RT=1.30, m/z445 [M+H] ⁺
a-01-12		Example a-01-01 Intermediate A-1-4,5	(LC-1); RT=1.24, m/z429 [M+H] ⁺

[0223] 中間体 A-2-1 : 2-(プロポキシメチル)ピリミジン

[化74]

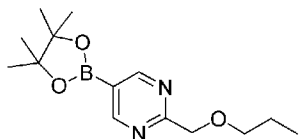


[0224] ピリミジン-2-イルメタノール (10 g, 91 mmol) を DMF (300 mL) に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (4.8 g, 55 重量%, 109 mmol) を加え、10 分撹拌した。反応液に 1-ヨードプロパン (13.2 mL, 136 mmol) を滴下し、室温で 2 時間撹拌後、水素化ナトリウム (4 g、55 重量%, 91 mmol)、1-ヨードプロパン (10 mL, 103 mmol) を加え、室温でさらに 1 時間撹拌した。得られた粗反応混合物に水 (300 mL) を加えて反応を停止し、酢酸エチル (300 mL) で 3 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 88 : 12-0 : 100) を用いて精製することにより、2-(プロポキシメチル)ピリミジン (10.1 g, 収率 73%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.76 (2H, d, J=4.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J=4.9 Hz), 4.75 (2H, s), 3.60 (2H, t, J=6.9 Hz), 1.73 (2H, tt, J=6.9, 7.4 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.4 Hz) .

[0225] 中間体 A-2-2 : 2-(2-(プロポキシメチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン

[化75]

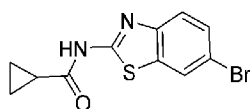


[0226] 中間体 A-1-3 の合成方法に準じ、2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリミジン(中間体 A-1-2-a)の代わりに2-(プロポキシメチル)ピリミジン(中間体 A-2-1; 10.1 g)を用いることによって合成し、粗生成物の2-プロポキシメチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジンを得た。

LCMS (LC-1); RT=0.62, m/z 197 [M+H]⁺ (ボロン酸として検出)

[0227] 中間体 A-2-3 : N-(6-ブロモ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボアミド

[化76]



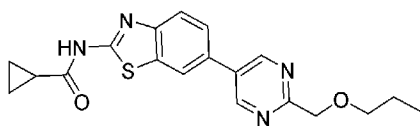
[0228] 2-アミノ-6-ブロモベンゾチアゾール(1 g, 4.36 mmol)をDCM(44 mL)に溶解し、シクロプロパンカルボニルクロリド(0.91 g, 8.73 mmol)およびトリエチルアミン(0.88 g, 8.37 mmol)を加え、室温で2時間攪拌し、得られた反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を分離して減圧濃縮し、N-(6-ブロモ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボアミドを含む粗反応混合物(739 mg、収率57%)を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.58, m/z 297 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 7.95 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.62 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (2H, dd, $J=8.5, 2.0\text{ Hz}$), 1.98–1.91 (1H, m), 1.27–1.23 (4H, m).

[0229] 実施例 a-02-01 : N-(6-(2-(プロポキシメチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化77]



[0230] 中間体 A-1-4 の合成方法に準じ、6-ブロモ-1,3-ベンゾチアゾール-2-アミンの代わりに N-(6-ブロモ-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボアミド (中間体 A-2-3 ; 20 mg)、2-(((1S,2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン (中間体 A-1-3) の代わりに 2-(プロポキシメチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン (中間体 A-2-2) を用いることによって合成し、N-(6-(2-(プロポキシメチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (10 mg, 収率 20%) を得た。

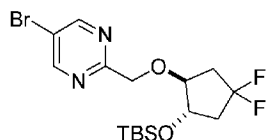
LCMS (LC-1) ; RT=1.37, m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ (ppm) 9.17 (2H, s), 8.38 (1H, m), 7.83–7.77 (2H, m), 4.65 (2H, s), 3.52 (2H, $J=6.7\text{ Hz}$), 1.97–1.91 (1H, m), 1.62–1.53 (2H, m), 0.93–0.88 (7H, m).

[0231] 中間体 A-3-1 : 5-ブロモ-2-(((trans-2-((tert-

ブチルジメチルシリル) オキシ) -4, 4-ジフルオロシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン

[化78]

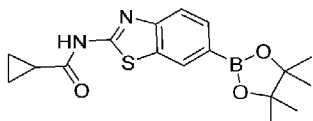


[0232] 5-ブロモ-2-(クロロメチル)ピリミジン (500 mg, 2.41 mmol)、トランス-4, 4-ジフルオロシクロペンタン-1, 2-ジオール (500 mg, 3.62 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムクロリド (70 mg, 241 μ mol)、25 重量% 水酸化ナトリウム水溶液 (4 mL) を加え加熱還流下 14 時間撹拌した。得られた反応混合物の有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過した。そこにイミダゾール (330 mg, 4.82 mmol)、TBSクロリド (545 mg, 3.62 mmol) を加え室温で 6 時間撹拌した。次いでイミダゾール (330 mg, 4.82 mmol)、TBSクロリド (545 mg, 3.62 mmol) を追加し室温で 52 時間撹拌した。さらにイミダゾール (330 mg, 4.82 mmol)、TBSクロリド (545 mg, 3.62 mmol) を追加し室温で 24 時間撹拌した。得られた反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を分離して減圧濃縮し自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン-酢酸エチル) を用いて精製することにより 5-ブロモ-2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-4, 4-ジフルオロシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン (131 mg、収率 13%) を得た。
LCMS (LC-1); RT=2.25, m/z 424 [M+H]⁺
1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.79 (2H, s), 4.77 (2H, d, J=2.1 Hz) 4.36-4.31 (1H, m), 4.00-3.96 (1H, m), 2.62-2.44 (2H, m), 2.32-2.19 (1H, m), 2.13-2.00 (1H, m), 0.87 (9H,

s), 0.07 (6H, s).

[0233] 中間体 A-3-2: N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化79]



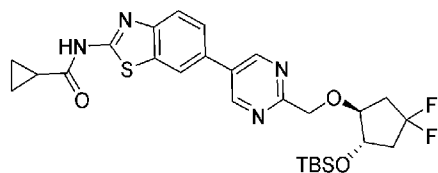
[0234] N-(6-ブromo-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボアミド(中間体 A-2-3; 400mg, 1.35mmol)を1,4-ジオキサン(13mL)に溶解し、ビス(ピナコラド)ジボロン(513mg, 2.03mmol), [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(98mg, 0.13mmol), 酢酸カリウム(400mg, 2.69mmol)を加え、80℃で3時間攪拌し、室温に冷却したのち溶媒を減圧濃縮しN-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミドを含む粗反応混合物を得た。

LCMS(LC-1); RT=1.73, m/z 346 [M+2H]⁺

¹H-NMR(CDCl₃): δ(ppm) 8.28(2H, s), 7.86(1H, d, J=8.0Hz), 7.71(1H, d, J=8.0Hz), 1.80-1.74(1H, m), 1.37(12H, s), 1.26(4H, s).

[0235] 中間体 A-3-3: N-(6-(2-(((trans-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジフルオロシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化80]



[0236] 5-ブロモ-2-((trans-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジフルオロシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン(中間体A-3-1; 30 mg, 71 μ mol)、N-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体A-3-2; 36 mg, 0.11 mmol)を1,4-ジオキサン(1 mL)に溶解し、水(200 μ L)、炭酸セシウム(69 mg, 0.22 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(5.8 mg, 7 μ mol)を加え、80℃で終夜攪拌した。得られた粗反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム: メタノール)、HPLCを用いて精製することにより、N-(6-(2-((trans-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジフルオロシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(13.7 mg, 収率34%)を得た。

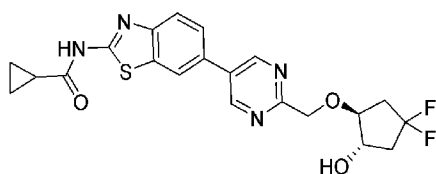
LCMS (LC-1); RT=2.14, m/z 561 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.95 (1H, brs), 9.00 (2H, s), 8.02 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.89 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.63 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 4.92-4.84 (2H, m), 4.40-4.36 (1H, m), 4.06-4.02 (1H, m), 2.65-2.47 (2H, m), 2.37-2.25 (1H, m), 2.15-2.03 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m), 1.30-1.26 (2H, m), 1.08-

1.04 (2H, m), 0.88 (9H, s), 0.09 (6H, d, J = 1.6 Hz).

[0237] 実施例 a-03-01: N-(6-(2-(((1S, 2S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化81]



[0238] 実施例 a-01-01 の合成方法に準じ、N-(6-(2-(((トランス-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (中間体 A-1-5) の代わりに N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジフルオロシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (中間体 A-3-5; 13.7 mg) を用いることによって合成し、得られた立体異性体混合物を、HPLC 精製、キラル HPLC 精製 (カラム: CHIRALPAK IB (DAICEL 社製)、移動相: ノルマルヘキサン: エタノール = 30:70) で分割することにより、所望の N-(6-(2-(((1S, 2S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (2.3 mg, 収率 21%) を得た。

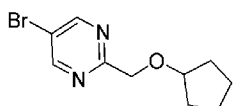
LCMS (LC-1); RT = 1.23, m/z 447 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.76 (1H, brs), 9.19 (2H, s), 8.46 (1H, m), 7.89-7.85 (2

H, m), 5.36–5.35 (1H, m), 4.76 (2H, s), 4.19 (1H, m), 4.03 (1H, m), 2.62–2.40 (2H, m), 2.26–2.14 (1H, m), 2.08–1.97 (2H, m), 0.99–0.97 (4H, m).

[0239] 中間体 A-4-1 : 5-ブロモ-2-(シクロペントキシメチル)ピリミジン

[化82]



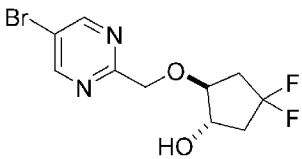
[0240] 5-ブロモ-2-(クロロメチル)ピリミジン (100mg, 0.4mmol)、シクロペンタノール (41mg, 0.48mmol) をジクロロメタン (4mL) に溶液し、テトラブチルアンモニウムクロリド (11mg, 40μmol)、25重量% 水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) を加え 60℃で14時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を分離して減圧濃縮し自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム-メタノール) を用いて精製することにより5-ブロモ-2-(シクロペントキシメチル)ピリミジン (87mg、収率85%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.41, m/z 258 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.79 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.15–4.09 (1H, m), 1.88–1.68 (6H, m), 1.58–1.50 (2H, m).

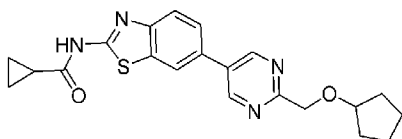
[0241] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表3]

Intermediate	Structure	Reference Methods	LCMS Data
A-4-2		Intermediate A-4-1	(LC-1); RT=1.05, m/z 308 [M+H] ⁺

[0242] 実施例 a-04-01: N-(6-(2-(シクロペントキシメチル)ピリミジン-5-イル)-1,3-ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化83]

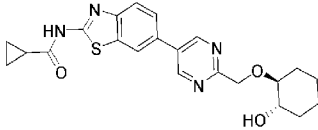
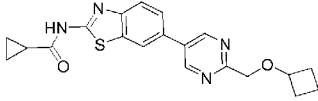
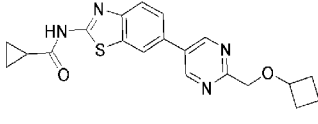


[0243] 5-ブロモ-2-(シクロペントキシメチル)ピリミジン (A-4-1; 40 mg, 0.16 mmol) を 1,4-ジオキサン (778 μ L) に溶解し、N-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (中間体 A-3-2; 53.6 mg, 0.16 mmol), 炭酸セシウム (101 mg, 0.31 mmol), [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (11 mg, 0.02 mmol) を加え、15 時間過熱還流し、室温に冷却後、溶媒を減圧濃縮し自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム-メタノール) を用いて精製することにより N-[6-[2-(シクロペントキシメチル)ピリミジン-5-イル]-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (4.8 mg、収率 8%) を得た。LCMS (LC-1); RT=1.52, m/z 395 [M+H]⁺ 1H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (2H, s), 8.00 (2H, s), 7.89 (2H, d, J=8.0 Hz), 7.63 (2H,

d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 4.79 (2H, s), 4.25–4.22 (1H, m), 4.21–4.13 (1H, m), 1.84–1.74 (4H, m), 1.72–1.70 (1H, m), 1.29–1.25 (2H, m), 1.09–1.05 (2H, m).

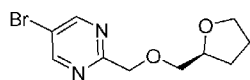
[0244] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表4]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
a-04-02		Example a-02-01 Intermediate A-2-1	(LC-1); RT=1.32, m/z425 [M+H] ⁺
a-04-03		Example a-02-01 Intermediate A-2-1	(LC-1); RT=1.41, m/z381 [M+H] ⁺
a-04-04		Example a-02-01 Intermediate A-2-1	(LC-1); RT=1.41, m/z417 [M+H] ⁺

[0245] 中間体 A-5-1: (S)-5-ブロモ-2-((テトラヒドロフラン-2-イル)メトキシ)メチル)ピリミジン

[化84]



[0246] 5-ブロモ-2-(ブロモメチル)ピリミジン (6.7 g, 27 mmol)、(S)-(テトラヒドロフラン-2-イル)メタノール (2.5 g, 24 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に溶解し、33%水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL)、テトラブチルアンモニウムクロリド (667 mg, 2.4 mmol) を加え、40℃で終夜攪拌した。得られた粗反応混合物に、水 (100 mL) を加え、ジクロロメタン (150 mL) で3回抽

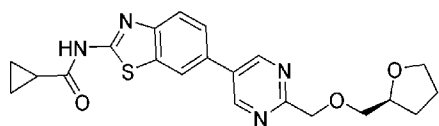
出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過して、濃縮乾燥した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；石油エーテル：酢酸エチル＝5：1）を用いて精製することにより、（S）－5－ブロモ－2－（（（テトラヒドロフラン－2－イル）メトキシ）メチル）ピリミジン（2.55 g, 収率39%）を得た。

LCMS（LC－1）；RT＝1.03, m/z 273 [M+H]⁺

¹H-NMR（CDCl₃）：δ（ppm）8.79（2H, s）, 4.84－4.75（2H, m）, 4.19－4.13（1H, m）, 3.92－3.86（1H, m）, 3.80－3.75（1H, m）, 3.70－3.61（2H, m）, 2.03－1.95（1H, m）, 1.93－1.84（2H, m）, 1.70－1.61（1H, m）.

[0247] 実施例 a－05－01：（S）－N－（6－（2－（（テトラヒドロフラン－2－イル）メトキシ）メチル）ピリミジン－5－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミド

[化85]



[0248] （S）－5－ブロモ－2－（（（テトラヒドロフラン－2－イル）メトキシ）メチル）ピリミジン（中間体A－5－1；150 mg, 0.55 mmol）、N－（6－（4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル）ベンゾ[d]チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミド（中間体A－3－2；246 mg, 0.71 mmol）をN, N－ジメチルホルムアミド（9 mL）に溶解し、水（1 mL）、炭酸カリウム（152 mg, 1.1 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（64 mg, 55 μmol）を加え、130℃で終夜攪拌した。得られた粗反応混合物をセ減圧濃縮し、自動シリカゲルカラムク

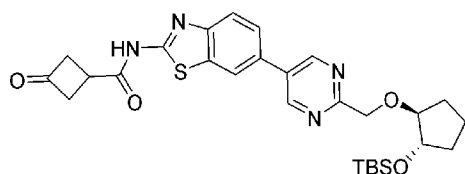
ロマトグラフィー（溶出液；石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）、HPLCを用いて精製することにより、（S）-N-（6-（2-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（45mg，収率20％）を得た。

LCMS（LC-1）；RT=1.20，m/z 411 [M+H]⁺

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ（ppm）12.76（1H，s），9.18（2H，s），8.47（1H，s），7.90-7.85（2H，m），4.71（2H，s），4.03-3.97（1H，m），3.77-3.71（1H，m），3.65-3.60（1H，m），3.56（2H，d，J=5.3Hz），2.06-1.99（1H，m），1.95-1.74（3H，m），1.65-1.55（1H，m），0.99-0.97（4H，m）。

[0249] 中間体B-1-1：N-（6-（2-（（（1S，2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-オキシシクロブタン-1-カルボキサミド

[化86]



[0250] 6-（2-（（（（1S，2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-アミン（中間体A-1-4；400mg，0.88mmol）にジクロロメタン（8.6mL）に懸濁し、N-エチルジイソプロピルアミン（1.37mL，7.88mmol）、3-オキシシクロブタンカルボキシリクアシッド（0.23mL，2.89mmol）、1-プロピルホスホン酸無水物（0.78mL，2.63mmol）を加え

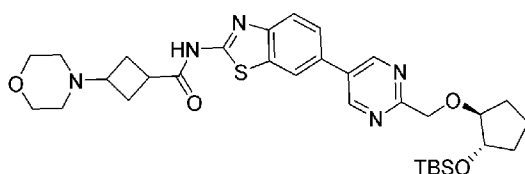
室温にて1.5時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィーにてカラム精製（溶出液：クロロホルム-メタノール2%）する事により、N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド（296.9mg、収率：61%）を得た。

LCMS（LC-1）；RT=2.18, m/z 553 [M+H]⁺

¹H-NMR（CDCl₃）：δ（ppm）10.4（1H, br s）9.02（2H, s）, 8.06（1H, d、J=1.5Hz）, 7.88（1H, d、J=8.0Hz）, 7.69-7.65（1H, m）, 7.59-7.55（1H, m）, 7.64-7.55（1H, m）, 4.98-4.74（2H, m）, 4.35-4.18（1H, m）, 3.98-3.80（1H, m）, 3.71-3.59（2H, m）, 3.42-3.28（3H, m）, 2.11-1.84（2H, m）, 1.80-1.71（3H, m）, 1.61-1.37（1H, m）, 0.88（9H, s）, 0.08（3H, s）, 0.07（3H, s）.

[0251] 中間体B-1-2：N-（6-2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド

[化87]



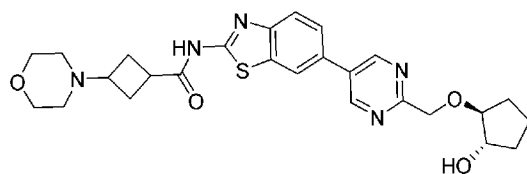
[0252] N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメ

チルシリル) オキシ) シクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (中間体B-1-1; 100 mg, 0.18 mmol) をテトラヒドロフラン (0.9 mL) に溶解し、酢酸 (0.1 mL)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (77 mg, 0.36 mmol)、モルホリン (23.74 μ L, 0.27 mmol) を加え室温にて1.5時間攪拌した。得られた反応混合物に水、飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール2%)、HPLC精製にて、目的物: N-(6-2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド (73.9 mg、収率65.8%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=2.15, m/z 624 [M+H]⁺

[0253] 実施例b-01-01: N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド

[化88]



[0254] N-(6-2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド (中間体B-1-2; 45.5 mg, 0.07 mmol) に2N塩酸/メタノール溶液 (500 μ L) を加え、室温にて攪拌した

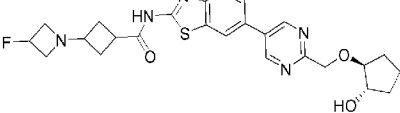
。10分後に反応を終了し窒素ブローにて溶媒を飛ばした。一部をSCX、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム－メタノール2%）にて精製し、N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド：2mgを得た。残りの反応混合物はHPLC精製し、N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-モルホリノシクロブタン-1-カルボキサミド（13.6mg、収率：37%）を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.01, m/z 510 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.00 (2H, s), 8.00 (1H, d, J=1.5 Hz), 7.93-7.87 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 5.09-4.77 (3H, m), 4.30-4.19 (1H, m), 4.07-3.98 (3H, m), 3.97-3.91 (1H, m), 3.91-3.84 (1H, m), 3.30-3.15 (2H, m), 3.00-2.89 (1H, m), 2.76-2.63 (2H, m), 2.35-2.22 (2H, m), 2.14-1.99 (2H, m), 1.77-1.69 (2H, m), 1.29-1.23 (2H, m)

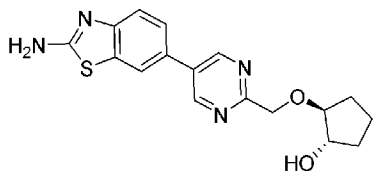
[0255] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表5]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-01-02		Example b-01-01 Intermediate B-1-2	(LC-1) ; RT=1.06, m/z 498 [M+H] ⁺

[0256] 中間体 B-2-1 : (1S, 2S)-2-((5-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンタン-1-オール

[化89]



[0257] 6-((2-(((1S, 2S)-2-((tert-butyl dimethylsilyl)oxy)cyclopentyl)oxy)methyl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]thiazol-2-アミン (中間体 A-1-4 ; 1.5 g, 3.28 mmol) に 2N-塩酸/メタノール溶液 (6 mL) を加え、室温にて 15 分撹拌した。反応混合溶液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (溶出液: 酢酸エチル-メタノール) し、粗生成物の (1S, 2S)-2-((5-2-(アミノベンゾ[d]-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンタン-1-オール (1.41 g) を得た。

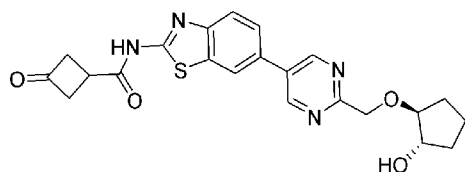
LCMS (LC-1) ; RT=0.89, m/z 343 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.91-9.65 (2H, br s), 9.12 (2H, s), 8.34 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.12 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.5, 2.0 Hz), 7.65 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.60-7.50 (1H, m), 7.50-7.32 (1H, m), 4.70-4.69 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.99-3.72 (3H, m), 1.97-1.71 (3H, m), 1.68-1.52 (5H, m), 1.52-1.34 (2H, m).

[0258] 中間体 B-2-2 : N-(6-((2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)oxy)methyl)pyrimidin-5-yl)benzo[d]

チアゾール-2-イル) 3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド

[化90]



[0259] (1S, 2S)-2-((5-((2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンタン-1-オール (中間体B-2-1; 1.41g, 4.11mmol) をジメチルホルムアミド (20.5mL) に溶解し、3-オキソシクロブタンカルボン酸 (703mg, 6.16mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1塩酸塩 (1.26g, 8.21mmol) 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.57g, 8.21mmol) を加え、60℃にて終夜にて加熱撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製 (溶出液: クロロホルム-メタノール) し、N-(6-((2-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (264mg、収率15%) を得た。

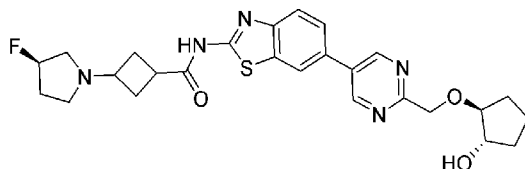
LCMS (LC-1); RT=1.03, m/z 439 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (2H, s), 8.06-8.00 (1H, m), 7.89-7.77 (1H, m), 7.66-7.56 (1H, m), 4.97 (1H, d, J=14.4Hz), 4.80 (1H, d, J=14.4Hz), 4.31-4.11 (1H, m), 3.92-3.83 (1H, m), 3.70-3.56 (2H, m), 3.52-3.30 (3H, m), 2.17-1.99 (2H, m), 1.81-1.50 (4H, m).

[0260] 実施例b-02-01: 3-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル

) -N-6 ((((1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) シクロブタン-1-カルボキサミド

[化91]



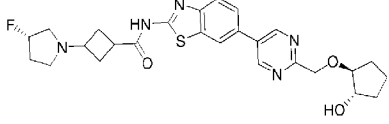
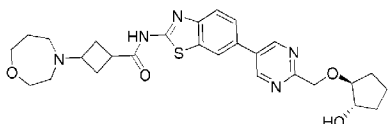
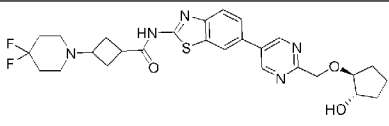
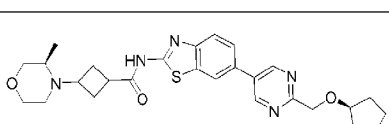
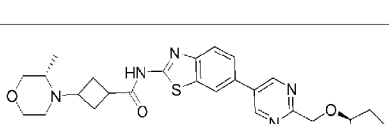
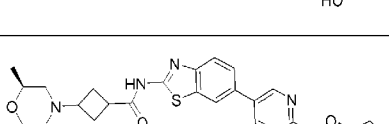
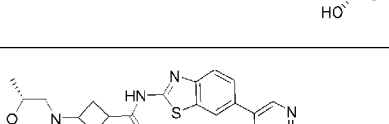
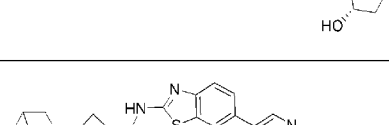
[0261] N- (6- (2- ((((1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) 3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (中間体B-2-2 ; 53.6 mg, 0.12 mmol) を THF (2 mL) に溶解し、(R) -(1- (3-フルオロピロリジン塩酸塩 (23 mg, 0.18 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (51.81 mg, 0.24 mmol) を加え、室温にて攪拌した。1時間後、酢酸 (50 μ L) を加え、1時間攪拌を継続した。反応終了後、反応混合物に水、クロロホルム、飽和重曹水を加え攪拌し、有機層を分離し、窒素ブローにて濃縮し、HPLC精製することにより、3- [(3R) -3-フルオロピリジン-1-イル] -N- [6- [2- [(1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) メチル] ピリミジン-5-イル] -1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] シクロブタンカルボキサミド (10.3 mg、収率16%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.06, m/z 512 [M+H]⁺

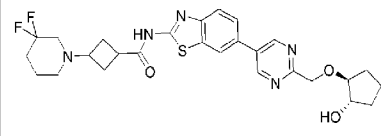
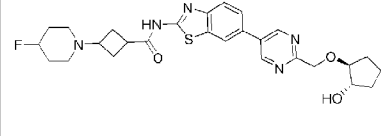
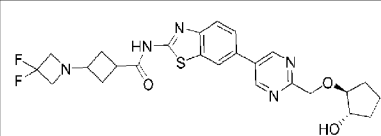
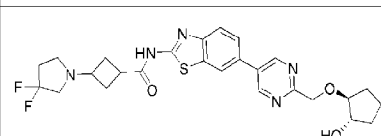
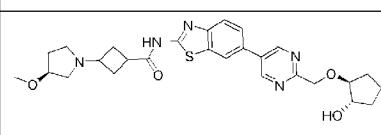
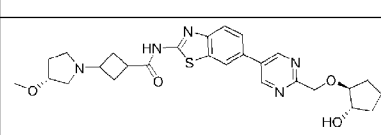
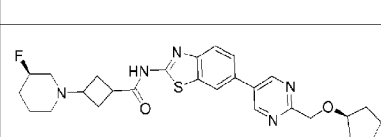
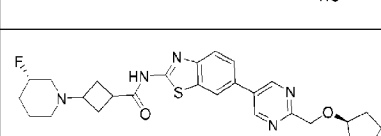
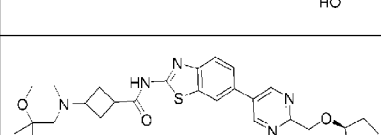
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.00 (2H, s), 8.04-7.92 (1H, m), 7.83 (1H, brd, J=7.1 Hz), 7.63-7.53 (1H, m), 5.53-5.18 (2H, m), 5.10-4.79 (2H, m), 4.30-4.20 (1H, m), 3.93-3.82 (1H, m), 3.28-3.14 (3H, m), 2.78 (5H, brs), 2.35-2.23 (3H, m), 2.16-1.99 (3H, m), 1.62-1.48 (2H, m).

