

(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3月24日(24.03.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/059779 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 513/04 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01) C07D 519/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/034327

(22) 国際出願日: 2021年9月17日(17.09.2021)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2020-157398 2020年9月18日(18.09.2020) JP
特願 2021-122893 2021年7月28日(28.07.2021) JP

(71) 出願人: 大日本住友製薬株式会社 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP). カルナバイオサイエンス株式会社(CARNA BIOSCIENCES, INC.) [JP/JP]; 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 Hyogo (JP).

(72) 発明者: 東城 慎吾(TOJO, Shingo); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 浦辺 大輔(URABE, Daisuke); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 渡辺 仁(WATANABE, Hitoshi); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 川畑 亘(KAWAHATA, Wataru); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). 森山 英

樹(MORIYAMA, Hideki); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP). 朝光 優子(ASAMITSU, Yuko); 〒6500047 兵庫県神戸市中央区港島南町1丁目5番5号 カルナバイオサイエンス株式会社内 Hyogo (JP).

(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 Osaka (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.

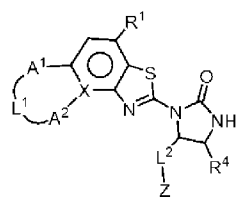
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,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

(54) 発明の名称: アミン誘導体



(1)

(57) Abstract: The invention of the present application provides an amine derivative having a DYRK-inhibiting activity and represented by formula (1) (see the description with respect to A¹, A², L¹, L², X, Z, R¹ and R⁴ in the formula), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本願発明により、下式(1) (式中、A¹、A²、L¹、L²、X、Z、R¹、R⁴は明細書参照) で示される、DYRK阻害作用を有するアミン誘導体またはその薬学的に許容される塩が提供される。



WO 2022/059779 A1

明 細 書

発明の名称：アミン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、医薬、特にDYRK阻害作用を有する新規なアミン誘導体又はその薬学的に許容される塩に関する。

背景技術

[0002] DYRK (Dual-specificity tyrosine-phosphorylation Regulated protein Kinase) は、チロシンおよびセリン、スレオニンをリン酸化する二重特異性プロテインキナーゼの一種である。DYRKは、自己リン酸化の場合のみ、チロシンリン酸化酵素として機能し、外因性基質に対しては、セリン又はスレオニン残基のリン酸化を触媒する。DYRKファミリーのメンバーとして、ヒトでは、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3およびDYRK4の5つが知られている（非特許文献1）。

[0003] DYRK1Aは、精神神経疾患との関連性が多く報告されている。例えば、アルツハイマー病患者では、 β アミロイドの発現とDYRK1Aの発現とが有意に一致しており（非特許文献2）、さらにアルツハイマー病発症の一因とされるタウ・タンパク質（Tau）の異常リン酸化に、DYRK1Aが関与すると推測されている（非特許文献3）。

[0004] また、パーキンソン病は、運動機能に重要なドーパミン神経が変性することによって引き起こされる神経変性疾患であるが、その原因の一つとして、ミトコンドリアの機能異常が考えられている（非特許文献4）。パーキンと呼ばれるタンパク質分解に関わる酵素は、異常ミトコンドリアを代謝し異常蓄積を抑える機能をもつことが知られているが、DYRK1Aは、このパーキントタンパク質の活性を抑えることが報告されている（非特許文献5）。

[0005] DYRK1Aの遺伝子は、ダウン症クリティカル領域に位置しており、DYRK1Aの過剰発現したマウスでは、精神神経機能に異常をきたしダウン

症様を示すことが報告されている（非特許文献6）。また、ダウン症患者およびダウン症様モデルマウスの脳内では、DYRK1A発現が上昇していることが報告されている（非特許文献7）。これらのことは、ダウン症患者の神経症状の発症に、DYRK1Aが関わっていることを示唆している（非特許文献8）。

[0006] また、ダウン症患者では、若年性アルツハイマー病が多発することが報告されていることから、DYRK1Aがアルツハイマー病に密接に関係していることがわかる（非特許文献8）。

[0007] したがって、DYRK1Aを阻害する化合物は、アルツハイマー病、ダウン症、精神遅滞、記憶障害、記憶喪失およびパーキンソン病等の精神神経疾患の治療に有用であると考えられる。

[0008] 最近になって、DYRK1Aがグリオブラストーマなどの脳腫瘍において高発現しており、DYRK1Aが上皮成長因子受容体（EGFR）の発現を調節していることが報告されている（非特許文献9）。したがってDYRK1Aを阻害する化合物は、EGFR依存的な脳腫瘍や腫瘍などにおいて、がん細胞の増殖を抑制し、EGFR依存的な腫瘍の治療に有用であると考えられる。

[0009] また、ファミリー酵素である、DYRK1B、DYRK2およびDYRK3を阻害する化合物に関しても、様々な医薬用途が考えられる。例えば、DYRK1Bは、休止期（G0期）のがん細胞において高発現し、各種の化学療法剤に対する抵抗性に寄与していることが報告されている（非特許文献10）。DYRK1Bを阻害すると、G0期からの離脱を促進し、化学療法剤に対する感受性を向上させることも報告されている（非特許文献11）。したがって、DYRK1Bを阻害する化合物は、膵臓がん、卵巣がん、骨肉腫、大腸がんや肺がんの治療に有用であると考えられる（非特許文献11、12、13、14、15）。

[0010] DYRK2については、DNA損傷に応答してp53を制御し、アポトーシスを誘導することが示唆されている（非特許文献16）。さらに、DYR

K3を阻害する化合物は、鎌状赤血球貧血および慢性腎疾患の治療に有用であることが報告されている（非特許文献17）。

[0011] DYRKを阻害する化合物として特許文献1の他、DYRK1A、DYRK1B阻害剤として特許文献2が報告されている。しかし、本発明のアミン誘導体については記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0012] 特許文献1：WO2010/10797号公報

特許文献2：WO2013/26806号公報

非特許文献

[0013] 非特許文献1：Becker W. et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, 25893-25902

非特許文献2：Kimura R. et al., Hum. Mol. Genet., 2007, 16, 15-23

非特許文献3：Ryoo SR. et al., J. Biol. Chem., 2007, 282, 34850-34857

非特許文献4：Narendra D. et al., J. Cell. Biol., 2008, 183, 795-803

非特許文献5：Im E., J. Neurochem., 2015, 134, 756-768

非特許文献6：Branchi I. et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2004, 63, 429-440

非特許文献7：Dowjat WK. et al., Neurosci. Lett., 2007, 413, 77-81

非特許文献8：Wegiel J. et al., FEBS J., 2011, 278, 236-245

[0014] 非特許文献9：Pozo N. et al., J. Clin. Invest., 2013, 123, 2475-2487.

非特許文献10: Deng X. et al., Cancer Res., 2006, 66, 4149-4158.

非特許文献11: Ewton DZ. et al., Mol. Cancer Ther., 2011, 10, 2104-2114.

非特許文献12: Deng X. et al., Genes Cancer., 2014, 5, 201-211

非特許文献13: Yang C. et al., Carcinogenesis, 2010, 31, 552-558

非特許文献14: Jin K. et al., J. Biol. Chem., 2009, 284, 22916-22925

非特許文献15: Gao J et al., Cancer Cell Int. 2013, 13, 2

非特許文献16: Taira N. et al., Mol. Cell., 2007, 25, 725-738

非特許文献17: Bogacheva O. et al., J. Biol. Chem., 2008, 283, 36665-36675

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0015] 本発明は、医薬、特にDYRK阻害作用を有する新規なアミン誘導体又はその薬学的に許容される塩を提供することを課題とする。

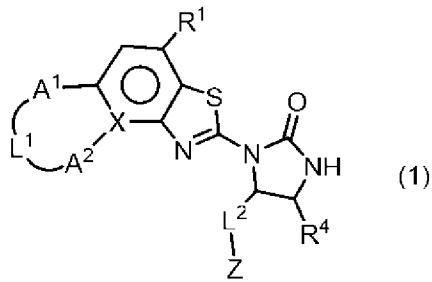
課題を解決するための手段

[0016] すなわち、本発明は以下の通りである。

[0017] [項1]

下記式(1)：

[化1]



[式中、

A^1 は、酸素原子又は窒素原子（=N-）を表し、

A^2 は、 CR^B 、 $CR^C R^D$ 、酸素原子又は NR^{A1} を表し、

L^1 は、置換されていてもよいメチレン、置換されていてもよいエチレン、置換されていてもよいメチン、置換されていてもよいエタンジイリデン、=N-又は NR^{A2} を表し、

R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^B 、 R^C および R^D は、それぞれ独立して、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

Xは、炭素原子又は窒素原子を表し、

L^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンを表し、

R^E は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

Zは、 $-NR^2R^3$ 又は $-OR^7$ を表し、

R^7 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は R^4 とともに形成される、置換されていてもよい C_{1-7} アルキレンを表し、ここにおいて、 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-11員の飽和複素環を形成し、

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $C(O)-R^E$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル又は4-11員の飽和複素環の環状基を表し、

R^3 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は $C(O)-R^E$ を表

し、

R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

ここにおいて、 R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成していてもよく、あるいは、 R^3 および R^4 が、それぞれが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成していてもよく、若しくは、前記 R^2 、 R^3 および窒素原子で構成される飽和複素環上の任意の炭素原子および R^4 と一緒にになって、4-11員の飽和複素環を形成していてもよい。]で表される化合物（本明細書において、「化合物（1）」又は「式（1）で表される化合物」と称することがある。）又はその薬学的に許容される塩。

[0018] [項2]

Zが、 $-NR^2R^3$ を表し、 R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は $C(O)-R^E$ を表し、ここにおいて、 R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成していてもよい、項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0019] [項3]

Zが、 $-NR^2R^3$ を表し、 R^3 および R^4 が、それぞれが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にになって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成する、項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0020] [項4]

R^1 が、水素原子である、項1-3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0021] [項5]

Xが、炭素原子である、項1-4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

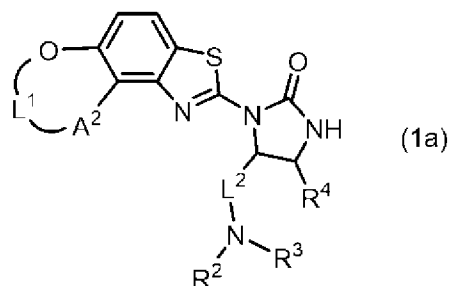
[0022] [項6]

A¹が、酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンである、項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0023] [項7]

式(1)が、下記式(1a)：

[化2]



[式中、

A²は、置換されていてもよいメチレン又は酸素原子を表し、

L¹は、置換されていてもよいメチレン又は置換されていてもよいエチレンを表し、

L²は、置換されていてもよいC₁₋₄アルキレンを表し、

R²およびR³は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル又はC(O)−R^Eを表し、ここにおいて、R²およびR³が、これらが結合する窒素原子と一緒に、置換されていてもよい4−8員の飽和複素環を形成していてもよく、

R^Eは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、

R⁴は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである。]で表される項1、2、4、5又は6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0024] [項8]

R²およびR³が、それぞれ独立して、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである、項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0025] [項9]

R²およびR³が、これらが結合する窒素原子と一緒に、置換されていてもよい4−8員の飽和複素環を形成する、項7に記載の化合物又はその薬

学的に許容される塩。

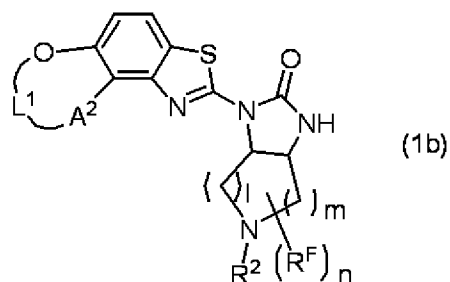
[0026] [項 1 0]

L^2 が、 C_{1-3} アルキレンである、項 7-9 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0027] [項 1 1]

式 (1) が、下記式 (1 b) :

[化3]



[式中、

A^2 は、置換されていてもよいメチレン又は酸素原子を表し、

L^1 は、置換されていてもよいメチレン又は置換されていてもよいエチレンを表し、

l および m は、それぞれ独立して、1、2又は3を表し、ここにおいて、 l と m の合計が5以下であり、

n は、1、2、3又は4を表し、

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル又は $C(O)-R^E$ を表し、

R^E は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

R^F は、水素原子、ハロゲン原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

n が2、3又は4の場合、 R^F は同一でも異なってもよく、また同一炭素原子上の2個の R^F が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に becoming 4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよく、あるいは異なる炭素原子上の2個の R^F が、結合して架橋を形成して

もよい。] で表される項 1、3、4、5 又は 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0028] [項 1 2]

R^2 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{3-10} シクロアルキルである、項 1 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0029] [項 1 3]

R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、項 1 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0030] [項 1 4]

l および m が、それぞれ独立して、1 又は 2 である、項 1 1 – 1 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

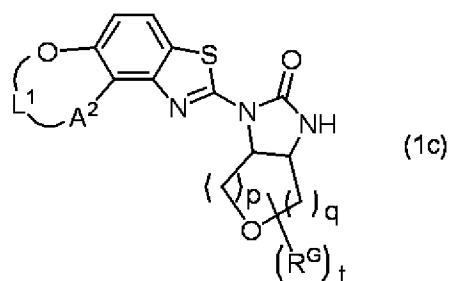
[0031] [項 1 5]

Z が $-OR^7$ であって、 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい 5 – 8 員の飽和複素環を形成する、項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0032] [項 1 6]

式 (1) が、下記式 (1 c) :

[化4]



[式中、

A^2 は、置換されていてもよいメチレン又は酸素原子を表し、

L^1 は、置換されていてもよいメチレン又は置換されていてもよいエチレンを表し、

p および q は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 を表し、ここにおいて、 p

と q の合計が 5 以下であり、

t は、1、2、3 又は 4 を表し、

R^G は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル、置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ又は CN 基を表し、

t が 2、3 又は 4 の場合、R^G は同一でも異なってもよく、また同一炭素原子上の 2 個の R^G が、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって 4-8 員の飽和複素環又は 3-8 員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよく、あるいは異なる炭素原子上の 2 個の R^G が、結合して架橋を形成していてもよい。] で表される項 1 又は 15 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[0033] [項 17]

以下の化合物の群から選択される、項 1-16 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

c i s - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7) ；

c i s - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエチル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 8) ；

c i s - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 9) ；

c i s - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - エチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 11) ；

c i s - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3, 4 - d] イミダゾール - 1 - 2 (1 H) - オン (実施例 14) ；

c i s - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパン - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 1 5) ;

c i s - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロイミダゾ [4 , 5 - c] アゼピン - 2 (1 H) - オン (実施例 1 7) ;

(3 a S , 7 a S) - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 1 9) ;

(3 a R , 7 a R) - 1 - (2 H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) ヘキサヒドロピラノ [3 , 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 2 1) ;

(4 S , 5 R) - 1 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 2 3) ;

(4 R , 5 R) - 1 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 2 4) ;

(3 a R , 7 a S) - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 2 8) ;

(3 a R , 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (7 , 8 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 3 4) ;

(3 a R , 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 H - [1 , 3] ジオキソロ [4 , 5 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 3 6) ;

(3 a R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 37) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 38) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 39) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 40) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 41) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 42) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 43) ;

(4 S, 5 S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (メトキシメチル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (実施例 44) ;

(3 a R, 6 a S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 6 5) ;

r a c - (3 a R, 7 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7 1) ;

r a c - (3 a R, 7 a S) - 5 - シクロブチル - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7 2) ;

r a c - (3 a R, 8 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5 - c] アゼピン - 2 (1 H) - オン (実施例 7 3) ;

r a c - (3 a R, 7 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7 6) ;

r a c - (3 a R, 7 a S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7 7) ;

r a c - (3 a R, 7 a S) - 1 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7 8) ;

r a c - (3 a R, 7 a S) - 3 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 7 9) ;

$rac - (3aR, 7aS) - 3 - (7, 8\text{-ジヒドロ} [1, 4] \text{ジオキシノ} [2, 3-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-2-イル}) - 5 - (\text{オキセタン-3-イル}) \text{オクタヒドロ-2H-イミダゾ} [4, 5-c] \text{ピリジン-2-オン}$ (実施例80) ;

$rac - (3aR, 7aS) - 3 - (2H - [1, 3] \text{ジオキソロ} [4, 5-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-7-イル}) - 5 - (\text{オキセタン-3-イル}) \text{オクタヒドロ-2H-イミダゾ} [4, 5-c] \text{ピリジン-2-オン}$ (実施例81) ;

$rac - (3aR, 8aS) - 3 - (2H - [1, 3] \text{ジオキソロ} [4, 5-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-7-イル}) - 5 - \text{メチルオクタヒドロイミダゾ} [4, 5-c] \text{アゼピン-2 (1H) -オン}$ (実施例85) ;

$rac - (3aR, 8aS) - 3 - (2H - [1, 3] \text{ジオキソロ} [4, 5-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-7-イル}) - 5 - (\text{オキセタン-3-イル}) \text{オクタヒドロイミダゾ} [4, 5-c] \text{アゼピン-2 (1H) -オン}$ (実施例86) ;

$(3aS, 6S, 7aR) - 1 - (7, 8\text{-ジヒドロフロ} [3, 2-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-2-イル}) - 5, 6\text{-ジメチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ} [4, 5-c] \text{ピリジン-2-オン}$ (実施例93) ;

$rac - (3aR, 7aS) - 5\text{-シクロプロピル-3-} (7, 8\text{-ジヒドロフロ} [3, 2-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-2-イル}) \text{オクタヒドロ-2H-イミダゾ} [4, 5-c] \text{ピリジン-2-オン}$ (実施例98) ;

$rac - (3aR, 7aS) - 3 - (7, 8\text{-ジヒドロフロ} [3, 2-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-2-イル}) - 5 - (2\text{-プロピン-1-イル}) \text{オクタヒドロ-2H-イミダゾ} [4, 5-c] \text{ピリジン-2-オン}$ (実施例99) ;

$rac - [(3aR, 7aS) - 3 - (7, 8\text{-ジヒドロフロ} [3, 2-e] [1, 3] \text{ベンゾチアゾール-2-イル}) - 2\text{-オキソオクタヒドロ-5H-イミダゾ} [4, 5-c] \text{ピリジン-5-イル}] \text{アセトニトリル}$ (実施例

100) ;

rac - (3aR, 6aS) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 5 - (2-プロピン-1-イル)
) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (1H) - オン (実
施例102) ;

rac - [(3aR, 6aS) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-オキソヘキサヒドロピロ
ロ [3, 4-d] イミダゾール-5 (1H) - イル] アセトニトリル (実施
例103) ;

rac - (3aR, 8aS) - 5-シクロプロピル-3 - (7, 8-ジヒド
ロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒド
ロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H) - オン (実施例104) ;

rac - (3aR, 8aS) - 3 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 5 - (2-プロピン-1-イル)
) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H) - オン (実施
例105) ;

rac - [(3aR, 8aS) - 3 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-オキソオクタヒドロイミ
ダゾ [4, 5-c] アゼピン-5 (1H) - イル] アセトニトリル (実施例
106) ;

rac - (3aR, 7aS) - 3 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 5 - (2, 2, 2-トリフルオ
ロエチル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オ
ン (実施例107) ;

rac - (3aR, 7aS) - 5 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 3 - (
7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イ
ル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実
施例108) ;

(3 a R, 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 110) ;

[(3 a R, 7 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソオクタヒドロ - 5 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 5 - イル] アセトニトリル (実施例 112)

;

(3 a R, 7 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - プロピン - 1 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 114)

(4 S, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - { [(3 S) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル] メチル } - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (実施例 115) ;

(4 S, 5 R) - 5 - [(3, 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル) メチル] - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (実施例 116)

;

(4 S, 5 R) - 5 - [(3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル) メチル] - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (実施例 117)

;

(4 S, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - [(3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル) メチル] - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (実施例 118) ;

r a c - (3 a R, 7 a R) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d

] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 120) ;

rac - (3aR, 7aR) -1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d

] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 121) ;

(3aR, 7aR) -1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3]
] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダ
ゾール-2 (3H) -オン (実施例 122) ;

(3aR, 7aR) -1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3]
] ベンゾチアゾール-2-イル) -6, 6-ジメチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 124) ;

(3aR, 6R, 7aR) -1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 127) ;

(3aR, 6R, 7aR) -1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-メトキシヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 129) ;

(3aR, 6R, 7aR) -1 - (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 131) ;

(3aR, 6R, 7aR) -1 - (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 133) ;

(3aR, 8aR) -1 - (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロ-1H-オキセピノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 135)
;

(3aR, 6S, 7aR) -1 - (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e

] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6-エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 138) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル)-6-メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 139) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル)-6- (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 140) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 144) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 146) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6- (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 147) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-エチニルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 149) ;

(3 a R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-フルオロヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 151) ;

(3 a R, 6 S, 6 a S) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [

1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-6-(ヒドロキシメチル)テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン(実施例157) ;

(3aR, 6S, 6aS)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-6-(フルオロメチル)テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン(実施例159) ;

(3aR, 6R, 6aS)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-6-メチルテトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン(実施例161) ; および

[(3aS, 4R, 6aR)-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール-4-イル]アセトニトリル(実施例162)。

[0034] [項18]

項1-17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[0035] [項19]

項1-17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[0036] [項20]

項1-17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、DYRKが関与する疾患の治療剤及び／又は予防剤。

[0037] [項21]

DYRKが関与する疾患が、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、レビー小体型認知症、血管性認知症、外傷性脳損傷、慢

性外傷性脳症、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、鬱病ならびにこれらに伴う精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、学習障害、知的障害、認知機能障害、軽度認知障害、認知症症状あるいは脳腫瘍、膵臓がん、卵巣がん、骨肉腫、大腸がん、肺がん、骨吸収疾患、骨粗鬆症、鎌状赤血球貧血、慢性腎疾患又は骨吸収疾患である、項 20 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[0038] [項 2 2]

治療が必要な患者に、治療上の有効量の項 1 - 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、D Y R K が関与する疾患を治療及び／又は予防するための方法。

[0039] [項 2 3]

D Y R K が関与する疾患の治療剤及び／又は予防剤を製造するための、項 1 - 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用。

[0040] [項 2 4]

D Y R K が関与する疾患の治療及び／又は予防に使用するための、項 1 - 17 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

[0041] [項 2 5]

項 18 に記載の医薬と、抗がん剤、抗精神病薬、抗認知症薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、胃腸薬、甲状腺ホルモン薬又は抗甲状腺薬に分類される薬剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤とを組み合わせるなる医薬。

[0042] [項 2 6]

抗がん剤、抗精神病薬、抗認知症薬、抗てんかん薬、抗うつ薬、胃腸薬、甲状腺ホルモン薬又は抗甲状腺薬に分類される薬剤から選択される少なくとも 1 種以上の薬剤と併用して前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、レビー小体型認知症、血管性認知症、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳症、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、鬱病ならびにこれらに伴う合併症、精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、学習障害、

知的障害、認知機能障害、軽度認知障害、認知症症状進行の治療又は認知症発症の予防あるいは脳腫瘍、膵臓がん、卵巣がん、骨肉腫、大腸がん、肺がん、骨吸収疾患、骨粗鬆症、鎌状赤血球貧血、慢性腎疾患又は骨吸収疾患を治療するための、項 18 に記載の医薬。

発明の効果

[0043] 本発明者らは、上記の課題を解決するために種々検討を重ねた結果、前記式(1)で示されるアミン誘導体およびその薬学的に許容される塩が、優れたDYRK阻害作用を有する優れた薬物群であることを見出し、本発明を完成させた。本発明により提供される化合物は、DYRK1Aを介した異常な細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、鬱病のような精神・神経疾患、ならびにこれらに伴う精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、学習障害、知的障害、認知機能障害、軽度認知障害、認知症症状進行の治療薬又は認知症発症の予防薬、さらに脳腫瘍などの腫瘍に対する予防または治療用医薬品(医薬組成物)として有用である。本発明により提供される化合物は、DYRK1Bの阻害剤として、膵臓がん、卵巣がん、骨肉腫、大腸がん、肺がんなどの腫瘍に対する予防又は治療用医薬品(医薬組成物)として有用である。さらに本発明により提供される化合物は、DYRK2について、DNA損傷に応答してp53を制御し、アポトーシスを誘導することから、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防又は治療用医薬品(医薬組成物)として有用である。また本発明により提供される化合物は、DYRK3の阻害剤として、鎌状赤血球貧血、慢性腎疾患、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防又は治療用医薬品(医薬組成物)として有用である。また、DYRKを阻害する化合物として、上記の疾患に関する病態イメージングの試薬や基礎実験用、研究用の試薬に有用である。

発明を実施するための形態

[0044] 本明細書における用語について、以下に説明する。

[0045] 「DYRK」とは、Dual-specificity tyrosin

e-phosphorylation Regulated protein Kinaseを表し、DYRKファミリー（DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3, DYRK4）の一または二以上を意味する。

[0046] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子が挙げられる。好ましくはフッ素原子である。

[0047] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が1-6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「C₆アルキル」とは、炭素原子数が6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。他の数字の場合も同様である。C₁₋₆アルキルとして、好ましくは「C₁₋₄アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキル」が挙げられる。「C₁₋₃アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル等が挙げられる。「C₁₋₄アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1, 1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル等が挙げられる。「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

[0048] 「C₁₋₆アルコキシ」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、当該「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ等が挙げられる。「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロ

ポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシ等が挙げられる。

[0049] 「C₁₋₆アルコキシカルボニル」とは前記「C₁₋₆アルコキシ」で置換された「カルボニル」のことである。「C₁₋₆アルコキシカルボニル」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシカルボニル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシカルボニル」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシカルボニル」の具体例としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、1-メチルエトキシカルボニル等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシカルボニル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルコキシカルボニル」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルエトキシカルボニル、1-メチルプロポキシカルボニル、2-メチルプロポキシカルボニル等が挙げられる。「C₁₋₆アルコキシカルボニル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルコキシカルボニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシカルボニル、1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル、1, 2-ジメチルプロポキシカルボニル、1-メチルブトキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、4-メチルペンチロキシカルボニル、3-メチルペンチロキシカルボニル、2-メチルペンチロキシカルボニル、1-メチルペンチロキシカルボニル、ヘキシロキシカルボニル等が挙げられる。

[0050] 「C₁₋₇アルキレン」、「C₁₋₄アルキレン」または「C₁₋₃アルキレン」とは、それぞれ炭素原子数が1-7、1-4、1-3の直鎖状又は分枝鎖状の2価の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₇アルキレン」として、好ましくは「C₁₋₄アルキレン」であり、「C₁₋₄アルキレン」として好ましくは「C₁₋₃アルキレン」が挙げられ、「C₁₋₃アルキレン」として好ましくは「C₁₋₂アルキレン」が挙げられる。「C₁₋₂アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン等が挙げられる。「C₁₋₃アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₂アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、

プロピレン、1-メチルエチレン等が挙げられる。「C₁₋₄アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ブチレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-メチルプロピレン、2-メチルプロピレン等が挙げられる。「C₁₋₇アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ペンチレン、1,1-ジメチルプロピレン、2,2-ジメチルプロピレン、1,2-ジメチルプロピレン、1,3-ジメチルプロピレン、1-メチルブチレン、2-メチルブチレン、ヘキシレン、1,1-ジメチルブチレン、2,2-ジメチルブチレン、1,2-ジメチルブチレン、1,3-ジメチルブチレン、1,4-ジメチルブチレン、2,3-ジメチルブチレン、1-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、3-メチルペンチレン、ヘプチレン、1,1-ジメチルペンチレン、2,2-ジメチルペンチレン、3,3-ジメチルペンチレン、1,2-ジメチルペンチレン、1,3-ジメチルペンチレン、1,4-ジメチルペンチレン、1,5-ジメチルペンチレン、2,3-ジメチルペンチレン、2,4-ジメチルペンチレン、2,5-ジメチルペンチレン、1-メチルヘキシレン、2-メチルヘキシレン、3-メチルヘキシレン等が挙げられる。

[0051] 「C₂₋₆アルキニル」とは、1から3個の三重結合を有する炭素原子数が2から6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味する。「アルキニル」として、好ましくは「C₂₋₄アルキニル」が挙げられ、より好ましくは「C₂₋₃アルキニル」が挙げられる。「アルキニル」の具体例としては、例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなどが挙げられる。

[0052] 「C₃₋₁₀シクロアルキル」とは、炭素原子数3-10の環状の飽和炭化水素基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「C₃₋₁₀シクロアルキル」として、好ましくは「C₃₋₇シクロアルキル」が挙げられる。「C₃₋₇シクロアルキル」の具体例としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。「C₃₋₁₀シクロアルキル」の具体例としては、例

例えば、前記「 C_{3-7} シクロアルキル」の具体例として挙げたものに加え、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル等が挙げられる。

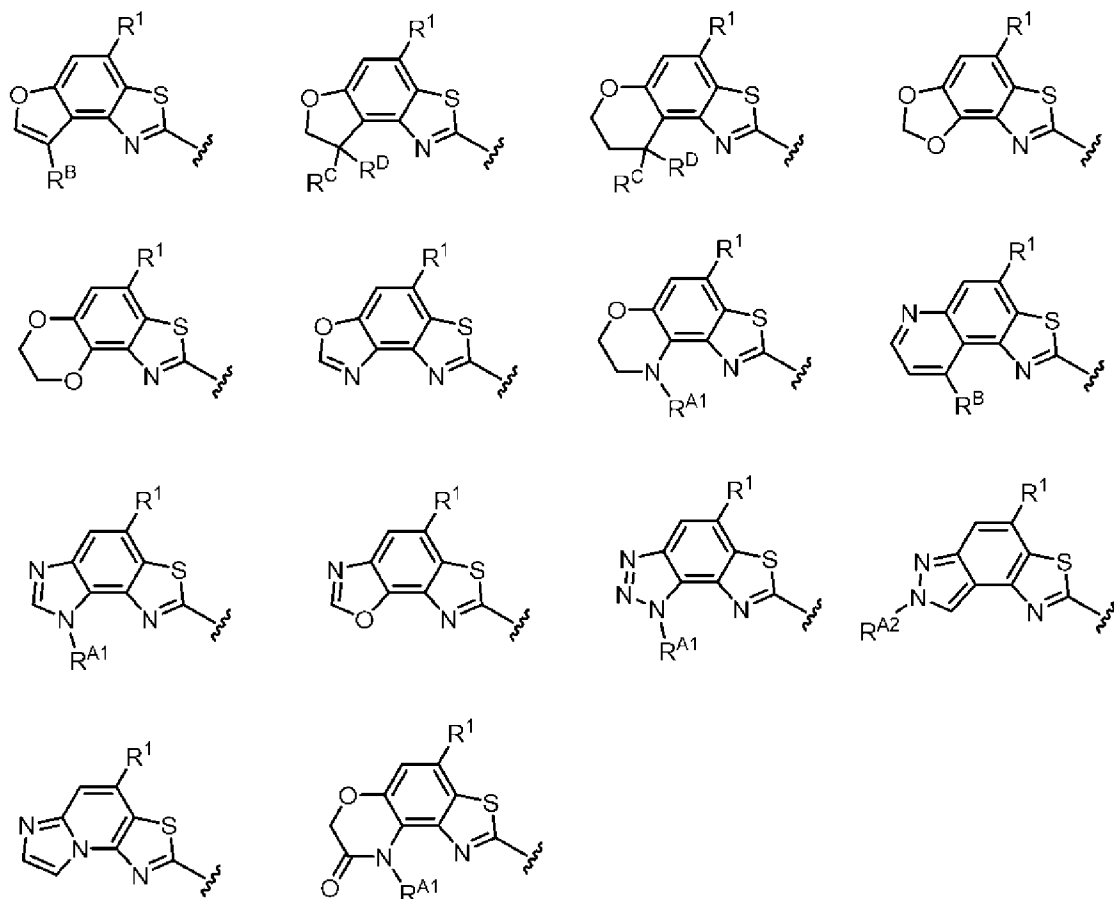
- [0053] 「4-11員の飽和複素環」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子の群から選択される1以上のヘテロ原子を含む、単環又は2環の飽和複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「4-11員の飽和複素環」として、好ましくは「4-8員の飽和複素環」が挙げられ、より好ましくは「5-8員の飽和複素環」が挙げられ、さらに好ましくは「5員-7員の飽和複素環」が挙げられる。「4-8員の飽和複素環」の具体例として、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、モルホリン環、ピペラジン環、オキサゾカン環、アザビシクロヘプタン環、アザビシクロオクタン環、オキセタン環、チエタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロチオフェン環、テトラヒドロピラン環、チオモルホリン環、1,4-ジオキサン環等が挙げられる。「4-11員の飽和複素環」の具体例としては、例えば、前記「4-8員の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、アゾナン環、オキサゾナン環、アゼカン環、オキサゼカン環、アザシクロウンデカン環、アザビシクロノナン環、アザビシクロデカン環等が挙げられる。

- [0054] 「3-8員の飽和炭素環」とは、単環又は2環の飽和脂肪族炭素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「3-8員の飽和炭素環」として、好ましくは「4-8員の飽和炭素環」が挙げられ、より好ましくは「5-8員の飽和炭素環」が挙げられ、さらに好ましくは「5員-7員の飽和炭素環」が挙げられる。「3-8員の飽和複素環」の具体例として、例えば、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、シクロヘプタン、シクロオクタン、ビスシクロヘプタン等が挙げられる。

- [0055] 式(1)で表される構造式において、 A^1 、 A^2 および L^1 を含んで形成される三環性複素環は、化学的に安定な複素環を表し、一部不飽和結合を有するものも含まれる。当該三環性複素環としては、好ましくは、下記で示される

構造である。

[化5]



[0056] 「 R^2 および R^3 が、結合する窒素原子と一緒に形成する4-11員の飽和複素環」、 「 R^3 および R^4 が、結合する窒素原子と一緒に形成する4-11員の飽和複素環」および「 R^2 、 R^3 および窒素原子で構成される飽和複素環上の任意の炭素原子および R^4 と一緒に形成される4-11員の飽和複素環」とは、その環状の構成原子として当該窒素原子以外の1又は2以上のヘテロ原子を含む、単環又は2環の飽和複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。当該「 R^2 および R^3 が、結合する窒素原子と一緒に形成する4-11員の飽和複素環」、 「 R^3 および R^4 が、結合する窒素原子と一緒に形成する4-11員の飽和複素環」および「 R^2 、 R^3 および窒素原子で構成される飽和複素環上の任意の炭素原子および R^4 と一緒に形成される4-11員の飽和

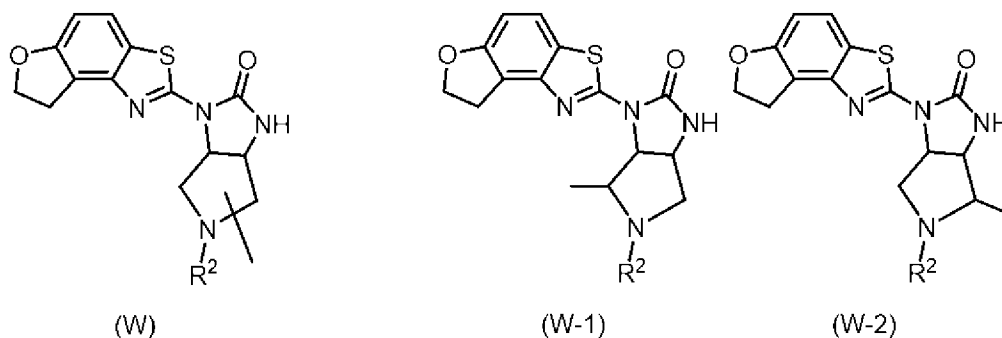
複素環」として、好ましくは「4－8員の飽和複素環」が挙げられる。「4－8員の飽和複素環」の具体例として、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、アゾカン環、モルホリン環、ピペラジン環、オキサゾカン環、アザビシクロヘプタン環、アザビシクロオクタン環等が挙げられる。「4－11員の飽和複素環」の具体例としては、例えば、前記「4－8員の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、アゾナン環、オキサゾナン環、アゼカン環、オキサゼカン環、アザシクロウンデカン環、アザビシクロノナン環、アザビシクロデカン環等が挙げられる。

Zが $-OR^7$ の場合において、「 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒に形成される5－11員の飽和複素環」とは、その環状の構成原子として当該酸素原子以外の1又は2以上のヘテロ原子を含む、単環又は2環の飽和複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。当該「 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒に形成される5－11員の飽和複素環」として、好ましくは「5－8員の飽和複素環」が挙げられる。当該「5－8員の飽和複素環」の具体例として、例えば、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、オキセパン環、オキソカン環等が挙げられる。

「5－11員の飽和複素環」の具体例としては、例えば、前記「5－8員の飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、オキソナン環、オキセカン環、オキサシクロウンデカン環等が挙げられる。

[0057] 本明細書中、例えば、下記式(W)で表されるようなピロリジン環を横切るように記載した置換基の結合手は、1個の置換基が当該ピロリジン環上の置換可能な任意の位置で置換されることを意味し、具体的には、下記式(W-1)又は(W-2)で表される化合物が下記式(W)で表される化合物に含まれる。

[化6]



[0058] 式(1)で表される本発明の化合物において、 A^1 、 A^2 、 L^1 、 L^2 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^B 、 R^C 、 R^D 、 R^E 、 R^F 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X 、 l 、 m 、 n 、 Z 、 R^7 、 p 、 q 、 t 、 R^G の各定義および好ましい範囲としては以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0059] A^1 は、酸素原子又は窒素原子(=N-)であり、好ましくは、酸素原子である。

[0060] A^2 は、 CR^B 、 $CR^C R^D$ 、酸素原子又は NR^{A1} であり、好ましくは、 $CR^C R^D$ 又は酸素原子であり、より好ましくは、メチレン又は酸素原子である。

[0061] L^1 は、置換されていてもよいメチレン、置換されていてもよいエチレン、置換されていてもよいメチン、置換されていてもよいエタンジイリデン又は=N-であり、好ましくは、メチレンである。

[0062] L^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであり、好ましくは、メチレン、エチレン又はプロピレンである。より好ましくは、メチレン又はエチレンである。

[0063] R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^B 、 R^C および R^D は、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、好ましくは、水素原子である。

[0064] R^E および R^G は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、好ましくは、メチルである。

[0065] R^F は、水素原子、ハロゲン原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、好ましくは、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであ

る。

[0066] R^1 は、水素原子、ハロゲン原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、好ましくは、水素原子又はハロゲン原子であり、より好ましくは、水素原子である。

[0067] R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 $C(O)-R^E$ 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル又は4-11員の飽和複素環の環状基であり、好ましくは、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{3-10} シクロアルキルであり、より好ましくは、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

[0068] R^3 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は $C(O)-R^E$ であり、好ましくは、水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。

[0069] R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、好ましくは、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルであり、より好ましくは、メチル又はエチルである。

[0070] X は、炭素原子又は窒素原子であり、好ましくは、炭素原子である。

[0071] l 、 m 、 p および q は、1、2又は3であり、好ましくは、1又は2である。

[0072] n および t は、1、2、3又は4であり、好ましくは、1又は2である。

[0073] Z は、 $-NR^2R^3$ 又は $-OR^7$ であり、 Z が、 $-NR^2R^3$ のとき、好ましくは、 R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成するか、または、 R^3 および R^4 が、それぞれが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成し、 Z が $-OR^7$ のとき、 R^7 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、又は R^4 とともに形成される、置換されていてもよい C_{1-7} アルキレンであり、好ましくは、置換されていてもよいメチレンまたは置換されていてもよいエチレンであって、 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-8員の飽和複素環を形成する。

[0074] 本明細書において、「置換されていてもよい C_{1-6} アルキル」が置換される場合の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ（当該ヒドロキシはヒドロキシの保護基で置換されていてもよい）、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキルおよび置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルキニル基、ニトリル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ホルミルおよび4-11員の飽和複素環（当該飽和複素環は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子および窒素原子の保護基で置換されていてもよい。）からなる群から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-5個であり、より好ましくは1-3個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

[0075] 本明細書において、「置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル」が置換される場合の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-10} シクロアルキル基からなる群から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-5個であり、より好ましくは1-3個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

[0076] 本明細書において、「置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ」が置換される場合の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシおよび C_{3-8} シクロアルキル基からなる群から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-5個であり、より好ましくは1-3個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なってもよい。

[0077] 本明細書において、「置換されていてもよい C_{1-7} アルキレン」、「置換されていてもよい C_{1-4} アルキレン」および「置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン」が置換される場合の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（当該ヒ

ドロキシはヒドロキシの保護基で置換されていてもよい)、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-8} シクロアルキル基、ニトリル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ホルミル、 C_{2-6} アルキニル基、オキソ基および4-11員の飽和複素環（当該飽和複素環は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子および窒素原子の保護基で置換されていてもよい。）からなる群から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-5個であり、より好ましくは1-3個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なってもよく、同一炭素原子上の2個の置換基が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に becoming 4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよい。

[0078] 本明細書において、「置換されていてもよいエチレン」が置換される場合の置換基としては、ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（当該ヒドロキシはヒドロキシの保護基で置換されていてもよい）、ニトリル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ホルミル、 C_{2-6} アルキニル基および4-11員の飽和複素環（当該飽和複素環は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、ハロゲン原子および窒素原子の保護基で置換されていてもよい。）およびオキソ基からなる群から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-4個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なってもよく、同一炭素原子上の2個の置換基が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に becoming 4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよい。

[0079] 本明細書において、「置換されていてもよいメチレン」、「置換されていてもよいメチン」及び「置換されていてもよいエタンジイリデン」が置換される場合の置換基としては、ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよい C_{1-6} アルキル（当該ヒドロキシはヒドロキシの保護基で置換されていてもよい）、ニトリル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ホルミル、 C_{2-6} アル

キニル基、オキソ基および4-11員の飽和複素環（当該飽和複素環は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子および窒素原子の保護基で置換されていてもよい。）から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-4個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なっているてもよく、同一炭素原子上の2個の置換基が、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよい。

[0080] 本明細書において、「置換されていてもよい4-11員の飽和複素環」、「置換されていてもよい4-8員の飽和複素環」、「置換されていてもよい5-8員の飽和複素環」および「置換されていてもよい5-11員の飽和複素環」が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ、ハロゲン原子またはヒドロキシで置換されていてもよいC₁₋₆アルキル（当該ヒドロキシはヒドロキシの保護基で置換されていてもよい）、C₁₋₆アルコキシ、C₃₋₈シクロアルキル、ニトリル、C₁₋₆アルコキシカルボニル、ホルミル、C₂₋₆アルキニル基、オキソ基および4-11員の飽和複素環（当該飽和複素環は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン原子および窒素原子の保護基で置換されていてもよい。）からなる群から選択される1以上の置換基であり、置換可能な任意の位置に置換される。当該置換基の数としては、好ましくは1-5個であり、より好ましくは1-3個である。2個以上の置換基で置換される場合、各置換基は同一又は異なっているてもよく、環状の同一炭素原子上の2個の置換基が、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよく、あるいは環状の異なる炭素原子上の2個の置換基が、結合して架橋を形成していてもよい。

[0081] 式（1）で表される本発明の化合物のうちで、好ましい化合物としては以下のような化合物又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0082] A¹が酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンであり、L²が

置換されていてもよいC₁₋₄アルキレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、R²、R³およびR⁴が置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである化合物。

[0083] A¹が酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンであり、L²がメチレン又はエチレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、R²およびR³が置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、R⁴がメチル又はエチルである化合物。

[0084] A¹が酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンであり、L²が置換されていてもよいC₁₋₄アルキレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、R²およびR³が、結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成しており、R⁴が置換されていてもよいC₁₋₆アルキルである化合物。

[0085] A¹が酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンであり、L²がメチレン又はエチレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、R²およびR³が、結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成しており、R⁴がメチル又はエチルである化合物。

[0086] A¹が酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、R²が水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、R³およびR⁴がそれぞれ結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成している化合物。

[0087] A¹が酸素原子であり、A²がメチレンであり、L¹がメチレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、R²が置換されていてもよいC₁₋₆アルキルであり、R³およびR⁴がそれぞれ結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成している化合物。

[0088] A¹およびA²が酸素原子であり、L¹がメチレンまたはエチレンであり、Xが

炭素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 L^2 が置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであり、 R^2 、 R^3 および R^4 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである化合物。

[0089] A^1 および A^2 が酸素原子であり、 L^1 がメチレンまたはエチレンであり、 X が炭素原子であり、 L^2 が置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 および R^3 が、結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成しており、 R^4 が置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである化合物。

[0090] A^1 および A^2 が酸素原子であり、 L^1 がメチレンまたはエチレンであり、 X が炭素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 R^2 が水素原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであり、 R^3 および R^4 がそれぞれ結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成している化合物。

[0091] A^1 が酸素原子であり、 A^2 がメチレンであり、 L^1 がメチレンまたはエチレンであり、 L^2 が置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであり、 X が炭素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 Z が $-OR^7$ であり、 R^7 が R^4 とともに形成される、置換されていてもよい C_{1-7} アルキレンであって、 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-11員の飽和複素環を形成する化合物。

[0092] A^1 が酸素原子であり、 A^2 がメチレンであり、 L^1 がメチレンまたはエチレンであり、 L^2 がメチレン又はエチレンであり、 X が炭素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 Z が $-OR^7$ であり、 R^7 が R^4 とともに形成される、置換されていてもよい C_{1-7} アルキレンであって、 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-11員の飽和複素環を形成する化合物。

[0093] A^1 および A^2 が酸素原子であり、 L^1 がメチレンまたはエチレンであり、 L^2 が置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンであり、 X が炭素原子であり、 R^1 が水素原子であり、 Z が $-OR^7$ であり、 R^7 が R^4 とともに形成される、置換

されていてもよいC₁₋₇アルキレンであって、R⁴およびR⁷が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-11員の飽和複素環を形成する化合物。

[0094] A¹およびA²が酸素原子であり、L¹がメチレンまたはエチレンであり、L²がメチレン又はエチレンであり、Xが炭素原子であり、R¹が水素原子であり、Zが-O-R⁷であり、R⁷がR⁴とともに形成される、置換されていてもよいC₁₋₇アルキレンであって、R⁴およびR⁷が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-11員の飽和複素環を形成する化合物。

[0095] 式(1)で表される本発明の化合物のうちで、好ましい化合物としては具体的には以下のような化合物又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0096] cis-3-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例7)；

cis-3-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(2-メトキシエチル)オクタヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例8)；

cis-1-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例9)；

cis-3-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-エチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン(実施例11)；

cis-1-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチルヘキサヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-2(1H)-オン(実施例14)；

cis-3-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(プロパン-2-イル)オクタヒドロ-2H-イ

ミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 15) ;

c i s-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチルオクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H)-オン (実施例 17) ;

(3 a S, 7 a S)-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(オキセタン-3-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 19) ;

(3 a R, 7 a R)-1-(2H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H)-オン (実施例 21) ;

(4 S, 5 R)-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-4-メチル-5-[(モルホリン-4-イル) メチル] イミダゾリジン-2-オン (実施例 23) ;

(4 R, 5 R)-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-4-メチル-5-[(モルホリン-4-イル) メチル] イミダゾリジン-2-オン (実施例 24) ;

(3 a R, 7 a S)-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 28) ;

(3 a R, 7 a S)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 34) ;

(3 a R, 7 a S)-5-シクロプロピル-3-(2H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 36) ;

(3 a R, 7 a R)-1-(7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロピラノ [3

， 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 37) ；

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 38) ；

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 39) ；

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 40) ；

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 41) ；

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 42) ；

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 43) ；

(4 S, 5 S) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (メトキシメチル) -4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 44) ；

(3 a R, 6 a S) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-d]

イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例65) ;

rac - (3aR, 7aS) -3 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5 - (オキセタン-3-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例71) ;

rac - (3aR, 7aS) -5 -シクロブチル-3 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例72) ;

rac - (3aR, 8aS) -3 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5 - (オキセタン-3-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H) -オン (実施例73) ;

rac - (3aR, 7aS) -3 - (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5 -メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例76) ;

rac - (3aR, 7aS) -1 - (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5 -メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例77) ;

rac - (3aR, 7aS) -1 - (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -5 -メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例78) ;

rac - (3aR, 7aS) -3 - (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -5 -メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例79) ;

rac - (3aR, 7aS) -3 - (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5 - (オキセ

タン-3-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例80) ;

rac-(3aR, 7aS)-3-(2H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル)-5-(オキセタン-3-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例81) ;

rac-(3aR, 8aS)-3-(2H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル)-5-メチルオクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2(1H)-オン (実施例85) ;

rac-(3aR, 8aS)-3-(2H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル)-5-(オキセタン-3-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2(1H)-オン (実施例86) ;

(3aS, 6S, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5, 6-ジメチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例93) ;

rac-(3aR, 7aS)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例98) ;

rac-(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(2-プロピン-1-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例99) ;

rac-[(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソオクタヒドロ-5H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-5-イル] アセトニトリル (実施例100) ;

rac-(3aR, 6aS)-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]

[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5-(2-プロピン-1-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (1H) -オン (実施例102) ;

rac - [(3aR, 6aS) -1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5 (1H) -イル] アセトニトリル (実施例103) ;

rac - (3aR, 8aS) -5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H) -オン (実施例104) ;

rac - (3aR, 8aS) -3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5-(2-プロピン-1-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H) -オン (実施例105) ;

rac - [(3aR, 8aS) -3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-5 (1H) -イル] アセトニトリル (実施例106) ;

rac - (3aR, 7aS) -3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例107) ;

rac - (3aR, 7aS) -5-(2, 2-ジフルオロエチル) -3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例108) ;

(3aR, 7aS) -5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2H

ーイミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 110) ;

[(3 a R, 7 a S) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロ-5 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-5-イル] アセトニトリル (実施例 112) ;

(3 a R, 7 a S) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (2-プロピン-1-イル) オクタヒドロ-2 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 114) ;

(4 S, 5 R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- { [(3 S) -3-フルオロピロリジン-1-イル] メチル} -4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 115) ;

(4 S, 5 R) -5- [(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メチル] -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 116) ;

(4 S, 5 R) -5- [(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) メチル] -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 117) ;

(4 S, 5 R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- [(3-フルオロアゼチジン-1-イル) メチル] -4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 118) ;

r a c - (3 a R, 7 a R) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 120) ;

r a c - (3 a R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]

[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d]
] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 121) ;

(3 a R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3]
] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダ
ゾール-2 (3H) -オン (実施例 122) ;

(3 a R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3]
] ベンゾチアゾール-2-イル) -6, 6-ジメチルヘキサヒドロピラノ [3,
4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 124) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1,
3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロピラノ [3,
4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 127) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1,
3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-メトキシヘキサヒドロピラノ
[3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 129) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e]
] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -2-オキソオクタヒドロピ
ラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 131) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ
[2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオク
タヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例
133) ;

(3 a R, 8 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2,
3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロ-1H-オ
キセピノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 135)
;

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e]
] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6-エチルヘキサヒドロピラ
ノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例 138) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) - 6 - メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 139) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) - 6 - (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 140) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 144) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 146) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 147) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - エチニルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 149) ;

(3 a R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - フルオロヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 151) ;

(3 a R, 6 S, 6 a S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (ヒドロキシメチル) テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施

例 1 5 7) ;

(3 a R, 6 S, 6 a S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (フルオロメチル) テトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 1 5 9) ;

(3 a R, 6 R, 6 a S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルテトラヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 1 6 1) ; および

[(3 a S, 4 R, 6 a R) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 2 - オキソヘキサヒドロ - 1 H - フロ [3, 4 - d] イミダゾール - 4 - イル] アセトニトリル (実施例 1 6 2) 。

[0097] 式 (1) で表される本発明の化合物のうちで、より好ましい化合物としては具体的には以下のような化合物又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

[0098] (3 a R, 7 a R) - 1 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 2 1) ;

(4 S, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 2 3) ;

(3 a R, 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 3 4) ;

(3 a R, 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) オクタヒドロ

－2H－イミダゾ [4, 5－c] ピリジン－2－オン（実施例36）；

（3aR, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）ヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例37）；

（3aR, 6S, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロフロ [3, 2－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－6－メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例38）；

（3aR, 6S, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－6－メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例39）；

（3aR, 6R, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロフロ [3, 2－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－6－（フルオロメチル）ヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例40）；

（3aR, 6R, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－6－（フルオロメチル）ヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例41）；

（3aR, 6S, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロフロ [3, 2－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－6－エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例42）；

（3aR, 6S, 7aR）－1－（7, 8－ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－6－エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4－d] イミダゾール－2（3H）－オン（実施例43）；

（4S, 5S）－1－（7, 8－ジヒドロフロ [3, 2－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－2－イル）－5－（メトキシメチル）－4－メチルイミダ