[0262] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

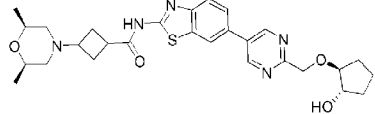
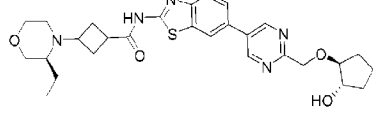
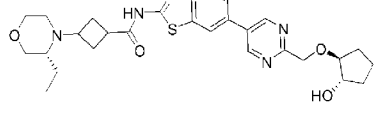
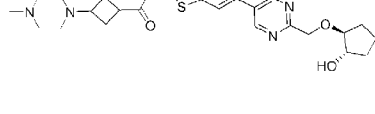
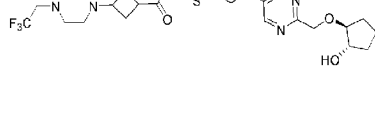
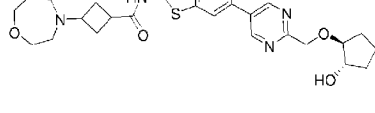
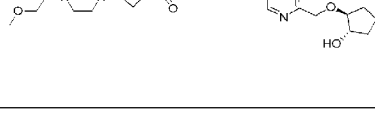
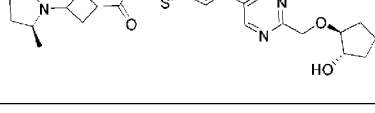
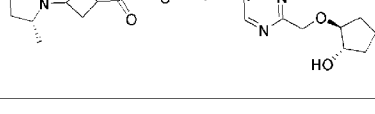
[表6-1]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-02-02		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.06, m/z 512 [M-H] ⁺
b-02-03		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.98, m/z 524 [M-H] ⁺
b-02-04		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.29, m/z 544 [M-H] ⁺
b-02-05		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.05, m/z 524 [M-H] ⁺
b-02-06		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.05, m/z 524 [M-H] ⁺
b-02-07		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.08, m/z 524 [M-H] ⁺
b-02-08		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.08, m/z 524 [M-H] ⁺
b-02-09		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.02, m/z 522 [M-H] ⁺

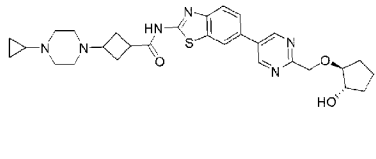
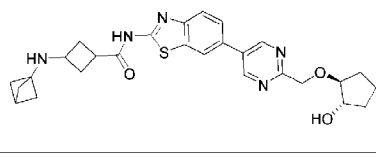
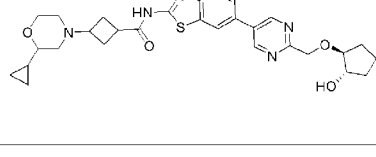
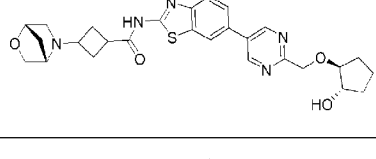
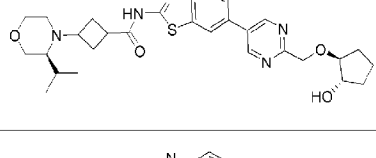
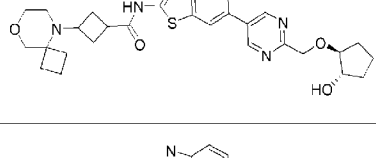
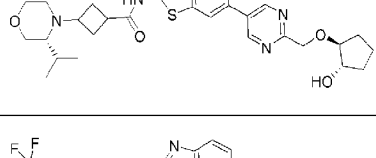
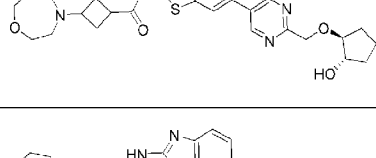
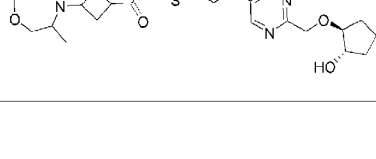
[表6-2]

b-02-10		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.29, m/z544 [M+H]
b 02 11		Example b 02 01	(LC 1); RT=1.11, m/z526 [M+H] ⁻
b-02-12		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.17, m/z516 [M+H]
b 02 13		Example b 02 01	(LC 1); RT=1.24, m/z530 [M+H]
b-02-14		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z524 [M+H] ⁻
b-02-15		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z524 [M+H]
b-02-16		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.18, m/z526 [M+H] ⁻
b-02-17		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.17, m/z526 [M+H] ⁻
b-02-18		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.23, m/z538 [M+H] ⁻

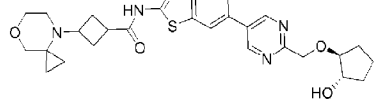
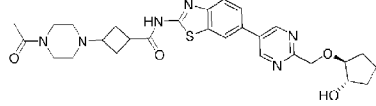
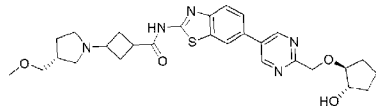
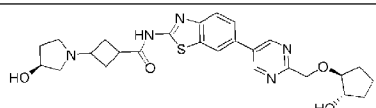
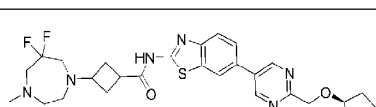
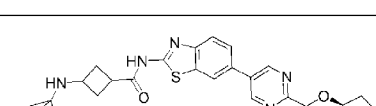
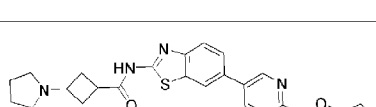
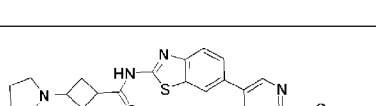
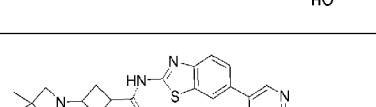
[表6-3]

b-02-19		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.15, m/z538 [M+H] ⁺
b-02-20		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.15, m/z538 [M+H] ⁺
b-02-21		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.15, m/z538 [M+H] ⁺
b-02-22		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.90, m/z523 [M+H] ⁺
b-02-23		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z591 [M+H] ⁺
b-02-24		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.09 m/z550 [M+H] ⁺
b-02-25		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.96, m/z567 [M+H] ⁺
b-02-26		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.93, m/z508 [M+H] ⁺
b-02-27		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.93, m/z508 [M+H] ⁺

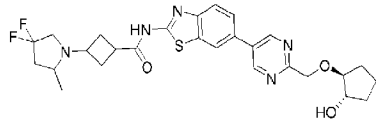
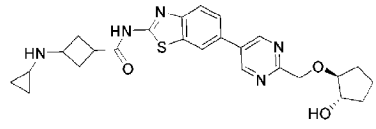
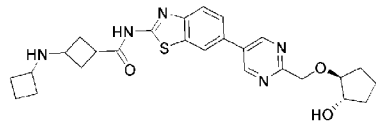
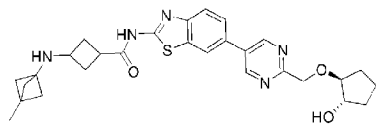
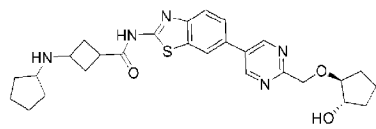
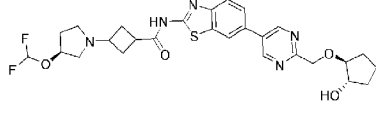
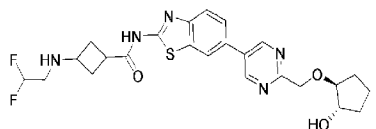
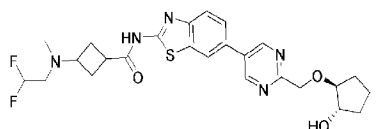
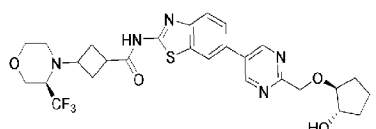
[表6-4]

b-02-28		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.09, m/z549 [M+H] ⁺
b-02-29		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.21, m/z506 [M+H] ⁺
b-02-30		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.18, m/z550 [M+H] ⁺
b-02-31		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.95, m/z522 [M+H] ⁺
b-02-32		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.26, m/z552 [M+H] ⁺
b-02-33		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.15, m/z550 [M+H] ⁺
b-02-34		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.26, m/z552 [M+H] ⁺
b-02-35		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z560 [M+H] ⁺
b-02-36		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.98, m/z538 [M+H] ⁺

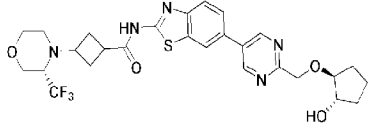
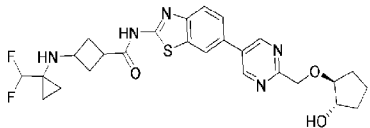
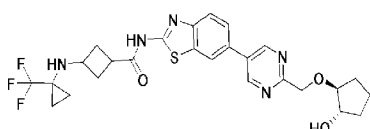
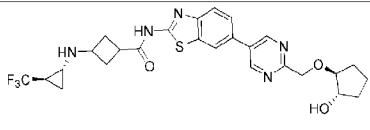
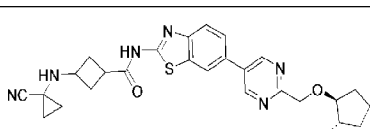
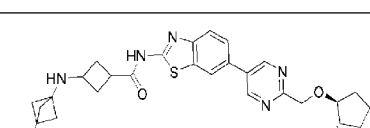
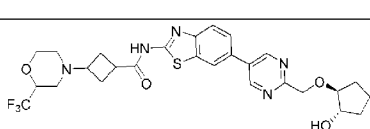
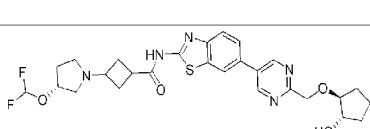
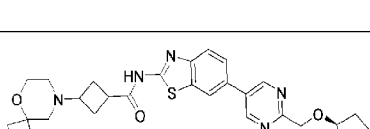
[表6-5]

b-02-37		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.08, m/z536 [M+H]
b-02-38		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.96, m/z551 [M+H] ⁻
b-02-39		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z538 [M+H]
b-02-40		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.87, m/z510 [M+H]
b-02-41		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.27, m/z573 [M+H] ⁻
b-02-42		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.13, m/z531 [M+H]
b-02-43		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.46, m/z562 [M+H] ⁻
b-02-44		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.46, m/z562 [M+H] ⁻
b-02-45		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.16, m/z512 [M+H] ⁻

[表6-6]

b 02 46		Example b 02 01	(LC-1); RT=1.32, m/z544 [M+H]
b 02 47		Example b 02 01	(LC-1); RT=1.03, m/z480 [M+H] ⁻
b-02-48		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.96, m/z494 [M+H]
b-02-49 -		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z520 [M+H]
b-02-50		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z508 [M+H] ⁻
b-02-51		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.21, m/z560 [M+H]
b-02-52		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.10, m/z504 [M+H] ⁻
b-02-53		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.23, m/z518 [M+H] ⁻
b-02-54		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.35, m/z578 [M+H] ⁻

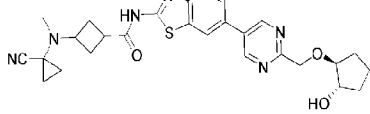
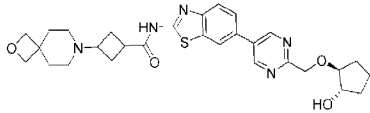
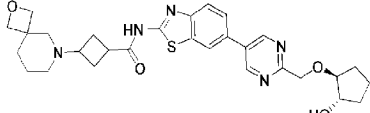
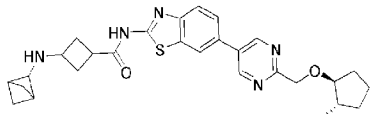
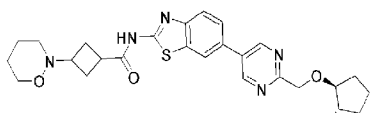
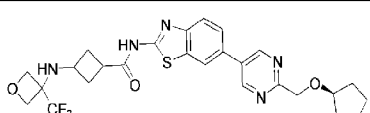
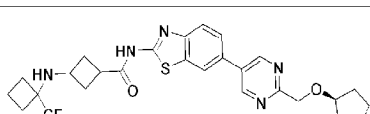
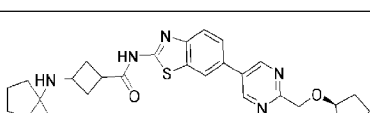
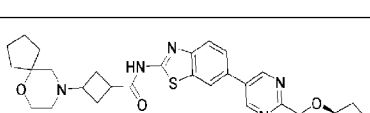
[表6-7]

b-02-55		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.36, m/z578 [M+H] ⁺
b-02-56		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.26, m/z530 [M+H] ⁺
b-02-57		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.43, m/z548 [M+H] ⁺
b-02-58		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z548 [M+H] ⁺
b-02-59		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.12, m/z505 [M+H] ⁺
b-02-60		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.40, m/z574 [M+H] ⁺
b-02-61		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.35, m/z578 [M+H] ⁺
b-02-62		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.20, m/z560 [M+H] ⁺
b-02-63		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.25, m/z550 [M+H] ⁺

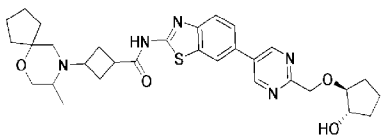
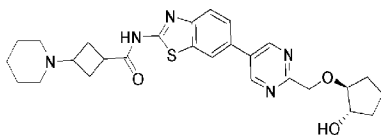
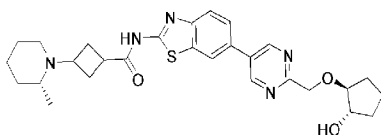
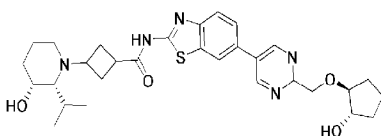
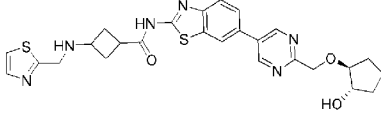
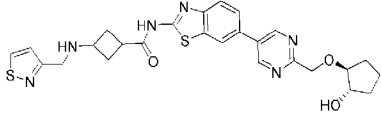
[表6-8]

b-02-64		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.18, m/z530 [M+H] ⁺
b-02-65		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.99, m/z520 [M+H] ⁺
b-02-66		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.56, m/z542 [M+H] ⁺
b-02-67		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.36, m/z566 [M+H] ⁺
b-02-68		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.16, m/z550 [M+H] ⁺
b-02-69		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.17, m/z550 [M+H] ⁺
b-02-70		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.37, m/z578 [M+H] ⁺
b-02-71		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.29, m/z564 [M+H] ⁺
b-02-72		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.87, m/z498 [M+H] ⁺

[表6-9]

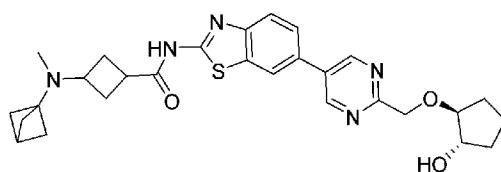
b-02-73		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.26, m/z519 [M+H] ⁺
b-02-74		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z550 [M+H] ⁺
b-02-75		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.09, m/z550 [M+H] ⁺
b-02-76		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.23, m/z506 [M+H] ⁺
b-02-77		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.36, m/z510 [M+H] ⁺
b-02-78		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.21, m/z564 [M+H] ⁺
b-02-79		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.47, m/z562 [M+H] ⁺
b-02-80		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.59, m/z576 [M+H] ⁺
b-02-81		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.35, m/z564 [M+H] ⁺

[表6-10]

b-02-82		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.41, m/z 578 [M-H] ⁻
b-02-83		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.96, m/z 508 [M-H] ⁺
b-02-84		Example b-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z 522 [M-H] ⁻
b-02-85		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.01, m/z 566 [M-H] ⁻
b-02-86		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.06, m/z 537 [M-H] ⁻
b-02-87		Example b-02-01	(LC-1); RT=1.05, m/z 537 [M-H] ⁻

[0263] 実施例 b-03-01 : 3-(ビスクロ[1, 1, 1]ペンタン-1-イル (メチル) アミノ)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ[d]チアゾール-2-イル) シクロブタン-1-カルボキサミド

[化92]



[0264] 3-(3-ビスクロ[1, 1, 1]ペンタニルアミノ)-N-[6-[2-[[(1S, 2S)] 2-ヒドロキシシクロペンチル] メチル] ピリミ

ジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル] シクロブタンカルボキサミド (実施例 b-02-29; 29 mg, 0.06 mmol) をジクロロメタン (1.3 mL)、THF (1 mL) に溶解し、ホルムアルデヒド (10 μ L)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (18.25 mg, 0.09 mmol) を加え、室温にて終夜撹拌した。反応終了後、反応混合物に水、クロロホルム、飽和重曹水を加えて抽出し、有機層を窒素ブローにて濃縮し、HPLC精製し、3-(ビスクロ[1, 1, 1]ペンタン-1-イル(メチル)アミノ)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (12.9 mg、収率43%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.31, m/z 520 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (2H, s), 8.06–7.99 (1H, m), 7.91–7.84 (1H, m), 7.67–7.58 (1H, m), 5.01–4.90 (1H, m), 4.84–4.75 (1H, m), 4.26–4.15 (1H, m), 3.90–3.79 (1H, m), 3.18–3.08 (1H, m), 3.08–2.97 (1H, m), 2.52–2.34 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.14–2.00 (4H, m), 1.78–1.50 (5H, m).

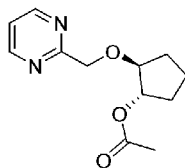
[0265] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表7]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-03-02		Example b-03-01, Example b-02-29	(LC-1); RT=1.68, m/z602 [M+H] ⁺
b-03-03		Example b-03-01, Example b-02-47	(LC-1); RT=1.16, m/z494 [M+H] ⁺
b-03-04		Example b-03-01, Example b-02-49	(LC-1); RT=1.42, m/z534 [M+H] ⁺
b-03-05		Example b-03-01, Example b-02-56	(LC-1); RT=1.42, m/z544 [M+H] ⁺
b-03-06		Example b-03-01, Example b-02-42	(LC-1); RT=1.21, m/z545 [M+H] ⁺
b-03-07		Example b-03-01, Example b-02-58	(LC-1); RT=1.43, m/z562 [M+H] ⁺
b-03-08		Example b-03-01, Example b-02-64	(LC-1); RT=1.27, m/z544 [M+H] ⁺
b-03-09		Example b-03-01, Example b-02-65	(LC-1); RT=1.07, m/z534 [M+H] ⁺

[0266] 中間体 B-4-1 : (1S, 2S)-2-(ピリミジン-2-イルメトキシ)シクロペンチル アセテート

[化93]



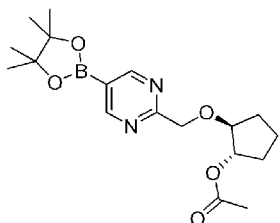
[0267] (1S, 2S) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) シクロペンタノール (39.03 g、200.95 mmol) をジクロロメタン (402 mL) に溶解し、0℃にて冷却撹拌した。トリエチルアミン (56.02 mL、402 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (1.96 g、16.08 mmol)、無水酢酸 (36.09 mL、381.8 mmol) を加え、撹拌した。10分後に室温にて1時間撹拌した。反応混合液を0℃にて冷却し、水、飽和重曹水を加え撹拌し、ジクロロメタンを追加して抽出した。水層をもう一度ジクロロメタンにて抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (溶出液：クロロホルム - メタノール2%) し、目的物 [(1S, 2S) - 2 - (ピリミジン - 2 - イルメトキシ) シクロペンチル] アセテート (22.73 g、収率48%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.92, m/z 238 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.73 (2H, d, J=5.0 Hz), 7.19 (1H, dd, J=5.0, 5.0 Hz), 4.85-4.82 (2H, m), 4.36-4.24 (1H, m), 4.24-4.16 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=4.0, 4.0 Hz), 2.12-1.95 (2H, m), 1.85-1.69 (4H, m), 1.75 (3H, s).

[0268] 中間体 B-4-2 : (1S, 2S) - 2 - ((5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボラン - 2 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート

[化94]



[0269] (1S, 2S)-2-((ピリミジン-2-イルメトキシ)シクロペンチル アセテート (中間体B-4-1; 40.1g, 169.7mmol) にTHF (339.5mL) を加え、ビス (ピナコレイト) ジボロン (47.4g, 186.7mmol)、3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントリン (0.8g, 3.39mmol) を加え、アルゴン置換し、さらに (1, 5-シクロオクタジエン) メトキシ イリジウム (I) ダイマー (1.13g, 1.7mmol) を加え、80℃にて終夜で加熱撹拌した。(1, 5-シクロオクタジエン) メトキシ イリジウム (I) ダイマー (1.13g, 1.7mmol)、3, 4, 7, 8-テトラメチル-1, 10-フェナントリン (0.8g, 3.39mmol)、ビス (ピナコレイト) ジボロン (2.1g, 8.5mmol) を加え、80℃にて6.5時間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合溶液を濃縮し、真空乾燥し、粗生成物の (1S, 2S)-2-((5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (99.24g) を得た。

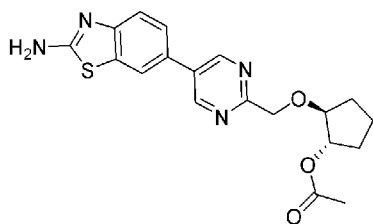
LCMS (LC-1); RT=0.78, m/z 281 [M+H]⁺ (ボロン酸として検出)

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.01 (2H, s), 4.89-4.77 (2H, m), 4.06-4.02 (1H, m), 2.02-2.01 (3H, s), 1.88-1.83 (6H, m), 1.36-1.35 (12H, s).

[0270] 中間体B-4-3: (1S, 2S)-2-((5-(2-アミノベンゾ [d] チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル

ル アセテート

[化95]



[0271] 2-アミノ-6-ブロモベンゾチアゾール (20.3 mg, 88.61 mmol) に1,4-ジオキサン (243.6 mL) を加え溶解し、炭酸セシウム (88.61 g, 265.82 mmol), [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (6.48 g, 8.86 mmol)、[(1S, 2S)-2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]メトキシ]シクロペンチル]アセテート (88.15 g, 15.63 mmol)、水 (60.9 mL) を加え、80℃にて終夜加熱撹拌した。[(1S, 2S)-2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]メトキシ]シクロペンチル]アセテート (21 g, 58 mmol)、炭酸セシウム (28.4 g, 88.61 mmol)、[1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (2.1 g, 26.6 mmol) を加え、90℃にて終夜で加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチルにて抽出した。水層をもう一度酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール1-2%) にて精製する事により、(1S, 2S)-2-((5-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (30.06 g、収率88%) を得た。

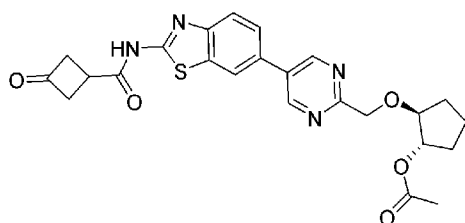
LCMS (LC-1); RT=1.16, m/z 385 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.96 (2H, s), 7.84

7.75 (1H, m), 7.70–7.62 (1H, m), 7.57–7.45 (1H, m), 5.34–5.24 (2H, m), 5.24–5.12 (1H, m), 4.94–4.80 (2H, m), 4.13–4.06 (1H, m), 2.23–2.11 (1H, m), 2.09–2.00 (1H, m), 2.04 (3H, s), 1.89–1.63 (4H, m).

[0272] 中間体B-4-4: (1S, 2S)-2-((5-(2-(3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート

[化96]

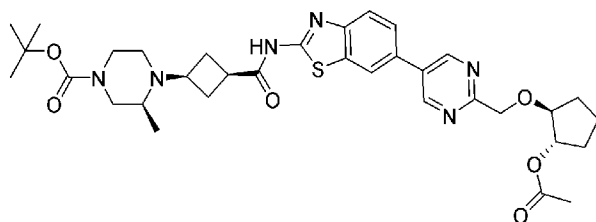


[0273] (1S, 2S)-2-((5-(2-アミノベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (中間体B-4-3; 17g, 44.22mmol) をジクロロメタン (250mL)、THF (130mL) にて溶解し、N-ジイソプロピルアミン (23.11mL, 132.66mmol)、3-オキソシクロブタン-1-カルボン酸 (6.05g, 53.06mmol)、1-プロパンホスホン酸無水物 (19.74mL, 66.33mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をもう一度クロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム-メタノール2-5%) にて精製し、(1S, 2S)-2-((5-(2-(3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (13.13g、収率62%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.36, m/z 481 [M+H]⁺
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.01 (2H, s), 8.04 (1H, m), 7.86 (1H, m), 7.68–7.61 (1H, m), 5.23–5.15 (1H, m), 4.89 (2H, m), 4.13–4.06 (1H, m), 3.69–3.58 (1H, m), 3.54–3.43 (1H, m), 3.43–3.31 (2H, m), 2.24–2.13 (1H, m), 2.06–2.02 (3H, m), 1.90–1.60 (5H, m).

[0274] 中間体B-4-5 : tert-ブチル (S)-4-((1s, 3R)-3-((6-2-(((1S, 2S)-2-アセトキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化97]



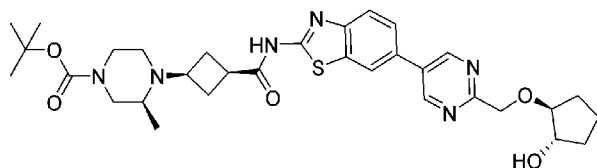
[0275] (1S, 2S)-2-((5-(2-(3-オキシシクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (中間体B-4-4 ; 13.14 g, 27.34 mmol) をジクロロメタン (250 mL)、THF (100 mL) にて溶解し、(3S)-1-Boc-3-メチルピペラジン (10.95 g, 54.68 mmol) を加え、室温にて攪拌した。15分後にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (8.69 g, 41.01 mmol) を加え、そのまま室温にて2時間攪拌した。(3S)-1-Boc-3-メチルピペラジン (2.73 g, 13.7 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1.7 g, 8.2 mmol) を加えて、さらに

2時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をもう一度クロロホルムにて抽出し、ろ過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、*tert*-ブチル (S)-4-((1S, 3R)-3-((6-2-(((1S, 2S)-2-アセトキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (9.2548 g、収率51%)を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.69, m/z 666 [M+H]⁺

[0276] 実施例b-04-01 : *tert*-ブチル (S)-4-((1S, 3R)-3-((6-2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化98]



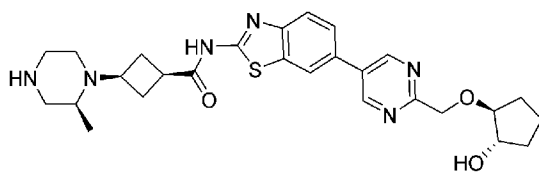
[0277] *tert*-ブチル (S)-4-((1s, 3R)-3-((6-2-(((1S, 2S)-2-アセトキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (中間体B-4-5 ; 6.01 g, 9.04 mmol) に、メタノール (30 mL)、THF (70 mL) を加え溶解し、炭酸カリウム (3.75 g, 27.12 mmol) を加えて室温にて1.5時間撹拌した。反応終了後、反応混合物に水を加えてクロロホルムにて抽出した。水層をもう一度クロロホルムにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール

= 98 : 2) にて精製し、tert-ブチル (S) - 4 - ((1 S, 3 R) - 3 - ((6 - 2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) シクロブチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (4.88 g、収率 87%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT = 1.44, m/z 623 [M+H]⁺

[0278] 中間体 B-4-6 : (1 R, 3 s) - N - (6 - (2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 3 - ((S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド

[化99]



[0279] tert-ブチル (S) - 4 - ((1 S, 3 R) - 3 - ((6 - 2 - ((((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) シクロブチル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート (実施例 b-04-01 ; 4.88 g, 7.84 mmol) にジクロロメタン (280 mL)、THF (120 mL) を加え溶解し、塩酸 (13 mL, 428.67 mmol) を加え、15 分室温にて攪拌した。反応混合溶液を SCX にて精製し、(1 R, 3 s) - N - (6 - (2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 3 - ((S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド (3.05 g、収率 74%) を得た。

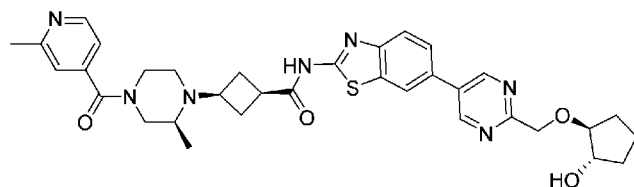
LCMS (LC-1) ; RT = 0.88, m/z 524 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.18 (2H, s), 8.52

−8.45 (1H, m), 7.68–7.63 (1H, m), 7.48–7.34 (1H, m), 4.72–4.67 (2H, m), 4.06–3.98 (1H, m), 3.89–3.77 (1H, m), 3.13–3.01 (4H, m), 2.97–2.87 (1H, m), 2.87–2.78 (1H, m), 2.72–2.61 (1H, m), 2.43–2.22 (3H, m), 2.23–2.05 (2H, m), 1.94–1.75 (2H, m), 1.68–1.53 (3H, m), 1.52–1.38 (1H, m), 1.07 (3H, d, J = 5.5 Hz).