ゾリジン-2-オン（実施例44）；

rac-(3aR, 8aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e]
[1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(オキセタン-3-イル)
オクタヒドロイミダゾ[4, 5-c]アゼピン-2(1H)-オン（実施例
73）；

rac-(3aR, 7aS)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒド
ロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)オクタヒド
ロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例98）；

rac-(3aR, 8aS)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒド
ロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)オクタヒド
ロイミダゾ[4, 5-c]アゼピン-2(1H)-オン（実施例104）；

(3aR, 7aS)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e]
[1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)オクタヒドロ-2H-
イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例110）；

[(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]
ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソオクタヒドロ-5H-イミ
ダゾ[4, 5-c]ピリジン-5-イル]アセトニトリル（実施例112）
；

(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]
ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(2-プロピン-1-イル)オクタ
ヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例114
）；

(3aR, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]
ベンゾチアゾール-2-イル)ヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダ
ゾール-2(3H)-オン（実施例122）；

(3aR, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]
ベンゾチアゾール-2-イル)-6, 6-ジメチルヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]
イミダゾール-2(3H)-オン（実施例124）；

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 127) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) - 2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 131) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 133) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) - 6-エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 138) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) - 6-メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 139) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) - 6-(フルオロメチル)ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 140)

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 6-エチニルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 149) ; および

(3 a R, 7 a R) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 6-フルオロヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 151) 。

[0099] 以下に、本発明における式 (1) で表される化合物の製造法について、例を挙げて説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

[0100] 本発明化合物は、下記に示す製造法、および公知化合物と公知の合成方法を組み合わせた方法により合成される。

反応式中の化合物はそれぞれ塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(1)の塩と同様のものが挙げられる。なお、これらの反応は単なる例示であり、有機合成に習熟している者の知識に基づき、適宜、他の方法で本発明化合物を製造することもできる。

[0101] 下記において説明する各製造法において、具体的に保護基の使用を明示していない場合であっても、保護が必要な官能基が存在する場合は、当該官能基を必要に応じて保護し、反応終了後又は一連の反応を行った後に脱保護することにより目的物を得ることもある。

[0102] 保護基としては、例えば、文献(T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999))等に記載されている通常の保護基を用いることができ、更に具体的には、アミノ基の保護基としては、例えば、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、ジメチルホルムアミド、p-トルエンスルホニル、o-ニトロベンゼンスルホニル、テトラヒドロピラニル等を、またヒドロキシ基の保護としては、例えば、トリアルキルシリル、アセチル、ベンジル、テトラヒドロピラニル、メトキシメチル等を、アルデヒド基の保護基としては、例えば、ジアルキルアセタール、環状アルキルアセタール等を、カルボキシル基の保護基としては、例えば、tert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミド等をそれぞれ挙げることもできる。

なお、これら官能基を保護した化合物も、前記式(1)の化合物に包含される。

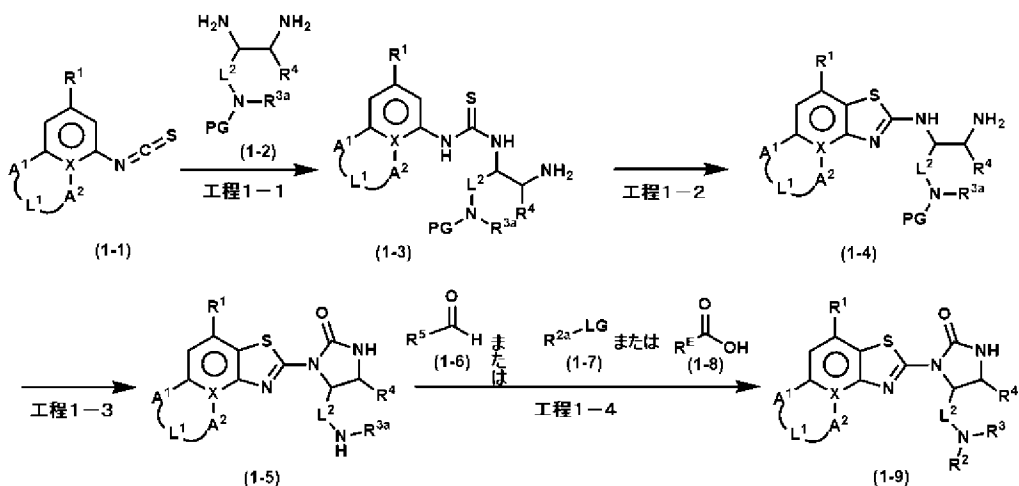
[0103] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法(例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3

rd Ed., John Wiley and Sons, inc., New York (1999)に記載されている方法等)又はそれに準じた方法により行うことができる。

[0104] 製造法 1

式(1-9)で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化7]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 、 A^2 、 L^1 、 L^2 、 R^E 、 X は、前記項1の記載と同義であり； R^{2a} 、 R^{3a} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し； R^5 は、置換されていてもよい C_{1-5} アルキルを表し； LG は脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、 $-O-$ 置換スルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、 p -トルエンスルホニル基等）等）を表し； PG は保護基（例えば、 $tert$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基等）を表す。]

[0105] 工程1-1：化合物(1-3)の製造工程

化合物(1-3)は、化合物(1-1)を公知の合成法（例えば、Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 1406, (2007), Advanced Synthesis & Catalysis, 1643, (2005)等）と類似の方法で化合物(1-2)と反応することにより得ることができる。化合物(1-1)は、公知の合成法（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 28, (2007), J. Org. Chem. 2613,

(1986)等) もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。化合物(1-2)は、市販品として又は公知の合成法(例えば、Tetrahedron Letters, 946, (2015), Synlett, 426, (1999)等) もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0106] 工程1-2: 化合物(1-4)の製造工程

化合物(1-4)は、化合物(1-3)を公知の合成法(例えば、Journal of Organic Chemistry, 8693, (2003), W02013043001等)と類似の方法で環化することにより製造される。

[0107] 工程1-3: 化合物(1-5)の製造工程

化合物(1-5)は、化合物(1-4)を公知の合成法(例えば、Organic Letters, 5136, (2015), Bioorganic & Medicinal Chemistry, 822, (2008)等)と類似の方法で環化することにより製造される。

[0108] 工程1-4: 化合物(1-9)の製造工程

化合物(1-9)は、化合物(1-5)を、不活性溶媒中で、水素化ホウ素化合物と必要に応じて酸の存在下、化合物(1-6)とを反応させることによって得ることができる。化合物(1-6)は、市販品として又は公知の合成法(例えば、US200619965, Journal of Medicinal Chemistry, 3680, (2003)等) もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0109] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒; クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素; メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、水等のプロトン性極性溶媒; およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくはテトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノールである。

[0110] 酸の具体例としては、例えば、ギ酸、プロピオン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸; 塩酸等の鉱酸が挙げられる。

- [0111] 水素化ホウ素化合物の具体例としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましくはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムである。
- [0112] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から用いた溶媒の沸点までの範囲から選択される。好ましくは0℃～20℃である。反応時間は、通常30分から72時間である。
- [0113] 化合物(1-9)は、化合物(1-7)と塩基を用い、必要に応じてハロゲン化剤の存在下、不活性溶媒中、化合物(1-5)と反応させることによって製造される。化合物(1-7)は、市販品として又は公知の合成法(例えば、US2013/1503254, EP1679308, (2006)等)もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。
- [0114] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族炭化水素；アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくはアセトニトリル、N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドである。
- [0115] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。好ましくはジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸セシウムである。
- [0116] ハロゲン化剤の具体例としては、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等の無機ハロゲン化物；ヨウ化テトラブチルアンモニウム等の有機ハロ

ゲン化物が挙げられる。

[0117] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から用いた溶媒の沸点までの範囲から選択される。好ましくは0℃～100℃である。反応時間は、通常30分から72時間である。

[0118] 化合物(1-9)は、カルボン酸(1-8)と縮合剤、又はカルボン酸(1-8)に対応する酸無水物を用い、必要に応じて塩基と添加剤の存在下、不活性溶媒中、化合物(1-5)と反応させることによって製造される。カルボン酸(1-8)又は対応する酸無水物は、市販品として又は公知の合成法(例えば、Journal of Organic Chemistry 2564, (1999), Organic Letters 4739, (2004)等)もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0119] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン、ピリジン等の芳香族炭化水素；アセトニトリル、プロピオニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくはN,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、クロロホルム、ジクロロメタンである。

[0120] 縮合剤の具体例としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩、ジフェニルホスホニルジアミド、N,N-カルボニルジミイダゾール、O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩等が挙げられ

る。

[0121] 添加剤の具体例としては、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン等の添加剤を加えて当該反応を行うことができる。

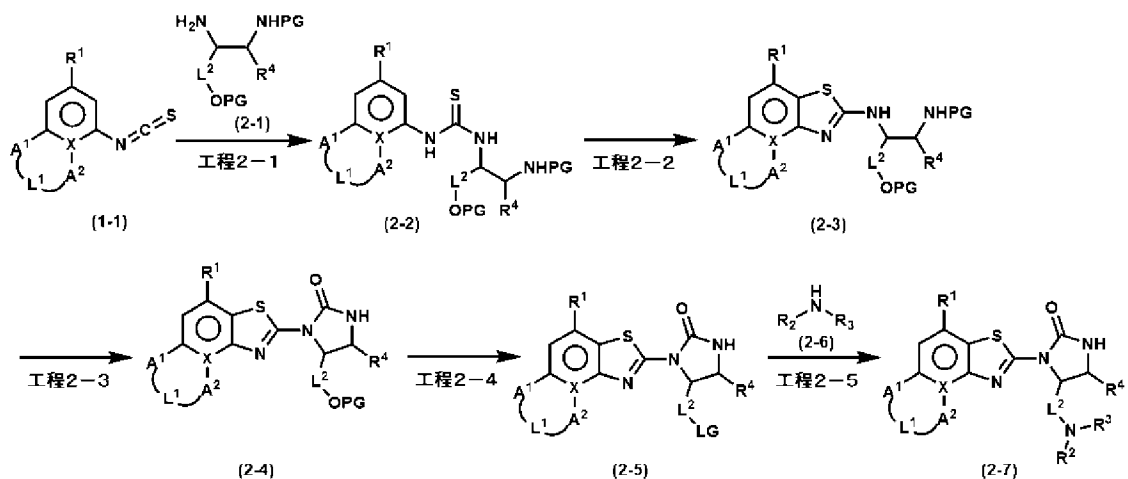
[0122] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

[0123] 反応温度は、特に限定されないが、通常約-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲から選択される。好ましくは0℃～20℃である。反応時間は、通常10分から48時間である。

[0124] 製造法2

式(2-7)で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化8]



[式中、R¹、R²、R³、R⁴、A¹、A²、L¹、L²、Xは、前記項1の記載と同義であり；LGは脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、-O-置換スルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基等）等）を表し；PGは保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基等）を表す。]

[0125] 工程2-1：化合物(2-2)の製造工程

化合物（２－２）は、化合物（１－１）と化合物（２－１）を用い、工程１－１に記載の方法に準じて製造される。化合物（２－１）は、公知の合成法（例えば、Chemical Communications 7693, (2015), W02015061572等）もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0126] 工程２－２：化合物（２－３）の製造工程

化合物（２－３）は、化合物（２－２）を用い、工程１－２に記載の方法に準じて製造される。

[0127] 工程２－３：化合物（２－４）の製造工程

化合物（２－４）は、化合物（２－３）を用い、保護基の脱保護を経た後に、工程１－３に記載の方法に準じて製造される。

[0128] 工程２－４：化合物（２－５）の製造工程

化合物（２－５）は、LGが置換スルホニル基である場合、化合物（２－４）を、保護基の脱保護を行った後に、不活性溶媒中で塩基の存在下、塩化スルホニルと反応させることにより得ることができる。LGがハロゲンである場合、化合物（２－４）を、保護基の脱保護を行った後に、不活性溶媒中でハロゲン化剤と反応させることにより得ることができる。

[0129] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素；クロロホルム、ジクロロメタン、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリル、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミド、N－メチル－２－ピロリジノン等の非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくはテトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタンである。

[0130] 塩基の具体例としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、２，４，６－トリメチルピリジン、４－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基が挙げられる。好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミンである。

[0131] 塩化スルホニルの具体例としては、例えば、塩化メタンスルホニル、塩化モノクロロメタンスルホニル、塩化ベンゼンスルホニル、塩化p-ートルエンスルホニル、塩化o-ニトロベンゼンスルホニル、塩化p-ニトロベンゼンスルホニル等が挙げられる。好ましくは塩化メタンスルホニルである。

[0132] ハロゲン化剤の具体例としては、例えば、塩化チオニル、二塩化オキサリル、三臭化リン等が挙げられる。好ましくは塩化チオニル、三臭化リンである。

[0133] 反応温度は、特に限定されないが、通常-20℃から用いた溶媒の沸点までの範囲から選択される。好ましくは0℃～60℃である。反応時間は、通常5分～24時間である。

[0134] 工程2-5：化合物(2-7)の製造工程

化合物(2-7)は、化合物(2-5)を、不活性溶媒中で塩基と必要に応じてハロゲン化物の存在下、(2-6)と反応させることにより得ることができる。化合物(2-6)は、市販品として又は公知の合成法(例えば、W020073965, US2010216812等)もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0135] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒；クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒；およびこれらの混合溶媒等が挙げられる。好ましくはアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドである。

[0136] 塩基の具体例としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、2,4,6-トリメチルピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基が挙げられる。

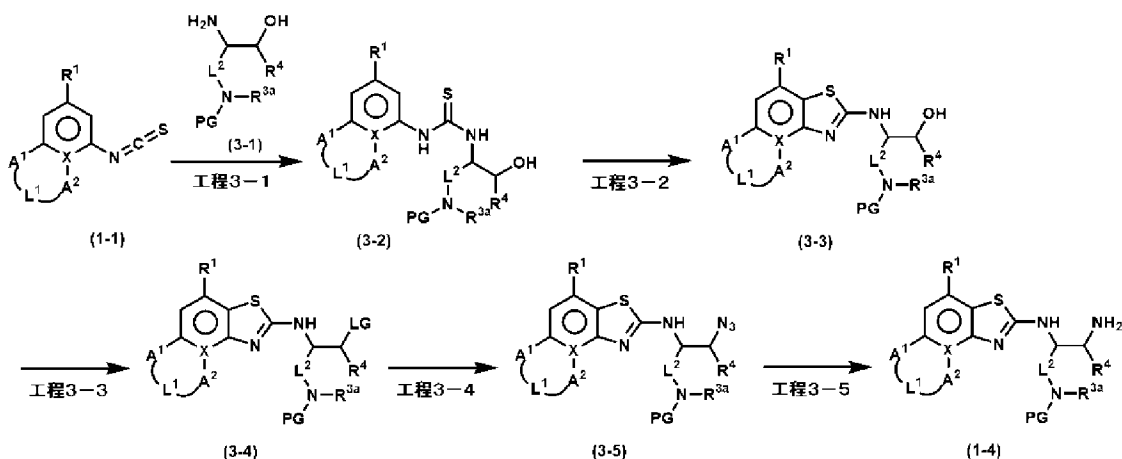
[0137] ハロゲン化物の具体例としては、例えばヨウ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム等の有機ハロゲン化物；ヨウ化カリウム、臭化カリウム、ヨウ化ナトリウム、臭化ナトリウム等の無機ハロゲン化物が挙げられる。

[0138] 反応温度は、特に限定されないが、通常 -20°C から用いた溶媒又は化合物(2-6)の沸点までの範囲から選択される。好ましくは 0°C ～ 120°C である。反応時間は、通常30分～72時間である。

[0139] 製造法3

式(1-4)で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によっても製造される。

[化9]



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 A^1 、 A^2 、 L^1 、 L^2 、 X は、前記項1の記載と同義であり； R^{3a} は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し； LG は脱離基（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子、 $-O-$ 置換スルホニル基（例えば、メタンスルホニル基、 p -トルエンスルホニル基等）等）を表し； PG は保護基（例えば、 $tert$ -ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基等）を表す。]

[0140] 工程3-1：化合物(3-2)の製造工程

化合物(3-2)は、化合物(1-1)と化合物(3-1)を用い、工程1-1に記載の方法に準じて製造される。化合物(3-1)は、市販品として又は公知の合成法（例えば、W02008136457、W02014015905等）もしくはそ

れに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0141] 工程 3-2 : 化合物 (3-3) の製造工程

化合物 (3-3) は、化合物 (3-2) を用い、工程 1-2 に記載の方法に準じて製造される。

[0142] 工程 3-3 : 化合物 (3-4) の製造工程

化合物 (3-4) は、化合物 (3-3) を用い、工程 2-4 に記載の方法に準じて製造される。

[0143] 工程 3-4 : 化合物 (3-5) の製造工程

化合物 (3-5) は、化合物 (3-4) を用い、公知の合成法（例えば、Journal of Medicinal Chemistry 3918, (1995), W02015177326等）と類似の方法で合成することにより製造される。

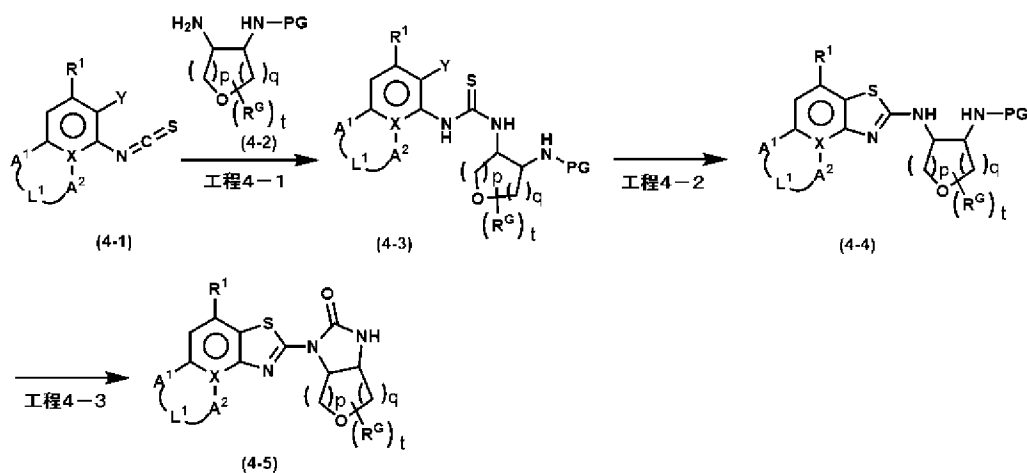
[0144] 工程 3-5 : 化合物 (1-4) の製造工程

化合物 (1-4) は、化合物 (3-5) を用い、公知の合成法（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 5227 (2007), W02016044641等）と類似の方法で合成することによっても製造される。

[0145] 製造法 4

式 (4-5) で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化10]



[式中、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 L^1 、 X は、前記項 1 の記載と同義であり、 R^G 、 p

、q、tは、前記項16の記載と同義であり；Yは、ハロゲン原子（例えば、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子等）；PGは保護基（例えば、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等）を表す。]

[0146] 工程4-1：化合物（4-3）の製造工程

化合物（4-3）は、化合物（4-1）と化合物（4-2）を用い、工程1-1に記載の方法に準じて製造される。化合物（4-1）は、公知の合成法（例えば、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 28, (2007), Journal of Organic Chemistry 2613, (1986)等）もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。化合物（4-2）は、市販品として又は公知の合成法（例えば、W02012061418, W02010097248等）もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0147] 工程4-2：化合物（4-4）の製造工程

化合物（4-4）は、化合物（4-3）を用い、公知の合成法（例えば、Chemical Communications 446, (2004), Journal of Organic Chemistry 8719, (2009)等）と類似の方法で環化することにより製造される。

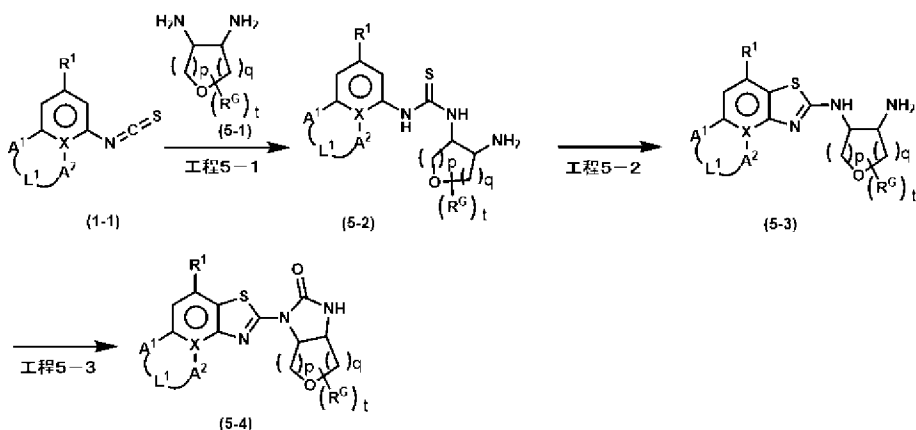
[0148] 工程4-3：化合物（4-5）の製造工程

化合物（4-5）は、化合物（4-4）を用い、保護基の脱保護を経た後に、工程1-3に記載の方法に準じて製造される。

[0149] 製造法5

式（5-4）で表される化合物は、例えば、下記に示される方法によって製造される。

[化11]



[式中、 R^1 、 A^1 、 A^2 、 L^1 、 X は、前記項1の記載と同義であり、 R^6 、 p 、 q 、 t は、前記項16の記載と同義である。]

[0150] 工程5-1：化合物(5-2)の製造工程

化合物(5-2)は、化合物(1-1)と化合物(5-1)を用い、工程1-1に記載の方法に準じて製造される。化合物(5-1)は、市販品として又は公知の合成法(例えば、Journal of the American Chemical Society, 12521, (1996), Green Chemistry 451, (2005)等)もしくはそれに準じた合成法によって製造されたものを用いることができる。

[0151] 工程5-2：化合物(5-3)の製造工程

化合物(5-3)は、化合物(5-2)を用い、工程1-2に記載の方法に準じて製造される。

[0152] 工程5-3：化合物(5-4)の製造工程

化合物(5-4)は、化合物(5-3)を用い、工程1-3に記載の方法に準じて製造される。

[0153] 上記の製造法を適宜組み合わせることで実施することにより、所望の位置に所望の官能基を有する本発明の化合物を得ることができる。上記製造法における中間体および生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせることで行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することもできる。

[0154] 「薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*para*-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジンジールアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N,N*-ジベンジルエチルアミン、の有機塩基塩等が挙げられる。さらに、「薬学的に許容される塩」としては、アルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の塩基性アミノ酸又は酸性アミノ酸とのアミノ酸塩も挙げられる。

[0155] 原料化合物及び中間体の好適な塩及び医薬品原料として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩であり、それらとしては、有機酸塩（例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩又は*p*-トルエンスルホン酸塩等）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩又はリン酸塩等）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸又はグルタミン酸等）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩又はカリウム塩等）及びアルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩又はマグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、又は有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩又は*N,N'*-ジベンジルエチレンジアミン塩等）等の他、当業者が適宜選択することができる。

[0156] 上記の製造法における原料化合物又は中間体は、反応条件等により、例えば塩酸塩等の塩の形態で存在し得るものもあるが、そのまま、又は遊離の形で使用することができる。原料化合物又は中間体が塩の形態で得られ、原料化合物又は中間体を遊離の形で使用又は取得したい場合には、これらを適当な溶媒に溶解又は懸濁し、例えば炭酸水素ナトリウム水溶液等の塩基等で中和することにより遊離の形へ変換できる。

[0157] 化合物（１）又はその薬学的に許容される塩の中には、ケトエノール体のような互変異性体、位置異性体、幾何異性体又は光学異性体のような異性体が存在し得るものもあるが、これらを含め可能な全ての異性体および該異性体のいかなる比率における混合物も本発明に包含される。

また、光学異性体は前記製造法の適切な工程で、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化法などの公知の分離工程を実施することで分離することができる。また、出発原料として光学活性体を使用することもできる。

本明細書において、化学構造式中に立体（S、R）を表記した化合物は光学活性体を意味し、特に立体を表記していない場合にはラセミ体を意味する。本発明化合物の環状ウレア部分については、*c i s* 体、*t r a n s* 体が存在し、特に立体（S、R）を表記していない場合にはラセミ体を意味する。

[0158] 化合物（１）の塩を取得したい場合は、化合物（１）の塩が得られる場合はそのまま精製すればよく、また化合物（１）が遊離の形で得られる場合は化合物（１）を適当な溶媒に溶解又は懸濁し、酸又は塩基を加えて塩を形成させればよい。また、化合物（１）又はその薬学的に許容される塩は、水又は各種溶媒との溶媒和物の形で存在することもあるが、それら溶媒和物も本発明に包含される。

[0159] 本発明において、「水素原子」には¹H及び²H（D）が含まれ、式（１）で表される化合物のいずれか１つ又は２つ以上の¹Hを²H（D）に変換した重水素変換体も、式（１）で表される化合物に包含される。

[0160] 本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセ

ル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤 等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

[0161] 本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物 1 k g 体重当たり約 0.01 ~ 1000 m g、更に好ましくは約 0.1 ~ 500 m g を 1 ~ 数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物 1 k g 体重当たり約 0.01 ~ 300 m g、更に好ましくは約 1 ~ 100 m g を投与することができる。

[0162] また、本発明の化合物（1）又はその薬学的に許容される塩は、DYRK 阻害剤として、上記の疾患に関する病態イメージングの試薬や基礎実験用、研究用の試薬として用いることができる。

実施例

[0163] 以下に本発明を、実施例、参考例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の実施例および参考例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

[0164] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

(Boc)₂O : ジーtert-ブチルジカーボネート
Cbz : ベンジルオキシカルボニル
DIAD : アゾジカルボン酸ジイソプロピル
Boc : tert-ブトキシカルボニル
Bn : ベンジル
TBDMS : tert-ブチルジメチルシリル
Ac : アセチル
Ms : メタンスルホニル
DMSO : ジメチルスルホキシド
Ts : p-トルエンスルホニル
Tf : トリフルオロメタンスルホニル
Rt : 保持時間

[0165] 実施例および参考例の各化合物の物性データは、以下の条件で測定した。

核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) :

使用機器 : JEOL JNM-AL400 ; Bruker AVANCE
400 Spectrometer

[0166] 液体クロマトグラフィー/質量分析 (LC/MS) :

(1) Method A 及び Method B

検出機器 : ACQUITY (登録商標) SQ detector (Waters 社)