[0280] 実施例 b-04-02: (1R, 3s)−N−(6−(2−((1S, 2S)−2−ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン−5−イル)ベンゾ[d]チアゾール−2−イル)3−((S)−2−メチル−4−(2−メチルイソニコチノイル)ピペラジン−1−イル)シクロブタン−1−カルボキサミド

[化100]



[0281] (1R, 3s)−N−(6−(2−((1S, 2S)−2−ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン−5−イル)ベンゾ[d]チアゾール−2−イル)−3−((S)−2−メチルピペラジン−1−イル)シクロブタン−1−カルボキサミド (3.05 g, 5.84 mmol) にジクロロメタン (320 mL)、THF (160 mL) を加え溶解し、N−エチルジイソプロピルアミン (3.05 mL, 17.51 mmol)、2−メトキシイソニコチン酸 (960.3 mg, 7 mmol)、1−プロパンホスホン酸無水物 (5.14 mL) を加え室温にて2時間撹拌した。反応終了後、反応混合溶液に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をもう一度クロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムにて乾燥し

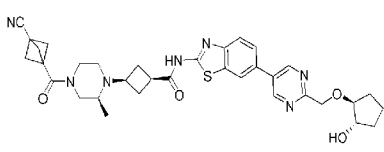
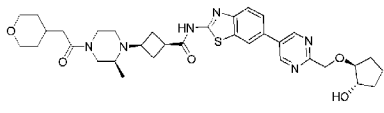
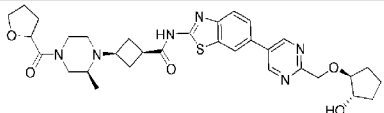
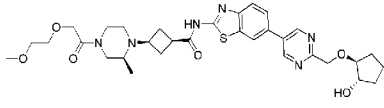
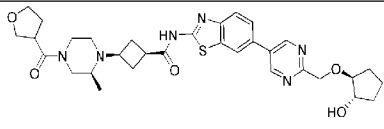
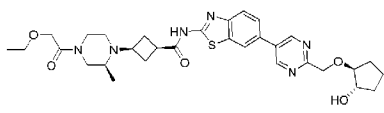
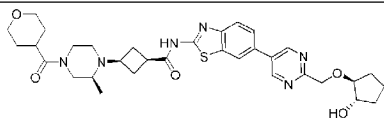
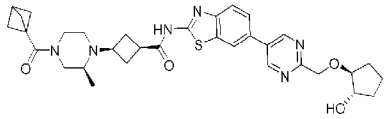
ろ過して濃縮した。得られた粗生成物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール＝８０：２０）にて精製し、（１Ｒ，３ｓ）－Ｎ－（６－（２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ[d]チアゾール－２－イル）３－（（Ｓ）－２－メチル－４－（２－メチルイソニコチノイル）ピペラジン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド（２７２．９ｍｇ、収率７％）を得た。

LCMS（LC－１）；RT＝１．０８，m/z 642 [M+H]⁺

¹H-NMR（CD₃OD）：δ（ppm） 9．０１（s，２H）， 8．６２－８．４６（１H，m）， 8．１０－８．００（１H，m）， 7．９５－7．８１（１H，m）， 7．７１－7．５７（１H，m）， 7．２２－7．１４（１H，m）， 7．１４－7．０５（１H，m）， 5．０２－4．９０（１H，m）， 4．９０－4．７１（１H，m）， 4．２８－4．０７（１H，m）， 3．９９－3．８１（２H，m）， 3．８１－3．６７（１H，m）， 3．５７－3．３０（２H，m）， 3．２９－3．０９（２H，m）， 3．０９－2．９４（１H，m）， 2．８４－2．７３（１H，m）， 2．７３－2．６３（２H，m）， 2．６３－2．５８（３H，m）， 2．４９－2．３２（３H，m）， 2．３３－2．２１（１H，m）， 2．１８－1．９６（２H，m）， 1．８１－1．５１（４H，m）， 1．１８－1．０９（１H，m）， 0．９９－0．９１（１H，m）．

[0282] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表8-1]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-04-03		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.14, m/z642 [M+H] ⁺
b-04-04		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.07, m/z649 [M+H] ⁺
b-04-05		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.05, m/z621 [M+H] ⁺
b-04-06		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.03, m/z639 [M+H] ⁺
b-04-07		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.03, m/z621 [M+H] ⁺
b-04-08		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.07, m/z609 [M+H] ⁺
b-04-09		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.04, m/z635 [M+H] ⁺
b-04-10		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.21, m/z617 [M+H] ⁺

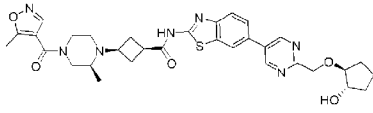
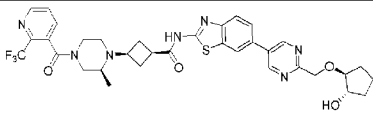
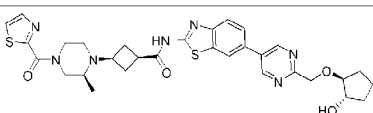
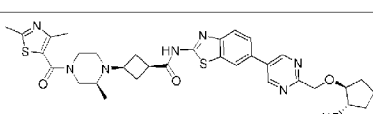
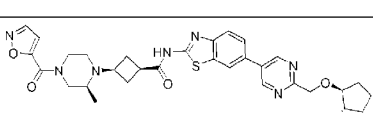
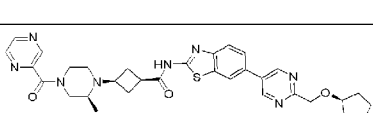
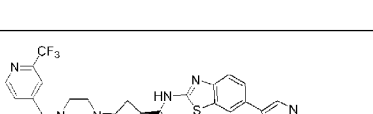
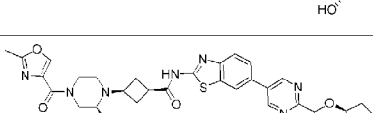
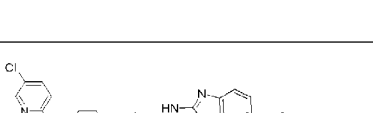
[表8-2]

b-04-11		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1.06, m/z628 [M+H] ⁺
b-04-12		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1.03, m/z628 [M+H] ⁺
b 04 13		Example b 04 02	(LC-1) ; RT=1.02, m/z628 [M+H] ⁺
b-04-14		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1.29, m/z696 [M+H] ⁺
b-04-15		Example b-04-01, 02 Intermediate B-4- 5, 6	(LC-1) ; RT=1.23, m/z656 [M+H] ⁺
b-04-16		Example b-04-01, 02 Intermediate B-4- 5, 6	(LC-1) ; RT=1.13, m/z642 [M+H] ⁺
b-04-17		Example b-04-01, 02 Intermediate B-4- 5, 6	(LC-1) ; RT=1.20, m/z649 [M+H] ⁺
b-04-18		Example b-04-01, 02 Intermediate B-4- 5, 6	(LC-1) ; RT=1.10, m/z635 [M+H] ⁺
b-04-19		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1.30, m/z696 [M+H] ⁺

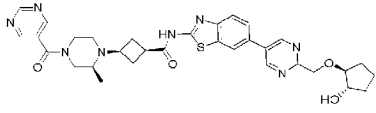
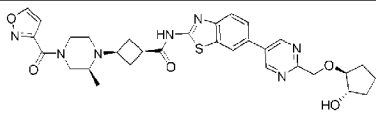
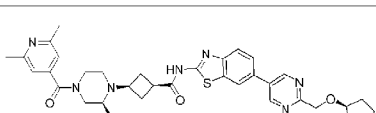
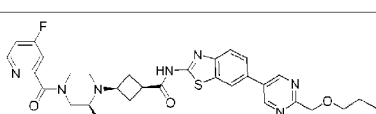
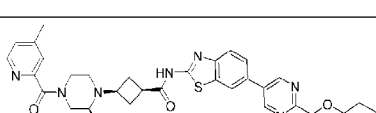
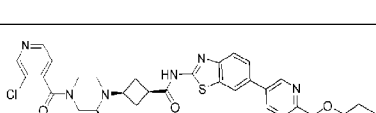
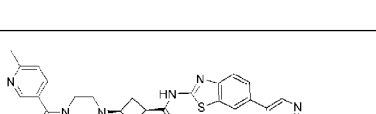
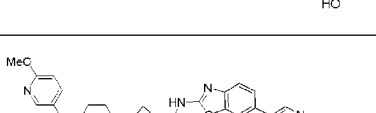
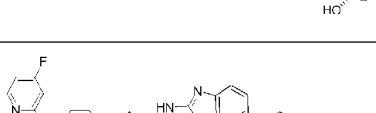
[表8-3]

b 04 20		Example b 04 02	(LC-1): RT=1. 21, m/z658 [M+H] ⁺
b-04-21		Example b-04-02	(LC 1): RT=1. 11, m/z642 [M+H] ⁺
b-04-22		Example b-04-02	(LC-1): RT=1. 03, m/z621 [M+H] ⁺
b-04-23		Example b-04-02	(LC-1): RT=1. 03, m/z621 [M+H] ⁺
b-04-24		Example b-04-01, 02 Intermediate A 2 2, B-4-3, 4, 5, 6	(LC-1): RT=1. 24, m/z586 [M+H] ⁺
b-04-25		Example b-04-01, 02 Intermediate A-2- 2, B-4-3, 4, 5, 6	(LC-1): RT=1. 21, m/z579 [M+H] ⁺
b-04-26		Example b-04-01, 02 Intermediate A-2- 2, B-4-3, 4, 5, 6	(LC-1): RT=1. 50, m/z654 [M+H] ⁺
b-04-27		Example b-04-02	(LC-1): RT=1. 12, m/z646 [M+H] ⁺
b-04-28		Example b-04-02	(LC-1): RT=0. 98, m/z629 [M+H] ⁺

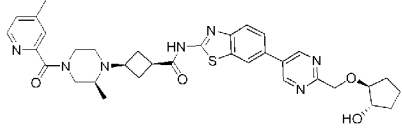
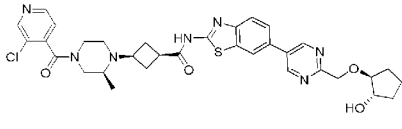
[表8-4]

b-04-29		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 11, m/z632 [M+H] ⁻
b-04-30		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 21, m/z696 [M+H]
b-04-31		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 19, m/z634 [M+H] ⁻
b-04-32		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 11, m/z662 [M+H]
b-04-33		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 11, m/z618 [M+H]
b-04-34		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 03, m/z629 [M+H]
b-04-35		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 27, m/z696 [M+H] ⁻
b-04-36		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 08, m/z632 [M+H] ⁻
b-04-37		Example b-04-02	(LC-1) ; RT=1. 21, m/z662 [M+H] ⁻

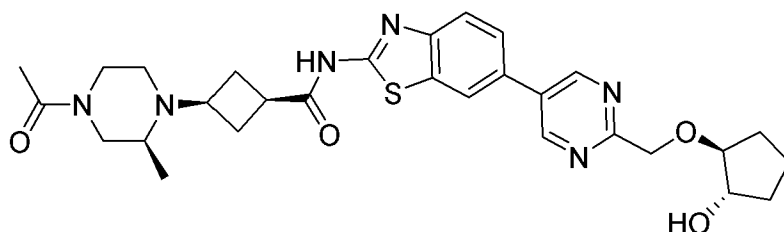
[表8-5]

b-04-38		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.00, m/z629 [M+H] ⁺
b-04-39		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.12, m/z618 [M+H] ⁺
b-04-40		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.09, m/z656 [M+H] ⁺
b-04-41		Example b-04-01, 02 Intermediate A-2-2, B-4-3, 4, 5, 6	(LC-1); RT=1.33, m/z604 [M+H] ⁺
b-04-42		Example b-04-01, 02 Intermediate A-2-2, B-4-3, 4, 5, 6	(LC-1); RT=1.32, m/z600 [M+H] ⁺
b-04-43		Example b-04-01, 02 Intermediate A-2-2, B-4-3, 4, 5, 6	(LC-1); RT=1.34, m/z620 [M+H] ⁺
b-04-44		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.09, m/z642 [M+H] ⁺
b-04-45		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.17, m/z658 [M+H] ⁺
b-04-46		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.14, m/z646 [M+H] ⁺

[表8-6]

b-04-47		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.14, m/z642 [M+H] ⁺
b-04-48		Example b-04-02	(LC-1); RT=1.14, m/z662 [M+H] ⁺

[0283] 実施例 b-05-01: (1R, 3s) - 3 - ((S) - 4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) N - (6 - (2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド
[化101]



[0284] (1R, 3s) - N - (6 - (2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 3 - ((S) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド (中間体 B-4-6; 27.7 mg, 0.05 mmol) をジクロロメタン (1.3 mL) に溶解し、アセチルクロライド (4.52 μL, 0.06 mmol)、トリエチルアミン (14.77 μL, 0.11 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合溶液に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、窒素ブローにて濃縮し、得られた粗生成物を HPLC 精製し、(1R, 3s) - 3 - ((S) - 4 - アセチル - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) N - (6 - (2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン -

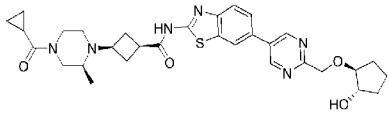
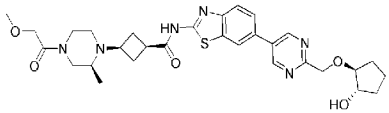
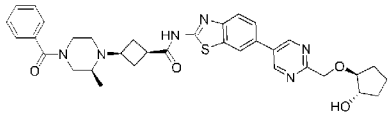
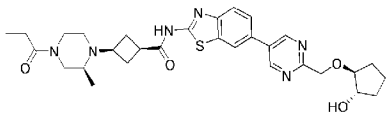
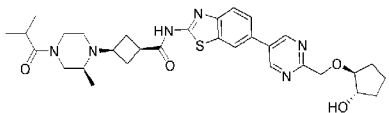
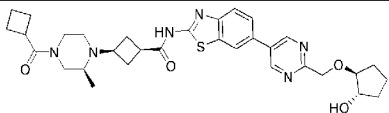
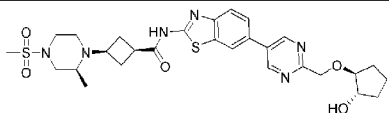
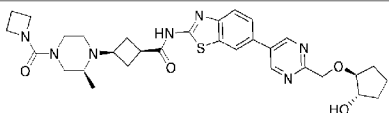
5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド(14.2 mg、収率47%)を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.99, m/z 565 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.00–8.95 (2H, m), 8.02–7.98 (1H, m), 7.86–7.80 (1H, m), 7.63–7.57 (1H, m), 4.95–4.88 (1H, m), 4.81–4.71 (1H, m), 4.21–4.11 (1H, m), 3.85–3.78 (1H, m), 3.77–3.70 (1H, m), 3.59–3.52 (1H, m), 3.40–3.36 (1H, m), 3.35–3.25 (1H, m), 3.24–3.07 (2H, m), 3.06–2.96 (1H, m), 2.82–2.71 (1H, m), 2.69–2.57 (2H, m), 2.08 (4H, m), 2.03–1.96 (1H, m), 1.77–1.49 (5H, m), 1.06–0.99 (3H, m).

[0285] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

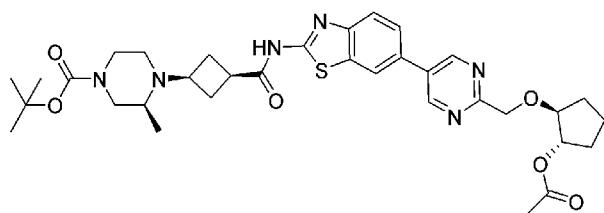
[表9]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-05-02		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.09, m/z591 [M+H] ⁺
b-05-03		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.00, m/z595 [M+H]
b-05-04		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.21, m/z627 [M+H]
b-05-05		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.06, m/z579 [M+H]
b-05-06		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.13, m/z593 [M+H]
b-05-07		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.18, m/z605 [M+H] ⁺
b-05-08		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.11, m/z601 [M+H]
b-05-09		Example b-05-01	(LC-1); RT=1.07, m/z606 [M+H] ⁺

[0286] 中間体 B-6-1 : tert-ブチル (S)-4-((3R)-3-((6-(2-(((1S, 2S)-2-アセトキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレー

ト

[化102]



[0287] (1S, 2S)-2-((5-((2-(3-oxocyclobutyl)-1-carboxamido)benzo[d]thiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl)methoxy)cyclopentyl acetate (中間体B-4-4; 15 g, 31.2 mmol) をジクロロメタン (156 mL) に溶解し、(3S)-1-BOC-3-メチルピペラジン塩酸塩 (1.5 g, 46.8 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (13.2 g, 62.4 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。得られた粗反応混合物に、25%アンモニア水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、tert-ブチル (S)-4-((3R)-3-((6-((2-((1S, 2S)-2-アセトキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (10 g、収率48%) を得た。

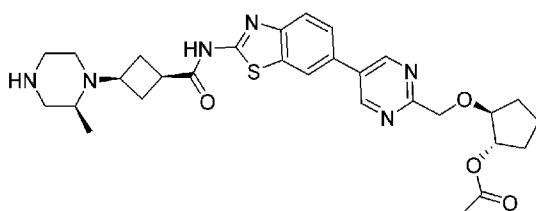
LCMS (LC-1); RT=1.68, m/z 665 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (s, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.61 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 7.55-7.27 (m, 2H), 7.00 (s, 2H), 5.36-5.16 (m, 2H), 4.98-4.77 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.82-3.31 (m, 7H), 3.30-2.93 (m, 4H), 2.67-2.48 (m, 3H), 2.39-2.25 (m, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 9H), 1.00-0.90 (m, 3H)

).

[0288] 中間体B-6-2: (1S, 2S)-2-((5-(2-((1R, 3s)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート

[化103]



[0289] tert-ブチル (S)-4-((3R)-3-((6-(2-((1S, 2S)-2-アセトキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (中間体B-6-1; 5.3 g, 7.97 mmol) にジクロロメタン (80 mL) を加え溶解し、トリフルオロ酢酸 (6.1 mL, 79.7 mmol) を加え、室温にて攪拌した。得られた粗反応混合物に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、(1S, 2S)-2-((5-(2-((1R, 3s)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (3.7 g, 収率82%) を得た。

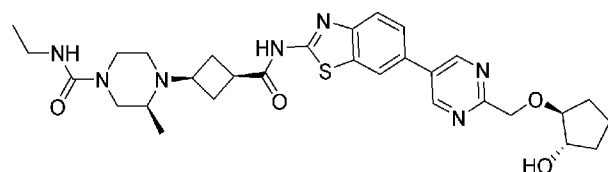
LCMS (LC-1); RT=1.12, m/z 565 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (s, 2H), 8.01 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.20 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.98-4.77 (m, 2H), 4.10 (d, J=

6. 5 Hz, 1 H), 3. 43–3. 16 (m, 3 H), 3. 15–3. 00 (m, 2 H), 2. 97 (brs, 1 H), 2. 92–2. 70 (m, 2 H), 2. 68–2. 44 (m, 3 H), 2. 44–2. 30 (m, 2 H), 2. 22–1. 98 (m, 5 H), 1. 88–1. 60 (m, 4 H), 1. 43–1. 19 (m, 1 H), 1. 12 (d, J=6. 5 Hz, 3 H).

[0290] 実施例 b-06-01: (S)-N-エチル-4-((1s, 3R)-3-((6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド

[化104]

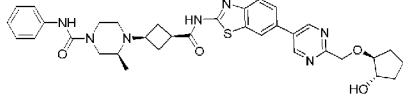


[0291] (1S, 2S)-2-((5-(2-((1R, 3s)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート (中間体 B-6-2; 31. 9 mg, 0. 06 mol) にジクロロメタン (1 mL)、THF (0. 75 mL) を加え溶解し、イソシアン酸エチルエステル (5. 37 μ L, 0. 07 mmol)、トリエチルアミン (15. 75 μ L, 0. 11 mmol) を加え、室温にて攪拌した。得られた反応混合液に、メタノール (1 mL)、トリエチルアミン (12 μ L) を加え攪拌し、さらに炭酸カリウム (20 mg)、2N-水酸化ナトリウム溶液 (50 μ L) を加え、終夜にて室温で攪拌した。反応終了後、窒素ブローにて溶媒を濃縮し、HPLC精製することにより、(S)-N-エチル-4-((1s, 3R)-3-((6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキサミド (8. 4 mg、収率 25. 0%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.02, m/z 594 [M+H]⁺
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.98–8.95 (2H, m), 8.02–7.94 (1H, m), 7.86–7.78 (1H, m), 7.62–7.56 (1H, m), 4.94–4.86 (1H, m), 4.78–4.69 (1H, m), 4.20–4.09 (1H, m), 3.86–3.76 (1H, m), 3.50–3.40 (2H, m), 3.39–3.32 (2H, m), 3.25–3.17 (2H, m), 3.17–3.08 (1H, m), 3.07–2.95 (2H, m), 2.74–2.65 (1H, m), 2.53–2.45 (1H, m), 2.45–2.29 (3H, m), 2.29–2.19 (1H, m), 2.11–1.95 (2H, m), 1.75–1.49 (4H, m), 1.01 (3H, d, J=6.6 Hz).

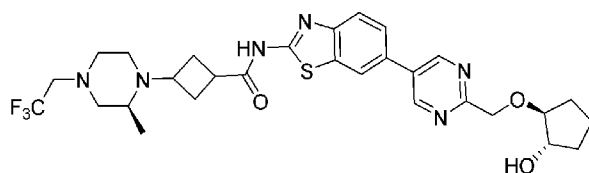
[0292] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表10]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-06-02		Example b-06-01、	(LC-1):RT=1.22, m/z642[M+H] ⁺

[0293] 実施例 b-07-01 : N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化105]



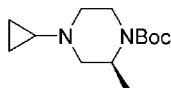
[0294] (1R, 3S)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (実施例B-4-6; 0.10g, 0.19mmol)、2, 2, 2-トリフルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート (42 μ L, 0.29mmol) をTHF (634 μ L) に懸濁し、N-エチルジイソプロピルアミン (83 μ L, 0.48mmol) を加え、50℃で15時間攪拌した。得られた粗反応混合物にメタノール (4mL)、1M 水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) を加え、クロロホルムで抽出した。得られた粗生成物を、SCX、HPLCによって精製することで、N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチル-1-(4-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (22mg、収率19%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.33, m/z 605 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.14 (2H, s), 8.29 (1H, m), 7.75-7.65 (2H, m), 4.71-4.67 (3H, m), 4.02 (1H, brm), 3.83-3.80 (1H, m), 3.17-3.07 (2H, m), 2.95-2.82 (2H, m), 2.67-2.62 (3H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 2.54-2.43 (2H, m), 2.19-2.02 (4H, m), 1.92-1.76 (2H, m), 1.65-1.55 (3H, m), 1.47-1.40 (1H, m), 0.95 (3H, d, J=6.4Hz).

[0295] 中間体 B-8-1 : *tert*-ブチル (S)-4-シクロプロピル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化106]

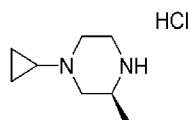


[0296] *tert*-ブチル (2S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (1 g, 5.0 mmol)、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (1 mL, 5.0 mmol) をメタノール (10 mL)、テトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、酢酸 (0.57 mL, 10 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (627 mg, 10 mmol) を加え、60℃で6時間攪拌した。得られた粗反応混合物を室温に冷却し、水 (1 mL)、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6 mL) を加え、有機溶媒を減圧除去した。得られた水層をクロロホルム (20 mL) で抽出し、有機層を 1 M 水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。あわせた水層をクロロホルム (6 mL) で抽出した。あわせた有機層を、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮することで、粗生成物の *tert*-ブチル (S)-4-シクロプロピル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.21 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 4.18–4.16 (1H, m), 3.79–3.76 (1H, m), 2.99–2.92 (1H, m), 2.86–2.83 (1H, m), 2.71–2.68 (1H, m), 2.36–2.33 (1H, m), 2.19–2.12 (1H, m), 1.57–1.52 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 0.44–0.28 (4H, m).

[0297] 中間体 B-8-2 : (S)-1-シクロプロピル-3-メチルピペラジン塩酸塩

[化107]

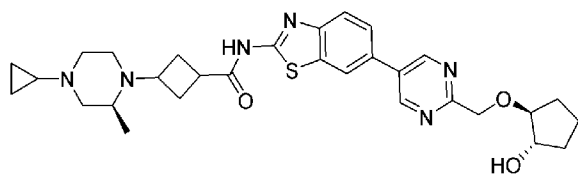


[0298] 前記粗生成物の *tert*-ブチル (S)-4-シクロプロピル-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (中間体 B-8-1; 1.2 g) を 4 M 塩酸の 1, 4-ジオキサン溶液に溶解し、室温で 30 分攪拌した。得られた粗反応混合物を酢酸エチルで 3 回共沸し、粗生成物の (S)-1-シクロプロピル-3-メチルピペラジン塩酸塩 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 3.90–3.77 (3H, m), 3.74–3.70 (1H, m), 3.61–3.47 (2H, m), 3.36–3.30 (1H, m), 2.98–2.92 (1H, m), 1.44 (3H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 1.23–1.19 (2H, m), 1.02–0.96 (2H, m).