HPLC : ACQUITY UPLC (登録商標)

SYSTEM Column : Waters ACQUITY UPLC
(登録商標) BEH C18 (1.7 μm, 2.1 mm × 30 mm)

流速 : 0.8 mL/min ; 検出 UV : 220 nm and 254 nm ;

温度 : 40 °C

[表1]

手法	溶媒	グラジエント条件
Method A	A液：0.05%ギ酸/水 B液：アセトニトリル	0.0-1.3 min Linear gradient from B 2% to 96%
Method B	A液：0.05%ギ酸/水 B液：アセトニトリル	0.0-1.3 min Linear gradient from B 10% to 95%

[0167] (2) Method C

検出機器：ACQUITY（登録商標）QDa detector（Waters社）

HPLC：ACQUITY UPLC（登録商標）

SYSTEM Column：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 30 mm）

流速：0.6 mL/min；検出UV：20～400 nm；温度：40℃

[表2]

手法	溶媒	グラジエント条件
Method C	A液：0.1%ギ酸/水 B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル	0.5 - 2.5 min Linear gradient from B 3% to 95%

[0168] (3) Method D

検出機器：ACQUITY（登録商標）SQ detector 2（Waters社）

HPLC：ACQUITY UPLC（登録商標）

SYSTEM Column：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 50 mm）

流速：0.6 mL/min；検出UV：210 nm～400 nm；温度：35℃

[表3]

手法	溶媒	グラジエント条件
Method D	A液：0.07%ギ酸/水 B液：0.07%ギ酸/アセトニトリル	0.3 - 2.7 min Linear gradient from B 3% to 98%

[0169] (4) Method E

検出機器：LCMS-2010A（島津製作所）

HPLC：Prominence（登録商標）

SYSTEM Column：Cadenza CD-C18（3.0 μm，2.0 mm × 50 mm）

流速：0.5 mL/min；検出UV：215、254 nm；温度：40℃

[表4]

手法	溶媒	グラジエント条件
Method E	A液：0.1%ギ酸/水 B液：0.1%ギ酸/アセトニトリル	0.5 - 2.5 min Linear gradient from B 5% to 95%

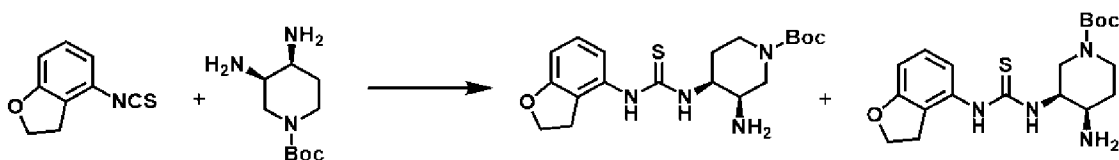
[0170] 参考例および実施例中の化合物名は、ACD/Name（ACD/Labs 12.0, Advanced Chemistry Development Inc.）により命名した。

[0171] 参考例1および参考例2

参考例1：tert-ブチル cis-3-アミノ-4- {[(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) カルバモチオイル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

参考例2：tert-ブチル cis-4-アミノ-3- {[(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-4-イル) カルバモチオイル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

[化12]



c i s - 1 - B o c - 3, 4 - ジアミノピペリジン (1. 0 8 g) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (6 4 7 m g) のクロロホルム溶液 (2 0 m L) に 4 - イソチオシアナト - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン (8 8 6 m g) を氷冷下に加え、氷冷下で 2 時間攪拌した。反応混合物を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、表題化合物 (参考例 1 : 1. 0 4 g 、参考例 2 : 6 8 0 m g) を得た。

参考例 1 : LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 393.2/0.562 (Method B)

参考例 2 : LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 393.2/0.559 (Method B)

[0172] 参考例 3 ~ 7

参考例 1 および参考例 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 3 ~ 7 の化合物を得た。

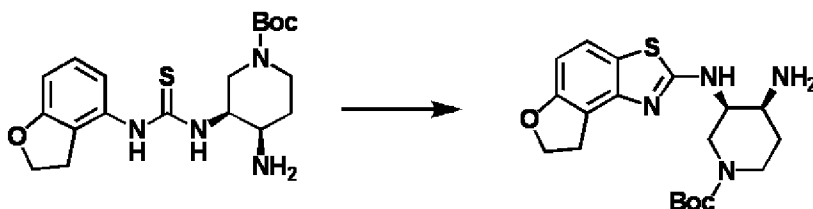
[表5]

参考例	化学構造式	機 器 分 析 デ ー タ
3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 378.2/0.630 (Method A).
4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.2/0.698 (Method B).
5		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.2/0.682 (Method B).
6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (1H, brs), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.45 (1H, brs), 4.69-4.56 (3H, m), 4.17-4.05 (2H, m), 3.60-3.46 (4H, m), 3.19 (2H, t, J = 8.5 Hz), 1.86-1.77 (1H, m), 1.53-1.46 (1H, m), 2.40 (9H, s).
7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.58 (1H, brs), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.45 (1H, brs), 4.69-4.56 (3H, m), 4.17-4.05 (2H, m), 3.60-3.46 (4H, m), 3.19 (2H, t, J = 8.5 Hz), 1.86-1.77 (1H, m), 1.53-1.46 (1H, m), 2.40 (9H, s).

[0173] 参考例 8

t e r t -ブチル c i s -4 -アミノ -3 - [(7, 8 -ジヒドロフロ
[3, 2 -e] [1, 3] ベンゾチアゾール -2 -イル) アミノ] ピペリジ
ン -1 -カルボキシレート

[化13]



参考例 2 の化合物 (2. 7 1 g) のクロロホルム溶液 (7 0 m L) に炭酸水
素ナトリウム (5 8 0 m g) とベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミ
ド (2. 6 9 g) を加え、1 時間攪拌した。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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減
圧濃縮し、表題化合物 (2. 6 4 g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 391.2/0.600 (Method B)

[0174] 参考例 9 ~ 1 3

参考例 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 9 ~
1 3 の化合物を得た。

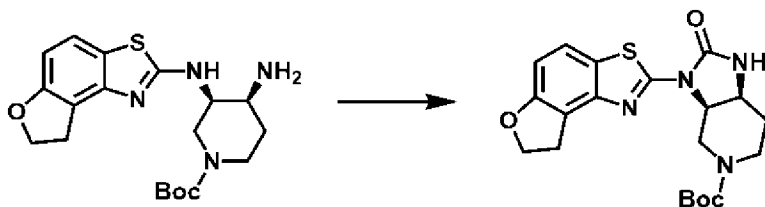
[表6]

参考例	化学構造式	機器分析データ
9		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 391.2/0.568 (Method B).
10		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 377.2/0.689 (Method A).
11		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 405.2/0.700 (Method B).
12		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 405.2/0.676 (Method B).
13		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 392.5/1.792 (Method D).

[0175] 参考例 14

tert-ブチル cis-3-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソオクタヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-カルボキシレート

[化14]



参考例8の化合物(151mg)のクロロホルム溶液(4mL)にトリエチルアミン(0.162mL)と炭酸ジ(N-スクシンイミジル)(99mg)を加え、0.5時間攪拌した。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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、表題化合物（114mg）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 417.2/0.803 (Method B)

[0176] 参考例 15～19

参考例 14 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 15～19 の化合物を得た。

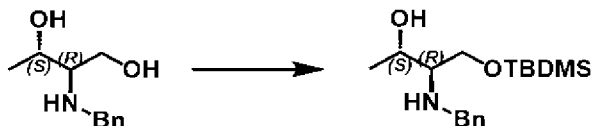
[表7]

参考例	化学構造式	機器分析データ
15		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 417.3/0.898 (Method B)
16		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 403.2/0.907 (Method A).
17		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 431.3/0.906 (Method B)
18		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 431.3/1.000 (Method B)
19		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 417.4/2.180 (Method D)

[0177] 参考例 20

(2S, 3R) - 3 - (ベンジルアミノ) - 4 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } ブタン - 2 - オール

[化15]



(2 R, 3 S) - 2 - (ベンジルアミノ) ブタン - 1, 3 - ジオール (4.46 g) のクロロホルム溶液 (65 mL) にトリエチルアミン (2.4 mL) と N, N - ジメチルアミノピリジン (1.3 mL)、塩化 T B D M S を氷冷下に加え、氷冷下で 4 時間攪拌した。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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、表題化合物 (5.42 g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 310.3/0.872 (Method A)

[0178] 参考例 2 1

参考例 2 0 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 2 1 の化合物を得た。

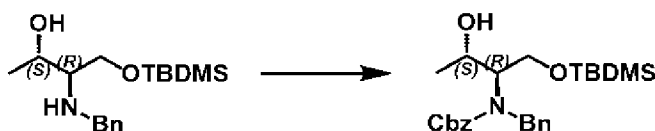
[表8]

参考例	化学構造式	機器分析データ
2 1		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 310.2/0.820 (Method B)

[0179] 参考例 2 2

ベンジル ベンジル [(2 R, 3 S) - 1 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3 - ヒドロキシブタン - 2 - イル] カルバメート

[化16]



参考例 2 0 の化合物 (5.42 g) のテトラヒドロフラン (45 mL) と水 (30 mL) 混合溶液に炭酸ナトリウム (5.57 g) とクロロギ酸ベン

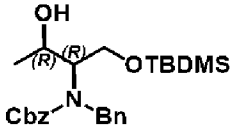
ジル（2.96 mL）を加え、室温下で14時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（6.61 g）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 444.4/1.389 (Method A)

[0180] 参考例 2 3

参考例 2 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 2 3 の化合物を得た。

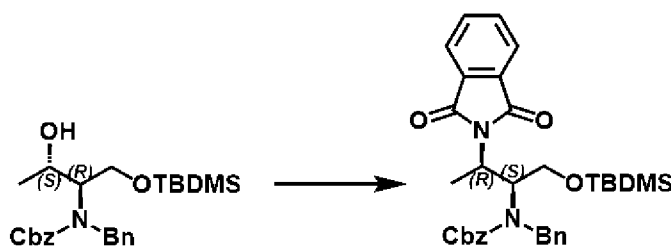
[表9]

参考例	化学構造式	機器分析データ
2 3		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 444.3/1.367 (Method B).

[0181] 参考例 2 4

ベンジル ベンジル [(2S, 3R) - 1 - { [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} - 3 - (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) ブタン-2-イル] カルバメート

[化17]



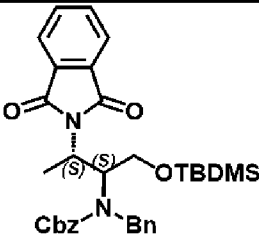
参考例 2 2 の化合物（6.61 g）及びフタルイミド（2.74 g）とトリフェニルホスフィン（4.89 g）のトルエン溶液（60 mL）に氷冷下でDIAD（3.81 mL）を滴下した後、室温下で7時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（7.03 g）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 573.4/1.488 (Method A).

[0182] 参考例 2 5

参考例 2 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 2 5 の化合物を得た。

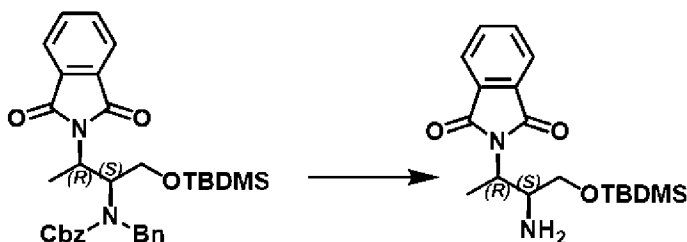
[表10]

参考例	化学構造式	機器分析データ
2 5		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 573.3/1.465 (Method B).

[0183] 参考例 2 6

2 - [(2 R , 3 S) - 3 - アミノ - 4 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ} ブタン - 2 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオン

[化18]



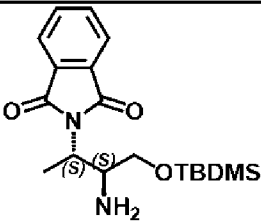
参考例 2 4 の化合物 (7 . 0 3 g) のエタノール溶液 (1 5 0 m L) に水酸化パラジウム炭素 (1 . 6 3 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 3 5 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル、クロロホルム / メタノール) で精製し、表題化合物 (8 1 6 m g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 349.3/0.906 (Method A).

[0184] 参考例 2 7

参考例 2 6 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 2 7 の化合物を得た。

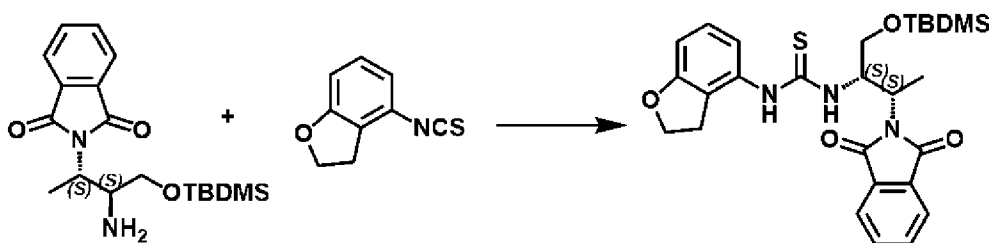
[表11]

参考例	化学構造式	機器分析データ
27		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 349.1/0.797 (Method B).

[0185] 参考例 28

N-[(2S, 3S)-1-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-(1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタン-2-イル]-N'-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)チオウレア

[化19]



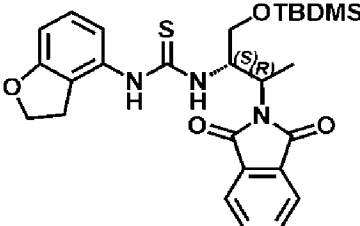
参考例 27 の化合物 (444 mg) のクロロホルム溶液 (5 mL) にジイソプロピルエチルアミン (0.65 mL) と 4-イソチオシアナト-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (226 mg) を氷冷下に加え、常温で 3 時間攪拌した。4-イソチオシアナト-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (22.6 mg) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水と水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (660 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 526.3/1.251 (Method B).

[0186] 参考例 29

参考例 28 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 29 の化合物を得た。

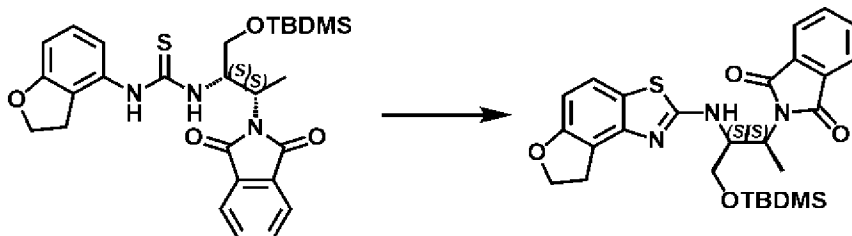
[表12]

参考例	化学構造式	機器分析データ
29		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 526.4/1.327 (Method A).

[0187] 参考例30

2-{(2S, 3S)-4-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-3-[(6,7-ジヒドロフロ[2,3-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)アミノ]ブタン-2-イル}-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン

[化20]



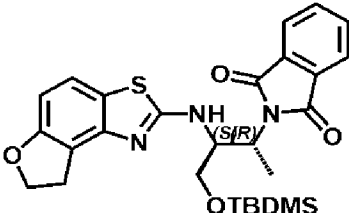
参考例28の化合物(660mg)のクロロホルム溶液(7mL)に炭酸水素ナトリウム(105mg)を常温に加えた。ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド(441mg)を氷冷下に加え、氷冷下で2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水と水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣のクロロホルム/テトラヒドロフラン溶液(4mL/8mL)にイミダゾール(129mg)と塩化TBDMs(189mg)を加え、4時間攪拌した。イミダゾール(200mg)と塩化TBDMs(190mg)を追加し、1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(596mg)を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 524.4/1.353 (Method A).

[0188] 参考例 3 1

参考例 3 0 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 3 1 の化合物を得た。

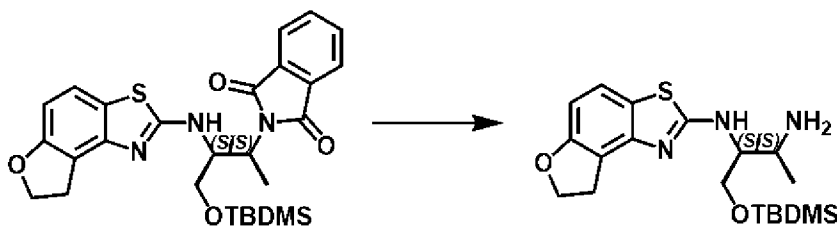
[表13]

参考例	化学構造式	機器分析データ
3 1		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 524.4/1.407 (Method A).

[0189] 参考例 3 2

(2 S, 3 S) - 1 - { [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ }
- N² - (6, 7 - ジヒドロフロ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール
- 2 - イル) ブタン - 2, 3 - ジアミン

[化21]



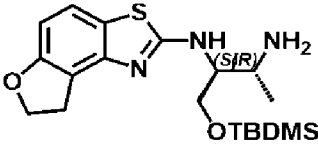
参考例 3 0 の化合物 (5 9 6 m g) のメタノール／テトラヒドロフラン溶液 (1 0 m L ／ 1 0 m L) にヒドラジン－水和物 (0 . 5 5 4 m L) を加え、 7 0 ° C 下で 4 時間攪拌した。常温に冷却後、反応混合物に酢酸エチル (2 0 m L) を加え 2 0 分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮し、表題化合物 (4 9 0 m g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 394.3/0.948 (Method A).

[0190] 参考例 3 3

参考例 3 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 3 3 の化合物を得た。

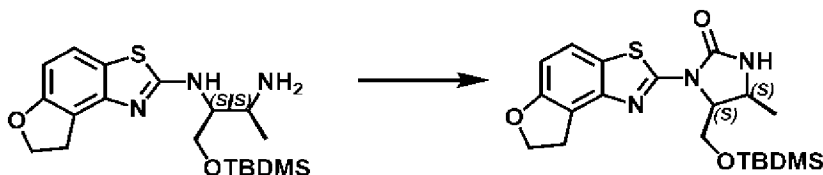
[表14]

参考例	化学構造式	機器分析データ
33		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 394.3/1.017 (Method A).

[0191] 参考例34

(4S, 5S) - 5 - ({ [t e r t - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) - 1 - (6, 7 - ジヒドロフロ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン

[化22]



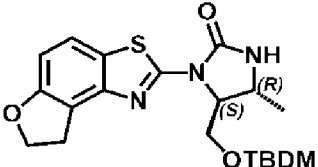
参考例32の化合物 (490 mg) のクロロホルム溶液 (10 mL) にジイソプロピルエチルアミン (0.582 mL) と炭酸ジ (N - スクシンイミジル) (307 mg) を加え、2時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、表題化合物 (295 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 420.3/1.241 (Method A).

[0192] 参考例35

参考例34に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例35の化合物を得た。

[表15]

参考例	化学構造式	機器分析データ
35		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 420.4/1.279 (Method A).

[0193] 参考例 3 6

(4 S, 5 S) - 1 - (6, 7 - ジヒドロフロ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン

[化23]



参考例 3 4 の化合物 (295 mg) のメタノール懸濁液 (5 mL) に 2 M 塩化水素エタノール溶液 (1 mL) を加え、1 時間攪拌した。2 M 塩化水素エタノール溶液 (4 mL) を追加し、5 時間攪拌した。さらに 2 M 塩化水素エタノール溶液 (4 mL) を追加し、終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、飽和重曹水を加え、クロロホルム/エタノール (3/1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 (235 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 306.1/0.600 (Method B).

[0194] 参考例 3 7

参考例 3 6 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 3 7 の化合物を得た。

[表16]

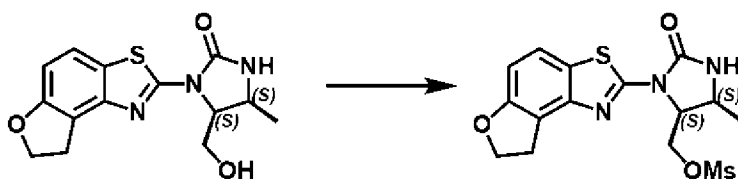
参考例	化学構造式	機器分析データ
3 7		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 306.10/0.700 (Method A).

[0195] 参考例 3 8

[(4 S, 5 S) - 3 - (6, 7 - ジヒドロフロ [2, 3 - e] [1, 3]

ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-イル]メチルメタンスルホネート

[化24]



参考例36の化合物(46mg)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)にトリエチルアミン(0.063mL)と塩化メタンスルホニル(0.017mL)を氷冷下に加え、室温で40分攪拌した。反応混合物に氷冷下トリエチルアミン(0.063mL)と塩化メタンスルホニル(0.023mL)を追加し、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水と水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、表題化合物(122mg)を得た。これ以上の精製は行わずに次の反応へと進めた。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 306.1/0.600 (Method B).

[0196] 参考例39～41

参考例38に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例39～41の化合物を得た。

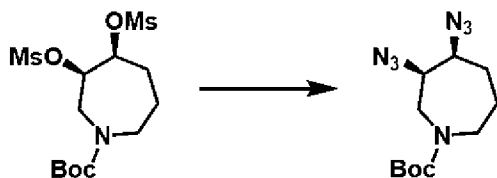
[表17]

参考例	化学構造式	機器分析データ
39		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 384.1/0.785 (Method A).
40		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 470.25/2.437 (Method D).
41		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 388.1/0.782 (Method B).

[0197] 参考例 4 2

t e r t -ブチル c i s - 3, 4 -ジアジドアゼパン-1-カルボキシレ-
ート

[化25]



参考例 4 1 の化合物 (1 . 2 5 g) のジメチルホルムアミド溶液 (5 m L) にアジ化ナトリウム (1 . 4 1 g) を加え、 6 5 ° C 下で 4 時間、 7 0 ° C 下で 8 時間攪拌した。ジメチルスルホキシド (3 m L) を加え、 9 0 ° C 下で 2 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (6 3 9 m g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 282.2/1.045 (Method B).

[0198] 参考例 4 3

参考例 4 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 4 3 の化合物を得た。

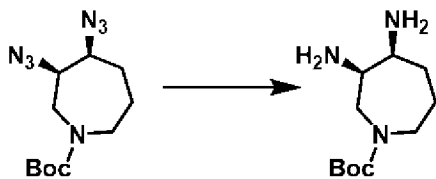
[表18]

参考例	化学構造式	機器分析データ
4 3		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 417.47/2.232 (Method D).

[0199] 参考例 4 4

t e r t -ブチル c i s - 3, 4 -ジアミノアゼパン-1-カルボキシレ-
ート

[化26]



参考例 4 2 の化合物 (639 mg) のエタノール溶液 (15 mL) に水酸化パラジウム炭素 (130 mg) を加え、水素雰囲気下で 8 時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 (380 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 230.2/0.276 (Method B).

[0200] 参考例 4 5

参考例 4 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 4 5 の化合物を得た。

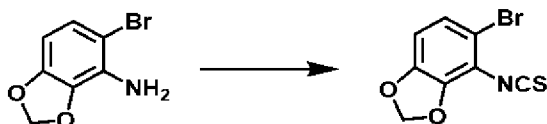
[表19]

参考例	化学構造式	機器分析データ
4 5		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 391.45/1.586 (Method D).

[0201] 参考例 4 6

5-ブロモ-4-イソチオシアネート-2H-1,3-ベンゾジオキソール

[化27]



5-ブロモ-1,3-ベンゾジオキソール-4-アミン (20 g) の水 (40 mL) 溶液にチオホスゲン (17.8 mL) を氷冷下に加え、室温下で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラム

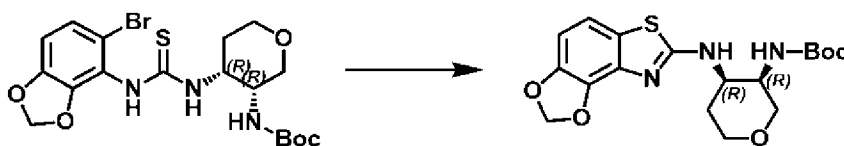
ロマトグラフィー（石油エーテル）で精製し、表題化合物（10 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}D_6$) δ : 7.18 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.22 (2H, s).

[0202] 参考例 4 7

t e r t -ブチル { (3 R, 4 R) -4 - [(2 H - [1, 3] ジオキノロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) アミノ] オキサソン - 3 - イル} カルバメート

[化28]



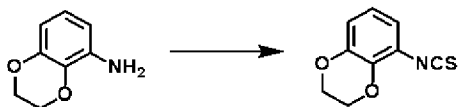
参考例 7 の化合物（1.1 g）のアセトニトリル溶液（23 mL）に、1,10-フェナントロリン（84 mg）、炭酸セシウム（1.51 g）、ヨウ化銅（I）（22 mg）を加え、95℃で4時間攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（759 mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.00 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.16 (1H, s), 6.07-5.99 (2H, m), 5.27 (1H, s), 4.21 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.05 (1H, s), 3.97 (1H, dd, $J = 4.5, 11.9$ Hz), 3.90-3.83 (1H, m), 3.69-3.61 (1H, m), 3.61-3.51 (1H, m), 2.38-2.25 (1H, m), 1.73 ((1H, dtd, $J = 4.9, 12.0, 13.5$ Hz), 1.47 (9H, s).

[0203] 参考例 4 8

5-イソチオシアネート-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン

[化29]



1,1'-チオカルボニルジ-2(1H)-ピリドン（4.43 g）のクロ

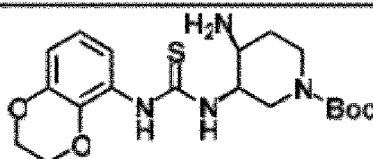
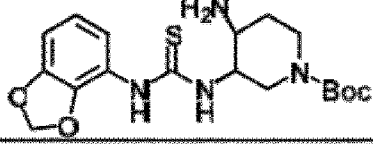
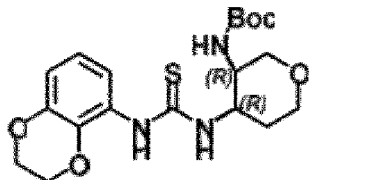
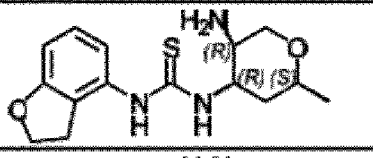
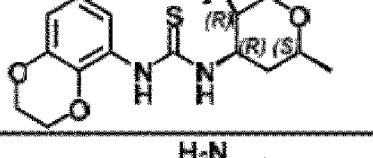
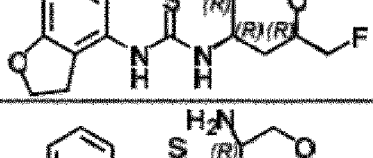
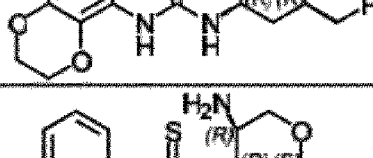
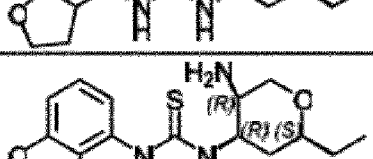
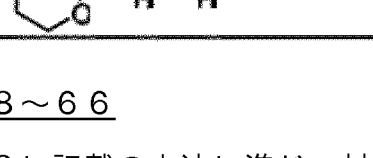
ロホルム溶液（20 mL）に5-アミノ-1,4-ベンゾジオキサン（2.75 g）を室温下に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（3.38 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.80-6.67 (3H, m), 4.37-4.33 (2H, m), 4.28-4.24 (2H, m).