[0299] 実施例 b-08-01: 3-((S)-4-シクロプロピル-2-メチルピペラジン-1-イル) N-(6-(2-(((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化108]



[0300] N-(6-(2-(((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (中間体 B-2-2; 40.2 mg, 0.09 mmol) にジクロロメタン (1.5 mL)、THF (1.3 mL) を加え溶解し、(S)-1-シクロプロピル-3-メチルピペラジン塩酸塩 (中間体 B-8-2; 25.7 mg, 0.18 mmol) を

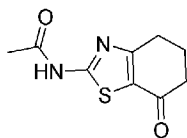
加え攪拌し、さらにナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（29.14 mg, 0.14 mmol）を加え室温にて終夜攪拌した。（S）-1-シクロプロピル-3-メチルピペラジン塩酸塩（25.7 mg, 0.18 mmol）、酢酸（200 μ L）、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（29.14 mg, 0.14 mmol）を加え、さらに5時間攪拌した。反応終了後、反応混合溶液に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を窒素ブローにて濃縮し、HPLC精製し、3-（（S）-4-シクロペンチル-2-メチルピペラジン-1-イル）N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）シクロブタン-1-カルボキサミド（4.3 mg、収率8%）を得た。

LCMS（LC-1）；RT=1.13, m/z 563 [M+H]⁺

¹H-NMR（CDCl₃）： δ （ppm）8.92（2H, s）, 7.93-7.88（1H, m）, 7.78-7.70（1H, m）, 7.55-7.48（1H, m）, 4.92-4.81（1H, m）, 4.80-4.67（1H, m）, 4.18-4.09（1H, m）, 3.84-3.76（1H, m）, 3.36-3.30（1H, m）, 2.97-2.88（1H, m）, 2.78-2.70（2H, m）, 2.59（4H, s）, 2.49-2.37（4H, m）, 2.35-2.25（2H, m）, 2.23-2.11（2H, m）, 2.08-1.92（3H, m）, 1.74-1.62（3H, m）, 1.61-1.48（3H, m）, 1.01（3H, brd, J=6.1 Hz）, 0.45-0.33（4H, m）.

[0301] 中間体C-1-1：N-（7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル）アセタミド

[化109]



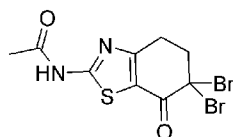
[0302] 2-アミノ-5, 6-ジヒドロ-4H-ベンゾチアゾール-7-オン (60 g, 357 mmol) を無水酢酸 (300 mL) に懸濁し、加熱還流下 4 時間攪拌した。得られた粗反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過、水で洗浄、真空乾燥することで、N-(7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル) アセタミド (69.6 g、収率 93%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.75, m/z 211 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 12.52 (1H, s), 2.85 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.51-2.47 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.11-2.05 (2H, m).

[0303] 中間体 C-1-2 : N-(6, 6-ジブロモ-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル) アセタミド

[化110]



[0304] N-(7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル) アセタミド (中間体 C-1-1 ; 30 g, 143 mmol) を酢酸 (300 mL) に懸濁し、48% 臭化水素酸 (3.2 mL, 29 mmol)、臭素 (29 mL, 571 mmol) を加え、60℃で 24 時間攪拌した。得られた粗反応混合物に水 (300 mL) を加えた。同様の操作を 2 バッチ行ない、得られた沈殿物を合わせて濾過、水で洗浄、真空乾燥することで、N-(6, 6-ジブロモ-7-オキソ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル) アセタミド (75.3 g、72%) を得た。

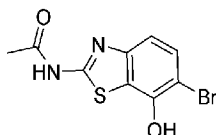
LCMS (LC-1) ; RT=1.21, m/z 366 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 12.88 (1H, s), 3.15 (2H, t, J=5.8 Hz), 2.97 (2H, t, J=5.8 Hz)

z), 2.22 (3H, s).

[0305] 中間体C-1-3: N-(6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセタミド

[化111]



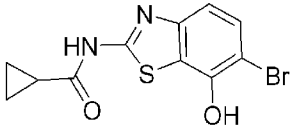
[0306] N-(6,6-ジブロモ-7-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセタミド(中間体C-1-2; 37.6g, 102mmol)をテトラヒドロフラン(300mL)に懸濁し、ジアザビスクロウンデセン(46mL, 307mmol)を滴下し、室温で1時間攪拌した。得られた粗反応混合物に水(300mL)を加え、室温で30分攪拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液(300mL)を加え、攪拌を停止して30分静置した。同様の操作を2バッチ行ない、得られた沈殿物を濾過、水で洗浄、真空乾燥することで、粗生成物のN-(6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセタミド(68.4g)を得た。

LCMS(LC-1); RT=0.90, m/z 286 [M+H]⁺

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ(ppm) 7.37(1H, d, J=8.4Hz), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 2.17(3H, s).

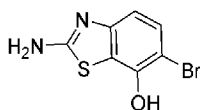
[0307] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表11]

Intermediate	Structure	Reference Methods	LCMS Data
C-1-10		Intermediate C-1-1, 2, 3	(LC-1); RT=1.14, m/z312 [M+H]

[0308] 中間体C-1-4：2-アミノ-6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-7-オール

[化112]



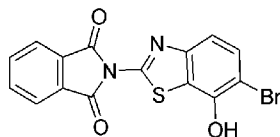
[0309] 前記粗生成物のN-(6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセタミド(中間体C-1-3; 68.4 g)をメタノール(240 mL)、5 M塩酸水(360 mL)に懸濁させ、75℃で14時間攪拌した。得られた粗反応混合物からメタノールを減圧除去し、氷冷下、5 M水酸化ナトリウム水溶液を滴下することで、中和した。得られた固体を濾過し、真空乾燥することで、粗生成物の2-アミノ-6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-7-オールを得た。

LCMS (LC-1); RT=0.84, m/z 244 [M+H]⁺ (ボロン酸として検出)

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.92 (1H, s, br), 7.52 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4 Hz).

[0310] 中間体C-1-5：2-(6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

[化113]



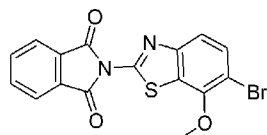
[0311] 前記粗生成物の2-アミノ-6-ブロモベンゾ[d]チアゾール-7-オール（中間体C-1-4；163mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（137mL）、酢酸（137mL）に懸濁し、無水フタル酸（48g，326mmol）を加え、120℃で5時間攪拌した。得られた粗反応混合物を室温に冷却し、沈殿物を濾過、水で洗浄、真空乾燥することで、2-（6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）イソインドリン-1，3-ジオン（54.7g、3工程収率89%）を得た。

LCMS（LC-1）；RT=1.23，m/z 374 [M+H]⁺

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ（ppm）10.76（1H，s），8.08-8.04（2H，m），7.99-7.96（2H，m），7.65（1H，d，J=8.6），7.49（1H，d，J=8.6）。

[0312] 中間体C-1-6：2-（6-ブロモ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）イソインドリン-1，3-ジオン

[化114]



[0313] 2-（6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）イソインドリン-1，3-ジオン（中間体C-1-5；54.7g，146mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（547mL）に溶解し、ヨードメタン（27mL，437mmol）、N-エチルジイソプロピルアミン（102mL，583mmol）を加え、室温で9時間攪拌した。得られた粗反応混合物に水（110mL）を加え、濾過、真空乾燥することで、2-（6-ブロモ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）イソイン

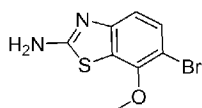
ドリナー１，３－ジオン（５２．０ｇ、９２％）を得た。

LCMS（LC－１）；RT＝１．７４， m/z ３８８ $[M+H]^+$

^1H －NMR（DMSO d_6 ）： δ （ppm）８．０９－８．０６（２H，*m*），８．０１－７．９６（２H，*m*），７．７６（２H，*m*），４．０３（３H，*s*．）

[0314] 中間体C－１－７：６－ブロモ－７－メトキシベンゾ[d]チアゾール－２－アミン

[化115]



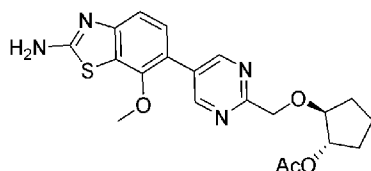
[0315] ２－（６－ブロモ－７－メトキシベンゾ[d]チアゾール－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（中間体C－１－６；５２．０ｇ、１３４mmol）をエタノールに懸濁し、ヒドラジン－水和物（７．１mL、１４７mmol）を加え、加熱還流下、１時間攪拌した。得られた粗反応混合物を５０℃に冷やし、沈殿物を濾過し、テトラヒドロフランで洗浄した。得られたる液を減圧濃縮することで、粗生成物の６－ブロモ－７－メトキシベンゾ[d]チアゾール－２－アミン（４１．６ｇ）を得た。

LCMS（LC－１）；RT＝１．２３， m/z ２５８ $[M+H]^+$

^1H －NMR（DMSO d_6 ）： δ （ppm）７．６９（２H，*s*），７．４０（１H，*d*， $J=8.4$ Hz），７．０５（１H，*d*， $J=8.4$ Hz），３．８５（３H，*s*）．

[0316] 中間体C－１－８：（１S，２S）－２－（（５－（２－アミノ－７－メトキシベンゾ[d]チアゾール－６－イル）ピリミジン－２－イル）メトキシ）シクロペンチル アセテート

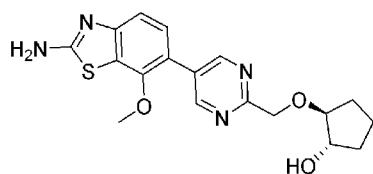
[化116]



[0317] 前記粗生成物の6-ブロモ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-アミン(中間体C-1-7; 12.35g, 38.6mmol)を1,4-ジオキサランに懸濁し、前記粗生成物(1S, 2S)-2-((5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート(中間体B-4-2; 46.6g, 77.2mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(5.7g, 7.7mmol)、炭酸セシウム(37.7g, 116mmol)、水(25mL)を加え、130℃で1時間攪拌した。その粗反応混合物を酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(200mL)で洗浄した。水層を再び酢酸エチル(200mL)で抽出し、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム:メタノール=100:0-95:5)を用いて精製することにより、粗生成物の(1S, 2S)-2-((5-(2-アミノ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート(19.3g)を得た。
LCMS(LC-1); RT=1.22, m/z 415 [M+H]⁺

[0318] 中間体C-1-9: (1S, 2S)-2-((5-(2-アミノ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンタン-1-オール

[化117]



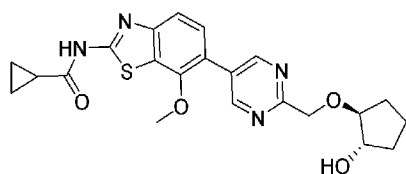
[0319] 前記粗生成物の(1S, 2S)-2-((5-(2-アミノ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート(中間体C-1-8; 20g)をメタノール(100mL)に溶解し、5M水酸化ナトリウム水溶液(100mL)を加え

、室温で5分攪拌した。得られた粗反応混合物に、水（100 mL）、飽和塩化アンモニウム水溶液（100 mL）、クロロホルム（400 mL）を加え、有機層を分離した。水層をクロロホルムで2回抽出し、あわせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝99：1－92：8）を用いて精製することにより、（1S, 2S）－2－（（5－（2－アミノ－7－メトキシベンゾ[d]チアゾール－6－イル）ピリミジン－2－イル）メトキシ）シクロペンタン－1－オール（8.1 g、2工程収率54%）を得た。

LCMS（LC－1）；RT＝0.93, m/z 373 [M+H]⁺

¹H-NMR（DMSO-d₆）：δ（ppm）8.93（2H, s）, 7.73（2H, s）, 7.36（1H, d, J＝8.3 Hz）, 7.24（1H, d, J＝8.3 Hz）, 4.72（1H, d, J＝4.0 Hz）, 4.68（1H, m）, 4.05－4.01（1H, m）, 3.84－3.81（1H, m）, 3.70（3H, s）, 1.92－1.77（2H, m）, 1.69－1.53（3H, m）, 1.48－1.41（1H, m）.

[0320] 実施例c-01-01：N－（6－（2－（（（1S, 2S）－2－ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－5－イル）－7－メトキシベンゾ[d]チアゾール－2－イル）シクロプロパンカルボキサミド
[化118]



[0321] （1S, 2S）－2－（（5－（2－アミノ－7－メトキシベンゾ[d]チアゾール－6－イル）ピリミジン－2－イル）メトキシ）シクロペンタン－1－オール（中間体C－1－9；5.7 g, 15.3 mmol）をテトラヒドロフラン（31 mL）に溶解し、N－エチルジイソプロピルアミン（8 mL, 46 mmol）、シクロプロパンカルボニルクロリド（2.1 mL,

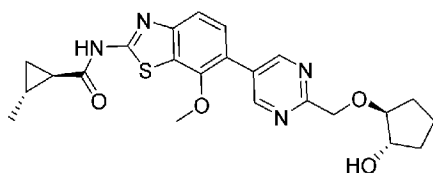
23 mmol) を加え、室温で5分攪拌した。その反応混合物にシクロプロパンカルボニルクロリド (700 μ L, 7.7 mmol) を加え、室温で1分攪拌した。その反応混合物に、N-エチルジイソプロピルアミン (1.66 mL, 7.7 mmol)、シクロプロパンカルボニルクロリド (700 μ L, 7.7 mmol) を加え、室温で15分攪拌した。得られた粗反応混合物にメタノール (122 mL) を加え、室温で3時間攪拌した。その反応混合物に水 (30 mL) を加え、減圧濃縮した。得られた反応混合物に、水 (30 mL) を加え、クロロホルム-メタノール (9 : 1, v/v) で3回抽出した。あわせた有機層を濃縮し、得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン : 酢酸エチル = 75 : 25 - 0 : 100、酢酸エチル : メタノール = 100 : 0 - 90 : 10) を用いて精製することにより、N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (6.6 g、収率98%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT = 1.19, m/z 441 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) : δ (ppm) 9.01 (2H, s), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.81 (2H, m), 4.20-4.17 (1H, m), 3.91-3.88 (1H, m), 3.83 (3H, s), 2.06-1.93 (3H, m), 1.78-1.67 (3H, m), 1.60-1.52 (1H, m), 1.12-1.08 (2H, m), 1.07-1.01 (2H, m).

[0322] 実施例 c-02-01 : (1R, 2R)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-メトキシシクロプロパン-1-カルボキサミド

[化119]



[0323] (1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - アミノ - 7 - メトキシベンゾ [d]
チアゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンタン
- 1 - オール (中間体 C - 9 - 9 ; 5 4 0 m g , 1 1 0 μ m o l) 、 (1 R , 2 R) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボン酸 (1 6 m g , 1 6 0
μ m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 3 7 μ L) に溶解し、 1 -
ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (3 3 m g , 2 1 0 μ m o l) 、 1
- (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (4
1 m g , 2 1 0 μ m o l) を加え、 7 0 ° C で 5 時間攪拌した。得られた粗反
応混合物を H P L C 精製することにより、 (1 R , 2 R) - N - (6 - (2
- (((1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル
) ピリミジン - 5 - イル) - 7 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - イ
ル) - 2 - メトキシシクロプロパン - 1 - カルボキサミド (3 3 m g 、 収率
6 7 %) を得た。

LCMS (LC - 1) ; RT = 1 . 3 1 , m / z 4 5 5 [M + H] ⁺

¹H - NMR (CD₃OD) : δ (p p m) 9 . 0 1 (2 H , s) , 7 . 6 3
(1 H , d , J = 8 , 4 H z) 、 7 . 5 3 (1 H , d , J = 8 . 4 H z) 、
4 . 8 1 (2 H , m) 、 4 . 2 0 - 4 . 1 7 (1 H , m) , 3 . 9 1 - 3 .
8 8 (1 H , m) , 3 . 8 3 (3 H , s) , 2 . 0 6 - 1 . 9 4 (2 H , m
) , 1 . 7 8 - 1 . 6 7 (4 H , m) , 1 . 6 0 - 1 . 4 8 (2 H , m) ,
1 . 3 3 - 1 . 2 9 (1 H , m) , 1 . 2 0 (3 H , d , J = 6 . 0 H z)
, 0 . 9 0 - 0 . 8 5 (1 H , m) .

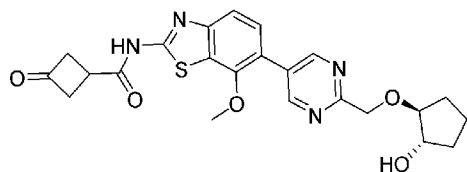
[0324] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、
“ R e f e r e n c e M e t h o d s ” は、その製造方法を参照すべき実
施例を示す。

[表12]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
c-02-02		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z455 [M+H] ⁺
c-02-03		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z455 [M+H] ⁺
c-02-04		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.14, m/z459 [M+H] ⁺
c-02-05		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.02, m/z485 [M+H] ⁺
c-02-06		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.31, m/z467 [M+H] ⁺
c-02-07		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.46, m/z527 [M+H] ⁺
c-02-08		Example c-02-01	(LC-1); RT=1.14, m/z459 [M+H] ⁺

[0325] 中間体C-3-1 : N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド

[化120]



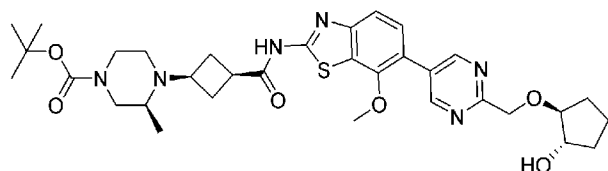
[0326] (1S, 2S)-2-((5-((2S, 3S)-2-hydroxycyclopentyl)oxy)-2-methoxyphenyl)pyrimidin-5-yl 3-oxocyclobutylcarbamate (中間体C-9-9; 805 mg, 2.2 mmol)、(3-オキソシクロブチル)カルボン酸 (370 mg, 3.2 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (7.7 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (662 mg, 4.3 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (829 mg, 4.3 mmol) を加え、60℃で20分攪拌した。得られた粗反応混合物に、クロロホルム、飽和重曹水を加え、有機層を分離した。水層を再度クロロホルムで抽出し、あわせた有機層を減圧濃縮し、得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=98:2-80:20) を用いて精製することにより、N-(6-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (990 mg、収率98%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.11, m/z 469 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD): δ (ppm) 0.92 (2H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 7.54-7.51 (1H, m), 4.81 (2H, s), 4.21-4.17 (1H, m), 3.91-3.88 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.58-3.35 (5H, m), 2.62-2.41 (1H, m), 2.06-1.94 (2H, m), 1.78-1.67 (3H, m), 1.60-1.52 (1H, m).

[0327] 実施例 c-03-01 : *tert*-ブチル (S)-4-((1*s*, 3*R*)-3-((6-(2-(((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

[化121]



[0328] N-(6-(2-(((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (中間体 C-3-1; 967 mg, 2.1 mmol) をジクロロメタン (19 mL)、テトラヒドロフラン (3.8 mL) に溶解し、(3*S*)-1-BOC-3-メチルピペラジン (827 mg, 4.1 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (656 mg, 3.1 mmol) を加え、室温で 14 時間攪拌した。得られた粗反応混合物に、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を減圧濃縮し、得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 98:2-80:20) を用いて精製することにより、*tert*-ブチル (S)-4-((1*s*, 3*R*)-3-((6-(2-(((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.18 g、収率 88%) を得た。

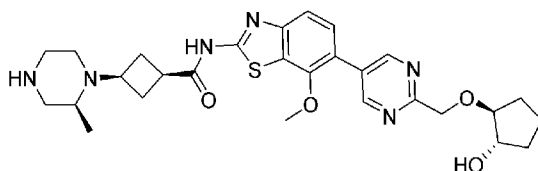
LCMS (LC-1); RT=1.48, m/z 653 $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ (ppm) 9.01 (2H, s), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

4. 81 (2 H, s), 4. 20–4. 17 (1 H, m), 3. 91–3. 88 (1 H, m), 3. 85 (3 H, s), 3. 51–3. 35 (4 H, m), 2. 73–2. 68 (1 H, m), 2. 60 (1 H, m), 2. 52–2. 17 (5 H, m), 2. 06–1. 94 (2 H, m), 1. 78–1. 67 (3 H, m), 1. 61–1. 52 (1 H, m), 1. 46 (9 H, s), 1. 03 (3 H, d, J=6. 5 Hz).

[0329] 中間体C-3-2: (1R, 3s)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化122]



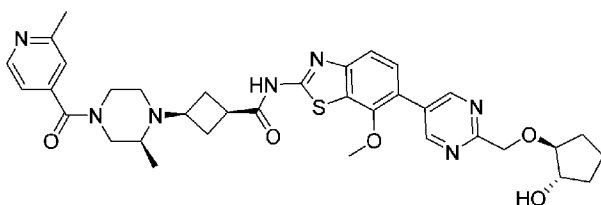
[0330] tert-ブチル (S)-4-(((1s, 3R)-3-((6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)シクロブチル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (実施例c-03-01; 1. 16 g, 1. 8 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、濃塩酸 (2. 5 mL) を加え、室温で15分攪拌した。得られた粗反応混合物に水 (2 mL)、28%アンモニア水 (8 mL) を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮することにより、(1R, 3s)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (1. 0 g, quant.) を得た。

LCMS (LC-1); RT=0. 92, m/z 553 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ (ppm) 9.01 (2H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.81 (2H, s), 4.20–4.17 (1H, m), 3.91–3.88 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.19–3.02 (2H, m), 2.95–2.91 (1H, m), 2.85–2.73 (3H, m), 2.55–2.27 (6H, m), 2.18–2.11 (1H, m), 2.06–1.94 (2H, m), 1.78–1.67 (3H, m), 1.60–1.52 (1H, m), 1.06 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$).

[0331] 実施例 c-03-02 : (1R, 3s) -N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチル-4-(2-メチルイソニコチノイル)ピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化123]



[0332] (1R, 3s) -N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-((S)-2-メチルピペラジン-1-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (中間体 C-3-2 ; 50 mg, 90 μmol) をジクロロメタンに溶解し、2-メチルイソニコチン酸 (15 mg, 110 μmol)、N-エチルジイソプロピルアミン (47 μL , 270 mmol)、プロピルホスホン酸無水物 (1.7 M 酢酸エチル溶液 ; 80 μL , 140 mmol) を加え、室温で10分攪拌した。得られた粗反応混合物に、飽和重曹水 (1 mL)、クロロホルムを加えて抽出した。有機層を N_2 ブローによって濃縮し、HPLC精製することにより、(1

R, 3 s) -N- (6- (2- (((1 S, 2 S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) -7-メトキシベンゾ [d] チアゾール-2-イル) -3- ((S) -2-メチル-4- (2-メチルイソニコチノイル) ピペラジン-1-イル) シクロブタン-1-カルボキサミド (38 mg、収率62%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.11, m/z 672 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 12.52 (1H, br s), 8.99 (2H, s), 8.52 (1H, d, J=5.0 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J=8.4), 7.24-7.21 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 4.73-4.72 (1H, m), 4.70 (2H, m), 3.85-3.83 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.70-3.52 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.10-2.94 (3H, m), 2.68-2.63 (1H, m), 2.38-2.32 (1H, m), 2.28-2.21 (2H, m), 2.18-2.06 (3H, m), 1.92-1.77 (2H, m), 1.66-1.55 (3H, m), 1.48-1.41 (1H, m), 1.25-1.24 (1H, m), 1.01-0.99 (2H, m), 0.88-0.82 (2H, m).

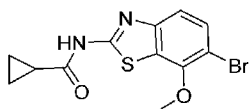
[0333] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表13]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
b-03-03		Example c-03-02	(LC-1); RT=1.06, m/z625 [M+H] ⁺
b-03-04		Example c-03-02	(LC-1); RT=1.08, m/z669 [M+H] ⁺
b-03-05		Example c-03-01	(LC-1); RT=1.42, m/z544 [M+H] ⁺
b-03-06		Example c-03-01	(LC-1); RT=1.21, m/z545 [M+H] ⁺
b-03-07		Example c-03-01	(LC-1); RT=1.43, m/z562 [M+H] ⁺
b-03-08		Example c-03-02, Intermediate B-8-2	(LC-1); RT=1.27, m/z544 [M+H] ⁺
b-03-09		Example c-03-02, b-07-01	(LC-1); RT=1.07, m/z534 [M+H] ⁺

[0334] 中間体C-4-1: N-(6-ブロモ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化124]



[0335] N-(6-ブロモ-7-ヒドロキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)

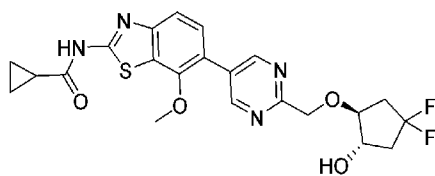
シクロプロパンカルボキサミド（中間体C-9-10；1.5 g, 4.8 mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（10 mL）に溶解し、ヨードメタン（813 mg, 5.7 mmol）、ヨウ化カリウム（79 mg, 478 μ mol）、炭酸カリウム（1.32 g, 9.6 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。得られた粗反応混合物を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；石油エーテル：酢酸エチル＝3：1）を用いて精製することにより、N-（6-ブロモ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（400 mg、収率26%）を得た。

LCMS（LC-1）；RT＝1.56, m/z 326 [M+H]⁺

¹H-NMR（DMSO-d₆）： δ （ppm）12.79（1H, br s）, 7.64（1H, d, J＝8.4 Hz）, 7.46（1H, d, J＝8.4 Hz）, 3.95（3H, s）, 2.01－1.99（1H, m）, 0.99－0.96（4H, m）.

[0336] 実施例c-04-01：N-（6-（2-（（（1S, 2S）-4, 4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド

[化125]



[0337] トランス-2-（（5-ブロモピリミジン-2-イル）メトキシ）-4, 4-ジフルオロシクロプロパン-1-オール（中間体A-4-2；1 g, 3.2 mmol）を1, 4-ジオキサン（15 mL）に溶解し、ビス（ピナコラド）ジボロン（1.1 g, 4.8 mmol）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（0.24 g, 0.32 mmol）酢酸カリウム（0.95 g, 9.7 mmol）を加え、

80℃で終夜攪拌した。得られた粗反応混合物を減圧濃縮し、1.50gの粗反応中間体を得た。得られた粗反応中間体をアセトニトリル(8mL)、水(1mL)に溶解し、N-(6-ブロモ-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体C-4-1; 400mg, 1.22mmol)、フッ化セシウム(0.37g, 2.4mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (43mg, 61μmol)を加え、マイクロウェーブ照射下、130℃で2時間攪拌した。得られた粗反応混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; クロロホルム:メタノール=30:1)、HPLCを用いて精製することにより、N-(6-(2-((1S, 2S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(160mg、収率28%)を得た。得られた立体異性体混合物を、キラルHPLC精製(CHIRALPAK IC (DAICEL社製)、移動相:ノルマルヘキサン:エタノール=50:50)で分割することにより、所望のN-(6-(2-((1S, 2S)-4,4-ジフルオロ-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(42.5mg)を得た。

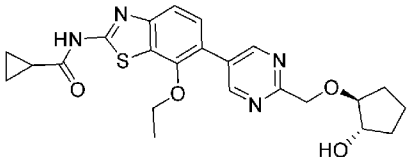
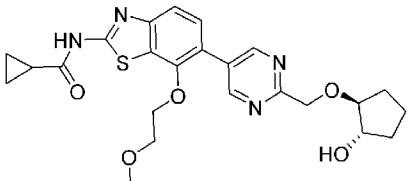
LCMS (LC-1); RT=1.30, m/z 477 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 9.00 (2H, s), 7.62 (1H, d, J=8.4Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 5.37-5.36 (1H, m), 4.77 (2H, s), 4.20 (1H, m), 4.05 (1H, m), 3.80 (3H, s), 2.58-2.44 (2H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 2.09-1.97 (2H, m), 0.98-0.96 (4H, m).