[0204] 参考例 49～57

参考例1および参考例2に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例49～57の化合物を得た。

[表20]

参考例	化学構造式	機器分析データ
49		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 409.2/0.594 (Method B).
50		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 395.2/0.675 (Method A).
51		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.42 (1H, s), 6.87-6.70 (3H, m), 5.15-5.07 (1H, m), 4.68-4.56 (1H, m), 4.39-4.18 (4H, m), 3.98-3.89 (2H, m), 3.85-3.76 (1H, m), 3.62 (1H, dd, J = 1.6, 11.9 Hz), 3.57-3.50 (1H, m), 2.29 (1H, s), 1.60 (2H, s), 1.35 (9H, s).
52		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 308.1/1.624 (Method C).
53		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 324.1/1.623 (Method C).
54		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 326.1/1.490 (Method C).
55		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 342.1/1.474 (Method C).
56		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 322.2/1.757 (Method C).
57		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 338.2/1.707 (Method C).

[0205] 参考例 58～66

参考例 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 58

～66の化合物を得た。

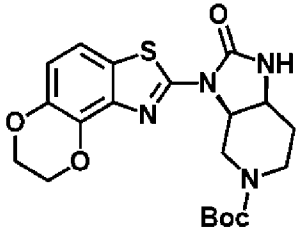
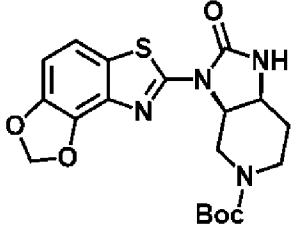
[表21]

参考例	化学構造式	機器分析データ
58		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.2/0.609 (Method B).
59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.99 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.01 (2H, s), 5.64 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.01 (2H, bs), 3.79 (1H, bs), 3.27 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.22-3.18 (1H, m), 3.09 (1H, t, J = 10.1 Hz), 1.77-1.71 (1H, m), 1.56-1.49 (1H, m), 1.35 (3H, s).
60		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 308.1/2.024 (Method C).
61		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 306.1/1.657 (Method C).
62		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 322.2/1.657 (Method C).
63		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 324.1/1.574 (Method C).
64		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 340.1/1.657 (Method C).
65		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 320.2/1.757 (Method C)
66		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 336.2/1.740 (Method C)

[0206] 参考例 6 7 および 6 8

参考例 1 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 6 7 および 6 8 の化合物を得た。

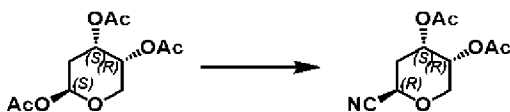
[表22]

参考例	化学構造式	機器分析データ
6 7		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 433.2/0.764 (Method B)
6 8		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 419.2/0.819 (Method B)

[0207] 参考例 6 9

(3 R, 4 S, 6 R) - 6 - シアノオキサン - 3, 4 - ジイル ジアセテート

[化30]



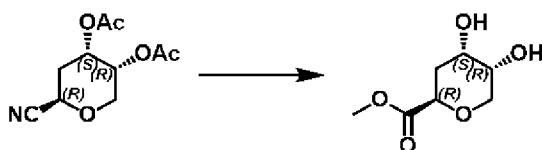
(2 S, 4 S, 5 R) - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2, 4, 5 - トリイルトリアセテート (3.12 g) のジクロロメタン溶液 (40 mL) にトリメチルシリルシアニド (1.93 mL) とボロントリフルオリドジエチルエーテル錯体 (4.56 mL) を氷冷下に加え、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、表題化合物 (2.94 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.38-5.28 (1H, m), 5.21-5.13 (1H, m), 4.84 (1H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.01 (1H, dd, $J = 2.5, 12.9$ Hz), 3.93 (1H, dd, $J = 4.5, 12.9$ Hz), 2.42-2.29 (1H, m), 2.14-2.08 (4H, m), 2.07 (3H, s).

[0208] 参考例 7 0

メチル 2, 6-アンヒドロ-3-デオキシ-D-リボ-ヘキソナート

[化31]



参考例 6 9 を 5 % 塩化水素メタノール溶液 (3 0 m L) に室温下で加え、還流下で終夜撹拌した。反応混合物を 0 °C に冷却した後、生じた不溶物をろ過した。ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 (2. 8 2 g) を得た。

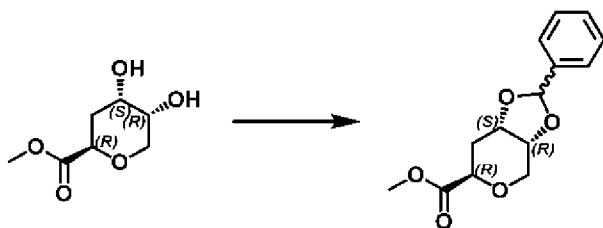
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 4.39 (1H, ddd, J = 0.7, 3.0, 10.8 Hz), 4.19-4.10 (1H, m), 3.94-3.87 (1H, m), 3.86-3.79 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.66 (1H, dd, J = 9.4, 10.8 Hz), 2.41 (1H, dd, J = 1.1, 2.9 Hz), 2.28-2.18 (2H, m), 1.97-1.86 (1H, m).

[0209] 参考例 7 1

メチル 2, 6-アンヒドロ-4, 5-O-ベンジリデン-3-デオキシ-

D-リボ-ヘキソナート

[化32]



参考例 7 0 (2. 6 7 g) のジメチルホルムアミド溶液 (3 0 m L) にベンズアルデヒドジメチルアセタール (5. 5 5 m L) とパラトルエンスルホン酸水和物 (0. 4 2 4 g) を室温下で加え、6 0 ~ 7 0 °C で終夜撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、水を加え、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残

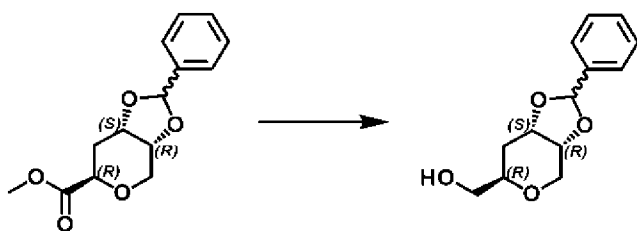
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（4.3 g）を約3：2の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60–7.31 (5H, m), 6.35 (0.4H, s), 5.79 (0.6H, s), 4.58–3.98 (4H, m), 3.83–3.72 (3H, m), 3.72–3.47 (1H, m), 2.60–2.40 (1H, m), 2.15–1.96 (1H, m).

[0210] 参考例 7 2

2, 6-アンヒドロ-4, 5-*O*-ベンジリデン-3-デオキシ-D-リボ-ヘキシトール

[化33]



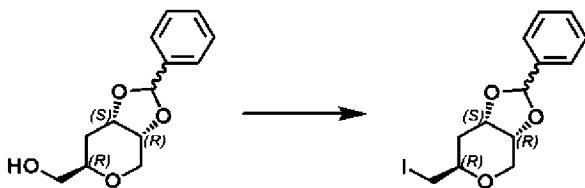
参考例 7 1（3.93 g）のメタノール溶液（40 mL）に水素化ホウ素ナトリウム（2.25 g）を氷冷下に加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（3.08 g）を約3：2の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.59–7.31 (5H, m), 6.34 (0.4H, s), 5.83 (0.6H, s), 4.54–4.20 (2H, m), 4.11–3.92 (2H, m), 3.84–3.62 (2H, m), 2.24–1.73 (3H, m).

[0211] 参考例 7 3

2, 6-アンヒドロ-4, 5-*O*-ベンジリデン-1, 3-ジデオキシ-1-ヨード-D-リボ-ヘキシトール

[化34]



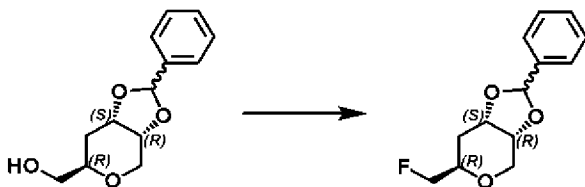
参考例 7 2 (10.4 g) のテトラヒドロフラン溶液 (210 mL) にトリフェニルホスフィン (13.8 g)、イミダゾール (8.96 g)、ヨウ素 (13.4) を氷冷下に加え、氷冷下で 30 分、室温下で 3.5 時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (14.0 g) を約 3:2 の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.61–7.31 (5H, m), 6.34 (0.4H, s), 5.75 (0.6H, s), 4.55–4.23 (2H, m), 4.14–3.94 (1H, m), 3.73–3.47 (2H, m), 3.34–3.10 (2H, m), 2.41–2.30 (1H, m), 1.94–1.67 (1H, m).

[0212] 参考例 7 4

2, 6-アンヒドロ-4, 5-O-ベンジリデン-1, 3-ジデオキシ-1-フルオロ-D-リボヘキシトール

[化35]



参考例 7 2 (10.4 g) のジクロロメタン溶液 (33 mL) にジイソプロピルエチルアミン (3.44 mL)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.04 mL) を氷冷下に加え、還流下で 19 時間撹拌した。さらにジイソプロピルエチルアミン (1.72 mL)、ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.52 mL) を室温下に加え、還流下で 2 時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を氷冷下に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで

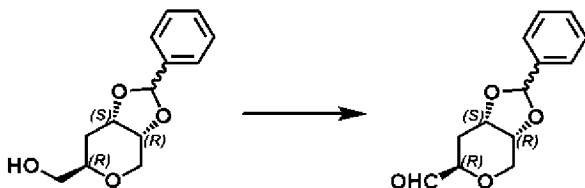
乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（1.25 g）を約3：2の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57–7.32 (5H, m), 6.38 (0.4H, s), 5.90 (0.6H, s), 4.57–4.26 (4H, m), 4.15–3.85 (2H, m), 3.63–3.49 (1H, m), 2.22–1.84 (2H, m).

[0213] 参考例 7 5

2, 6-アンヒドロ-4, 5-O-ベンジリデン-3-デオキシ-D-リボ-ヘキソース

[化36]



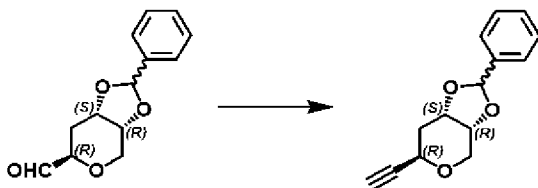
参考例 7 2（2.00 g）のジクロロメタン溶液（85 mL）に Dess-Martin 試薬（4.31 g）を氷冷下に加え、室温下で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を氷冷下に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（0.83 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 9.70 (1H, s), 7.58–7.45 (2H, m), 7.43–7.37 (1H, m), 5.92 (1H, s), 4.57–4.43 (1H, s), 4.35–4.14 (2H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 5.3, 12.1$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J = 7.2, 12.1$ Hz), 2.44 (1H, ddd, $J = 2.6, 3.8, 15.1$ Hz), 1.92 (1H, ddd, $J = 3.8, 11.9, 15.1$ Hz).

[0214] 参考例 7 6

3, 7-アンヒドロ-5, 6-O-ベンジリデン-1, 2, 4-トリデオキシ-D-リボ-ヘプト-1-イニトール

[化37]



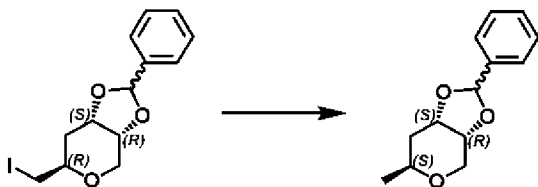
参考例 7 5 (0.83 g) のメタノール溶液 (35 mL) に炭酸カリウム (0.979 mg) と (1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホン酸ジメチル (0.638 mL) を室温下に加え、室温下で終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.415 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.57–7.46 (2H, m), 7.45–7.34 (3H, m), 5.91 (1H, s), 4.56–4.45 (2H, m), 4.27–4.23 (1H, m), 4.10 (1H, dd, $J = 4.9, 12.5$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 6.1, 12.5$ Hz), 2.50 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 2.38–2.32 (1H, m), 2.20–2.13 (1H, m).

[0215] 参考例 7 7

2, 6-アンヒドロ-4, 5-*O*-ベンジリデン-1, 3-ジデオキシ-D-リボ-ヘキシトール

[化38]



参考例 7 3 (10.4 g) のジメチルスルホキシド溶液 (200 mL) に水素化ホウ素ナトリウム (7.64 g) を氷冷下に加え、室温下で終夜撹拌した。反応混合物を氷水へ注いだ後、ヘキサン/酢酸エチル (1 : 1) で抽出した。有機層を水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.415 mg) を得た。

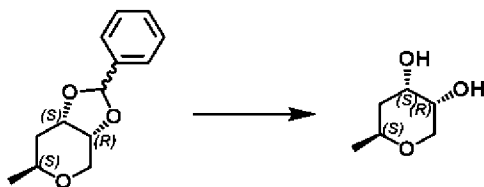
ル)で精製し、表題化合物(7.34g)を約3:2の混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.60–7.32 (5H, m), 6.37 (0.4H, s), 5.78 (0.6H, s), 4.09–3.91 (1H, m), 3.82–3.64 (1H, m), 3.56–3.32 (1H, m), 2.32–2.11 (1H, m), 1.85–1.62 (1H, m), 1.24–1.14 (3H, m).

[0216] 参考例 7 8

2, 6-アンヒドロ-1, 3-ジデオキシ-D-リボ-ヘキシトール

[化39]



参考例 7 7 (7.34g) のメタノール溶液 (160 mL) にパラトルエンスルホン酸水和物 (0.951g) を室温下に加え、室温下で終夜撹拌した。反応混合物にジイソプロピルエチルアミン (1.16 mL) を室温下に加え、室温下で15分撹拌後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、表題化合物 (3.83g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.18–4.02 (1H, m), 3.91–3.66 (3H, m), 3.64–3.44 (1H, m), 2.18 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 2.04–1.94 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J = 2.2, 3.8, 14.3$ Hz), 1.54 (1H, dddd, $J = 1.2, 2.7, 11.1, 14.1$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0217] 参考例 7 9

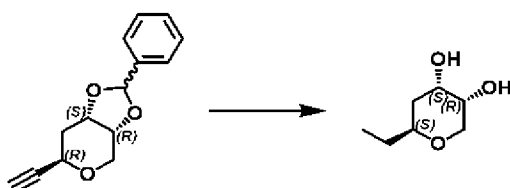
参考例 7 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 7 9 の化合物を得た。

[表23]

参考例	化学構造式	機器分析データ
79		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53–4.26 (2H, m), 4.22–4.17 (1H, m), 4.03–3.90 (1H, m), 3.85–3.75 (2H, m), 3.66–3.56 (1H, m), 2.27–2.22 (1H, m), 1.98–1.91 (1H, m), 1.90–1.82 (1H, m), 1.77–1.68 (1H, m).

[0218] 参考例 80

3, 7-アンヒドロ-1, 2, 4-トリデオキシ-D-リボ-ヘプチトール
[化40]



参考例 76 (410 mg) のメタノール溶液 (18 mL) に 10%パラジウム炭素 (95 mg) を室温下に加え、室温水素雰囲気下で終夜撹拌した。反応混合物をセライトろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (240 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.16–4.07 (1H, m), 3.81–3.69 (2H, m), 3.62–3.49 (2H, m), 2.33–2.27 (1H, m), 2.16 (1H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.91 (1H, ddd, $J = 2.2, 3.8, 14.3$ Hz), 1.59–1.34 (3H, m), 0.93 (3H, t, $J = 7.5$ Hz).

[0219] 参考例 81～83

参考例 38 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 81～83 の化合物を得た。

[表24]

参考例	化学構造式	機器分析データ
8 1		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.24–5.11 (1H, m), 4.75 (1H, ddd, J = 3.0, 5.5, 10.7 Hz), 3.96–3.84 (2H, m), 3.80 (1H, dd, J = 10.7, 10.9 Hz), 3.13 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.21 (1H, ddd, J = 2.1, 4.0, 14.9 Hz), 1.74 (1H, ddd, J = 2.3, 11.2, 14.9 Hz), 1.20 (3H, d, J = 6.2 Hz).
8 2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.31–5.23 (1H, m), 4.83–4.72 (1H, m), 4.59–4.27 (2H, m), 4.07–3.92 (2H, m), 3.84 (1H, t, J = 10.9 Hz), 3.15 (3H, s), 3.11 (3H, s), 2.27–2.16 (1H, m), 2.04–1.96 (1H, m).
8 3		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.23–5.17 (1H, m), 4.78–4.70 (1H, m), 3.98–3.91 (1H, m), 3.78 (dd, J = 10.9, 10.9 Hz), 3.68–3.59 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.24–2.17 (1H, m), 1.79–1.68 (1H, m), 1.57–1.41 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.5 Hz).

[0220] 参考例 8 4 ～ 8 6

参考例 4 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 8 4 ～ 8 6 の化合物を得た。

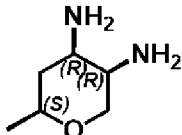
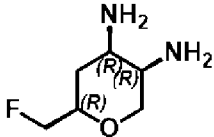
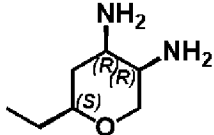
[表25]

参考例	化学構造式	機器分析データ
8 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.12 (1H, dd, J = 2.0, 12.7 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 1.4, 2.8 Hz), 3.63–3.43 (3H, m), 1.89–1.76 (3H, d, J = 6.2 Hz).
8 5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.55–4.32 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 2.0, 12.8 Hz), 3.76–3.64 (3H, m), 3.61 (1H, dd, J = 1.5, 12.8 Hz), 1.97–1.81 (2H, m).
8 6		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.13 (1H, dd, J = 2.0, 12.7 Hz), 3.70–3.64 (1H, m), 3.63–3.57 (1H, m), 3.55 (1H, dd, J = 1.5, 12.7 Hz), 3.31–3.22 (1H, m), 1.89–1.48 (4H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz).

[0221] 参考例 87～89

参考例 44 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 87～89 の化合物を得た。

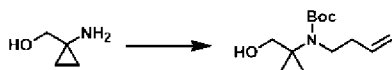
[表26]

参考例	化学構造式	機器分析データ
87		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87 (1H, dd, $J = 2.0, 11.7$ Hz), 3.54 (1H, dd, $J = 1.7, 11.7$ Hz), 3.41 (1H, dqd, $J = 2.2, 6.2, 11.1$ Hz), 2.90 (1H, ddd, $J = 3.6, 4.5, 12.0$ Hz), 2.76–2.64 (1H, m), 1.57–1.52 (1H, m), 1.47–1.32 (4H, m), 1.31–1.21 (1H, m), 1.20 (3H, d, $J = 6.2$ Hz).
88		LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (min): 149.1/0.224 (Method C)
89		LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (min): 145.1/0.224 (Method C).

[0222] 参考例 90

tert-ブチル 3-ブテン-1-イル (1-(ヒドロキシメチル) シクロプロピル) カルバメート

[化41]



(1-アミノシクロプロピル) メタノールのアセトニトリル溶液 (50 mL) に炭酸カリウム (4.56 g)、ヨウ化ナトリウム (4.95 g) と4-ブromo-1-ブテン (3.02 mL) を室温に加え、85℃で12.5時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、ろ過し濃縮した。残渣にテトラヒドロフラン (50 mL)、トリエチルアミン (8.36 mL) と $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7.20 g) を加え、常温で1.5時間攪拌した。反応混合物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル)

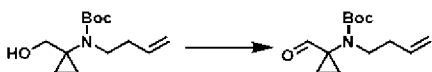
で精製し、表題化合物（3.52 g）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 242.5/0.936 (Method B)

[0223] 参考例 9 1

tert-ブチル 3-ブテン-1-イル（1-ホルミルシクロプロピル）カルバメート

[化42]



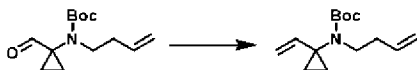
参考例 9 0 の化合物（1.52 g）のクロロホルム溶液（30 mL）に *Des*-*Martin* 試薬（2.80 g）のクロロホルム懸濁液（20 mL）を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に *Des*-*Martin* 試薬（900 mg）を室温に加え、40 分攪拌した。反応混合物に炭酸水素ナトリウム（2.80 g）とジエチルエーテルを加え常温で攪拌後、セライトろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（1.35 g）を得た。

LC-MS $[M-56+H]^+/R_t$ (min): 184.3/1.029 (Method B)

[0224] 参考例 9 2

tert-ブチル 3-ブテン-1-イル（1-ビニルシクロプロピル）カルバメート

[化43]



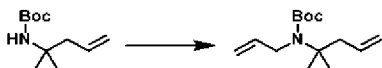
メチルトリフェニルホスホニウムブロミド（4.03 g）のテトラヒドロフラン懸濁液（19 mL）にカリウム *tert*-ブトキシド（1.27 g）を常温に加え、1 時間攪拌した。反応混合物に参考例 9 1 の化合物（1.35 g）のテトラヒドロフラン溶液（9 mL）を室温に加え、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（1.23 g）を得た。

LC-MS [M-56+H]⁺/Rt (min): 182.3/1.282 (Method B)

[0225] 参考例 9 3

t e r t -ブチル 2-プロペン-1-イル [1-(2-プロペン-1-イル)シクロプロピル]カルバメート

[化44]



t e r t -ブチル (1-アリルシクロプロピル)カルバメート (2.90 mL) のジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に水素化ナトリウム (60% in オイル; 150 mg) と臭化アリル (0.318 mL) を 0℃ で加え、室温で 4 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.68 g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.82-5.72 (2H, m), 5.21-4.80 (4H, m), 3.79 (2H, brs), 2.29 (2H, brs), 1.42 (9H, s), 0.85 (2H, brs), 0.64 (2H, brs).

[0226] 参考例 9 4

参考例 9 3 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 9 4 の化合物を得た。

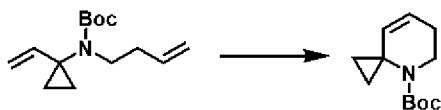
[表27]

参考例	化学構造式	機器分析データ
9 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.39-7.20 (10H, m), 5.96-5.81 (2H, m), 5.38-5.11 (4H, m), 4.71 (2H, s), 4.63 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.40 (1H, d, J = 11.9 Hz), 4.04-3.92 (3H, m), 3.72 (1H, dt, J = 4.5, 5.9 Hz), 3.66-3.52 (2H, m).

[0227] 参考例 9 5

t e r t -ブチル 4-アザスピロ [2.5] -7-オクテン-4-カルボキシレート

[化45]



参考例 9 3 の化合物 (1.23 g) のトルエン (52 mL) 溶液に Grubbs 第二世代触媒 (220 mg) を室温に加え、50℃で7.5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (1.04 g) を得た。

LC-MS $[M-56+H]^+/R_t$ (min): 154.1/1.151 (Method B)

[0228] 参考例 9 6 および 9 7

参考例 9 5 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 9 6 および 9 7 の化合物を得た。

[表28]

参考例	化学構造式	機器分析データ
9 6		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.80–5.68 (2H, m), 3.93 (2H, brs), 2.03 (2H, brs), 1.43 (9H, s), 0.88–0.85 (2H, m), 0.61–0.58 (2H, m).
9 7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39–7.26 (10H, m), 5.84–5.69 (2H, m), 4.81–4.52 (5H, m), 4.31–4.15 (2H, m), 4.07–4.00 (1H, m), 3.98–3.90 (1H, m), 3.78 (1H, dd, $J = 3.8, 12.6$ Hz).

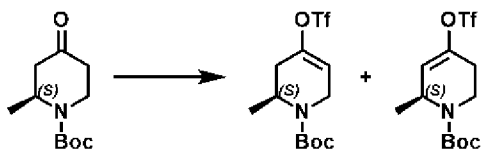
[0229] 参考例 1 0 0

t e r t -ブチル (2 S) -2 -メチル-4 - [(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ] -3, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2 H) -カルボキシレート

参考例 1 0 1

t e r t -ブチル (6 S) -6 -メチル-4 - [(トリフルオロメタンスルホニル) オキシ] -3, 6 -ジヒドロピリジン-1 (2 H) -カルボキシレート

[化46]



リチウムジイソプロピルアミド（1. 1 Mテトラヒドロフラン溶液、6. 6 mL）のテトラヒドロフラン溶液（7 mL）に *tert*-ブチル（S）-2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（1. 20 g）のテトラヒドロフラン溶液（7 mL）を0℃で加え、0℃で10分撹拌した。N-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）（2. 60 g）のテトラヒドロフラン溶液（14 mL）を0℃で5分かけて滴下し、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（0. 70 g）をN-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）との混合物として得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 5.73-5.69 (1H, m), 4.64-3.60 (2H, m), 2.97-2.51 (1H, m), 2.23-2.02 (1H, m), 1.46 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.21 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.16 (1.5H, d, J = 6.8 Hz).

[0230] 参考例102および103

参考例100、101に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例102および103の化合物を得た。

[表29]

参考例	化学構造式	機器分析データ
102		混合物として得た
103		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 5.74-5.69 (1H, m), 4.64-3.59 (2H, m), 2.97-2.51 (1H, m), 2.21-2.02 (1H, m), 1.45 (s, 4.5H), 1.45 (s, 4.5H), 1.21 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.15 (1.5H, d, J = 6.8 Hz).