[0338] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、

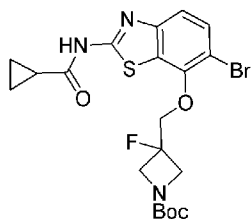
“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表14]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
c-04-02		Example c-04-01、a-01-01 Intermediate C-4-1、A-1-3	(LC-1); RT=1.25, m/z455[M+H] ⁺
c-04-03		Example c-04-01、a-01-01 Intermediate C-4-1、A-1-3	(LC-1); RT=1.17, m/z485[M+H] ⁺

[0339] 中間体C-5-1: tert-ブチル 3-((6-ブromo-2-(シクロプロパンカルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート

[化126]



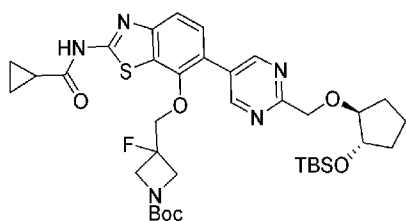
[0340] N-(6-ブromo-7-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体C-4-1; 0.2 g, 0.64 mmol)、1-BOC-3-フルオロアゼチジン-3-メタノール(0.26 mg, 1.3 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.50 g, 1.9 mmol)をテトラヒドロフラン(3.2 mL)に懸濁し、ジエチルアゾカルボキシレート(0.35 mL, 1.9 mmol)のテトラヒドロフラン-トルエン溶液(6.4 mL, 1:1, v/v)を滴下し、室温で15分攪拌した。得られた粗反応混合物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=88:12-0:100)を用いて精製す

ることにより、粗生成物の *tert*-ブチル 3-((6-ブromo-2-(シクロプロパンカルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (629 mg) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.86, m/z 500 [M+H]⁺

[0341] 中間体 C-5-2: *tert*-ブチル 3-((6-(2-((1*S*, 2*S*)-2-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート

[化127]



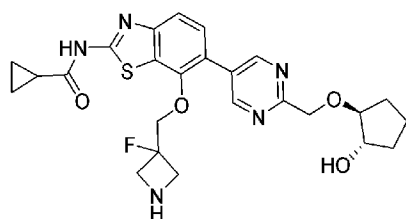
[0342] 前記粗生成物の *tert*-ブチル 3-((6-ブromo-2-(シクロプロパンカルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)オキシ)メチル)-3-フルオロアゼチジン-1-カルボキシレート (中間体 C-5-1; 344 mg) をアセトニトリル (3.5 mL)、水 (0.35 mL) に懸濁し、2-((1*S*, 2*S*)-2-((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン (中間体 A-1-3; 0.38 g, 0.70 mmol)、フッ化セシウム (106 mg, 0.70 mmol)、ビス(ジ-*tert*-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (50 mg, 70 μmol) を加え、マイクロウェーブ照射下、130℃で4時間攪拌した。得られた粗反応混合物に酢酸エチル (12 mL)、水 (3 mL) を加え、有機層を抽出し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を自動シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（溶出液；ヘキサン：酢酸エチル＝８８：１２－０：１００）を用いて精製することにより、*tert*-ブチル ３－（（（６－（２－（（（（１*S*，２*S*）－２－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－２－（シクロプロパンカルボキサミド）ベンゾ[d]チアゾール－７－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（１１６ mg、２工程収率４６％）を得た。

LCMS（LC－６）；RT＝１．５７，*m/z* 728 [M+H]⁺

[0343] 中間体C－５－３：N－（７－（（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メトキシ）－６－（２－（（（（１*S*，２*S*）－２－ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ[d]チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

[化128]

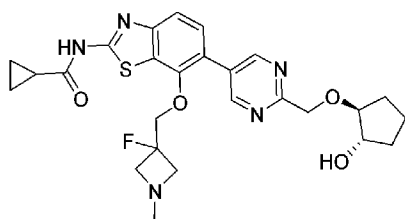


[0344] *tert*-ブチル ３－（（（６－（２－（（（（１*S*，２*S*）－２－（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－２－（シクロプロパンカルボキサミド）ベンゾ[d]チアゾール－７－イル）オキシ）メチル）－３－フルオロアゼチジン－１－カルボキシレート（中間体C－５－２；１１２ mg，０．１５ mmol）をジクロロメタン（１．６ mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．４０ mL）を加え、室温で３時間攪拌した。得られた粗反応混合物をs c xで精製することにより、粗生成物のN－（７－（（３－フルオロアゼチジン－３－イル）メトキシ）－６－（２－（（（（１*S*，２*S*）－２－ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）ベンゾ[d]チアゾール－２－イル）シクロプロパンカルボキサミドを得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.98, m/z 514 [M+H]⁺

[0345] 実施例 c-05-01 : N-(7-((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化129]



[0346] 前記粗生成物のN-(7-((3-フルオロアゼチジン-3-イル)メトキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体C-5-3)の1/3量をメタノール-ジクロロメタン(2 mL, 1:1, v/v)に溶解し、ホルムアルデヒド(3.7%水溶液、12 μ L, 0.16 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(34 mg, 0.16 mmol)室温で15分攪拌した。得られた粗反応混合物をSCX、HPLCで精製することにより、N-(7-((3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(13.9 mg、2工程収率50%)を得た。

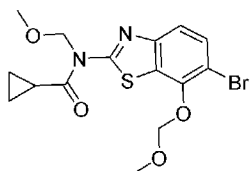
LCMS (LC-1) ; RT=1.16, m/z 528 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) : δ (ppm) 9.02 (2H, s), 7.67 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 4.81 (2H, s), 4.23 (1H, s), 4.20-4.16 (2H, m), 3.90-3.87 (1H, m), 3.50-3.44 (2H, m), 3.21-3.13 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.05-

1. 93 (3 H, m), 1. 78–1. 67 (3 H, m), 1. 60–1. 52 (1 H, m), 1. 12–1. 01 (4 H, m).

[0347] 中間体C-6-1 : N-(6-ブロモ-7-(メトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメトキシ)シクロプロパンカルボキサミド

[化130]



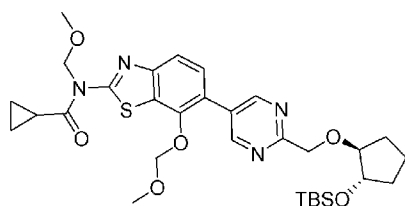
[0348] N-(6-ブロモ-7-ヒドロキシー-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体C-1-10; 5. 41 g, 17. 27 mmol)にジクロロメタン(173 mL)を加え、0℃にて冷却攪拌した。N, N-ジイソプロピルアミン(15. 04 mL, 86. 37 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(3. 94 mL, 51. 82 mmol)を1 mLずつゆっくり加えた。しばらく0℃にて冷却攪拌した後、室温にて1時間攪拌した。試薬を追加した。N, N-ジイソプロピルアミン(3. 01 mL, 17. 27 mmol)、クロロメチルメチルエーテル(0. 66 mL, 8. 63 mmol)を追加し、30分攪拌した。飽和重曹水、食塩水を加え、ジクロロメタンを追加し、抽出した。水層をもう一度ジクロロメタンにて抽出した。有機層を合わせてもう一度食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した後、ろ過して濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=80: 20-70: 30)にて精製し、N-(6-ブロモ-7-(メトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメトキシ)シクロプロパンカルボキサミド(4. 3 g、白色固体、収率63%)を得た。

LCMS (LC-1); RT=1. 91, m/z 401 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7. 59–7. 56 (1 H, m), 7. 49–7. 43 (1 H, m), 5. 94–5. 91 (2 H, s), 5

. 32–5.30 (2H, s), 3.72–3.69 (3H, s), 3.57–3.52 (3H, s), 1.30–1.25 (2H, m), 1.17–1.14 (1H, m), 1.11–1.05 (2H, m).

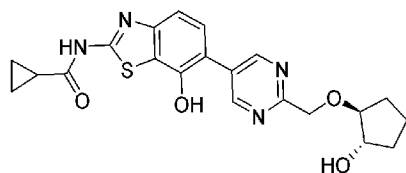
[0349] 中間体C-6-2: N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-(メトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド
[化131]



[0350] N-(6-ブromo-7-(メトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメトキシ)シクロプロパンカルボキサミド (中間体C-6-1; 4.2g、10.47mmol)、2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ピリミジン (中間体A-1-3; 6.82g、15.71mmol) に1,4-ジオキサン (43mL) を加え、炭酸セシウム (10.24g、31.42mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (766.3mg、1.05mmol)、水 (10.64mL) を加え、80℃にて30分加熱攪拌した。得られた反応混合物をセライトろ過し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=60:40) にて精製し、(5.13g、収率78%)を得た。
LCMS (LC-1); RT=2.16, 2.27, m/z 629 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 8.97 (2H, s), 7.71 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 5.97 (2H, s), 5.04 (2H, s), 4.96 (1H, s), 4.36–4.24 (1H, m), 3.95–3.85 (2H, m), 3.57 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.31 (1H, s), 2.04–1.95 (2H, m), 1.76–1.73 (2H, m), 1.59–1.51 (2H, m), 1.32–1.28 (2H, m), 1.19–1.16 (1H, m), 1.13–1.06 (2H, m), 0.99–0.94 (1H, m), 0.88 (9H, s), 0.08 (6H, s).

[0351] 中間体C-6-3 : N-(7-ヒドロキシ-6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド
[化132]

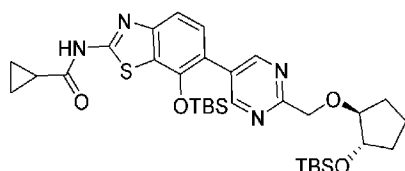


[0352] N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-butylジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-(メトキシメトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド (中間体C-6-2 ; 5 g, 7.95 mmol) を THF (8 mL) に溶解し、5 N 塩酸水溶液 (80 mL) を加え、40℃にて終夜撹拌した。5 N 塩酸水溶液 (8 mL) を追加し、さらに5時間撹拌した後、後処理を行った。反応混合溶液を0℃に冷却し、5 N-水酸ナトリウム水溶液 (88 mL) を加えて中和、濾過することでN-(7-ヒドロキシ-6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (3.48 g, quant.) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.98, m/z 427 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO) : δ (ppm) 12.7 (1H, s), 10.35–10.1 (1H, m), 8.96 (2H, s), 7.50–7.35 (2H, m), 4.78–4.70 (1H, m), 4.70–4.63 (2H, m), 4.08–3.96 (1H, m), 3.92–3.76 (1H, m), 2.10–1.98 (1H, m), 1.97–1.76 (2H, m), 1.70–1.52 (3H, m), 1.52–1.38 (1H, m), 1.00–0.96 (2H, m).

[0353] 中間体C-6-4 : N-(7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド
[化133]



[0354] N-(7-ヒドロキシ-6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド (中間体C-6-3 ; 3g, 7.0mmol) をジクロロメタン (30mL) に溶解し、2,6-ジメチルピリジン (6.0g, 56mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸tert-ブチルジメチルシリルエステル (11g, 42mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた粗反応混合物を水 (50mL) で2回洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1) を用いて精製することにより、N-(7-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチル

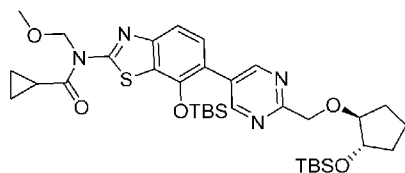
ジメチルシリル) オキシ) シクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (3.0 g、収率65%) を得た。

LCMS (LC-6) ; RT=2.46, m/z 655 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 10.19 (1H, m), 8.93 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.34 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.88-4.80 (2H, m), 4.29-4.26 (1H, m), 3.89-3.85 (1H, m), 3.77-3.73 (1H, m), 2.05-1.89 (2H, m), 1.87-1.84 (1H, m), 1.76-1.68 (2H, m), 1.56-1.50 (1H, m), 1.30-1.26 (2H, m), 1.07-1.02 (2H, m), 0.96 (9H, s), 0.88 (9H, s), 0.07 (6H, s), 0.19 (d, J=6.1 Hz).

[0355] 中間体C-6-5 : N-(7-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) -N-(メトキシメチル) シクロプロパンカルボキサミド

[化134]



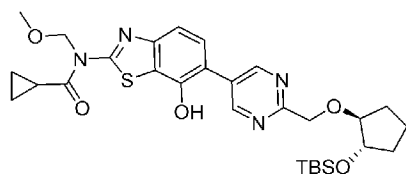
[0356] N-(7-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ)-6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) シクロプロパンカルボキサミド (中間体C-6-4 ; 4.5 g, 6.87 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン (3.6 mL, 21 mmol)、クロロメ

チルメチルエーテル（1.0 mL, 14 mmol）を加え、室温で終夜攪拌した。得られた粗反応混合物を水（50 mL）で2回洗浄し、有機層を減圧濃縮することにより、N-（7-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-6-（2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-N-（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（4.0 g、収率83%）を得た。

LCMS（LC-6）；RT=2.72, m/z 699 [M+H]⁺

[0357] 中間体C-6-6：N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-N-（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド

[化135]



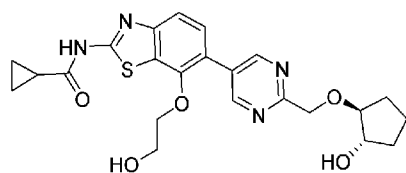
[0358] N-（7-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）-6-（2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-N-（メトキシメチル）シクロプロパンカルボキサミド（中間体C-6-5；4.0 g, 5.7 mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（40 mL）に溶解し、水（4 mL）、炭酸セシウム（0.93 g, 2.9 mmol）を加え、室温で1時間攪拌した。得られた粗反応混合物に、水（300 mL）、ジクロロメタン（200 mL）を加え、通気層を減圧濃縮した。得られた粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；石油エーテル：酢酸エチル=2：1）を用いて精製することにより、N-（6-（2-（（（1S, 2S）-2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミ

ジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド(2.0g、収率60%)を得た。

LCMS(LC-1); RT=2.26 & 2.35(2ピーク、メトキシメチル保護による位置異性体混合物), m/z 585 $[M+H]^+$

[0359] 実施例c-06-01: N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

[化136]



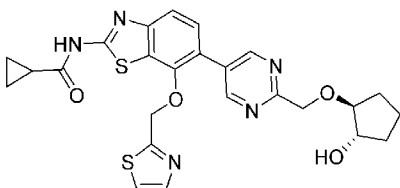
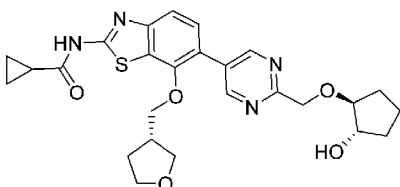
[0360] N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-butylジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-N-(メトキシメチル)シクロプロパンカルボキサミド(中間体C-6-6; 60mg, 0.10mmol)、2-ブロモメタン-1-オール(25mg, 0.20mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)に溶解し、炭酸セシウム(99mg, 0.31mmol)を加え、80℃で3時間攪拌した。得られた粗反応混合物にジクロロメタン、水を加え、有機層を減圧濃縮した。得られた粗反応混合物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製することで、粗反応中間体(3mg)を得た。得られた粗反応中間体(30mg)を3M 塩酸-メタノール(3mL)に溶解し、室温で3時間攪拌した。得られた粗反応混合物を減圧濃縮し、ジクロロメタン、重曹水を加えて、有機層を減圧濃縮した。得られた粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー(溶出液; ジクロロメタン:メタノール=10:1)で精製することにより、N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)ベンゾ[d]チアゾール

ー２－イル) シクロプロパンカルボキサミド (11.5 mg、収率24%)
を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.00, m/z 471 [M+H]⁺
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 9.04 (2H, s), 7.62
 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4 Hz),
 4.86–4.84 (1H, m), 4.73–4.72 (1H, m), 4.
 69 (2H, m), 4.05–4.01 (1H, m), 3.98–3.96
 (2H, m), 3.85–3.82 (1H, m), 3.58–3.55 (2
 H, m), 2.04–1.98 (1H, m), 1.92–1.77 (2H,
 m), 1.66–1.56 (3H, m), 1.48–1.41 (1H, m)
 , 0.99–0.96 (4H, m) .

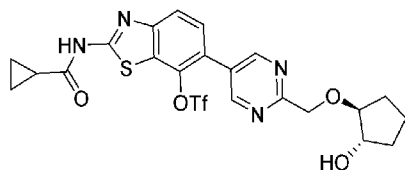
[0361] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、
 “Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実
 施例を示す。

[表15]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
c-06-02		Example c-06-01	(LC-1) ; RT=1.18, m/z 524 [M+H] ⁺
c-06-03		Example c-06-01 Intermediate C-5-1	(LC-1) ; RT=1.20, m/z 511 [M+H] ⁺

[0362] 中間体C-7-1 : 2- (シクロプロパンカルボキサミド) -6- (2-
 (((1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピ
 リミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-7-イル トリフルオロメ
 タンスルホネート

[化137]

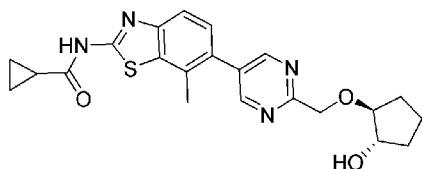


[0363] N-（7-ヒドロキシ-6-（2-（（（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）シクロプロパンカルボキサミド（中間体C-6-3；500mg, 1.17mmol）にTHF（6mL）、DMF（6mL）を加えて溶解し、N-エチルジイソプロピルアミン（613μL, 3.52mmol）、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-（トリフルオロメチルスルホニル）メタンスルホンアミド（629mg, 1.76mmol）を加え、室温にて5.5時間撹拌した。反応混合溶液に、水を加えて酢酸エチルにて抽出し、水層をもう一度酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過して減圧濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝98：2）にて精製し、2-（シクロプロパンカルボキサミド）-6-（2-（（（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-7-イル トリフルオロメタンスルホネート（531.2mg、収率81%）を得た。

LCMS（LC-1）；RT=1.46, m/z 559 [M+H]⁺

[0364] 実施例c-07-01：N-〔6-〔2-〔〔（1S, 2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル〕ピリミジン-5-イル〕-7-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル〕シクロプロパンカルボキサミド

[化138]



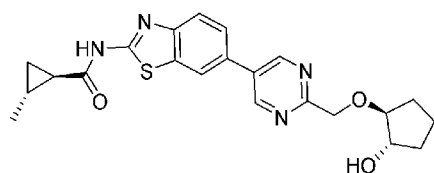
[0365] [2-((シクロプロパンカルボニルアミノ)-6-[2-[[[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペントキシ]メチル]ピリミジン-5-イル]-1, 3-ベンゾチアゾール-7-イル]トリフルオロメタンスルホネート (中間体C-7-1; 30 mg, 50 μ mol) をジメチルアセトアミド (0.5 mL) に溶解し、テトラメチル錫 (48 mg, 270 μ mol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (12 mg, 10 μ mol) を加え1時間120℃にてマイクロ波照射した。得られた反応混合物を飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮しHPLCを用いて精製することによりN-[6-[2-[[[(1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペントキシ]ピリミジン-5-イル]-7-メチル-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル]シクロプロパンカルボキサミド (14.8 mg、収率65%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.20, m/z 425 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.78 (2H, s), 7.72 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.3 Hz), 5.02 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.85 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.29-4.23 (1H, m), 3.93-3.88 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.13-2.03 (1H, m), 1.64-1.53 (1H, m), 1.30-1.26 (2H, m), 1.09-1.05 (2H, m).

[0366] 実施例 d-01-01: (1R, 2R)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド

[化139]



[0367] (1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - アミノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンタン - 1 - オール (中間体 B - 2 - 1 ; 40 mg, 120 μ mol)、(1R, 2R) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボン酸 (18 mg, 180 μ mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (0.58 mL) に溶解し、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール - 水和物 (36 mg, 0.23 mmol)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (45 mg, 0.23 mmol) を加え、70℃で5時間攪拌した。得られた粗反応混合物を HPLC 精製することにより、(1R, 2R) - N - (6 - (2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド (24 mg、収率 48%) を得た。

LCMS (LC - 1) ; RT = 1.24, m/z 425 [M+H]⁺

¹H - NMR (DMSO - d₆) : δ (ppm) 12.68 (1H, s), 9.17 (2H, s), 8.45 (1H, s), 7.86 (2H, s), 4.71 - 4.70 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.04 - 4.00 (1H, m), 3.83 - 3.81 (1H, m), 1.91 - 1.75 (3H, m), 1.65 - 1.56 (3H, m), 1.47 - 1.37 (2H, m), 1.22 - 1.16 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.0 Hz) .

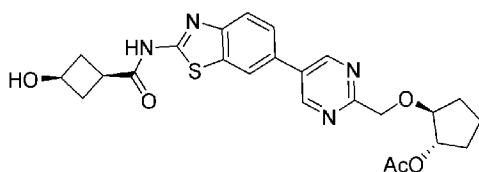
[0368] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表16]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
d-01-02		Example d-01-01	(LC-1); RT=0.98, m/z455 [M+H] ⁺
d-01-03		Example d-01-01	(LC-1); RT=1.16, m/z469 [M+H] ⁺
d-01-04		Example d-01-01	(LC-1); RT=1.43, m/z566 [M+H] ⁺
d-01-05		Example d-01-01	(LC-1); RT=1.18, m/z495 [M+H] ⁺
d-01-06		Example d-01-01	(LC-1); RT=1.40, m/z501 [M+H] ⁺
d-01-07		Example d-01-01	(LC-1); RT=1.04, m/z467 [M+H] ⁺
d-01-08		Example d-01-01	(LC-1); RT=1.25, m/z457 [M+H] ⁺

[0369] 中間体D-2-1: (1S, 2S)-2-((5-(2-((1s, 3s)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチル アセテート

[化140]

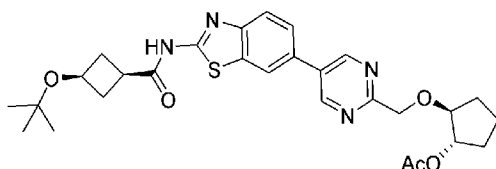


[0370] (1S, 2S)-2-((5-((2S, 3S)-3-hydroxycyclobutyl)carbamoyl)benzo[d]thiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl methyl cyclopentyl acetate (中間体B-4-3; 0.24 g, 0.61 mmol)、シス-3-ヒドロキシシクロブタンカルボン酸 (72 mg, 0.62 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (3.1 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアール水和物 (0.15 g, 0.99 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.18 g, 0.95 mmol) を加え、60℃で15分攪拌した。得られた粗反応混合物をHPLCにより精製した。得られた粗生成物に酢酸エチル、飽和重曹水を加え、有機層を減圧濃縮し、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール) を用いて精製することにより、粗生成物の(1S, 2S)-2-((5-((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-yl)ピリミジン-2-yl)メトキシシクロペンチル アセテート (124 mg) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.19, m/z 483 [M+H]⁺

[0371] 中間体D-2-2: (1S, 2S)-2-((5-((1S, 3S)-3-(tert-butoxycarbonyl)cyclobutyl)carbamoyl)benzo[d]thiazol-6-yl)pyrimidin-2-yl methyl cyclopentyl acetate

[化141]

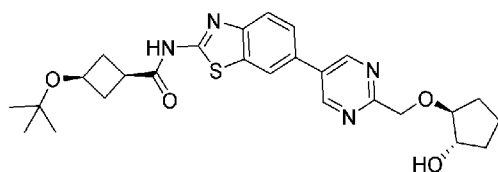


[0372] (1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - ((1 s, 3 s) - 3 - ヒドロキシシクロブタン - 1 - カルボキサミド) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (中間体 D - 2 - 1 ; 78 mg, 0.16 mmol) をジクロロメタン (1.6 mL) に溶解し、酢酸 *tert* - ブチル (1.5 mL, 11 mmol) 、 70% 過塩素酸 (42 μ L, 0.49 mmol) を加え、室温で 30 分攪拌した。氷冷下、反応液が塩基性になるまで飽和重曹水を加えることで反応を停止した。同様の操作を (1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - ((1 s, 3 s) - 3 - ヒドロキシシクロブタン - 1 - カルボキサミド) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (中間体 D - 2 - 1 ; 19 mg, 39 μ mol) を用いてもう 1 バッチ実施した。あわせた粗反応混合物を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール) を用いて精製することにより、粗生成物の (1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - ((1 s, 3 s) - 3 - ヒドロキシシクロブタン - 1 - カルボキサミド) ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (152 mg) を得た。

LCMS (LC - 1) ; RT = 1.64, m/z 539 [M+H]⁺

[0373] 実施例 d - 02 - 01 : (1 s, 3 s) - 3 - (*tert* - ブトキシ) - N - (6 - (2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) シクロブタン - 1 - カルボキサミド

[化142]



[0374] 前記粗生成物の (1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - ((1 s, 3 s) -

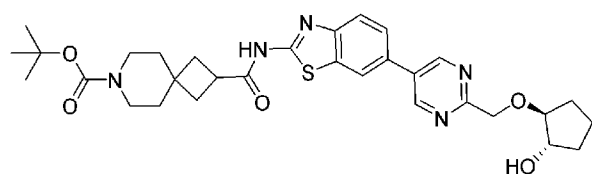
3-(tert-ブトキシ)シクロブタン-1-カルボキサミド)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチルアセテート(中間体D-2-2; 152 mg)をメタノール(1.6 mL)、テトラヒドロフラン(0.8 mL)に溶解し、炭酸カリウム(22 mg, 0.16 mmol)を加え、室温で30分攪拌した。得られた粗反応混合物に酢酸エチル、水を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた粗精製物をHPLC精製することにより、(1s, 3s)-3-(tert-ブトキシ)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド(31.5 mg)を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.36, m/z 497 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm) 12.42 (1H, m), 9.17 (2H, s), 8.45 (1H, s), 7.87-7.81 (2H, m), 4.72-4.70 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.14-4.07 (1H, m), 4.04-4.00 (1H, m), 3.83-3.81 (1H, m), 2.94-2.84 (1H, m), 2.46-2.40 (2H, m), 2.13-2.06 (2H, m), 1.91-1.77 (2H, m), 1.66-1.56 (3H, m), 1.48-1.40 (1H, m), 1.13 (9H, s).

[0375] 中間体D-3-1: tert-ブチル 2-((6-2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カーバモイル)7-アザスピロ[3, 5]ノナン-7-カルボキシレート

[化143]

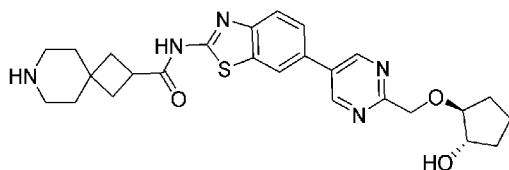


[0376] (1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - アミノベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンタン - 1 - オール (中間体 B - 2 - 1 ; 604 mg, 1.76 mmol) にジクロロメタン (35 mL)、THF (25 mL) を加え溶解し、7 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - カルボキシリックアシッド (950 mg, 3.53 mmol)、N - エチルジイソプロピルアミン (921.1 μ L, 5.29 mmol)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (1.24 mL, 4.17 mmol) を加え室温にて14時間撹拌した。7 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - カルボキシリックアシッド (950 mg, 3.53 mmol)、N - エチルジイソプロピルアミン (921.1 μ L, 5.29 mmol)、1 - プロパンホスホン酸無水物 (1.24 mL, 4.17 mmol) を加え、さらに2時間撹拌した。反応混合溶液に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をさらに2回クロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して濃縮した。得られた粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 98 : 2) にて精製し、tert - ブチル 2 - ((6 - 2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 7 - カルボキシレート (712 mg、収率68%) を得た。

LCMS (LC - 1) ; RT = 1.58, m/z 594 [M+H]⁺

[0377] 中間体 D - 3 - 2 : N - (6 - 2 - ((((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) カルバモイル) 7 - アザスピロ [3, 5] ノナン - 2 - カルボキシレート

[化144]



[0378] tert-ブチル 2-((6-2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)7-アザスピロ[3, 5]ノナン-7-カルボキシレート (中間体D-3-1; 709.1 mg, 1.19 mmol) にジクロロメタン (27 mL)、THF (10 mL) を加え溶解し、トリフルオロ酢酸 (500 μ L) を加え、室温にて攪拌した。さらにトリフルオロ酢酸 (12.5 mL) を5回に分けて追加して室温にて13時間攪拌した。2N水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性にし、クロロホルムにて抽出した。水層をさらに2回クロロホルムにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥、ろ過、減圧濃縮し、N-((6-2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)カルバモイル)7-アザスピロ[3, 5]ノナン-2-カルボキシレート (142.2 mg、収率24%) を得た。

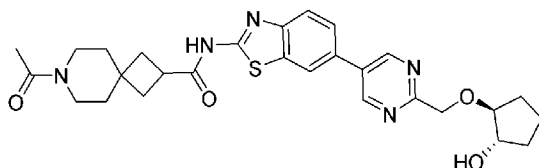
LCMS (LC-1); RT=0.89, m/z 494 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.93 (2H, s), 8.00–7.95 (1H, m), 7.81–7.74 (1H, m), 7.59–7.52 (1H, m), 4.87–4.66 (2H, m), 4.16–4.04 (1H, m), 3.80–3.74 (1H, m), 3.25–3.16 (1H, m), 3.25–3.16 (1H, m), 2.76–2.66 (2H, m), 2.16–2.06 (4H, m), 2.06–1.94 (4H, m), 1.72–1.52 (4H, m), 1.52–1.43 (2H, m).

[0379] 実施例d-03-01: 7-アセチル-N-((6-2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-7-アザスピロ[3, 5]ノ

ナンー２－カルボキサミド

[化145]



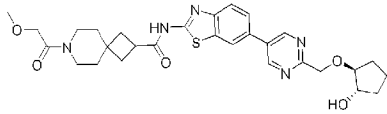
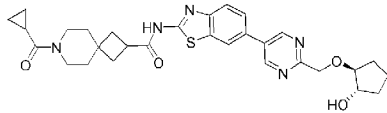
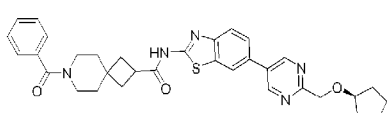
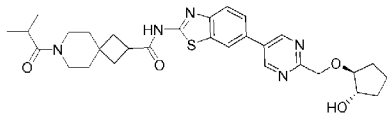
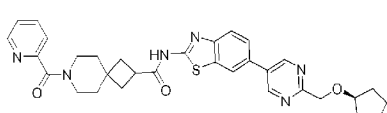
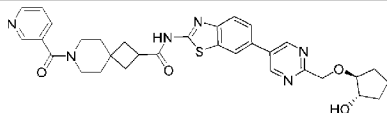
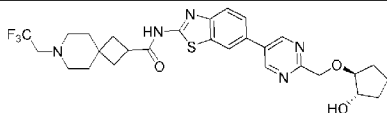
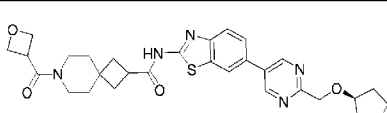
[0380] N-（6-2-（（（（1S，2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）カルバモイル）7-アザスピロ[3，5]ノナン-2-カルボキシレート（中間体D-3-2；30mg，0.06mmol）にジクロロメタン（1.8mL）、THF（0.8mL）を加え溶解し、アセチルクロライド（5.19μL，0.07mmol）、トリエチルアミン（16.9μL，0.12mmol）を加え、室温にて20分撹拌した。反応混合液に重曹水を加えクロロホルムにて抽出した。有機層を窒素ブローにて濃縮し、HPLC精製し、7-アセチル-N-（6-2-（（（（1S，2S）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）カルバモイル）7-アザスピロ[3，5]ノナン-2-カルボキサミド（8.5mg、収率26%）を得た。

LCMS（LC-1）；RT=1.08，m/z 536 [M+H]⁺

¹H-NMR（CDCl₃）：δ（ppm）8.98（2H，s），8.01（1H，s），7.90-7.73（1H，m），7.65-7.58（1H，m），4.97-4.87（1H，m），4.80-4.72（1H，m），4.21-4.13（1H，m），3.86-3.78（1H，m），3.58-3.43（2H，m），3.43-3.26（3H，m），2.27-1.96（7H，m），2.06（3H，s），1.77-1.51（7H，m）。

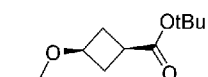
[0381] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表17]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
d-03-02		Example d-03-01	(LC-1); RT=1.09, m/z566 [M-H] ⁺
d-03-03		Example d-03-01	(LC-1); RT=1.22, m/z562 [M-H] ⁺
d-03-04		Example d-03-01	(LC-1); RT=1.32, m/z598 [M-H] ⁺
d-03-05		Example d-03-01	(LC-1); RT=1.26, m/z564 [M-H] ⁺
d-03-06		Example d-03-01, b-04-02	(LC-1); RT=1.13, m/z599 [M-H] ⁺
d-03-07		Example d-03-01, b-04-02	(LC-1); RT=1.10, m/z599 [M-H] ⁺
d-03-08		Example d-03-01, b-07-01	(LC-1); RT=1.51, m/z576 [M-H] ⁺
d-03-09		Example d-03-01, b-04-02	(LC-1); RT=1.07, m/z578 [M-H] ⁺

[0382] 中間体D-4-1: tert-ブチル (1s, 3s)-3-エトキシシクロブタン-1-カルボキシレート

[化146]

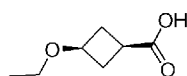


[0383] *tert*-ブチル 3-ヒドロキシシクロブタンカルボキシレート (0.30 g, 1.7 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) に溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム (55%油性、5 mg, 2.1 mmol) を加え、10分攪拌した。その反応液にヨードエタン (0.28 mL, 3.5 mmol) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 98:2-50:50) を用いて精製することにより、*tert*-ブチル (1*s*, 3*s*)-3-エトキシシクロブタン-1-カルボキシレート (203 mg、収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 3.87–3.80 (1H, m), 3.40 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.57–2.42 (3H, m), 2.22–2.10 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$).

[0384] 中間体 D-4-2: (1*s*, 3*s*)-3-エトキシシクロブタン-1-カルボン酸

[化147]

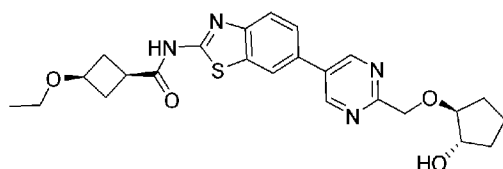


[0385] *tert*-ブチル (1*s*, 3*s*)-3-エトキシシクロブタン-1-カルボキシレート (中間体 D-4-1; 40 mg, 0.20 mmol) をギ酸 (0.40 mL) に溶解し、室温で2時間攪拌した。得られた粗反応混合物を減圧濃縮し、トルエンで3回共沸することにより、粗生成物の (1*s*, 3*s*)-3-エトキシシクロブタン-1-カルボン酸を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) 3.93–3.86 (1H, m), 3.41 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 2.73–2.74 (1H, m), 2.58–2.50 (2H, m), 2.28–2.20 (2H, m), 1.19 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$).

[0386] 実施例 d-04-01 : (1s, 3s) - 3-エトキシ-N- (6- (2- (((1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) シクロブタン-1-カルボキサミド

[化148]



[0387] 前記粗生成物の (1s, 3s) - 3-エトキシシクロブタン-1-カルボン酸 (中間体 D-4-2)、(1S, 2S) - 2- ((5- (2-アミノベンゾ [d] チアゾール-6-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンタン-1-オール (中間体 B-2-1 ; 30 mg, 90 μ mol) を N, N-ジメチルホルムアミド (0.44 mL) に溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (27 mg, 0.18 mmol)、1- (3-ジメチルアミノプロピル) - 3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (34 mg, 0.18 mmol) を加え、60℃で15分攪拌した。得られた粗反応混合物を HPLC 精製することにより、(1s, 3s) - 3-エトキシ-N- (6- (2- (((1S, 2S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) シクロブタン-1-カルボキサミド (21 mg、収率 51%) を得た。

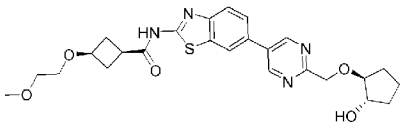
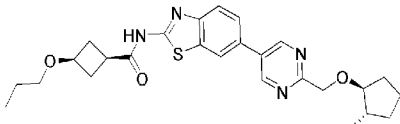
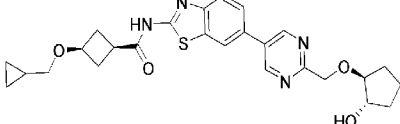
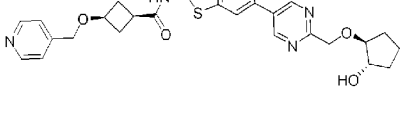
LCMS (LC-1) ; RT=1.19, m/z 469 [M+H]⁺

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ (ppm) 12.45 (1H, s), 9.18 (2H, s), 8.48 (1H, m), 7.89-7.84 (2H, m), 4.72-4.71 (1H, m), 4.69 (2H, s), 4.04-4.00 (1H, m), 3.95-3.88 (1H, m), 3.84-3.81 (1H, m), 3.36 (2H, q, J=7.0 Hz), 2.99-2.90 (1H, m), 2.48-2.44 (2H, m), 2.13-2.

0.5 (2H, m), 1.91–1.77 (2H, m), 1.67–1.54 (3H, m), 1.48–1.40 (1H, m), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz).

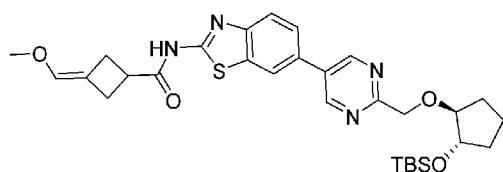
[0388] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表18]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
d-04-02		Example d-04-01 Intermediate D-4-1, 2	(LC-1); RT=1.10, m/z499 [M+H] ⁺
d-04-03		Example d-04-01 Intermediate D-4-1, 2	(LC-1); RT=1.33, m/z483 [M+H] ⁺
d-04-04		Example d-04-01 Intermediate D-4-1, 2	(LC-1); RT=1.31, m/z495 [M+H] ⁺
d-04-05		Example d-04-01 Intermediate D-4-1, 2	(LC-1); RT=1.13, m/z532 [M+H] ⁺

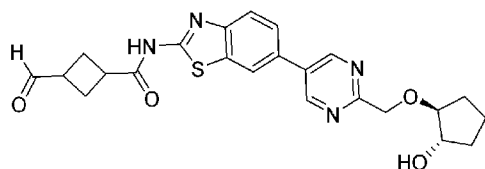
[0389] 中間体D-5-1: N-(6-(2-((1S, 2S)-2-(tert-butylジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-3-(メトキシメチレン)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化149]



[0390] メトキシメチル（トリフェニル）ホスホニウムクロライド（254.2 mg、0.74 mmol）にTHF（1.5 mL）を加え、0℃に冷却した。*tert*-ブトキシカリウム（83.2 mg、0.74 mmol）を加え、30分撹拌した。その後、N-（6-（2-（（（1*S*, 2*S*）-2-（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド（中間体B-1-1；292.8 mg、0.53 mmol）をTHF（1.5 mL）に溶解し、シリンジで滴下した。0℃にて10分撹拌した後、室温にて3.5時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール=98：2）にて精製し、N-（6-（2-（（（1*S*, 2*S*）-2-（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-（メトキシメチレン）シクロブタン-1-カルボキサミド（130.7 mg、収率43%）を得た。
LCMS（LC-1）；RT=2.31, m/z 581 [M+H]⁺

[0391] 中間体D-5-2：3-ホルミル-N-（6-（2-（（（1*S*, 2*S*）-2-ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）シクロブタン-1-カルボキサミド
[化150]



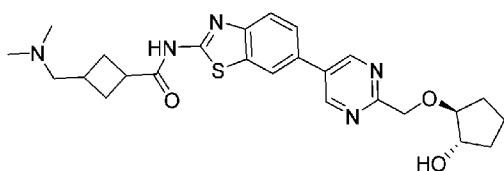
[0392] N-（6-（2-（（（1*S*, 2*S*）-2-（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン-5-イル）ベンゾ[d]チアゾール-2-イル）-3-（メトキシメチレン）シクロブタン-1-カルボキサミド（中間体D-5-1； 111.3 mg

, 0.19 mmol) に THF (1 mL) を加え溶解し、2 N-塩酸水溶液 (2 mL) を加え、40 分撹拌した。反応混合液に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。水層をもう一度クロロホルムにて抽出し、硫酸ナトリウムにて乾燥し、ろ過して減圧濃縮し、粗生成物の 3-ホルミル-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (95 mg) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.09, m/z 453 [M+H]⁺

[0393] 実施例 d-05-01: 3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化151]

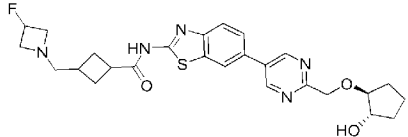


[0394] 3-ホルミル-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (中間体 D-5-2; 32 mg, 0.07 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジメチルアミン (71 μ L, 1.4 mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (22.5 mg, 0.11 mmol) を加え、室温にて 5 時間撹拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を窒素ブローにて濃縮し、HPLC 精製し、3-((ジメチルアミノ)メチル)-N-(6-(2-(((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (4.8 mg, 14%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.88, m/z 482 [M+H]⁺
¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.98 (2H, d, J=1.2 Hz), 8.00 (1H, t, J=1.8 Hz), 7.86–7.78 (1H, m), 7.62–7.53 (1H, m), 4.96–4.88 (1H, m), 4.79–4.71 (1H, m), 4.21–4.12 (1H, m), 3.86–3.77 (1H, m), 3.40–3.35 (1H, m), 3.33–3.24 (1H, m), 3.25–3.14 (1H, m), 2.23–2.21 (3H, s), 2.21–2.20 (3H, s), 2.13–1.97 (4H, m), 1.77–1.62 (3H, m), 1.60–1.50 (1H, m).

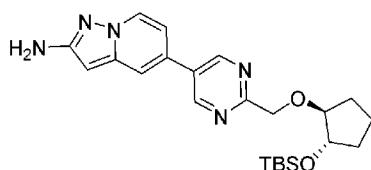
[0395] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods” は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

[表19]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
d-05-02		Example d-05-01	(LC-1); RT=1.06, m/z 512 [M+H] ⁺

[0396] 中間体 E-1-1 : 5-(2-(((1S, 2S)-2-((tert-butylジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリジン-5-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン

[化152]

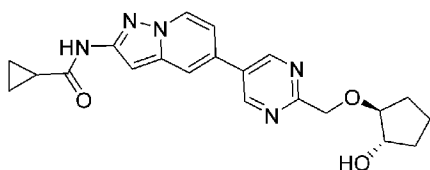


[0397] 5-クロロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-アミン (1.0 g, 5.97 mmol) を 1,4-ジオキサン (12 mL) に溶解し、前記粗生成物 2-(((1S, 2S)-2-((tert-butylジメチルシリル)

オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)－5－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボラン－2－イル)ピリミジン(中間体A－1－3;8.96mmol)、[1,1’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.44g,0.60mmol)、炭酸セシウム(5.8g,27.9mmol)、水(1.2mL)を加え、その混合物にマイクロ波を100℃で5時間照射した。その粗反応混合物をセライト濾過し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液;酢酸エチル:メタノール)を用いて精製することにより、5－(2－(((1*S*,2*S*)－2－(tert－ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン－5－イル)ピアラゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン(1.3g,収率50%)を得た。

LCMS(LC－1);RT=2.00, m/z 439 [M+H]⁺

[0398] 実施例 e－01－01: N－(5－(2－(((1*S*,2*S*)－2－ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン－5－イル)ピアラゾロ[1,5－a]ピリジン－2－イル)シクロプロパンカルボキサミド
[化153]



[0399] 5－(2－(((1*S*,2*S*)－2－(tert－ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン－5－イル)ピアラゾロ[1,5－a]ピリジン－2－アミン(中間体E－1－1;20mg,46μmol)をジクロロメタン(455μL)に溶解し、シクロプロパンカルボン酸(12μL,0.15mmol)、N,N－ジイソプロピルエチルアミン(70μL,0.41mmol)、1－プロパンホスホン酸無水物(50重量%酢酸エチル溶液,88μL,0.15mmol)を加え、室温で4間攪拌した。得られた粗反応混合物に水を加え、ジクロロメタン

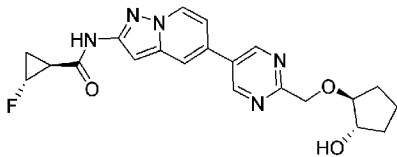
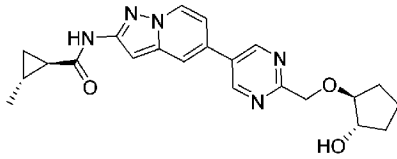
で抽出した。得られた粗反応中間体に、塩酸－メタノール溶液（2 mol/L）を加え、室温で5分間攪拌した。得られた粗反応混合物を、SCX、HPLCを用いて精製しN－（5－（2－（（（1S, 2S）－2－ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－5－イル）ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン－2－イル）シクロプロパンカルボキサミド（4.2 mg, 収率24%）を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.99, m/z 394 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) : δ (ppm) 9.15 (2H, s), 8.51 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.95 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.18 (1H, dd, J=7.2 Hz, 2.1 Hz), 6.96 (1H, s), 4.81 (2H, s), 4.19-4.15 (1H, m), 3.90-3.86 (1H, m), 2.05-1.94 (2H, m), 1.90-1.84 (1H, m), 1.77-1.66 (3H, m), 1.59-1.51 (1H, m), 1.02-0.98 (2H, m), 0.93-0.88 (2H, m).

[0400] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

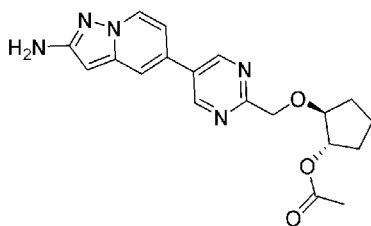
[表20]

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
e-01-02		Example e-01-01	(LC-1); RT=1.03, m/z 412 [M+H] ⁺
e-01-03		Example e-01-01	(LC-1); RT=1.10, m/z 408 [M+H] ⁺

[0401] 中間体E-2-1 : (1S, 2S)－2－（（5－（2－アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン－5－イル）ピリミジン－2－イル）メトキシ）シク

シクロペンチルアセテート

[化154]



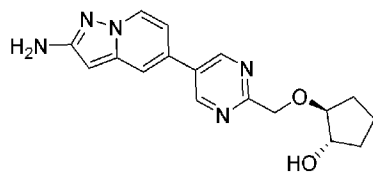
[0402] 5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン (6.00 g, 35.8 mmol) を 1,4-ジオキサン (358 mL) に溶解し、[(1S, 2S)-2-[[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリミジン-2-イル]メトキシ]シクロペンチル]アセテート (43.2 g, 71.6 mmol)、炭酸セシウム (34.9 g, 107 mmol)、ジクロロ(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム (2.62 g, 3.58 mmol)、水 (36 mL) を加え、100℃で15時間攪拌した。反応終了後、メタノール (30 mL) を加、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール=90:10) にて精製し、(1S, 2S)-2-((5-(2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンチルアセテート (9.82 g, 74%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.09, m/z 368 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.03–8.91 (2H, m), 8.48–8.09 (1H, m), 7.52–7.28 (2H, m), 6.97–6.47 (1H, m), 5.05–4.78 (3H, m), 4.21–4.01 (3H, m), 2.19–1.95 (9H, m).

[0403] 中間体 E-2-2: (1S, 2S)-2-((5-(2-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル)メトキシ)シクロペンタン-1-オール

[化155]



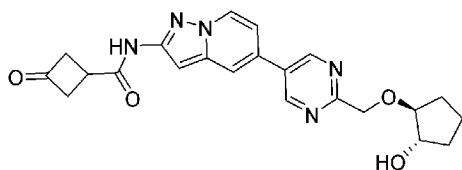
[0404] (1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - アミノピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンチルアセテート (1 7 . 9 g, 4 8 . 7 m m o l) をメタノール (4 8 7 m L) に溶解し、炭酸カリウム (3 3 . 7 g, 2 4 3 m m o l) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応終了後、水を加えクロロホルムにて抽出し、有機層を減圧濃縮した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; クロロホルム : メタノール = 9 0 : 1 0 - 8 0 : 2 0) にて精製し、(1 S, 2 S) - 2 - ((5 - (2 - アミノピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) ピリミジン - 2 - イル) メトキシ) シクロペンタン - 1 - オール (1 2 . 2 g, 7 7 %) を得た。

LCMS (LC - 1) ; RT = 0 . 8 1, m / z 3 2 6 [M + H] +

¹H-NMR (CD₃OD) : δ (p p m) 9 . 2 3 - 9 . 0 5 (3 H, m), 8 . 2 7 (1 H, d, J = 7 . 1 H z), 7 . 6 7 - 7 . 6 3 (1 H, m), 6 . 9 1 (1 H, d d, J = 7 . 2, 2 . 0 H z), 5 . 8 8 (1 H, s), 4 . 8 3 - 4 . 6 6 (2 H, m), 4 . 2 2 - 4 . 1 2 (2 H, m), 4 . 1 1 - 3 . 8 3 (2 H, m), 2 . 1 0 - 1 . 8 2 (2 H, m), 1 . 7 7 - 1 . 4 8 (4 H, m) .

[0405] 中間体 E - 2 - 3 : N - (5 - (2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン - 5 - イル) ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - 3 - オキソシクロブタン - 1 - カルボキサミド

[化156]



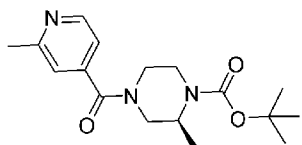
[0406] (1S, 2S)-2-((5-((2S, 3S)-3-hydroxy-2-methoxycyclopentyl)pyrimidin-2-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-yl)methyl cyclobutane-1-carboxylate (中間体E-2-2; 3.22g, 9.9mmol) をジクロロメタン (50mL) に溶解し、0℃にて冷却撹拌した。N-エチルジイソプロピルアミン (5.17mL, 29.7mmol)、3-オキソシクロブタン-1-カルボン酸 (1.36g, 11.88mmol)、1-プロパンホスホン酸無水物 (8.74mL, 14.85mmol) を加えた後、室温にて5時間撹拌した。反応混合液に飽和重曹水、クロロホルムを加え抽出した。水層をもう一度クロロホルムにて抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄した。有機層を、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、ろ過して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製 (溶出液; クロロホルム: メタノール=98:2-95:5) する事により、N-((5-((2-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-3-オキソシクロブタン-1-カルボキサミド (2.26g、収率: 54.3%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=0.92, m/z 422 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.00 (2H, s), 8.36 (1H, d, J=7Hz), 8.30 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=1.3Hz), 7.13 (1H, s), 6.91 (1H, dd, J=7, 1.8Hz), 5.02-4.82 (2H, m), 4.27-4.22 (1H, m), 3.90-3.85 (2H, m), 3.66-3.60 (2H, m), 3.37-3.25 (3H, m), 2.13-2.02 (2H, m), 1.79-1.53 (4H, m).

[0407] 中間体 E-2-4 : *tert*-ブチル (S)-2-メチル-4-(2-メチルイソニコチノイル) ピペラジン-1-カルボキシレート

[化157]



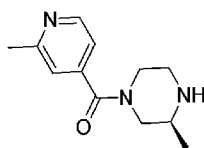
[0408] *tert*-ブチル (S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (600 mg, 3.00 mmol) をジクロロメタン (30.0 mL) に溶解し、2-メチルイソニコチン酸 (821 mg, 6.00 mmol)、N-エチルジイソプロピルアミン (3.2 mL, 18.0 mmol)、プロパンホスホン酸無水物 (6.0 mL, 1.7 M 酢酸エチル溶液) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 100:0-0:100) にて精製し、*tert*-ブチル (S)-2-メチル-4-(2-メチルイソニコチノイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.025 g、quant.) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.21, m/z 320 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.58 (1H, d, J=4.9 Hz), 7.14 (1H, brs), 7.07 (1H, brd, J=4.2 Hz), 4.58 (0.5H, brd, J=13.1 Hz), 4.46 (1H, brd, J=13.1 Hz), 4.22 (0.5H, brs), 3.96 (0.5H, brd, J=13.7 Hz), 3.62-3.41 (0.5H, m), 3.34 (1H, brs), 3.21-2.96 (2H, m), 2.96-2.83 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.47 (9H, s), 1.33-1.03 (3H, m).

[0409] 中間体 E-2-5 : (S)-(3-メチルピペラジン-1-イル) (2-メチルピリジン-4-イル) メタノン

[化158]



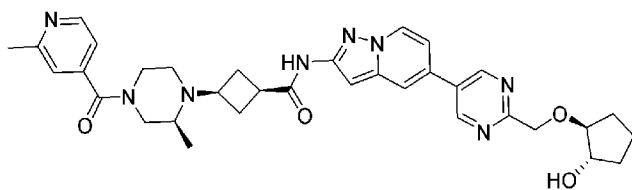
[0410] tert-ブチル (S) - 2-メチル-4- (2-メチルイソニコチノイル) ピペラジン-1-カルボキシレート (1.56 g, 4.88 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (7.5 mL, 97.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応終了後、反応混合物をSCXで精製し、(S) - (3-メチルピペラジン-1-イル) (2-メチルピリジン-4-イル) メタノン (896 mg, 83%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=0.29, m/z 220 [M+H]⁺

¹H-NMR (CD₃OD) : δ (ppm) 8.51 (1H, d, J=5.1 Hz), 7.31 (1H, s), 7.23 (1H, d, J=5.1 Hz), 4.49 (1H, brd, J=12.8 Hz), 3.56-3.39 (1H, m), 3.28-3.05 (1H, m), 2.95 (1H, brd, J=12.8 Hz), 2.90-2.73 (3H, m), 2.65-2.56 (4H, m), 1.22-0.95 (3H, m).