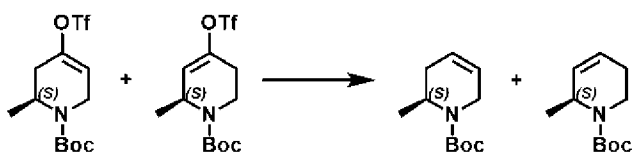
[0231] 参考例 104

tert-ブチル (2S)-2-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1
(2H)-カルボキシレート

参考例 105

tert-ブチル (6S)-6-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1
(2H)-カルボキシレート

[化47]



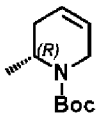
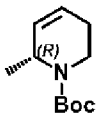
参考例100と参考例101、N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)の混合物(345mg)のテトラヒドロフラン溶液(2mL)にトリフェニルホスフィン(52.0mg)と酢酸パラジウム(22.0mg)を室温に加え、室温で5分攪拌した。蟻酸(51.0mg)とジイソプロピルエチルアミン(116mg)のテトラヒドロフラン溶液(4mL)を室温で3分かけて滴下した後、還流下で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、表題化合物(45.0mg)を混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 5.78–5.55 (2H, m), 4.46–3.47 (2H, m), 2.80–1.78 (2H, m), 1.45 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.14 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.08 (1.5H, d, $J = 6.8$ Hz).

[0232] 参考例 106 および 107

参考例104、105に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例106および107の化合物を得た。

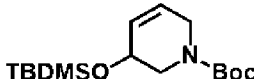
[表30]

参考例	化学構造式	機器分析データ
106		混合物として得た
107		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 5.78–5.55 (2H, m), 4.46–3.47 (2H, m), 2.80–1.79 (2H, m), 1.44 (s, 4.5H), 1.44 (s, 4.5H), 1.14 (1.5H, d, J = 6.8 Hz), 1.08 (1.5H, d, J = 6.8 Hz).

[0233] 参考例108

参考例20に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例108の化合物を得た。

[表31]

参考例	化学構造式	機器分析データ
108		LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (min): 314.2/1.423 (Method B)

[0234] 参考例109

tert-ブチル rac-(3R, 4R, 5R)-3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}-4,5-ジヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

[化48]



参考例108の化合物(4.76g)の水／アセトン／アセトニトリル溶液(15mL／15mL／15mL)に、4-メチルモルホリン-4-オキシド-水和物(2.68g)と四酸化オスミウム(固定化触媒I)(2.06g)を室温に加え、室温で16時間攪拌した。4-メチルモルホリン4-オキシド-水和物(3.48g)と四酸化オスミウム(固定化触媒I)(6.18g)を室温に加え、室温で25時間攪拌した。反応混合物をろ過し、減

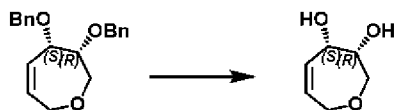
圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（4.80 g）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 348.2/1.066 (Method B)

[0235] 参考例 1 1 0

1, 6-アンヒドロ-2, 3-ジデオキシ-D-エリスロ-2-ヘキセニトール

[化49]



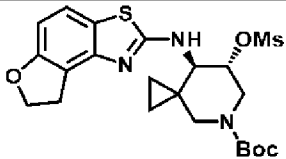
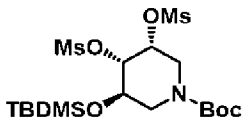
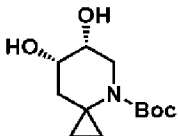
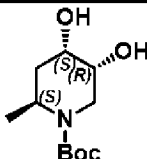
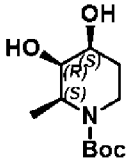
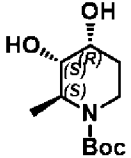
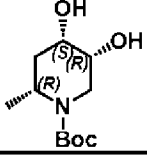
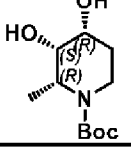
参考例 9 7 の化合物（2.36 g）のメタノール溶液（50 mL）に、触媒量の 10%パラジウム炭素を室温に加え、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をろ過し、減圧濃縮し、表題化合物（1.00 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.87–3.81 (1H, m), 3.79–3.71 (4H, m), 3.63–3.56 (1H, m), 1.95–1.81 (2H, m), 1.81–1.71 (1H, m), 1.72–1.56 (1H, m).

[0236] 参考例 1 1 1 ~ 1 1 8

参考例 3 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 1 1 1 ~ 1 1 8 の化合物を得た。

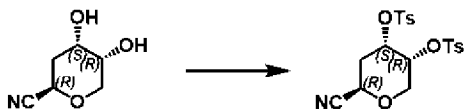
[表32]

参考例	化学構造式	機器分析データ
111		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 496.3/1.035 (Method B)
112		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 504.3/1.224 (Method B)
113		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.00–3.83 (3H, m), 3.14–3.11 (1H, m), 2.32–2.08 (2H, m), 1.49–1.39 (1H, m), 1.44 (s, 9H), 1.28–1.00 (2H, m), 0.84–0.78 (1H, m), 0.66 (brs, 1H), 0.48–0.43 (1H, m).
114		混合物として得た LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 232.1/0.496, 232.1/0.496, 232.1/0.496 (Method B)
115		
116		
117		混合物として得た LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 232.2/0.502, 232.2/0.502 (Method B)
118		

[0237] 参考例 119

(2R, 4S, 5R) - 2-シアノ-5-[(4-メチルベンゼン-1-スルホニル)オキシ]オキサネ-4-イル 4-メチルベンゼン-1-スルホネート

[化50]



(2 R, 4 S, 5 R) - 4, 5 - ジヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボニトリル (1.06 g) のピリジン溶液 (15 mL) に塩化 p - トルエンスルホニル (3.53 g) を 0℃ で加え、50℃ で終夜攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後、氷水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を 1 N 塩酸と飽和重曹水で洗浄した後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテルを加え攪拌した後、生じた固体をろ取し、表題化合物 (2.55 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.74 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.71 (2H, d, J = 6.4 Hz), 7.39-7.32 (4H, m), 4.78-4.68 (2H, m), 4.51 (1H, dt, J = 2.9, 5.6 Hz), 4.01 (1H, dd, J = 5.6, 12.9 Hz), 3.80 (1H, dd, J = 2.7, 12.9 Hz), 2.49-2.42 (1H, m), 2.47 (6H, s), 2.01-1.87 (1H, m).

[0238] 参考例 120

参考例 119 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 120 の化合物を得た。

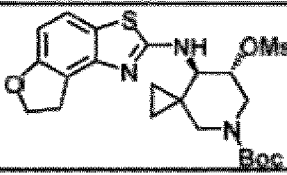
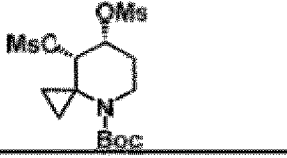
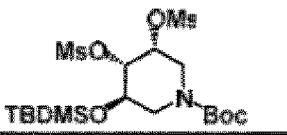
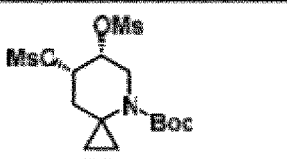
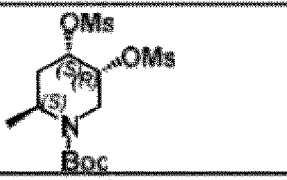
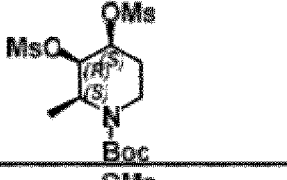
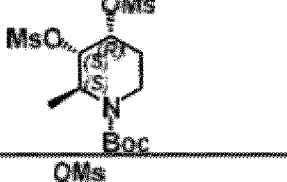
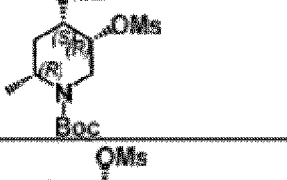
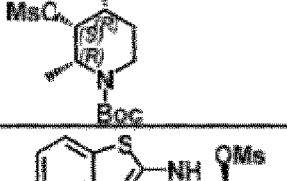
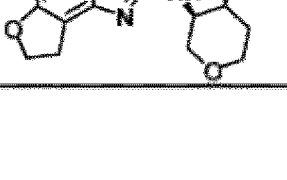
[表33]

参考例	化学構造式	機器分析データ
120		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.80 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.39-7.28 (4H, m), 4.85-4.67 (2H, m), 4.61 (1H, td, J = 1.8, 3.3 Hz), 3.88 (1H, dd, J = 3.0, 13.1 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 1.4, 13.1 Hz), 3.28 (3H, s), 2.45 (6H, s), 2.14 (1H, ddd, J = 3.4, 11.6, 12.8 Hz), 1.86-1.70 (1H, m).

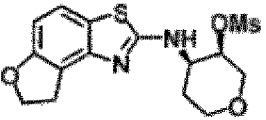
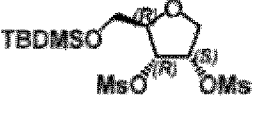
[0239] 参考例 121 ~ 132

参考例 38 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 121 ~ 132 の化合物を得た。

[表34-1]

参考例	化学構造式	機器分析データ
1 2 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 496.3/1.035 (Method B)
1 2 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 347.2/0.945 (Method B)
1 2 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 504.3/1.224 (Method B)
1 2 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.97 (2H, brs), 3.12–3.08 (8H, m), 1.47–1.15 (2H, m), 1.46 (s, 9H), 1.28–1.00 (2H, m), 0.93 (2H, brs), 0.57 (brs, 2H).
1 2 5		混合物として得た LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 388.1/0.775, 388.1/0.775, 388.1/0.775 (Method B)
1 2 6		
1 2 7		
1 2 8		混合物として得た LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 388.2/0.773, 388.2/0.773 (Method B)
1 2 9		
1 3 0		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 371.2/2.851 (Method C)

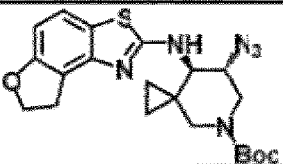
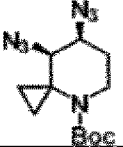
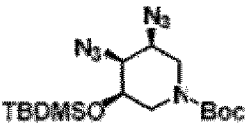
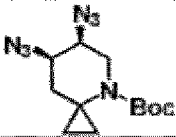
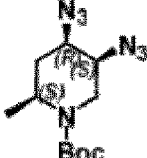
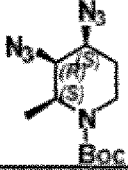
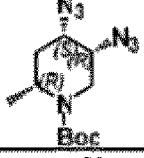
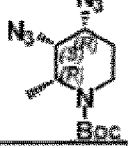
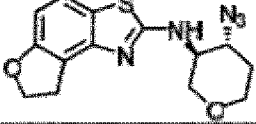
[表34-2]

1 3 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 371.2/2.825 (Method C)
1 3 2		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.25-5.19 (1H, m), 5.19-5.14 (1H, m), 4.24-4.19 (1H, m), 4.19-4.16 (1H, m), 4.06-4.00 (1H, m), 3.83 (2H, dd, J = 2.5, 11.7 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 2.4, 11.7 Hz), 3.14 (3H, s), 3.13 (3H, s), 0.91 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s).

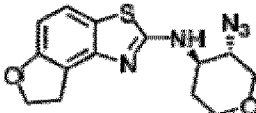
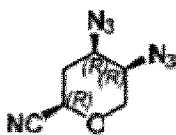
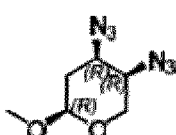
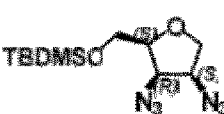
[0240] 参考例 1 3 3 ~ 1 4 6

参考例 4 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 1 3 3 ~ 1 4 6 の化合物を得た。

[表35-1]

参考例	化学構造式	機器分析データ
133		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.3/1.091 (Method B)
134		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 294.2/1.030 (Method B)
135		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 398.4/1.327 (Method B)
136		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 294.2/1.031 (Method B)
137		混合物として得た
138		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 282.2/1.053, 282.2/1.053 (Method B)
139		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 282.2/1.053 (Method B)
140		混合物として得た
141		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 282.2/1.065, 282.2/1.065 (Method B)
142		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 318.1/3.218 (Method C)

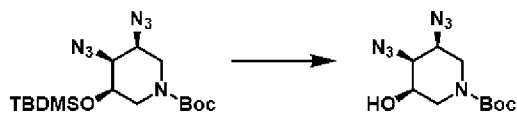
[表35-2]

1 4 3		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 318.1/3.192 (Method C)
1 4 4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.45 (1H, dd, $J = 4.1, 7.5$ Hz), 4.16–4.12 (1H, m), 3.89–3.83 (1H, m), 3.76–3.66 (2H, m), 2.34 (1H, ddd, $J = 7.5, 8.4, 13.8$ Hz), 2.19 (1H, dtd, $J = 0.7, 4.1, 13.8$ Hz).
1 4 5		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.53–4.41 (1H, m), 4.14–4.02 (1H, m), 3.79 (1H, ddd, $J = 3.4, 5.2, 8.1$ Hz), 3.65 (1H, td, $J = 3.2, 6.0$ Hz), 3.63–3.52 (1H, m), 3.45 (3H, s), 2.10–1.98 (2H, m).
1 4 6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.26–4.12 (2H, m), 4.10–3.99 (2H, m), 3.89–3.72 (3H, m), 0.90 (9H, s), 0.10 (3H, s), 0.08 (3H, s).

[0241] 参考例 1 4 7

tert-ブチル rac-(3R, 4R, 5S)-3, 4-ジアジド-5-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート

[化51]



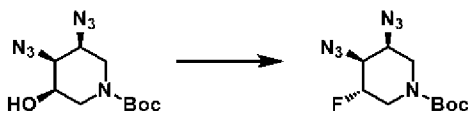
参考例 1 3 5 の化合物 (798 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に室温でテトラブチルアンモニウムフルオリド (1 M テトラヒドロフラン溶液, 3.01 mL) を加え、1 時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (542 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 284.2/0.829 (Method B)

[0242] 参考例 1 4 8

tert-ブチル rac-(3R, 4R, 5R)-3, 4-ジアジド-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

[化52]



参考例 1 4 7 の化合物（4 4 2 m g）のクロロホルム溶液（1 0 m L）にビス（2－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド（0．5 4 8 m L）を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を直接カラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（3 4 3 m g）を得た。

LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 286.1/0.944 (Method B)

[0243] 参考例 1 4 9

t e r t－ブチル 7－オキサー3－アザスピロ [ビシクロ [4．1．0]ヘプタン－2，1’－シクロプロパン]－3－カルボキシレート

[化53]



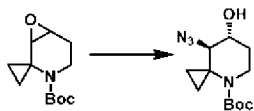
参考例 9 5 の化合物（4 1 8 m g）のクロロホルム溶液（1 0 m L）にm－クロロ過安息香酸（5 9 2 m g）を0℃に加え、0℃で2時間、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和重層水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重層水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（3 3 3 m g）を得た。

LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 226.1/0.979 (Method B)

[0244] 参考例 1 5 0

t e r t－ブチル r a c－（7 R，8 R）－8－アジド－7－ヒドロキシ－4－アザスピロ [2．5] オクタン－4－カルボキシレート

[化54]



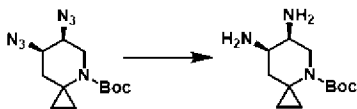
参考例 1 4 9 の化合物 (3 3 3 m g) のメタノール／水溶液 (6 m L / 4 m L) に、アジ化ナトリウム (1 1 5 m g) と塩化アンモニウム (9 5 m g) を室温に加え、6 5 °C で 2 4 時間、1 0 0 °C で 1 1 時間攪拌した。反応混合物に飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (1 0 0 m g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 269.3/0.892 (Method A)

[0245] 参考例 1 5 1

tert-ブチル *rac*-(6*R*, 7*S*)-6, 7-ジアミノ-4-アザスピロ[2. 5]オクタン-4-カルボキシレート

[化55]



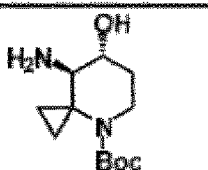
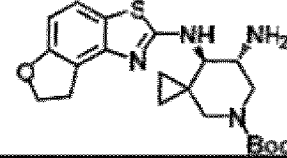
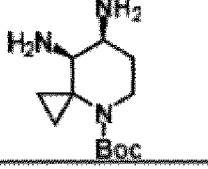
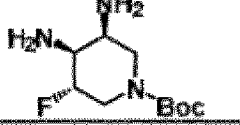
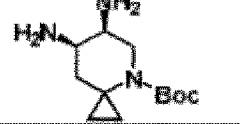
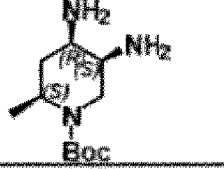
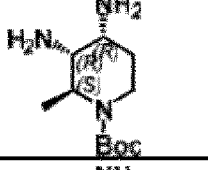
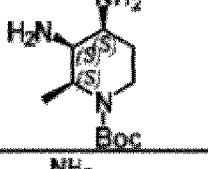
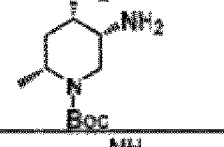
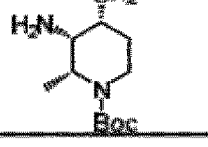
参考例 1 3 6 の化合物 (5 3 0 m g) のテトラヒドロフラン-水溶液 (1 0 : 1) (1 8 m L) に、トリフェニルホスフィン (1. 4 1 g) を室温に加え、6 0 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／メタノール) で精製し、表題化合物 (3 8 0 m g) を得た。

LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 242.2/0.241 (Method B)

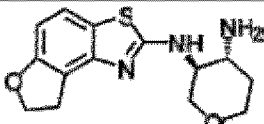
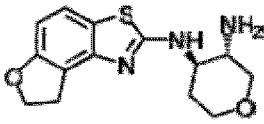
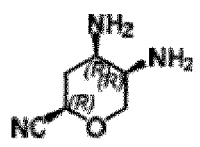
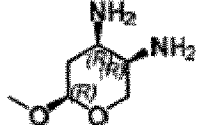
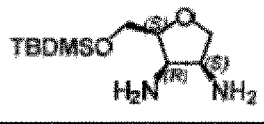
[0246] 参考例 1 5 2 ~ 1 6 6

参考例 4 4 または参考例 1 5 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 1 5 2 ~ 1 6 6 の化合物を得た。

[表36-1]

参考例	化学構造式	機器分析データ
152		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 243.2/0.392 (Method B)
153		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.3/0.766 (Method B)
154		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 242.2/0.329 (Method B)
155		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 234.1/0.194 (Method B)
156		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 242.2/0.251 (Method B)
157		混合物として得た
158		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 230.2/0.287, 230.2/0.287 (Method B)
159		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 230.2/0.221 (Method B)
160		混合物として得た
161		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 230.2/0.198, 230.2/0.198 (Method B)

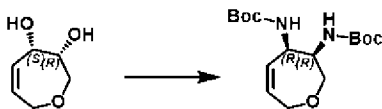
[表36-2]

162		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 292.2/2.089 (Method C)
163		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 292.2/2.050 (Method C)
164		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.29–4.19 (1H, m), 3.93 (1H, dd, J = 3.7, 11.9 Hz), 3.56 (1H, dd, J = 2.3, 11.9 Hz), 3.04–2.92 (1H, m), 2.83 (1H, dt, J = 2.4, 3.8 Hz), 2.02–1.82 (2H, m), 1.69–1.38 (4H, m).
165		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 147.1/0.331 (Method C)
166		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 247.2/1.690 (Method C)

[0247] 参考例 167

ジ-tert-ブチル (3R, 4R)-2, 3, 4, 7-テトラヒドロオキセピン-3, 4-ジイルビス rac-カルバメート

[化56]



参考例 110 の化合物 (1.00 g) のジクロロメタン溶液 (8 mL) に、トリエチルアミン (6.33 mL) と塩化メタンスルホニル (1.77 mL) を氷冷下に加え、氷冷下で 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重曹水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸水素ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物のジメチルホルムアミド溶液 (12 mL) に、アジ化ナトリウム (1.94 g) を室温下に加え、65℃で 18 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、硫酸水素ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物のエタノール溶液 (15 mL)

L) に、10%パラジウム炭素 (0.10 g) を室温下に加え、35 bar 水素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。反応混合物をろ過後、減圧濃縮した。得られた粗生成物のメタノール溶液 (28 mL) に、トリエチルアミン (1.59 mL) と (Boc)₂O (2.64 mL) を室温に加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (314 mg) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5.26 (2H, s), 4.08–3.90 (1H, m), 3.89–3.71 (2H, m), 3.72–3.50 (3H, m), 1.92–1.62 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.45 (9H, s).

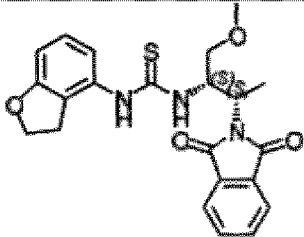
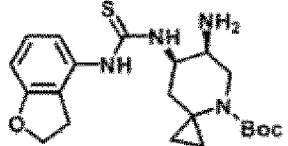
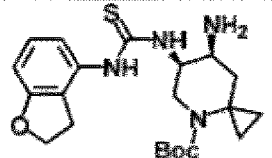
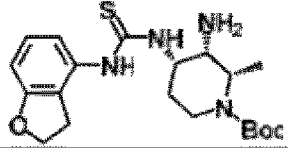
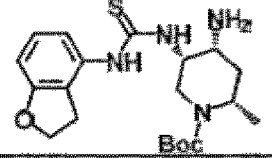
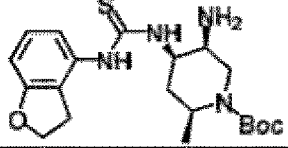
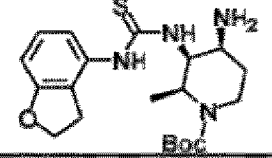
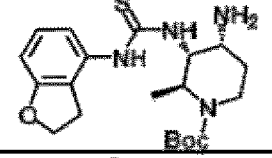
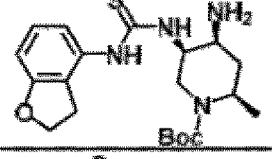
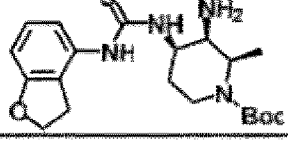
[0248] 参考例 168～206

参考例1および参考例2、参考例24に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例168～206の化合物を得た。

[表37-1]

参考例	化学構造式	機器分析データ
168		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.5/0.655 (Method B)
169		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 419.3/0.711 (Method B)
170		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 419.3/0.693 (Method B)
171		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 420.3/0.838 (Method B)
172		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 411.2/0.586 (Method B)
173		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 411.3/0.600 (Method B)
174		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 409.2/0.576 (Method B)
175		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 395.2/0.659 (Method A)
176		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 409.4/0.786 (Method A)
177		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 409.4/0.769 (Method A).

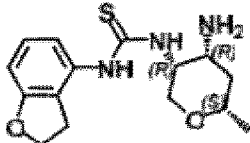
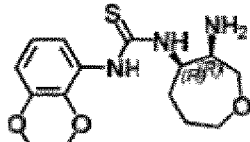
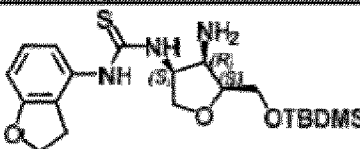
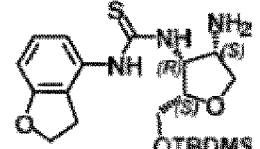
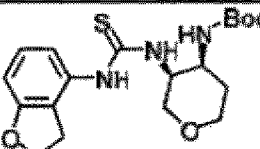
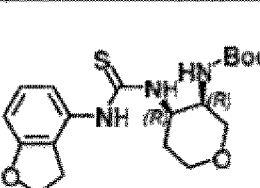
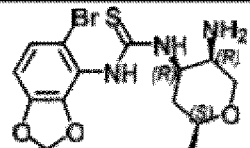
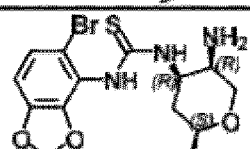
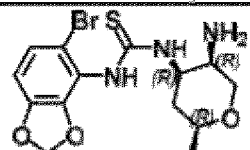
[表37-2]

178		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 426.2/0.846 (Method B)
179		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 419.2/0.682 (Method B)
180		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 419.2/0.682 (Method B)
181		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 407.2/0.591 (Method B)
182		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 407.3/0.675 (Method B)
183		混合物として得た
184		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 407.3/0.641, 407.3/0.678 (Method B)
185		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 407.2/0.627 (Method B)
186		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 407.3/0.624 (Method B)
187		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 407.3/0.558 (Method B)

[表37-3]

188		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 280.1/1.653 (Method C)
189		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 295.2/2.502 (Method C)
190		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 295.2/2.436 (Method C)
191		混合物として得た
192		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 319.1/1.507, 319.1/1.540 (Method C)
193		混合物として得た
194		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 324.1/1.907, 324.1/1.857 (Method C)
195		LC-MS [M+2H] ⁺ /Rt (min): 401.0/1.623 (Method C)
196		LC-MS [M+2H] ⁺ /Rt (min): 401.0/1.623 (Method C)
197		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 335.0/1.573 (Method C)

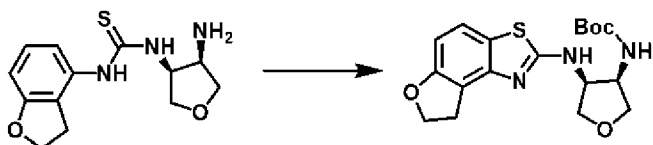
[表37-4]

198		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 308.1/1.590 (Method C)
199		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 9.17 (1H, s), 7.09 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 6.76 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.69 (1H, dd, J = 1.6, 8.0 Hz), 4.36-4.13 (6H, m), 3.76-3.60 (2H, m), 3.60-3.48 (1H, m), 3.37-3.27 (1H, m), 2.95-2.85 (1H, m), 1.84-1.49 (5H, m).
200		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 424.3/2.090 (Method C)
201		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 424.3/2.090 (Method C)
202		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 394.1/3.063 (Method C)
203		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.47 (1H, s), 7.12 (1H, t, J = 8.0 Hz), 6.73-6.65 (2H, m), 5.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.72-4.52 (3H, m), 3.99-3.87 (2H, m), 3.87-3.76 (1H, m), 3.66-3.47 (2H, m), 3.30-3.06 (2H, m), 2.32-2.23 (1H, m), 1.64-1.50 (1H, m), 1.31 (9H, s).
204		LC-MS [M+2H] ⁺ /Rt (min): 404.0/1.790 (Method C)
205		LC-MS [M+2H] ⁺ /Rt (min): 390.1/1.673 (method C)
206		LC-MS [M+2H] ⁺ /Rt (min): 408.1/1.673 (method C)

[0249] 参考例 207

tert-ブチル rac- { (3R, 4S) -4- [(7, 8-ジヒドロ
フロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) アミノ] オキ
ソラン-3-イル} カルバメート

[化57]



参考例 188 の化合物 (947 mg) のクロロホルム懸濁液 (30 mL) に
ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (1.30 g) を 0℃ で加え
、0℃ で 15 分攪拌した。トリエチルアミン (0.945 mL) と (Boc)
₂O (814 mg) を 0℃ で加え、室温で 3 時間攪拌した。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。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し
、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン
／酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (688 mg) を得た。

LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 378.1/3.197 (Method C)

[0250] 参考例 208～248

参考例 8、参考例 26 および参考例 47 に記載の方法に準じ、対応する原
料化合物を用いて、参考例 208～248 の化合物を得た。

[表38-1]

参考例	化学構造式	機器分析データ
208		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.3/0.770 (Method B)
209		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.3/0.673 (Method B)
210		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.3/0.717 (Method B)
211		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.5/0.694 (Method B)
212		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.3/0.766 (Method B)
213		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 418.2/0.879 (Method B)
214		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 409.2/0.571 (Method B)
215		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 409.2/0.600 (Method B)
216		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.2/0.547 (Method B).