[0411] 実施例 e-02-01 : (1R, 3s) -N- (5- (2- (((1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) -3- ((S) -2-メチル-4- (2-メチルイソニコチノイル) ピペラジン-1-イル) シクロブタン-1-カルボキサミド

[化159]



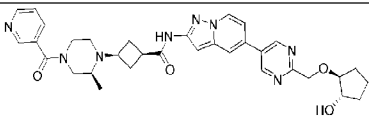
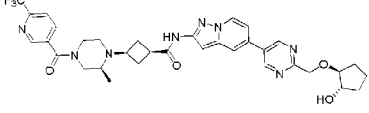
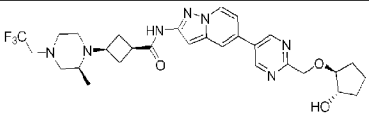
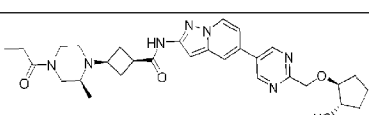
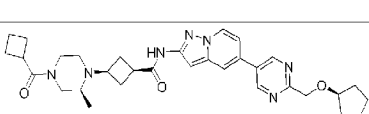
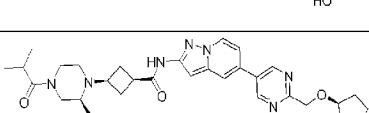
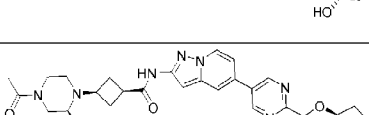
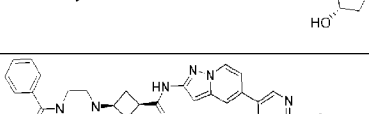
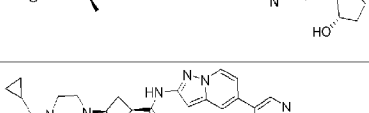
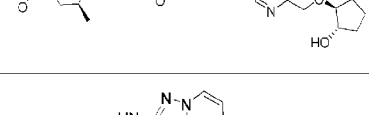
[0412] N- (5- (2- (((1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル

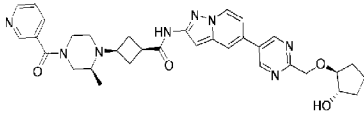
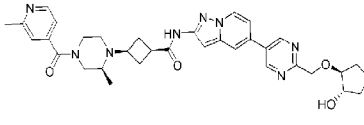
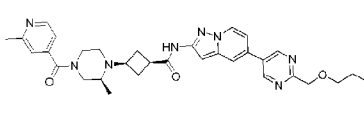
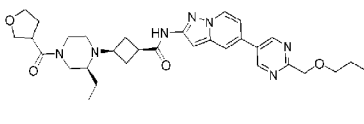
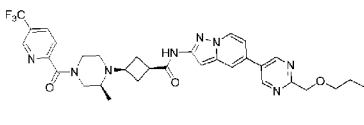
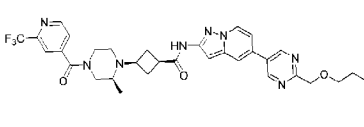
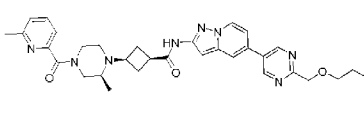
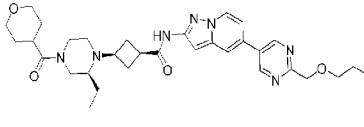
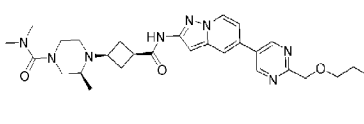
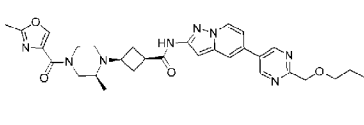
）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－イル）－３－オキソシクロブタン－１－カルボキサミド（中間体Ｅ－２－３；６０ｍｇ，０．１４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（２．８ｍＬ）に溶解し、〔（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル〕－（２－メチル－４－ピリジル）メタノン（６２ｍｇ，０．２８ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（９０ｍｇ，０．４３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間攪拌した。その後、反応混合液に飽和重曹水を加え、クロロホルムにて抽出し、有機層を減圧濃縮した。粗生成物をＨＰＬＣ精製し、（１Ｒ，３ｓ）－Ｎ－（５－（２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジン－２－イル）－３－（（Ｓ）－２－メチル－４－（２－メチルイソニコチノイル）ピペラジン－１－イル）シクロブタン－１－カルボキサミド（１３．７ｍｇ，１５％）を得た。

ＬＣＭＳ（ＬＣ－１）；ＲＴ＝０．９６， m/z ６２５〔Ｍ＋Ｈ〕⁺

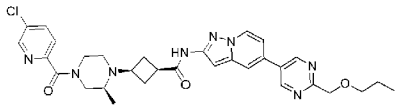
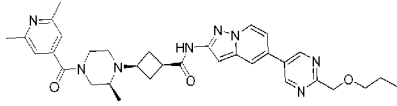
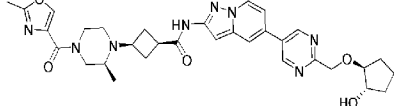
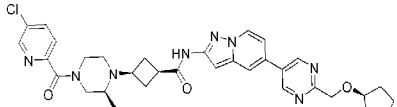
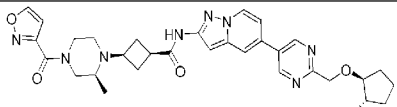
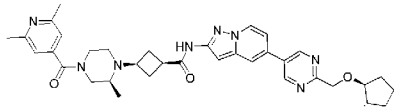
¹H－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ d_6 ）： δ （ｐｐｍ）１０．７８（１Ｈ，ｓ），９．２３（２Ｈ，ｓ），８．６６（１Ｈ，ｄ， $J=7.2$ Ｈｚ），８．５２（１Ｈ，ｄ， $J=5.0$ Ｈｚ），８．１２（１Ｈ，ｓ），７．３０－７．１２（３Ｈ，ｍ），６．９７（１Ｈ，ｓ），５．７６（１Ｈ，ｓ），４．７４－４．６７（３Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｂｒｄ， $J=3.1$ Ｈｚ），３．８４－３．７９（１Ｈ，ｍ），３．６２（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．１０－２．８９（３Ｈ，ｍ），２．７７－２．５９（２Ｈ，ｍ），２．２７（１Ｈ，ｂｒｓ），２．２４－２．００（５Ｈ，ｍ），１．９６－１．７３（３Ｈ，ｍ），１．６８－１．５１（４Ｈ，ｍ），１．４９－１．３５（１Ｈ，ｍ），０．９９（１．５Ｈ，ｂｒｄ， $J=6.2$ Ｈｚ），０．８２（１．５Ｈ，ｂｒｄ， $J=6.2$ Ｈｚ）．

[0413] 同様の方法で、以下の表における以下の化合物を合成した。以下の表中、“Reference Methods”は、その製造方法を参照すべき実施例を示す。

Example	Structure	Reference Methods	LCMS Data
e-02-02		Example e-02-01	(LC-1); RT=0.96, m/z611 [M+H] ⁺
e-02-03		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.20, m/z679 [M+H] ⁺
e-02-04		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.18, m/z588 [M+H] ⁺
e-02-05		Example e-02-01	(LC-1); RT=0.97, m/z562 [M+H] ⁺
e-02-06		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.08, m/z588 [M+H] ⁺
e-02-07		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.04, m/z576 [M+H] ⁺
e-02-08		Example e-02-01	(LC-1); RT=0.90, m/z548 [M+H] ⁺
e-02-09		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.11, m/z610 [M+H] ⁺
e-02-10		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.00, m/z574 [M+H] ⁺
e-02-11		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.12, m/z535 [M+H] ⁺

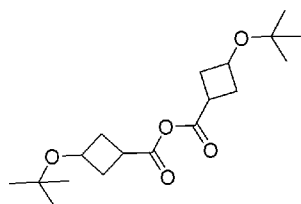
e-02-12		Example e-02-01	(LC-1); RT=0.94, m/z611 [M+H]
e-02-13		Example e-02-01	(LC-1); RT=0.96, m/z625 [M+H]
e-02-14		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.12, m/z583 [M+H]
e-02-15		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.16, m/z576 [M+H]
e-02-16		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.37, m/z637 [M+H] ⁻
e-02-17		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.34, m/z637 [M+H] ⁻
e-02-18		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.17, m/z583 [M+H] ⁻
e-02-19		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.17, m/z590 [M+H] ⁻
e-02-20		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.11, m/z535 [M+H]
e-02-21		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.14, m/z573 [M+H] ⁻

[表21-3]

e-02-22		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.27, m/z603 [M+H] ⁻
e-02-23		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.15, m/z597 [M+H]
e-02-24		Example e-02-01	(LC-1); RT=0.98, m/z615 [M+H] ⁻
e-02-25		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.11, m/z645 [M+H] ⁻
e-02-26		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.01, m/z601 [M+H] ⁻
e-02-27		Example e-02-01	(LC-1); RT=1.00, m/z639 [M+H] ⁻

[0414] 中間体E-3-1: 3-(tert-ブトキシ)シクロブタン-1-カルボン酸無水物

[化160]



[0415] 3-tert-ブトキシシクロブタンカルボン酸 (60 mg, 0.35 mmol) をジクロロメタン (3.5 mL) に溶解し、トリメチルアミン (145 μ L, 1.0 mmol)、ヨード2-クロロ-1-メチルピリジニウム (134 mg, 0.52 mmol) を加え、加熱還流にて3時間攪拌した。反応混合液の溶媒を留去し、3-(tert-ブトキシ)シクロブタン-1-カル

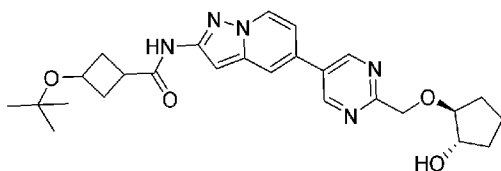
ボン酸無水物 (55 mg, 96%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=2.09, m/z 327 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 4.09–3.94 (m, 2H), 2.70–2.61 (m, 2H), 2.55–2.46 (m, 4H), 2.30–2.21 (m, 4H), 2.05 (s, 2H), 1.19 (s, 8H).

[0416] 実施例 e-03-01 : 3-(tert-ブトキシ)-N-(5-(2-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド

[化161]



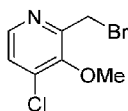
[0417] [(1S, 2S)-2-[5-(2-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-5-イル)ピリミジン-2-イル]メトキシ]シクロペンチル]アセテート (中間体 E-2-2 ; 60 mg, 0.16 mmol) をピリジン (0.8 mL) に溶解し、3-(tert-ブトキシ)シクロブタン-1-カルボン酸無水物 (53 mg, 0.16 mmol)、ジメチルアミノピリジン (10 mg, 82 μmol) を加え、120度にて14時間攪拌した。反応混合液を室温まで冷却したのち、メタノール (0.8 mL)、2M水酸化ナトリウム水溶液 (400 μL, 0.82 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合液を水で希釈しクロロホルムにて抽出、溶媒を留去して、HPLC精製し、3-(tert-ブトキシ)-N-(5-(2-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)メチル)ピリミジン-5-イル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)シクロブタン-1-カルボキサミド (5.1 mg, 78%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.51, m/z 522 [M+H]⁺

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ (ppm) 9.15 (s, 2H), 8.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.99–7.93 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=7.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.83–4.76 (m, 2H), 4.28–4.01 (m, 2H), 3.90–3.87 (m, 1H), 2.94–2.72 (m, 1H), 2.57–2.38 (m, 2H), 2.35–2.13 (m, 2H), 2.07–1.91 (m, 3H), 1.81–1.63 (m, 4H), 1.60–1.51 (m, 2H), 1.20 (s, 9H).

[0418] 中間体 E-4-1 : 2-(ブロモメチル)-4-クロロ-3-メトキシピリジン

[化162]



[0419] 4-クロロ-3-メトキシ-2-メチルピリジン (3.15 g, 20 mmol) を四塩化炭素 (40 mL) に溶解し、N-ブロモスクシンイミド (3.56 g, 20 mmol)、過酸化ベンゾイル (0.42 mL, 2 mmol) を加え、加熱還流下7時間攪拌した。得られた反応混合物を室温に冷却し、固体を濾別し、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル=96:4-66:34) を用いて精製することにより、2-(ブロモメチル)-4-クロロ-3-メトキシピリジン (1.5 g、収率32%) を得た。

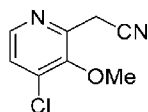
LCMS (LC-1) ; RT=1.35, m/z 235 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ (ppm) 8.25 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 4.63 (2H, s), 4.04 (3H, s).

[0420] 中間体 E-4-2 : 2-(4-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル)

アセトニトリル

[化163]



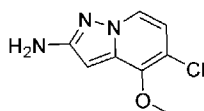
[0421] 2-(ブロモメチル)-4-クロロ-3-メトキシピリジン (1.5 g, 6.34 mmol)、シアン化ナトリウム (1.55 g, 32 mmol) を水 (3.2 mL)、エタノール (3.1714 mL) の混合溶媒に加え、60℃で一時間攪拌した。得られた反応粗混合物に飽和重曹水、クロロホルムを加えて抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮した。得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; ヘキサン: 酢酸エチル = 94:6-50:50) を用いて精製することにより、2-(4-クロロ-3-メトキシピリジン-2-イル) アセトニトリル (691 mg、収率60%) を得た。

LCMS (LC-1); RT=1.05, m/z 183 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.25 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.35 (1H, d, J=5.2 Hz), 4.01 (3H, s), 3.96 (2H, s).

[0422] 中間体 E-4-3: 5-クロロ-4-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-アミン

[化164]



[0423] エチル オーメシチルスルホニルアセトヒドロキサメート (467 mg, 1.64 mmol, 1.1 eq.) の 1,4-dioxane (1 mL) 溶液に、70% 過塩素酸水溶液 (140 μL, 1.64 mmol, 1.1 eq.) を加え、0度にて30分攪拌した。反応混合液を冷水とヘキサンにて希釈して、沈殿物をろ取して固体を取得。固体を2-(4-クロ

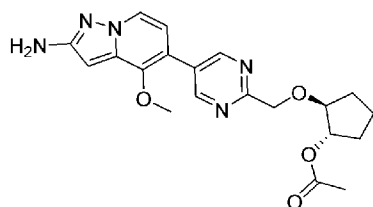
ロー3-メトキシ-2-ピリジル) アセトニトリル (中間体E-4-2 ; 272 mg, 1.49 mmol) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、炭酸カリウム (103 mg, 0.74 mmol) のジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を加え、120度で加熱攪拌した。反応混合液を室温まで冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られた粗生成物を自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1) を用いて精製することにより、5-クロロ-4-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン (112 mg, 38%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.03, m/z 198 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.02 (s, 2H), 7.91 (d, J=7.3 Hz, 2H), 6.50 (d, J=7.3 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 3.98 (s, 3H) .

[0424] 中間体E-4-4 : (1S, 2S)-2-((5-(2-アミノ-4-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート

[化165]



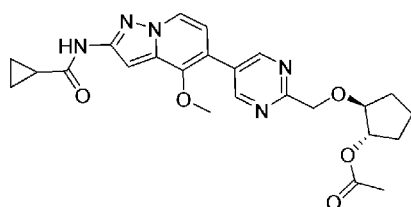
[0425] 5-クロロ-4-メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-アミン (中間体E-4-3 ; 40 mg, 0.2 mmol) をジメチルアセトアミド (1 mL) に溶解し、前記粗生成物 (1S, 2S)-2-((5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (中間体B-4-2 ; 4.4 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム

(0) (23 mg, 0.02 mmol)、炭酸ナトリウム (42 mg, 0.4 mmol)、水 (0.1 mL) を加え、その混合物にマイクロ波を 185 °C で 1 時間照射した。その粗反応混合物を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、自動シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; クロロホルム: メタノール = 95 : 5) を用いて精製することにより、(1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - アミノ - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (46.9 g, 収率 58%) を得た。

LCMS (LC-1); RT = 1.11, m/z 398 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.01–8.96 (m, 2H), 8.12–8.05 (m, 1H), 6.56–6.48 (m, 1H), 6.01–5.93 (m, 1H), 5.21–5.19 (m, 2H), 4.95–4.82 (m, 4H), 4.12–4.09 (m, 3H), 3.86–3.77 (m, 3H), 2.28–2.14 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.89–1.79 (m, 4H), 1.32–1.22 (m, 2H).

[0426] 中間体 E-4-5: (1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート
[化166]



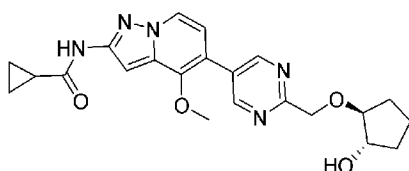
[0427] (1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - アミノ - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (中間体 E-4-4; 32 mg, 0.07 mmol) をジクロロメタン (1 mL) に溶解し、ジメチルアミン (71 μL, 1.4 mmol) のジクロロメタン (1.2 mL) 溶液に、シクロプロパンカルボニ

ルクロライド (16 μ L, 0.18 mmol)、N-エチルイソプロピルアミン (41 μ L, 0.24 mmol) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合液を溶媒留去し、粗生成物として (1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (54.9 mg, 99%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.32, m/z 466 [M+H]⁺

[0428] 実施例 e-04-01 : N - (5 - (2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-yl) シクロプロパンカルボキサミド

[化167]



[0429] (1S, 2S) - 2 - ((5 - (2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-5-イル) ピリミジン-2-イル) メトキシ) シクロペンチル アセテート (中間体 E-4-5 ; 54.9 mg, 0.12 mmol) をメタノール (1.2 mL) に溶解し、2M水酸化ナトリウム水溶液 (500 μ L) を加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合液に飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去したのちにHPLC精製し、N - (5 - (2 - (((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) メチル) ピリミジン-5-イル) - 4 - メトキシピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-yl) シクロプロパンカルボキサミド (5.6 mg, 11%) を得た。

LCMS (LC-1) ; RT=1.06, m/z 424 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃) : δ (ppm) 8.99 (s, 2H), 8.19

(b r s, 1 H), 8.18–8.13 (m, 1 H), 7.25–7.19 (m, 1 H), 6.69 (d, $J=7.1$ Hz, 1 H), 5.00 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 4.83 (d, $J=15$ Hz, 1 H), 4.28–4.20 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.91–3.84 (m, 1 H), 2.17–2.00 (m, 3 H), 1.77–1.71 (m, 4 H), 1.19–1.12 (m, 2 H), 0.98–0.90 (m, 2 H).

[0430] <試験例1：ヒト IRAK-4 阻害活性の測定>

(1) 測定方法

ヒト IRAK-4 (Invitrogen, Cat. PV3362) の活性は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ ATP (Sigma Aldrich, Cat. A7699) 存在下での IRAK-4 ペプチド基質 (ビオチン-KKKKRFSFKK SFKC) のリン酸化を、TR-FRET 法により測定した。酵素反応は、 50 mM HEPES (pH 7.2)、 1 mM DTT、 0.1 mM Na_3VO_4 、 5 mM MgCl_2 、 1 mM MnCl_2 、 0.1% bovine serum albumin から成る反応バッファー中で行われた。IRAK-4 阻害活性の測定のため、 1 nM IRAK-4、 $0.5\text{ }\mu\text{M}$ ペプチド基質、 $10\text{ }\mu\text{M}$ ATP を含む反応バッファーに被検化合物を添加し、 23°C で 30 分間インキュベートした。次に、ユーロピウムクリプテート標識した抗体 ($0.3\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、抗体は IRAK-4 ペプチド基質を抗原として作製)、streptavidin-XL665 ($2\text{ }\mu\text{g/mL}$ 、CisBio, Cat. 610SAXLB)、 50 mM HEPES (pH 7.2)、 0.1% BSA、 120 mM KF、 66.7 mM EDTA からなる検出液 (各試薬とも終濃度) を添加して反応を停止後、さらに 23°C で 60 分間インキュベートした。波長 665 nm と 620 nm の蛍光強度をマイクロプレートリーダーで測定し、酵素活性を $665\text{ nm}/620\text{ nm}$ の蛍光強度の比として算出した。 $12.5\text{ }\mu\text{M}$ Staurosporine (LC Laboratories, Cat. S-9300) 添加時の IRAK-4 抑制率を 100% 、被検化合物未添加時の IRAK-4 抑制率を 0% とし、被検化合物の IC_{50}

。をデータ解析ソフトウェアX L f i t (I D B u s i n e s s S o l u t i o n s L t d .) の 4 P a r a m e t e r L o g i s t i c M o d e l を用いて求めた。

なお、測定中の各操作、条件については、当業者が理解でき、測定に大きな影響を及ぼさない範囲で適宜変更することができる。

[0431] (2) 測定結果

以下に示す通り、本発明の化合物のある態様は優れた I R A K - 4 阻害活性を示した。

なお、複数回測定した場合には、その平均値を示している。

[表22]

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
a-01-01	1.89	b-02-10	3.94
a-01-02	1.98	b-02-11	2.87
a-01-03	2.69	b-02-12	3.37
a-01-04	1.73	b-02-13	3.77
a-01-05	2.08	b-02-14	2.41
a-01-06	3.29	b-02-15	2.25
a-01-07	1.73	b-02-16	2.01
a-01-08	2.66	b-02-17	1.59
a-01-09	1.81	b-02-18	2.92
a-01-10	12.11	b-02-19	2.54
a-01-11	7.89	b-02-20	4.28
a-01-12	7.75	b-02-21	2.12
a-02-01	16.05	b-02-22	1.89
a-03-01	1.41	b-02-23	2.52
a-04-01	1.38	b-02-24	1.91
a-04-02	1.26	b-02-25	1.98
a-04-03	2.32	b-02-26	1.75
a-04-04	2.32	b-02-27	1.48
a-05-01	7.81	b-02-28	2.17
b-01-01	3.39	b-02-29	2.43
b-01-02	3.33	b-02-30	4.12
b-02-01	3.16	b-02-31	2.36
b-02-02	2.79	b-02-32	2.37
b-02-03	2.53	b-02-33	1.63
b-02-04	3.64	b-02-34	2.52
b-02-05	2.12	b-02-35	2.52
b-02-06	1.34	b-02-36	1.82
b-02-07	2.28	b-02-37	2.22
b-02-08	2.76	b-02-38	2.98
b-02-09	2.42	b-02-39	1.90

[0432]

[表23]

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
b-02-40	1.62	b-02-72	1.47
b-02-41	2.86	b-02-74	1.57
b-02-42	1.93	b-02-76	1.55
b-02-43	3.10	b-02-77	2.60
b-02-44	3.93	b-02-78	2.29
b-02-46	3.55	b-02-79	3.39
b-02-47	1.75	b-02-80	6.86
b-02-48	2.03	b-02-81	3.64
b-02-49	2.52	b-02-82	4.02
b-02-50	1.93	b-02-83	1.93
b-02-51	2.17	b-02-84	1.04
b-02-52	2.60	b-02-85	1.88
b-02-53	2.59	b-02-86	0.803
b-02-54	3.46	b-02-87	0.95
b-02-55	2.97	b-03-01	1.30
b-02-56	1.76	b-03-02	10.98
b-02-57	2.62	b-03-03	1.43
b-02-58	2.70	b-03-04	1.67
b-02-59	1.51	b-03-05	2.93
b-02-60	4.27	b-03-06	2.80
b-02-61	3.87	b-03-07	5.26
b-02-62	1.38	b-03-08	2.68
b-02-63	2.39	b-03-09	2.21
b-02-65	2.38	b-04-01	5.49
b-02-66	5.00	b-04-02	1.40
b-02-67	2.36	b-04-03	3.21
b-02-68	2.18	b-04-04	2.69
b-02-69	1.81	b-04-05	2.85
b-02-70	2.94	b-04-06	2.37
b-02-71	2.36	b-04-07	2.60

[0433]

[表24]

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
b-04-08	2.48	b-04-38	0.85
b-04-09	2.58	b-04-39	0.66
b-04-10	3.94	b-04-40	0.89
b-04-11	1.89	b-04-41	0.69
b-04-12	1.93	b-04-42	0.49
b-04-13	1.70	b-04-43	0.65
b-04-14	1.50	b-04-44	0.46
b-04-15	1.61	b-04-45	0.66
b-04-16	1.51	b-04-46	0.58
b-04-17	1.58	b-04-47	0.54
b-04-18	1.11	b-04-48	0.52
b-04-19	1.38	b-05-01	1.90
b-04-20	1.12	b-05-02	2.47
b-04-21	1.15	b-05-03	1.81
b-04-22	1.30	b-05-04	4.38
b-04-23	1.41	b-05-05	1.95
b-04-24	0.76	b-05-06	2.25
b-04-25	0.88	b-05-07	2.51
b-04-26	1.22	b-05-09	2.13
b-04-27	1.60	b-06-02	4.19
b-04-28	1.58	b-07-01	2.34
b-04-29	1.60	b-08-01	1.97
b-04-30	1.49	c-01-01	3.92
b-04-31	1.73	c-02-01	3.70
b-04-32	1.57	c-02-04	3.35
b-04-33	1.99	c-02-05	4.64
b-04-34	1.65	c-02-06	2.13
b-04-35	2.08	c-02-07	1.56
b-04-36	0.90	c-02-08	2.44
b-04-37	0.81	c-03-01	16.59

[0434]

[表25]

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
c-03-02	2.36	d-03-09	1.47
c-03-03	2.54	d-04-01	2.10
c-03-04	2.69	d-04-02	2.48
c-03-05	4.16	d-04-03	2.22
c-03-06	4.97	d-04-05	2.05
c-03-07	5.35	d-05-01	1.51
c-03-08	4.62	d-05-02	2.10
c-03-09	5.43	e-01-01	2.89
c-04-01	4.04	e-01-02	2.48
c-04-02	6.33	e-01-03	1.03
c-04-03	12.44	e-02-01	1.43
c-05-01	5.48	e-02-02	1.38
c-06-01	5.45	e-02-03	2.23
c-06-02	10.74	e-02-04	1.05
c-06-03	17.15	e-02-05	1.14
c-07-01	6.48	e-02-06	1.30
d-01-01	1.31	e-02-07	1.33
d-01-02	2.75	e-02-08	1.32
d-01-03	2.16	e-02-09	1.09
d-01-04	6.39	e-02-10	1.09
d-01-05	2.07	e-02-11	1.04
d-01-06	3.62	e-02-12	1.90
d-01-07	1.75	e-02-13	1.43
d-01-08	2.89	e-02-14	1.64
d-02-01	1.83	e-02-15	1.81
d-03-01	1.38	e-02-16	1.85
d-03-05	2.52	e-02-17	1.36
d-03-06	0.849	e-02-18	1.84
d-03-07	0.852	e-02-19	1.19
d-03-08	1.28	e-02-20	2.22

[0435]

[表26]

Example	IC ₅₀ (nM)	Example	IC ₅₀ (nM)
e-02-21	1.73	e-02-26	1.86
e-02-22	1.29	e-02-27	1.38
e-02-23	0.88	e-03-01	1.75
e-02-24	1.27	e-04-01	3.74
e-02-25	1.58	e-04-02	1.07

[0436] <試験例2： ヒト急性単球性白血病由来細胞株THP-1を用いたLPS刺激TNF α 産生阻害試験>

(1) 測定方法

THP-1アッセイでは、LPS刺激により誘導されるTNF α 産生に与える被検化合物の影響を評価することができる。THP-1細胞(ATCC, Cat. TIB-202)を 1×10^5 cells / 160 μ L / well で96wellプレートに播種し、20 μ Lの被検化合物を添加して、5% CO₂培養器にて37℃で1時間インキュベートした。次に、20 μ LのLPS(終濃度2.5 ng/mL、Sigma, Cat. L2630)を添加して、さらに4時間インキュベートした。培養後にプレートを遠心し、各ウェルから100 μ Lの上清を取り、HTRF(Cisbio, Cat. 62TNFPEB)によるTNF α 量の評価に使用した。TNF α 量の測定では、上清を培地で2倍に希釈してから384wellプレートに10 μ L添加後、anti-TNF α -cryptate (5 μ L)とanti-TNF α -XL665 (5 μ L)を加えて、一晩静置した。波長620/665 nmの蛍光強度比をマイクロプレートリーダーで測定し、上清中のTNF α 量を検量線により算出した。LPS未添加時のTNF α 産生抑制率を100%、被検化合物未添加時のTNF α 産生抑制率を0%とし、被検化合物のIC₅₀をデータ解析ソフトウェアXLfit(ID Business Solutions Ltd.)の4 Parameter Logistic Modelを用いて求めた。

[0437] 100 μ Lの上清を取り除いた後の96wellプレートを用いて、細胞

生存率の測定を行い、被検化合物によるオフターゲット効果の影響を評価した。5 μ LのCCK-8 (Dojindo, Cat. CK04-10) を添加して37℃で1時間インキュベート後、450nmの吸光度をマイクロプレートリーダーで測定した。LPS未添加時の細胞生存率を100%とし、被検化合物のIC₅₀をX_Lfitを用いて求めた。

なお、測定中の各操作、条件については、当業者が理解でき、測定に大きな影響を及ぼさない範囲で適宜変更することができる。

[0438] (2) 測定結果

以下に示す通り、本発明の化合物のある態様は優れたTNF α 産生阻害活性を示した。

なお、複数回測定した場合には、その平均値を示している。小数点以下第4位を四捨五入した。

[表27]

Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)
a-01-01	0.121	b-02-10	0.141
a-01-02	0.180	b-02-11	0.152
a-01-03	0.141	b-02-12	0.17
a-01-04	0.151	b-02-13	0.175
a-01-05	0.121	b-02-14	0.164
a-01-06	0.17	b-02-15	0.157
a-01-07	0.148	b-02-16	0.107
a-01-08	0.161	b-02-17	0.12
a-01-09	0.14	b-02-18	0.164
a-01-10	0.678	b-02-19	0.144
a-01-11	0.437	b-02-20	0.078
a-01-12	0.361	b-02-21	0.066
a-02-01	0.33	b-02-22	0.208
a-03-01	0.057	b-02-23	0.166
a-04-01	0.261	b-02-24	0.18
a-04-02	0.241	b-02-25	0.199
a-04-03	0.355	b-02-26	0.126
a-04-04	0.444	b-02-27	0.159
a-05-01	0.304	b-02-28	0.103
b-01-01	0.154	b-02-29	0.124
b-01-02	0.177	b-02-30	0.137
b-02-01	0.195	b-02-31	0.194
b-02-02	0.195	b-02-32	0.041
b-02-03	0.166	b-02-33	0.051
b-02-04	0.146	b-02-34	0.116
b-02-05	0.131	b-02-35	0.14
b-02-06	0.066	b-02-36	0.145
b-02-07	0.164	b-02-37	0.094
b-02-08	0.113	b-02-38	0.15
b-02-09	0.142	b-02-39	0.182

[0439]

[表28]

Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)
b-02-40	0.139	b-02-70	0.09
b-02-41	0.16	b-02-71	0.105
b-02-42	0.123	b-02-72	0.162
b-02-43	0.123	b-02-73	0.113
b-02-44	0.143	b-02-74	0.189
b-02-45	0.2	b-02-75	0.186
b-02-46	0.171	b-02-76	0.099
b-02-47	0.11	b-02-77	0.187
b-02-48	0.143	b-02-78	0.111
b-02-49	0.119	b-02-79	0.138
b-02-50	0.144	b-02-80	0.176
b-02-51	0.146	b-02-81	0.202
b-02-52	0.176	b-02-82	0.131
b-02-53	0.172	b-02-83	0.149
b-02-54	0.135	b-02-84	0.101
b-02-55	0.15	b-02-85	0.127
b-02-56	0.109	b-02-86	0.132
b-02-57	0.119	b-02-87	0.182
b-02-58	0.133	b-03-01	0.071
b-02-59	0.105	b-03-02	0.145
b-02-60	0.158	b-03-03	0.126
b-02-61	0.109	b-03-04	0.117
b-02-62	0.141	b-03-05	0.108
b-02-63	0.159	b-03-06	0.116
b-02-64	0.164	b-03-07	0.183
b-02-65	0.163	b-03-08	0.127
b-02-66	0.227	b-03-09	0.143
b-02-67	0.091	b-04-01	0.051
b-02-68	0.16	b-04-02	0.021
b-02-69	0.08	b-04-03	0.046

[0440]

[表29]

Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)
b-04-04	0.049	b-04-34	0.066
b-04-05	0.054	b-04-35	0.037
b-04-06	0.064	b-04-36	0.048
b-04-07	0.06	b-04-37	0.035
b-04-08	0.053	b-04-38	0.087
b-04-09	0.055	b-04-39	0.044
b-04-10	0.03	b-04-40	0.025
b-04-11	0.038	b-04-41	0.076
b-04-12	0.039	b-04-42	0.064
b-04-13	0.027	b-04-43	0.096
b-04-14	0.025	b-04-44	0.023
b-04-15	0.028	b-04-45	0.015
b-04-16	0.023	b-04-46	0.022
b-04-17	0.022	b-04-47	0.026
b-04-18	0.03	b-04-48	0.035
b-04-19	0.039	b-05-01	0.048
b-04-20	0.039	b-05-02	0.056
b-04-21	0.033	b-05-03	0.05
b-04-22	0.05	b-05-04	0.024
b-04-23	0.054	b-05-05	0.05
b-04-24	0.095	b-05-06	0.046
b-04-25	0.071	b-05-07	0.044
b-04-26	0.086	b-05-08	0.081
b-04-27	0.108	b-05-09	0.044
b-04-28	0.072	b-06-01	0.093
b-04-29	0.055	b-06-02	0.046
b-04-30	0.062	b-07-01	0.058
b-04-31	0.055	b-08-01	0.056
b-04-32	0.05	c-01-01	0.143
b-04-33	0.055	c-02-01	0.11

[0441]

[表30]

Example	IC ₅₀ (μ M)	Example	IC ₅₀ (μ M)
c-02-02	0.186	d-01-07	0.184
c-02-03	0.229	d-01-08	0.202
c-02-04	0.261	d-02-01	0.077
c-02-05	0.175	d-03-01	0.067
c-02-06	0.194	d-03-02	0.111
c-02-07	0.076	d-03-03	0.087
c-02-08	0.196	d-03-04	0.194
c-03-01	0.049	d-03-05	0.093
c-03-02	0.013	d-03-06	0.125
c-03-03	0.230	d-03-07	0.139
c-03-04	0.320	d-03-08	0.137
c-03-05	0.038	d-03-09	0.158
c-03-06	0.046	d-04-01	0.182
c-03-07	0.184	d-04-02	0.207
c-03-08	0.037	d-04-03	0.162
c-03-09	0.054	d-04-04	0.169
c-04-01	0.115	d-04-05	0.145
c-04-02	0.207	d-05-01	0.182
c-04-03	0.184	d-05-02	0.223
c-05-01	0.233	e-01-01	0.279
c-06-01	0.358	e-01-02	0.225
c-06-02	0.317	e-01-03	0.171
c-06-03	0.277	e-02-01	0.077
c-07-01	0.347	e-02-02	0.123
d-01-01	0.085	e-02-03	0.067
d-01-02	0.165	e-02-04	0.116
d-01-03	0.175	e-02-05	0.123
d-01-04	0.178	e-02-06	0.113
d-01-05	0.101	e-02-07	0.152
d-01-06	0.174	e-02-08	0.165

[0442]

[表31]

Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)
e-02-09	0.065	e-02-20	0.244
e-02-10	0.131	e-02-21	0.188
e-02-11	0.095	e-02-22	0.106
e-02-12	0.129	e-02-23	0.111
e-02-13	0.077	e-02-24	0.117
e-02-14	0.139	e-02-25	0.053
e-02-15	0.167	e-02-26	0.08
e-02-16	0.175	e-02-27	0.054
e-02-17	0.2	e-03-01	0.168
e-02-18	0.2	e-04-01	0.431
e-02-19	0.191	e-04-02	0.314

[0443] <試験例3：ラットコラーゲン誘発関節炎モデル>

(1) 測定方法

8週齢の雌性Lewisラット（SLC Inc.）を、ウシII型コラーゲン（CII、コラーゲン技術研修会、製品番号K41）で免疫して関節炎を誘発した。不完全フロイントアジュバント（Difco, Cat. 263910）とCII 3mg/mL溶液との1対1混合エマルジョンを作製し、ラット1匹あたり0.7mLを尾根部および両前後肢根部皮内の7箇所（0.1mLずつ）に注入した。7日後に、初日と同様に不完全フロイントアジュバントとCIIを1対1で混合したエマルジョン0.2mLを、尾根部2箇所に0.1mLずつ追加免疫した。12日後に、Plethysmometer（UGO BASILE, Cat. 37140）を用いて、動物の両後肢の足蹠容量を測定し、Normal群に対する足蹠容量比および体重で群分けを行った。群分け後、被検化合物または溶媒（Vehicle：0.5%メチルセルロース）の投与を開始し、1日2回、7日間経口投与した（群分け日は、群分け後1回のみ）。投薬開始から1日あるいは2日おきにPlethysmometerを用いて、動物の両後肢の足蹠容量を測定し、被検化合物による影響を評価した。

各測定日における各個体について、両後肢の足蹠容量平均値を、Exc

l 2010 (Microsoft) を用いて算出し、GraphPad Prism 7.03 (GraphPad Software, Inc.) を用いてグラフ化した。Normal 群を 100%、溶媒投与群を 0% 抑制対照と規定した。これらの対照に対して、各被検化合物濃度についての抑制率を、Excel 2010 (Microsoft) を用いて計算した。

なお、測定中の各操作、条件については、当業者が理解でき、測定に大きな影響を及ぼさない範囲で適宜変更することができる。

[0444] (2) 測定結果

各群の足蹠容量の推移結果を図 1 に示す。縦軸は足蹠容量、横軸は初回のウシ II 型コラーゲン免疫後の日数を示す。また、「n」は使用したラットの例数を示す。

実施例 c-01-01 の 20、60、120 mg/kg, 1 日 2 回投与群の初回免疫から 19 日後における抑制率はそれぞれ 45%、65%、77% であった。

このように本発明の化合物のある態様（実施例 c-01-01）はラット関節炎において優れた腫脹抑制効果を示した。

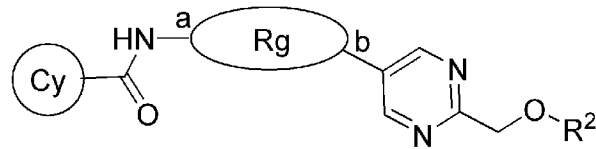
産業上の利用可能性

[0445] 一般式 (1) の化合物又はその塩は優れた IRAK-4 阻害活性を有しており、IRAK-4 阻害に関連する疾患の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（１）：

[化1]

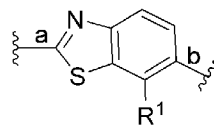


(1)

[式（１）中、

R g は、下記一般式（１－１）：

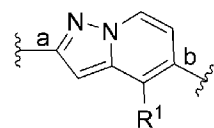
[化2]



(1-1)

又は下記一般式（１－２）：

[化3]



(1-2)

（a、bは結合向きを示す）であり、

R¹は、－H、－F、－Cl、メチル、又はC₁₋₃アルコキシであり、前記C₁₋₃アルコキシはG¹群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

前記G¹群は、－F、ヒドロキシ、シアノ、ハロゲンC₁₋₆アルキル、C₁₋₄アルコキシ、フェニル、5－6員ヘテロアリール、及び3－7員飽和環基からなる群であり、G¹群におけるフェニル又は5－6員ヘテロアリールはG^{A1}群より選択される1～3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

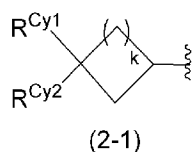
前記 G^A 群は、 $-F$ 、 $-Cl$ 、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、及び $-NH_2$ からなる群であり；

R^2 は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、又は 3-7 員飽和環基であり、前記 R^2 は G^2 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

前記 G^2 群は、 $-F$ 、ヒドロキシ、ハロゲノ C_{1-3} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシからなる群であり；

Cy は、下記一般式 (2-1)：

[化4]



であり；

式 (2-1) 中、

k は、0 又は 1 の整数であり；

R^{Cy1} 及び R^{Cy2} は、各々独立して、 $-H$ 、 $-F$ 、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、フェニル、5-6 員ヘテロアリール、又は 3-7 員飽和環基であり、 R^{Cy1} と R^{Cy2} におけるフェニル又は 5-6 員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく、前記 R^{Cy1} 、 R^{Cy2} は前記 G^1 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{11} 及び R^{12} は、各々独立して、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、3-7 員飽和環基、フェニル、又は 5-6 員ヘテロアリールであり、 R^{11} 及び R^{12} は G^1 群より選択される 1-3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{11} と R^{12} が一緒になって 4-10 員飽和環又は 7-11 員スピロ環を形成し、前記 4-10 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1~2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよく、前記 4-10 員飽和環及び 7-11 員スピロ環は G^3 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

前記 G^3 群は、 $-F$ 、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-NR^{13}C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-NR^{13}S(O_2)R^{14}$ 、 $-S(O_2)NR^{13}R^{14}$ 、 $-S(O_2)NH_2$ 、 $-S(O_2)R^{14}$ 、フェニル、5-6 員ヘテロアリール、及び 3-7 員飽和環基からなる群であり、前記 G^3 におけるフェニル又は 5-6 員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{13} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6 員ヘテロアリール、又は 3-7 員飽和環基であり、前記 R^{13} におけるフェニル又は 5-6 員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{14} は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6 員ヘテロアリール、又は 3-7 員飽和環基であり、前記 R^{14} におけるフェニル又は 5-6 員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される 1~3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{13} と R^{14} が一緒になって 4-7 員飽和環又は 7-11 員ス

ピロ環を形成し、前記 4 – 7 員飽和環及び 7 – 11 員スピロ環は N に加えて、O 及び N からなる群より選択される 1 ~ 2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は – S (O₂) – を有していてもよく；

又は、R^{Cy1}と R^{Cy2}が一緒になって 4 – 7 員飽和環を形成し、前記 4 – 7 員飽和環は O 及び N からなる群より選択される 1 – 2 個の同一又は異なったヘテロ原子又は – S (O₂) – を有していてもよく、前記 4 – 7 員飽和環は前記 G¹群より選択される 1 ~ 3 個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい]

で示される化合物又はその塩。

[請求項2] R^gが一般式 (1 – 1)

である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] R¹が – F、– Cl、メチル、又は C_{1–3}アルコキシである請求項 2 に記載の化合物又はその塩。

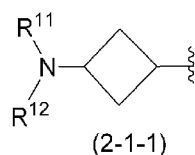
[請求項4] R¹が C_{1–3}アルコキシである請求項 2 に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R¹がメトキシである請求項 2 に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] R¹が – H であり；

C_yが、下記一般式 (2 – 1 – 1)：

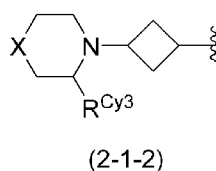
[化5]



(R¹¹及び R¹²は前記と同義)である請求項 2 ~ 5 のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項7] C_yが、下記一般式 (2 – 1 – 2)：

[化6]



であり；

[式(2-1-2)中、 R^{Cy3} は、 C_{1-4} アルキル、ハロゲノ C_{1-4} アルキルであり；

Xは、O又は NR^{15} であり；

R^{15} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-S(O_2)R^{16}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{15} は G^1 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{16} は、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{16} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

R^{17} は、 $-H$ 、 C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ C_{1-6} アルキル、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、前記 R^{17} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^Ar 群より選択される1-3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく；

又は R^{16} と R^{17} が一緒になって4-7員飽和環又は7-11員スピロ環を形成し、前記4-7員飽和環及び7-11員スピロ環はNに加えて、O及びNからなる群より選択される1-2個の同一又は異なったヘテロ原子又は $-S(O_2)-$ を有していてもよい]

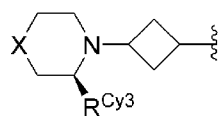
で示される請求項2-6のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項8]

Xが NR^{15} (R^{15} は前記と同義)である請求項2-7のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項9] Cyが、下記一般式（2-1-3）：

[化7]



(2-1-3)

（ R^{Cy3} 、Xは前記と同義）である請求項2～8のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項10] R^2 が、以下の式（3-1）：

[化8]



(3-1)

又は、ノルマルプロピルである請求項2～9のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項11] R^2 が、以下の式（3-1）：

[化9]

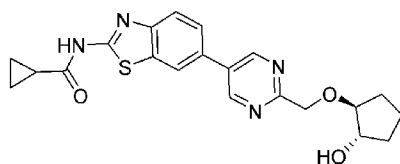


(3-1)

である請求項2～9のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 以下の式：

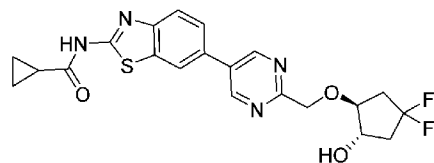
[化10]



で表される化合物又はその塩。

[請求項13] 以下の式：

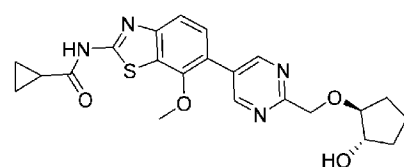
[化11]



で表される化合物又はその塩。

[請求項14] 以下の式：

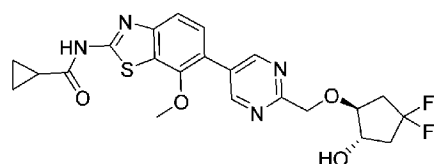
[化12]



で表される化合物又はその塩。

[請求項15] 以下の式：

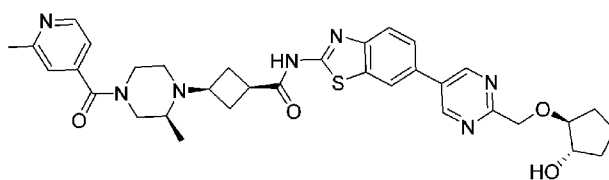
[化13]



で表される化合物又はその塩。

[請求項16] 以下の式：

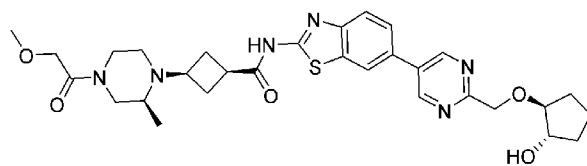
[化14]



で表される化合物又はその塩。

[請求項17] 以下の式：

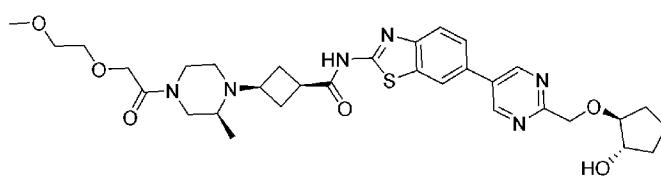
[化15]



で表される化合物又はその塩。

[請求項18] 以下の式：

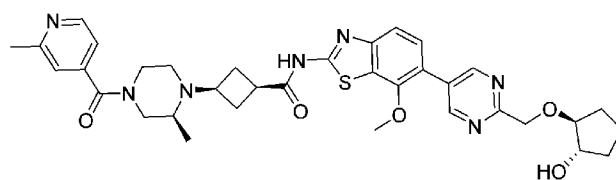
[化16]



で表される化合物又はその塩。

[請求項19] 以下の式：

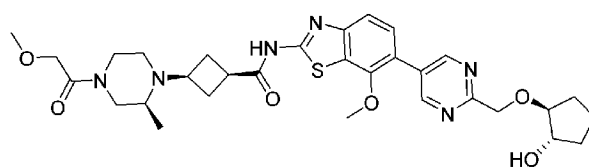
[化17]



で表される化合物又はその塩。

[請求項20] 以下の式：

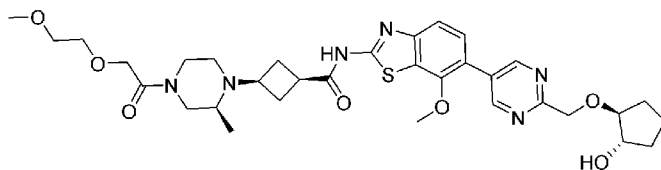
[化18]



で表される化合物又はその塩。

[請求項21] 以下の式：

[化19]



で表される化合物又はその塩。

[請求項22] R^g が一般式 (1-2) である請求項 1 に記載の化合物又はその塩。

[請求項23] R^1 が -H、又はメトキシである請求項 22 に記載の化合物又はその塩。

[請求項24] R^1 が -H である請求項 22 に記載の化合物又はその塩。

[請求項25] C_y が、一般式 (2-1) であり；

[式 (2-1) 中、

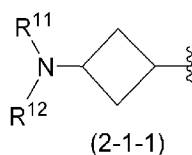
k が 1 の整数であり；

R^{Cy1} 及び R^{Cy2} が、各々独立して、-H、-F、ヒドロキシ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-NR^{11}R^{12}$ 、フェニル、5-6員ヘテロアリール、又は3-7員飽和環基であり、 R^{Cy1} と R^{Cy2} におけるフェニル又は5-6員ヘテロアリールは前記 G^A 群より選択される1~3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよく、前記 R^{Cy1} 、 R^{Cy2} は前記 G^1 群より選択される1~3個の同一又は異なった置換基で置換されていてもよい (R^{11} 及び R^{12} は前記と同義)]

で示される請求項 22~24 のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項26] C_y が、下記一般式 (2-1-1) ；

[化20]

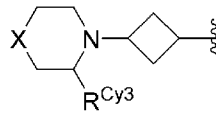


(R^{11} 及び R^{12} は前記と同義) である請求項 22~25 のいずれか

に記載の化合物又はその塩。

[請求項27] Cyが、下記一般式(2-1-2)：

[化21]



(2-1-2)

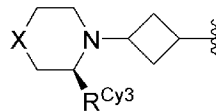
(R^{Cy3}は前記と同義)であり；

Xは、O又はNR¹⁵(R¹⁵は前記と同義)である請求項22～26のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項28] XがNR¹⁵(R¹⁵は前記と同義)である請求項22～27のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項29] Cyが、下記一般式(2-1-3)：

[化22]

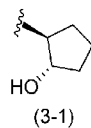


(2-1-3)

(R^{Cy3}、Xは前記と同義)である請求項22～28のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項30] R²が、以下の式(3-1)：

[化23]

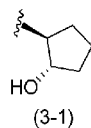


(3-1)

又は、ノルマルプロピルである請求項22～29のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項31] R²が、以下の式(3-1)：

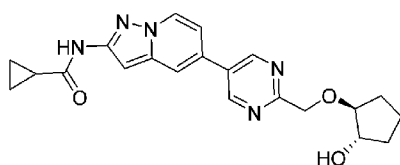
[化24]



である請求項 22 ～ 29 のいずれかに記載の化合物又はその塩。

[請求項32] 以下の式：

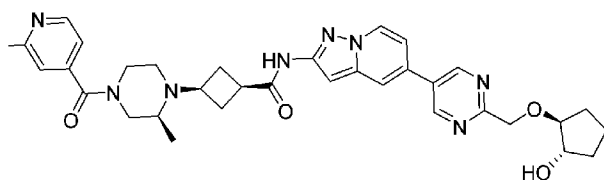
[化25]



で表される化合物又はその塩。

[請求項33] 以下の式：

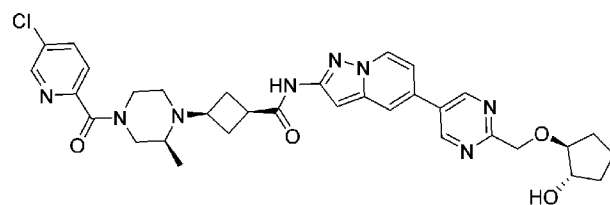
[化26]



で表される化合物又はその塩。

[請求項34] 以下の式：

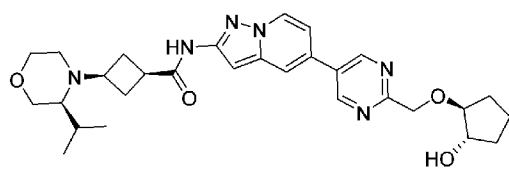
[化27]



で表される化合物又はその塩。

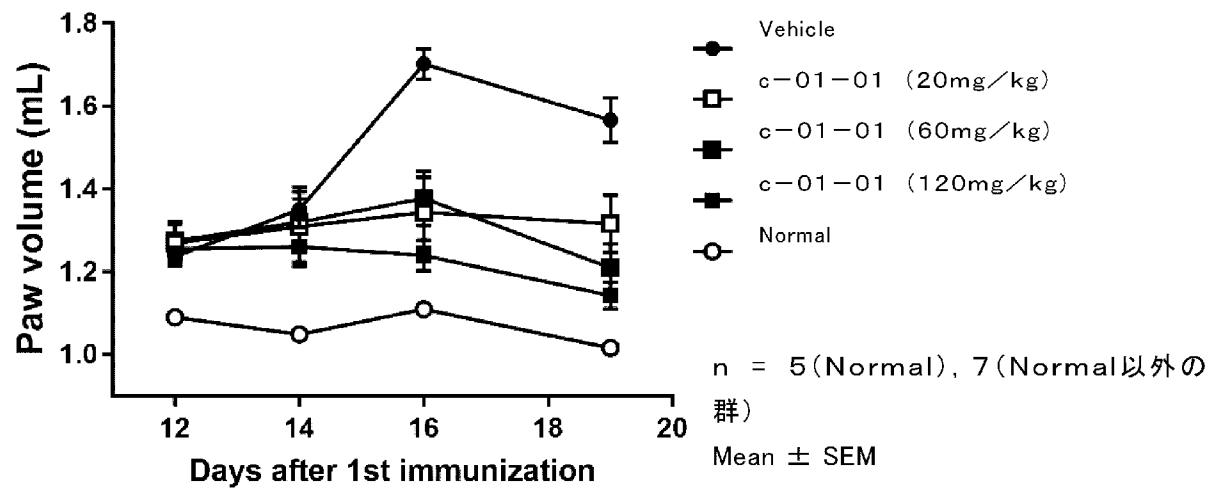
[請求項35] 以下の式：

[化28]



で表される化合物又はその塩。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/037048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 417/04 (2006.01)i; C07D 417/14 (2006.01)i; C07D 471/04 (2006.01)i; C07D 491/08 (2006.01)i; C07D 491/10 (2006.01)i; C07D 498/08 (2006.01)i
FI: C07D417/04 CSP; C07D417/14; C07D471/04 106A; C07D491/08; C07D491/10; C07D498/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D417/04; C07D417/14; C07D471/04; C07D491/08; C07D491/10; C07D498/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2019/070093 A1 (1ST BIOTHERAPEUTICS, INC.) 11 April 2019 (2019-04-11) entire text	1-35
A	HEIFETZ, A. et al., "Fragment Molecular Orbital Method Applied to Lead Optimization of Novel Interleukin-2 Inducible T-Cell Kinase (ITK) Inhibitors", Journal of Medicinal Chemistry, 2016, vol. 59, no. 9, pp. 4352-4363, DOI 10.1021/acs.jmedchem.6b00045 entire text	1-35
A	WO 2012/068546 A1 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 24 May 2012 (2012-05-24) entire text	1-35
A	WO 2013/106614 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 18 July 2013 (2013-07-18) entire text	1-35



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 November 2020 (11.11.2020)

Date of mailing of the international search report
24 November 2020 (24.11.2020)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/037048

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NAIR, S. et al., "Optimization of Nicotinamides as Potent and Selective IRAK4 Inhibitors with Efficacy in a Murine Model of Psoriasis", ACS Medicinal Chemistry Letters, 10 June 2020, vol. 11, no. 7, pp. 1402-1409, DOI 10.1021/acsmchemlett.Oc00082 entire text	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2020/037048

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2019/070093 A1	11 Apr. 2019	US 2019/0100500 A1 entire text	
WO 2012/068546 A1	24 May 2021	JP 2013-544256 A US 2014/0155379 A1 entire text EP 2640708 A1 CN 103298792 A KR 10-2013-0142153 A	
WO 2013/106614 A1	18 Jul. 2013	JP 2015-503621 A US 2015/0045347 A1 entire text EP 2802577 A1 CN 104169275 A	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 417/04(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 491/08(2006.01)i; C07D 491/10(2006.01)i; C07D 498/08(2006.01)i FI: C07D417/04 CSP; C07D417/14; C07D471/04 106A; C07D491/08; C07D491/10; C07D498/08		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） C07D417/04; C07D417/14; C07D471/04; C07D491/08; C07D491/10; C07D498/08 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2020年 日本国実用新案登録公報 1996-2020年 日本国登録実用新案公報 1994-2020年 国際調査で利用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） CAplus/REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	WO 2019/070093 A1 (1ST BIOTHERAPEUTICS, INC.) 11.04.2019 (2019-04-11) 全文	1-35
A	HEIFETZ, A. et al., Fragment Molecular Orbital Method Applied to Lead Optimization of Novel Interleukin-2 Inducible T-Cell Kinase (ITK) Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2016, Vol.59, No.9, pp.4352-4363, DOI 10.1021/acs.jmedchem.6b00045 全文	1-35
A	WO 2012/068546 A1 (LIGAND PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 24.05.2012 (2012-05-24) 全文	1-35
A	WO 2013/106614 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 18.07.2013 (2013-07-18) 全文	1-35
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 11.11.2020		国際調査報告の発送日 24.11.2020
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 神谷 昌克 4P 8379 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	NAIR, S. et al., Optimization of Nicotinamides as Potent and Selective IRAK4 Inhibitors with Efficacy in a Murine Model of Psoriasis, ACS Medicinal Chemistry Letters, 2020.06.10, Vol.11, No.7, pp.1402-1409, DOI 10.1021/acsmedchemlett.0c00082 全文	1-35

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2020/037048

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2019/070093	A1	11.04.2019	US	2019/0100500	A1	
				全文			
WO	2012/068546	A1	24.05.2012	JP	2013-544256	A	
				US	2014/0155379	A1	
				全文			
				EP	2640708	A1	
				CN	103298792	A	
				KR	10-2013-0142153	A	
WO	2013/106614	A1	18.07.2013	JP	2015-503621	A	
				US	2015/0045347	A1	
				全文			
				EP	2802577	A1	
				CN	104169275	A	