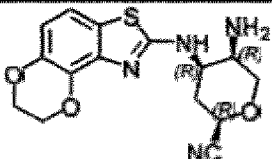
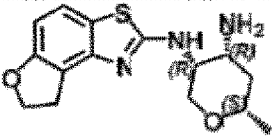
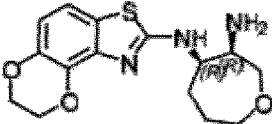
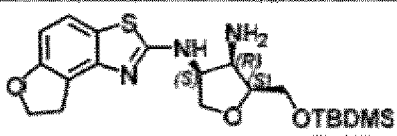
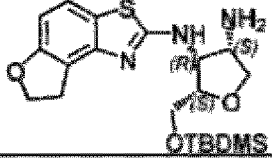
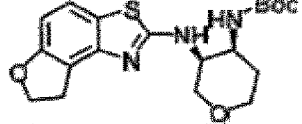
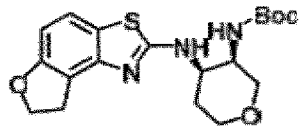
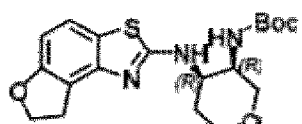
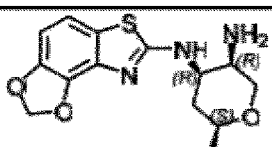
[表38-2]

2 1 7		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 6.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.64 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.02-6.00 (3H, m), 4.03-4.00 (3H, m), 3.13 (1H, br s), 3.06-3.02 (1H, m), 2.87 (1H, t, J = 12.4 Hz), 2.02-1.98 (1H, m), 1.64-1.54 (3H, m), 1.45 (9H, s).
2 1 8		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.3/0.723 (Method A)
2 1 9		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 407.3/0.678 (Method A)
2 2 0		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 424.2/0.907 (Method B)
2 2 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.3/0.643 (Method B)
2 2 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 417.3/0.663 (Method B)
2 2 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.3/0.600 (Method B)
2 2 4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.2/0.663 (Method B)
2 2 5		混合物として得た LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.3/0.662, 405.3/0.689 (Method B)
2 2 6		

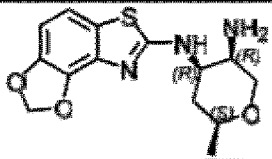
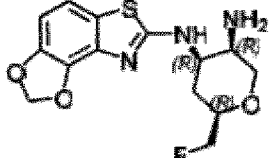
[表38-3]

2 2 7		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.3/0.642 (Method B)
2 2 8		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.3/0.653 (Method B)
2 2 9		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 405.3/0.623 (Method B)
2 3 0		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 293.2/2.575 (Method C)
2 3 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 293.2/2.649 (Method C)
2 3 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 317.1/1.624 (Method C)
2 3 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 317.2/1.673 (Method C)
2 3 4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 322.1/2.179 (Method C)
2 3 5		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 322.2/2.169 (Method C)
2 3 6		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 319.1/1.607 (Method C)
2 3 7		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 319.1/1.673 (Method C)

[表38-4]

2 3 8		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 333.1/1.640 (Method C)
2 3 9		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 306.1/1.624 (Method C)
2 4 0		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 322.1/1.656 (Method C)
2 4 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 422.3/2.290 (Method C)
2 4 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 422.3/2.107 (Method C)
2 4 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 392.3/3.259 (Method C)
2 4 4		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.28 (1H, dd, J = 0.9, 8.4 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.00 (1H, brs), 5.24 (1H, brs), 4.64 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.08-3.96 (3H, m), 3.89-3.84 (1H, m), 3.69-3.52 (2H, m), 3.46-3.33 (2H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 1.80-1.65 (1H, m), 1.47 (9H, s).
2 4 5		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.28 (1H, dd, J = 0.8, 8.3 Hz), 6.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.00 (1H, brs), 5.24 (1H, brs), 4.64 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.11-3.94 (3H, m), 3.88-3.86 (1H, m), 3.70-3.52 (2H, m), 3.45-3.35 (2H, m), 2.28-2.23 (1H, m), 1.80-1.63 (1H, m), 1.47 (9H, s).
2 4 6		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 322.2/1.740 (Method C)

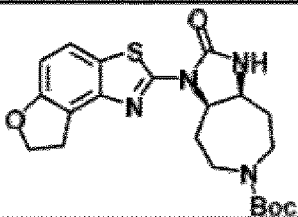
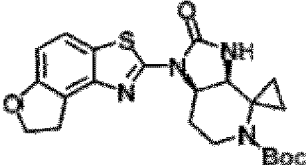
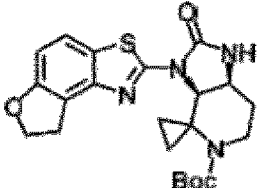
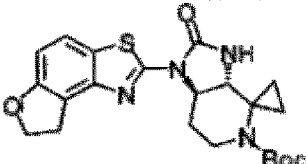
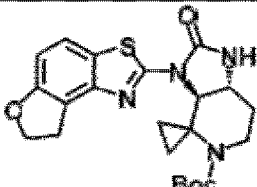
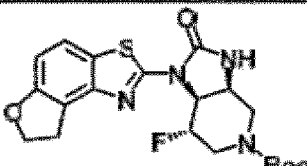
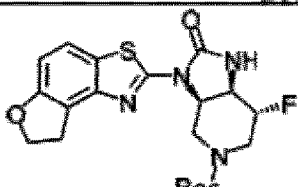
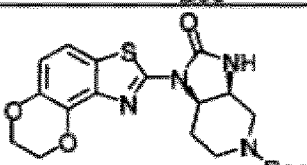
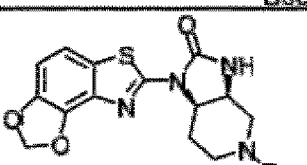
[表38-5]

2 4 7		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 308.1/1.690 (Method C)
2 4 8		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 326.1/1.673 (Method C)

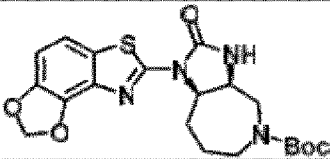
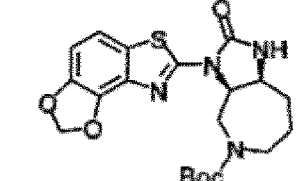
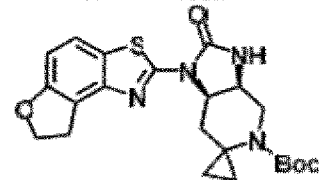
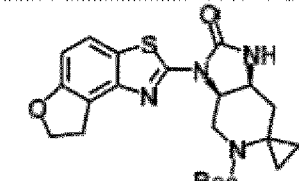
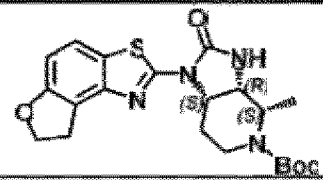
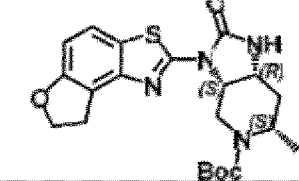
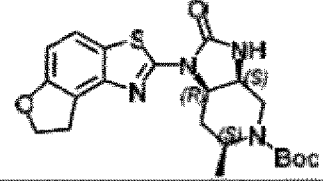
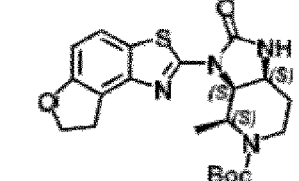
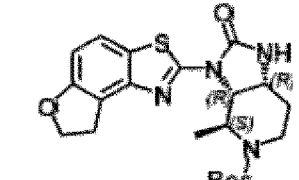
[0251] 参考例 2 4 9 ~ 2 6 8

参考例 1 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 2 4 9 ~ 2 6 8 の化合物を得た。

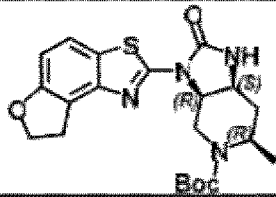
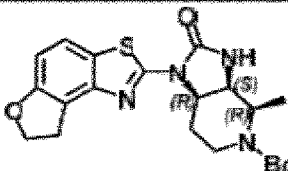
[表39-1]

参考例	化学構造式	機器分析データ
249		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 431.2/1.097 (Method B)
250		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.2/0.975 (Method B)
251		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.2/0.904 (Method B)
252		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.3/1.089 (Method B)
253		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.3/1.047 (Method B)
254		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 435.2/0.912 (Method B)
255		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 435.2/0.899 (Method B)
256		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 433.2/0.854 (Method B)
257		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 419.2/0.917 (Method B)

[表39-2]

258		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 433.3/1.000 (Method A)
259		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 433.3/0.915 (Method A)
260		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.3/0.976 (Method B)
261		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 443.3/0.999 (Method B)
262		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 431.2/0.982 (Method B)
263		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 431.2/0.999 (Method B)
264		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 431.3/0.997 (Method B)
265		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 431.3/0.963 (Method B)
266		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 431.2/1.011 (Method B)

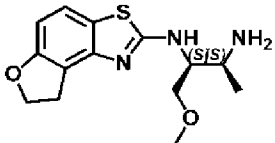
[表39-3]

267		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 431.2/0.997 (Method B)
268		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 431.2/0.981 (Method B)

[0252] 参考例 269

参考例 28 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 269 の化合物を得た。

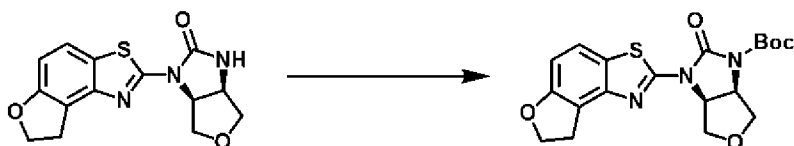
[表40]

参考例	化学構造式	機器分析データ
269		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 294.2/0.419 (Method B)

[0253] 参考例 270

tert-ブチル rac-(3aR, 6aS)-3-(7,8-ジヒドロフロ[3,2-e][1,3]ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-d]イミダゾール-1-カルボキシレート

[化58]



実施例 119 の化合物 (380 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (10 mL) に水素化ナトリウム (60% in オイル、130 mg) と $(Boc)_2O$ (0.33 mL) を 0℃ で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過

後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（465mg）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 404.6/2.568 (Method D)

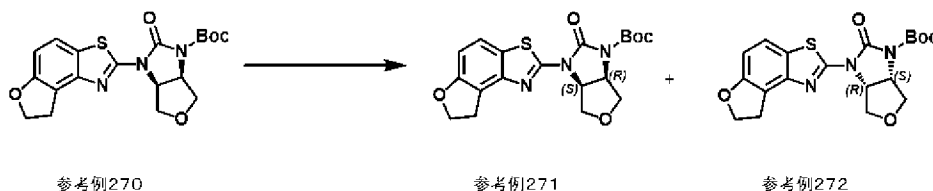
[0254] 参考例 271

tert-ブチル (3aS, 6aR) - 3 - (7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-オキソヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール-1-カルボキシレート

参考例 272

tert-ブチル (3aR, 6aS) - 3 - (7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル) - 2-オキソヘキサヒドロ-1H-フロ[3, 4-d]イミダゾール-1-カルボキシレート

[化59]



参考例270の化合物（465mg）を下記の超臨界流体クロマトグラフィーの条件にて光学分取し、表題化合物（参考例271：160mg - first peak: 2.01min、参考例272：160mg - second peak: 4.03min）を得た。

カラム：CHIRALCEL（商標登録） OJ-H；溶媒：A液：二酸化炭素、B液：メタノール；移動相条件：A/B (%) = 55/45；流速：90 mL/min（分析時：3 mL/min）；検出UV：214 nm；カラム温度：30℃

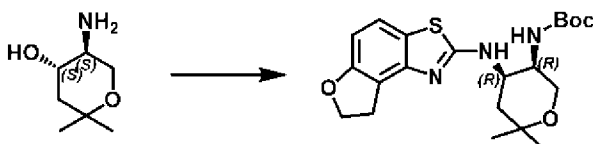
[表41]

参考例	機器分析データ
271	LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 404.5/2.542 (Method D)
272	LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 404.5/2.542 (Method D)

[0255] 参考例 273

t e r t -ブチル { (3 R, 4 R) -4 - [(7, 8 -ジヒドロフロ [3, 2 -e] [1, 3] ベンゾチアゾール -2 -イル) アミノ] -6, 6 -ジメチルオキサン -3 -イル} カルバメート

[化60]



(4 S, 5 S) -5 -アミノ -2, 2 -ジメチルテトラヒドロ -2H -ピラン -4 -オール (56.0 mg) のジクロロメタン溶液 (4 mL) に、トリエチルアミン (0.065 mL) と (Boc)₂O (0.107 mL) を室温で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、Boc 体 (70.0 mg) を得た。得られた Boc 体 (70.0 mg) のジクロロメタン溶液 (6 mL) に、トリエチルアミン (0.048 mL) と塩化メタンスルホニル (0.024 mL) を氷冷下で加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過、減圧濃縮し、粗生成物 (106 mg) を得た。得られた粗生成物 (106 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、アジ化ナトリウム (63.9 mg) と酢酸ナトリウム (53.8 mg) を室温下で加え、80℃で3日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮し、粗生成物を得た。得られた粗生成物のメタノール溶液 (10 mL) に、触媒量の10%パラジウム炭素を室温下で加え、常圧水素雰囲気下、室温で終夜攪拌した。反応混合物をセライトろ過した後、減圧濃縮し、粗生成物 (84.0 mg) を得た。得られた粗生成物 (84.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) に、4 -イソチオシアナート -2, 3 -ジヒドロベンゾフラン (67.0 mg) を室温で加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧濃縮後、シ

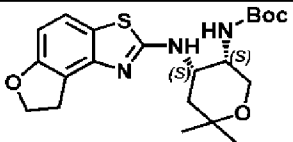
リカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（18.0mg）を得た。

LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 420.2/2.273 (Method C)

[0256] 参考例 274

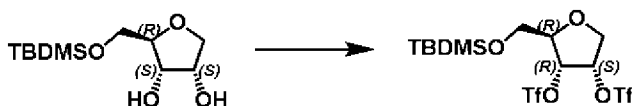
参考例 273 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 274 の化合物を得た。

[表42]

参考例	化学構造式	機器分析データ
274		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 420.2/2.273 (Method C)

[0257] 参考例 275

1, 4-アンヒドロ-5-O-〔tert-ブチル（ジメチル）シリル〕-2, 3-ビス-O-（トリフルオロメタンシルホニル）-D-リビトール
[化61]



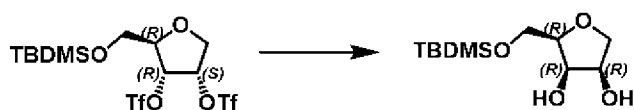
(2R, 3S, 4S)-2-〔{(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ}メチル〕テトラヒドロフラン-3, 4-ジオール (4.00g) のジクロロメタン溶液 (322mL) に、ピリジン (7.81mL) とトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (8.16mL) を氷冷下に加え、氷冷下で1時間攪拌した。反応混合物に氷水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸水素ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物 (7.04g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5.47–5.36 (2H, s), 4.34–4.25 (2H, m), 4.19–4.00 (1H, m), 3.87–3.70 (2H, m), 0.90 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s).

[0258] 参考例 276

2, 5-アンヒドロ-1-O-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]-D-アラビニトール

[化62]



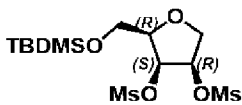
参考例 275 の化合物 (7.04 g) のジメチルホルムアミド溶液 (92 mL) に、18-クラウン-6 (7.82 g) と酢酸セシウム (7.91 g) を室温下に加え、40℃で13時間攪拌した。酢酸セシウム (7.91 g) を加え、さらに40℃で3時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣に酢酸エチルと水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸水素ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、モノアセテート体 (2.78 g) を混合物として得た。得られたモノアセテート体 (2.78 g) を7Nアンモニアメタノール溶液 (70 mL) に溶解し、室温下で10時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (2.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 4.80 (1H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.58 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 4.17-4.07 (1H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.82-3.74 (2H, m), 3.30 (1H, dd, $J = 6.7, 8.2$ Hz), 3.66-3.57 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J = 6.8, 8.2$ Hz), 0.86 (9H, s), 0.03 (3H, s), 0.03 (3H, s).

[0259] 参考例 277

参考例 38 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 277 の化合物を得た。

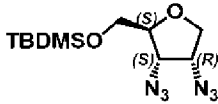
[表43]

参考例	化学構造式	機器分析データ
277		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 5.32–5.22 (2H, m), 4.19–4.06 (2H, m), 3.97 (1H, dd, J = 6.8, 9.5 Hz), 3.90–3.76 (2H, m), 3.15 (6H, s), 0.89 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s).

[0260] 参考例 278

参考例 42 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 278 の化合物を得た。

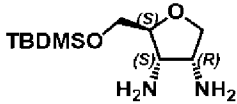
[表44]

参考例	化学構造式	機器分析データ
278		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.19–4.04 (3H, m), 3.94–3.89 (1H, m), 3.85–3.71 (3H, m), 0.90 (9H, s), 0.09 (3H, s), 0.08 (3H, s).

[0261] 参考例 279

参考例 44 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 279 の化合物を得た。

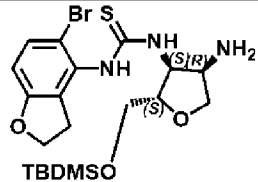
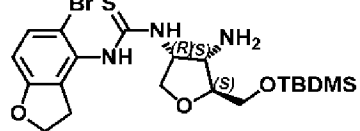
[表45]

参考例	化学構造式	機器分析データ
279		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 247.2/1.723 (Method C)

[0262] 参考例 280 および 281

参考例 1 および参考例 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 280 および 281 の化合物を得た。

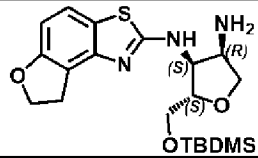
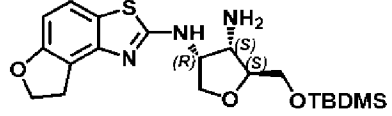
[表46]

参考例	化学構造式	機器分析データ
280		LC-MS $[M+2H]^+/Rt$ (min): 504.2/1.907 (Method C)
281		LC-MS $[M+2H]^+/Rt$ (min): 504.2/1.973 (Method C)

[0263] 参考例282および283

参考例47に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例282および283の化合物を得た。

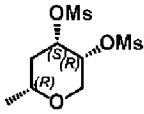
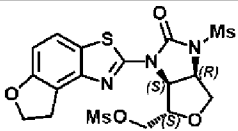
[表47]

参考例	化学構造式	機器分析データ
282		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 422.2/2.223 (Method C)
283		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 422.2/2.223 (Method C)

参考例284および285

参考例38に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例284および285の化合物を得た。

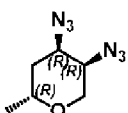
[表48]

参考例	化学構造式	機器分析データ
284		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.96–4.91 (1H, m), 4.91–4.83 (1H, m), 4.24 (1H, dd, $J = 2.3, 13.6$ Hz), 3.62 (1H, dd, $J = 1.0, 13.6$ Hz), 3.59–3.51 (1H, m), 3.14 (3H, s), 3.12 (3H, s), 2.07–1.86 (2H, m), 1.29 (3H, d, $J = 6.2$ Hz).
285		LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ /Rt (min): 490.1/2.290 (Method C)

参考例 286

参考例 42 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 286 の化合物を得た。

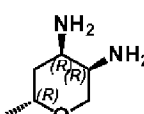
[表49]

参考例	化学構造式	機器分析データ
286		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4.08 (1H, dd, $J = 2.8, 4.1$ Hz), 3.84 (1H, ddd, $J = 1.4, 4.6, 10.9$ Hz), 3.77–3.65 (2H, m), 3.60 (1H, ddd, $J = 3.2, 4.6, 10.7$ Hz), 1.91 (1H, ddd, $J = 2.1, 3.6, 14.3$ Hz), 1.65–1.55 (1H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.2$ Hz).

参考例 287

参考例 44 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 287 の化合物を得た。

[表50]

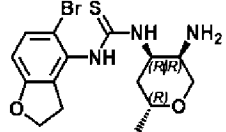
参考例	化学構造式	機器分析データ
287		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.84–3.72 (1H, m), 3.64–3.55 (1H, m), 3.45 (1H, dd, $J = 10.5, 11.2$ Hz), 3.25–3.22 (1H, m), 2.92 (1H, ddd, $J = 3.7, 4.8, 10.5$ Hz), 1.73–1.56 (6H, m), 1.16 (3H, d, $J = 6.3$ Hz).

[0264] 参考例 288

参考例 1 および参考例 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用い

て、参考例 288 の化合物を得た。

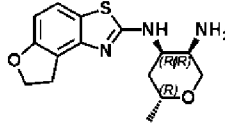
[表51]

参考例	化学構造式	機器分析データ
288		LC-MS $[M+2H]^+/Rt$ (min): 388.1/1.740 (Method C)

[0265] 参考例 289

参考例 47 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 289 の化合物を得た。

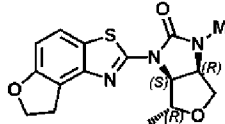
[表52]

参考例	化学構造式	機器分析データ
289		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 306.1/1.673 (Method C)

[0266] 参考例 290

参考例 77 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 290 の化合物を得た。

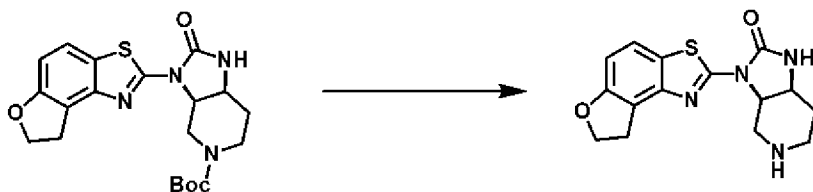
[表53]

参考例	化学構造式	機器分析データ
290		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 396.1/2.340 (Method C)

[0267] 実施例 1

c i s - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチア
ゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジ
ン - 2 - オン

[化63]



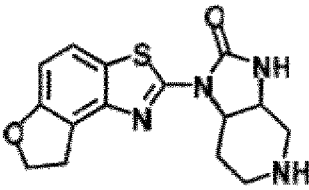
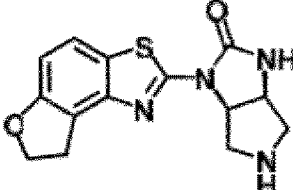
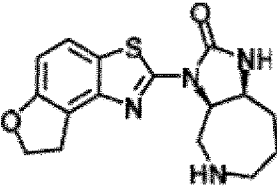
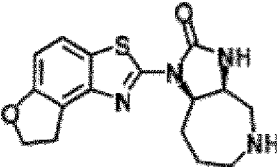
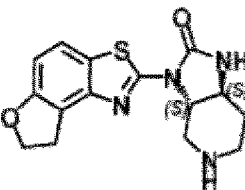
参考例 14 の化合物 (114 mg) にトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加え、11 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) で精製し、表題化合物 (62 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 317.1/0.399 (Method B) ; ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.73 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.64–4.56 (2H, m), 4.52–4.44 (1H, m), 4.04–3.99 (1H, m), 3.53–3.46 (1H, m), 3.39–3.33 (2H, m), 2.77–2.69 (1H, m), 2.62–2.51 (2H, m), 2.30–2.19 (1H, m), 1.81–1.69 (2H, m).

[0268] 実施例 2～6

実施例 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 2～6 の化合物を得た。

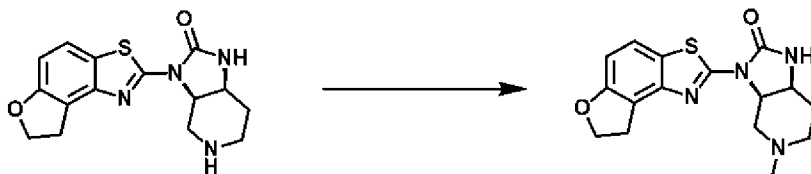
[表54]

実施例	化学構造式	機器分析データ
2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 317.1/0.432 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.73 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.66-4.55 (3H, m), 4.11-4.05 (1H, m), 3.74-3.70 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 8.9 Hz), 2.98-2.92 (1H, m), 2.84-2.77 (2H, m), 2.50-2.41 (1H, m), 2.33-2.25 (1H, m), 1.58-1.47 (1H, m).
3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 303.1/0.533 (Method A); ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.01 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.36 (1H, br s), 4.94 (1H, dd, J = 4.9, 7.9 Hz), 4.60 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.28 (1H, dd, J = 5.2, 8.2 Hz), 3.42-3.31 (5H, m), 2.99-2.93 (2H, m), 2.81 (1H, dd, J = 5.2, 12.5 Hz).
4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.454 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 50°C) δ: 7.44 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.87-4.77 (2H, m), 4.68-4.60 (2H, m), 4.29-4.21 (1H, m), 3.55-3.39 (4H, m), 2.91-2.84 (2H, m), 2.02-1.83 (3H, m), 1.62-1.51 (2H, m).
5		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.523 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃ , 50°C) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.94-4.88 (1H, m), 4.83 (1H, s), 4.70-4.60 (2H, m), 4.18-4.10 (1H, m), 3.45 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.15-3.08 (1H, m), 2.97-2.81 (3H, m), 2.42-2.27 (2H, m), 1.76-1.53 (3H, m).
6		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 317.2/1.275 (Method D); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.94 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.61 (2H, dt, J = 2.4, 8.7 Hz), 4.25 (1H, dd, J = 3.5, 11.8 Hz), 4.12 (1H, brs), 3.67-3.57 (1H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 3.17 (1H, d, J = 2.8 Hz), 3.01 (1H, dd, J = 2.4, 13.4 Hz), 2.80-2.71 (1H, m), 2.62-2.53 (1H, m), 1.94-1.83 (1H, m), 1.59-1.49 (1H, m).

[0269] 実施例 7

c i s - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチア
ゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 -
c] ピリジン - 2 - オン

[化64]



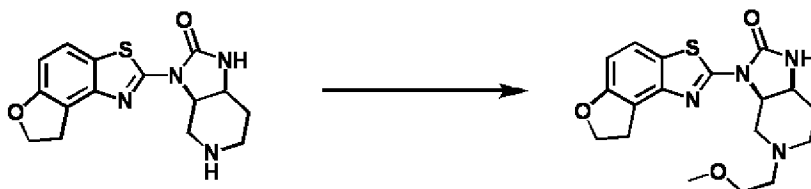
実施例 1 の化合物 (2 1 . 8 m g) のメタノール (2 m L) 溶液に 3 7 %
ホルムアルデヒド溶液 (0 . 0 2 m L) とメタノール (1 m L) を加え、 1
0 分攪拌した。水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (5 0 m g) を加え
、 2 0 分攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出し
た。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) にて精製した
。得られた固体にメタノールを加え攪拌し、固体をろ取後、乾燥後して表題
化合物 (1 2 m g) を得た。

LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 331.1/0.412 (Method B); ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 7.
73 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.69-
4.56 (3H, m), 4.00-3.94 (1H, m), 3.43-3.27 (3H, m), 2.56-2.51 (1H, m)
、 2.16 (3H, s), 2.12-2.04 (1H, m), 1.96-1.75 (3H, m).

[0270] 実施例 8

c i s - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチア
ゾール - 2 - イル) - 5 - (2 - メトキシエチル) オクタヒドロ - 2 H - イ
ミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン

[化65]



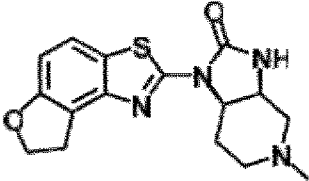
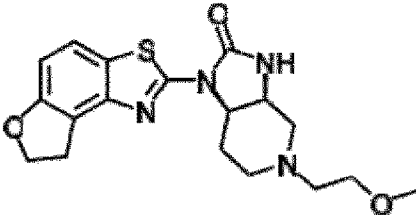
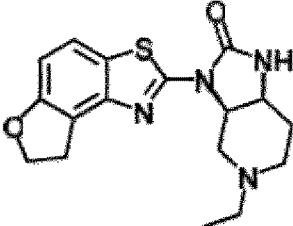
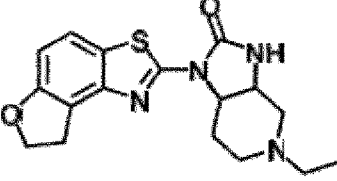
実施例 1 の化合物 (32 mg) のアセトニトリル (1 mL) 懸濁液に 2-クロロエチルメチルエーテル (0.036 mL)、ヨウ化カリウム (66 mg) 及び炭酸カリウム (111 mg) を加え、80℃で15時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル/0.05%トリフルオロ酢酸水) 及びアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製した。得られた固体に酢酸エチルを加え攪拌し、固体をろ取後、乾燥して表題化合物 (19 mg) を得た。

LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 375.1/0.463 (Method B); ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.92-4.85 (1H, m), 4.77 (1H, s), 4.70-4.61 (2H, m), 4.09-4.05 (1H, m), 3.69-3.63 (1H, m), 3.51-3.38 (4H, m), 3.34 (3H, s), 2.82-2.76 (1H, m), 2.65-2.54 (2H, m), 2.34-2.26 (1H, m), 2.20-2.02 (2H, m), 1.91-1.87 (1H, m).

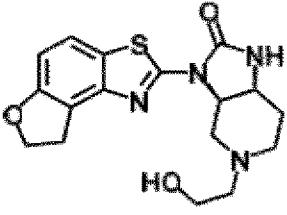
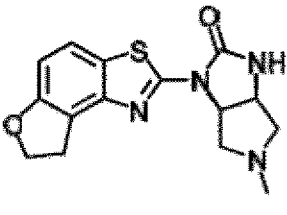
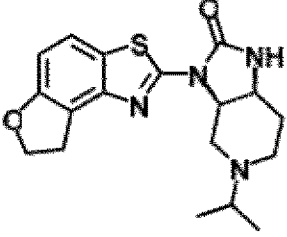
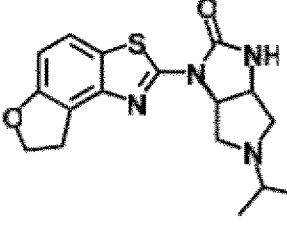
[0271] 実施例 9～19

実施例 7 又は実施例 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 9～19 の化合物を得た。

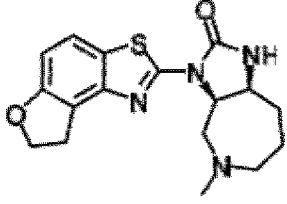
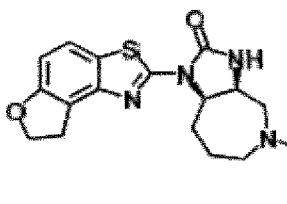
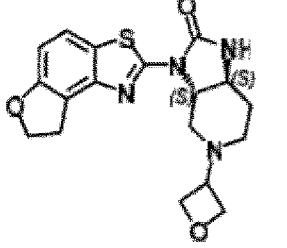
[表55-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
9		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.1/0.43 2 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.84 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.64–4.49 (3H, m), 3.90–3.87 (1H, m), 3.35 (2H, t, J = 8.9 Hz), 2.79–2.73 (1H, m), 2.59–2.52 (1H, m), 2.41–2.24 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.03–1.95 (1H, m), 1.84–1.73 (1H, m).
10		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 375.1/0.44 4 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.83 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.64–4.51 (3H, m), 3.89–3.86 (1H, m), 3.42 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.35 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.23 (3H, s), 2.87–2.82 (1H, m), 2.69–2.63 (1H, m), 2.55–2.49 (2H, m), 2.47–2.42 (1H, m), 2.37–2.32 (1H, m), 2.18–2.11 (1H, m), 1.87–1.77 (1H, m).
11		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 345.2/0.44 9 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.92–4.82 (2H, m), 4.73–4.64 (2H, m), 4.13–4.07 (1H, m), 3.66–3.60 (1H, m), 3.49–3.42 (2H, m), 2.79–2.71 (1H, m), 2.51–2.42 (2H, m), 2.31–2.23 (1H, m), 2.20–2.01 (2H, m), 2.00–1.89 (1H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.1 Hz).
12		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 345.1/0.44 8 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.36 (1H, s), 4.78–4.63 (3H, m), 4.04–3.98 (1H, m), 3.50–3.42 (2H, m), 3.02–2.95 (1H, m), 2.81–2.74 (1H, m), 2.65–2.40 (4H, m), 2.18–1.99 (2H, m), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

[表55-2]

13		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 361.2/0.428 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.87-4.82 (2H, m), 4.73-4.64 (2H, m), 4.13-4.09 (1H, m), 3.67-3.59 (3H, m), 3.53-3.45 (2H, m), 2.78-2.74 (1H, m), 2.65-2.54 (3H, m), 2.47-2.35 (2H, m), 2.12-2.03 (1H, m), 1.98-1.93 (1H, m).
14		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 317.1/0.532 (Method A); ¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 8.03 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 5.2, 8.2 Hz), 4.59 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.24 (1H, dd, J = 5.2, 8.2 Hz), 3.35 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.29-3.23 (1H, m), 2.82 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.33-2.27 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.18 (1H, dd, J = 4.9, 9.8 Hz).
15		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 359.1/0.491 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.96 (1H, s), 4.88-4.80 (1H, m), 4.73-4.64 (2H, m), 4.12-4.08 (1H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 3.48-3.42 (2H, m), 2.88-2.79 (1H, m), 2.69-2.65 (1H, m), 2.50-2.42 (1H, m), 2.39-2.32 (1H, m), 2.08-1.91 (2H, m), 1.04-0.98 (6H, m).
16		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 345.2/0.593 (Method A); ¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7.40 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.14 (1H, s), 5.02-4.96 (1H, m), 4.61 (1H, t, J = 8.7 Hz), 4.28-4.22 (1H, m), 3.41 (2H, t, J = 8.7), 3.28 (1H, d, J = 10.1 Hz), 2.88 (1H, d, J = 10.1 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 5.7, 10.1 Hz), 2.50-2.37 (2H, m), 1.01 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.4 Hz).

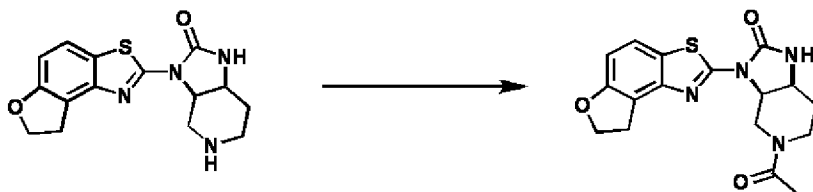
[表55-3]

17		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 345.2/0.484 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.02 (1H, s), 4.94-4.86 (1H, m), 4.71-4.60 (2H, m), 4.25-4.17 (1H, m), 3.51-3.28 (3H, m), 2.97-2.87 (1H, m), 2.79-2.71 (1H, m), 2.42-2.36 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.06-1.99 (1H, m), 1.92-1.76 (2H, m), 1.66-1.56 (1H, m).
18		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 345.2/0.525 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.05-4.99 (1H, m), 4.88-4.80 (1H, m), 4.69-4.59 (2H, m), 4.25-4.16 (1H, m), 3.50-3.40 (2H, m), 2.78-2.64 (3H, m), 2.58-2.48 (1H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.09-1.96 (1H, m), 1.82-1.76 (1H, m), 1.70-1.63 (1H, m).
19		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 373.11/1.404 (Method D); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.3 Hz), 4.67-4.56 (4H, m), 4.55-4.45 (2H, m), 4.28-4.20 (1H, m), 3.82-3.68 (2H, m), 3.43-3.35 (3H, m), 2.85 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.25 (1H, t, J = 10.0 Hz), 2.16-2.08 (1H, m), 2.00-1.93 (1H, m), 1.75-1.62 (1H, m).

[0272] 実施例20

c i s - 5 - アセチル - 3 - (7 , 8 - ジヒドロフロ [3 , 2 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン

[化66]



実施例 1 の化合物 (32 mg) のクロロホルム溶液 (2 mL) にトリエチルアミン (0.028 mL) と無水酢酸 (0.011 mL) を加え、終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルム／エタノール (3／1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (0.035% トリフルオロ酢酸アセトニトリル／0.05% トリフルオロ酢酸水)、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) 及びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム／メタノール) にて精製し、表題化合物 (27 mg) を得た。

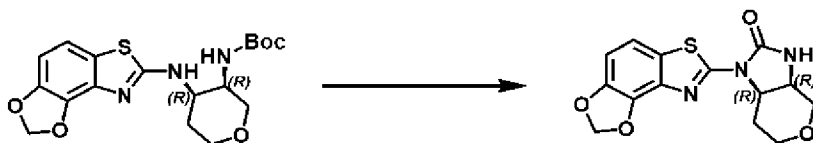
LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 359.1/0.566 (Method B); ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 100°C)

δ : 7.59 (1H, br s), 7.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.83–4.78 (1H, m), 4.62 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.30–4.17 (2H, m), 3.85–3.78 (1H, m), 3.52–3.41 (2H, m), 3.39 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.13–2.02 (1H, m), 1.94–1.68 (4H, m).

[0273] 実施例 2.1

(3aR, 7aR) - 1 - (2H-[1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) - オン

[化67]



参考例 47 の化合物 (759 mg) の酢酸エチル溶液 (5 mL) に 4 M 塩化水素酢酸エチル溶液 (5 mL) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物に

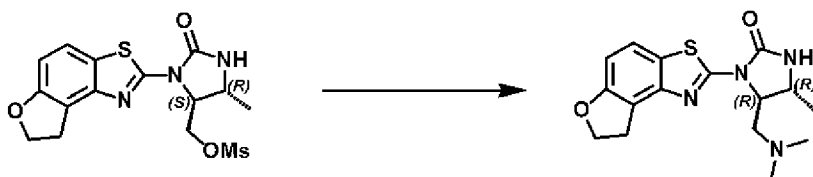
ヘキサンを加え、生じた固体をろ取し、ヘキサンを洗浄した後、減圧乾燥した。得られた固体 (668 mg) のジメチルホルムアミド溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (1.41 mL) と炭酸ジ (N-スクシンイミジル) (519 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮し、表題化合物 (364 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 320.0/1.990 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.96 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.10 (2H, dd, $J = 1.1, 5.0$ Hz), 4.78 (1H, ddd, $J = 6.1, 7.3, 8.6$ Hz), 3.90-3.72 (3H, m), 3.67 (1H, dd, $J = 2.7, 12.8$ Hz), 3.44 (1H, ddd, $J = 3.0, 10.2, 11.5$), 2.46-2.28 (1H, m), 1.85-1.68 (1H, m).

[0274] 実施例 22

(4R, 5R) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) - 5 - [(ジメチルアミノ) メチル] - 4 - メチルイミダゾリジン-2-オン

[化68]



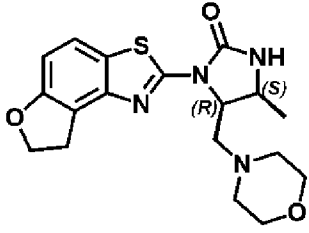
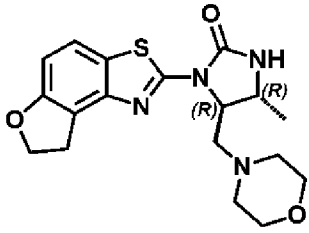
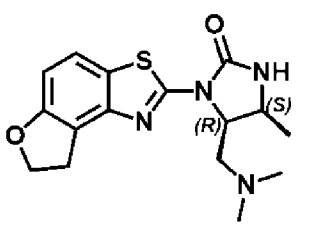
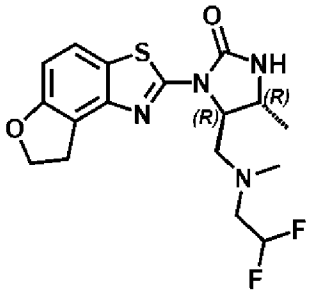
参考例 39 の化合物 (59.4 mg) のアセトニトリル溶液 (3 mL) にジメチルアミン (2.0 M テトラヒドロフラン溶液) (0.31 mL)、ヨウ化カリウム (26.2 mg)、炭酸カリウム (55.6 mg) を加え、60℃にて15時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、飽和重曹水を加え、クロロホルム-メタノール (10:1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) 及びアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) にて精製し、表題化合物 (22.6 mg) を得た。

LC-MS [M+H]⁺/Rt (min): 333.2/0.569 (Method A); ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)
δ: 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.93 (1H, s)
, 4.66 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.40–4.34 (1H, m), 3.90–3.84 (1H, m), 3.4
4 (2H, dt, J = 2.0, 8.9 Hz), 2.87 (1H, dd, J = 2.4, 11.9 Hz), 2.34 (1
H, dd, J = 10.1, 11.9 Hz), 2.34 (6H, s), 1.35 (3H, d, J = 7.3 Hz).

[0275] 実施例 23～26

実施例 22 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 2
3～26 の化合物を得た。

[表56]

実施例	化学構造式	機器分析データ
23		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 375.2/0.446 (Method B) ; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.93 (1H, s), 4.79–4.73 (1H, m), 4.68 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.29–4.22 (1H, m), 3.73–3.64 (4H, m), 3.50–3.36 (2H, m), 2.84–2.72 (4H, m), 2.53–2.48 (2H, m), 1.45 (3H, d, J = 6.7 Hz).
24		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 375.2/0.573 (Method A) ; ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.7 Hz), 4.93 (1H, s), 4.67 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.42–4.37 (1H, m), 3.91–3.85 (1H, m), 3.75–3.63 (4H, m), 3.43 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 3.2, 12.3 Hz), 2.73–2.66 (2H, m), 2.55 (1H, dd, J = 9.6, 12.3 Hz), 2.51–2.44 (2H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.4 Hz).
25		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 333.1/0.462 (Method B) ; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.88 (1H, s), 4.75–4.65 (3H, m), 4.28–4.21 (1H, m), 3.51–3.37 (2H, m), 2.79 (1H, dd, J = 12.8, 9.8 Hz), 2.63 (1H, dd, J = 12.8, 1.8 Hz), 2.37 (6H, s), 1.45 (3H, d, J = 6.7 Hz).
26		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 333.1/0.462 (Method B) ; ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 6.95 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.79 (1H, tt, J = 4.3, 56.2 ($J_{H,F}$) Hz), 4.69 (1H, d, J = 9.2 Hz), 4.64–4.56 (3H, m), 4.15–4.08 (1H, m), 4.05 (t, J = 8.5 Hz), 3.79 (t, J = 8.5 Hz), 3.64–3.45 (2H, m), 3.36–3.21 (2H, m), 2.85 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0276] 実施例 27

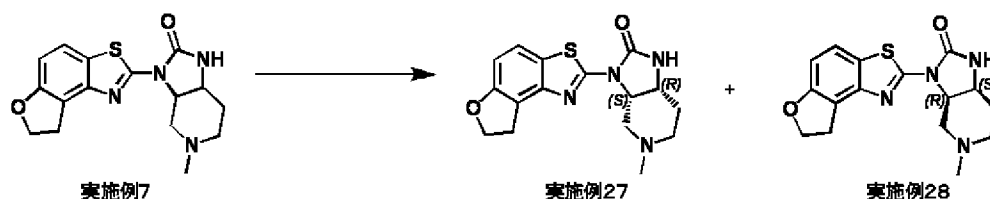
(3 a S, 7 a R) – 3 – (7, 8 – ジヒドロフロ [3, 2 – e] [1, 3] ベンゾチアゾール – 2 – イル) – 5 – メチルオクタヒドロ – 2 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 2 – オン

実施例 28

(3 a R, 7 a S) – 3 – (7, 8 – ジヒドロフロ [3, 2 – e] [1, 3]

ベンゾチアゾール-2-イル)-5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ
[4, 5-c]ピリジン-2-オン

[化69]



実施例7の化合物(30.0mg)を下記の条件にて光学分取し、表題化合物(実施例27:12.2mg-first peak:15.3min、実施例28:8.1mg-second peak:16.4min)を得た。

カラム:CHIRALPAK(商標登録)IG;溶媒:A液:クロロホルム、B液:2-プロパノール;移動相条件:A/B=9/1;流速:5mL/min;検出UV:254nm;カラム温度:40℃

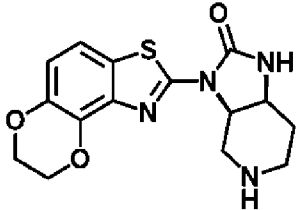
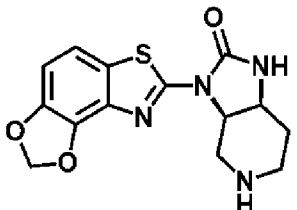
[表57]

実施例	機器分析データ
27	LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 331.1/0.434 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.89-4.82 (1H, m), 4.74 (1H, s), 4.69-4.63 (2H, m), 4.08-4.03 (1H, m), 3.58-3.51 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 2.66-2.60 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.27-2.19 (1H, m), 2.12-2.02 (2H, m), 1.94-1.88 (1H, m).
28	LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 331.1/0.430 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.76 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.90-4.82 (1H, m), 4.76 (1H, s), 4.69-4.63 (2H, m), 4.09-4.03 (1H, m), 3.58-3.52 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 2.67-2.60 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.29-2.20 (1H, m), 2.11-2.04 (2H, m), 1.94-1.88 (1H, m).

[0277] 実施例29および30

実施例1に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例29および30の化合物を得た。

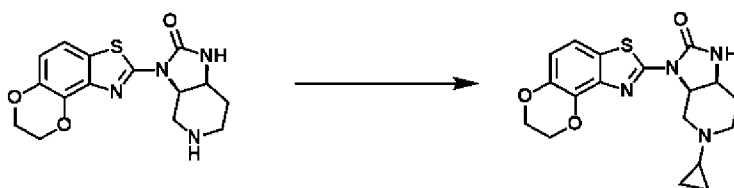
[表58]

実施例	化学構造式	機器分析データ
29		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 333.1/0.430 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.71 (1H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.48–4.40 (1H, m), 4.38–4.24 (4H, m), 4.03–3.98 (1H, m), 3.49–3.42 (1H, m), 2.76–2.69 (1H, m), 2.62–2.48 (2H, m), 2.36–2.15 (1H, m), 1.83–1.66 (2H, m).
30		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 319.1/0.419 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.79 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.10–6.07 (2H, m), 4.50–4.43 (1H, m), 4.04–4.01 (1H, m), 3.46–3.40 (1H, m), 2.75–2.72 (1H, m), 2.66–2.53 (2H, m), 2.43–2.21 (1H, m), 1.82–1.67 (2H, m).

[0278] 実施例 3.1

c i s - 5 - シクロプロピル - 3 - (7 , 8 - ジヒドロ [1 , 4] ジオキシノ [2 , 3 - e] [1 , 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 2 - オン

[化70]



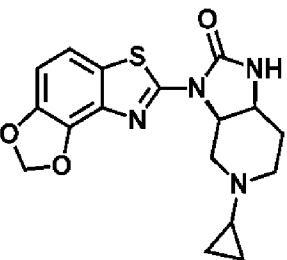
実施例 29 の化合物 (100 mg) のメタノール / テトラヒドロフラン溶液 (1 . 5 mL / 1 . 2 mL) に (1 - エトキシシクロプロポキシ) トリメチルシラン (0 . 121 mL) 、 酢酸 (0 . 172 mL) とシアノ水素化ホウ素ナトリウム (94 mg) を加え、 60 °C 下で 3 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水を加え、クロロホルム / エタノール (3 / 1) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し表題化合物 (77 mg) を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 373.3/0.585 (Method A); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.72 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.61–4.53 (1H, m), 4.41–4.25 (4H, m), 3.98–3.92 (1H, m), 3.49–3.41 (1H, m), 2.75–2.67 (1H, m), 2.45–2.36 (1H, m), 2.35–2.27 (1H, m), 1.86–1.75 (2H, m), 1.68–1.63 (1H, m), 0.43–0.37 (2H, m), 0.33–0.23 (2H, m).

[0279] 実施例 3 2

実施例 3 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 3 2 の化合物を得た。

[表59]

実施例	化学構造式	機器分析データ
3 2		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 359.2/0.613 (Method A); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.80 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.12–6.08 (2H, m), 4.62–4.53 (1H, m), 4.00–3.94 (1H, m), 3.51–3.42 (1H, m), 2.76–2.67 (1H, m), 2.46–2.36 (1H, m), 2.35–2.27 (1H, m), 1.87–1.74 (2H, m), 1.69–1.64 (1H, m), 0.43–0.38 (2H, m), 0.33–0.23 (2H, m).

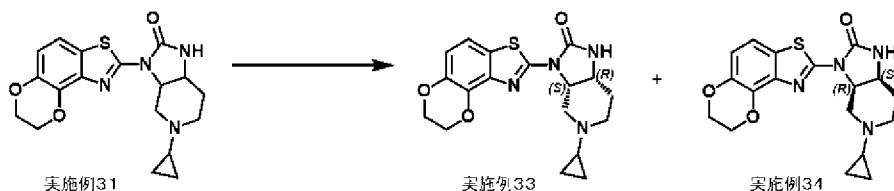
[0280] 実施例 3 3

(3 a S, 7 a R) – 5 – シクロプロピル – 3 – (7, 8 – ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 – e] [1, 3] ベンゾチアゾール – 2 – イル) オクタヒドロ – 2 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 2 – オン

実施例 3 4

(3 a R, 7 a S) – 5 – シクロプロピル – 3 – (7, 8 – ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 – e] [1, 3] ベンゾチアゾール – 2 – イル) オクタヒドロ – 2 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 2 – オン

[化71]



実施例31の化合物（104mg）を下記の条件にて光学分取し、表題化合物（実施例33：37mg—first peak：13.0min、実施例34：36mg—second peak：14.9min）を得た。
 カラム：CHIRALPAK（商標登録）IG；溶媒：A液：クロロホルム、B液：メタノール、C液：ジエチルアミン；移動相条件：A／B／C＝99／1／0.001；流速：0.5mL／min；検出UV：280nm；カラム温度：25℃

[表60]

実施例	機器分析データ
33	LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 373.3/0.587 (Method A); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.72 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.60–4.52 (1H, m), 4.41–4.28 (4H, m), 3.97–3.93 (1H, m), 3.47–3.41 (1H, m), 2.75–2.67 (1H, m), 2.45–2.37 (1H, m), 2.33–2.28 (1H, m), 1.86–1.75 (2H, m), 1.68–1.63 (1H, m), 0.43–0.33 (2H, m), 0.32–0.22 (2H, m).
34	LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 373.2/0.585 (Method A); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.73 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.60–4.53 (1H, m), 4.41–4.25 (4H, m), 3.97–3.93 (1H, m), 3.48–3.41 (1H, m), 2.72–2.60 (1H, m), 2.45–2.36 (1H, m), 2.33–2.28 (1H, m), 1.86–1.75 (2H, m), 1.68–1.63 (1H, m), 0.45–0.36 (2H, m), 0.31–0.22 (2H, m).

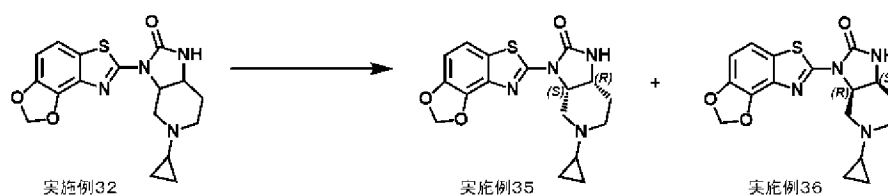
[0281] 実施例35

(3a S, 7a R)－5－シクロプロピル－3－(2H－[1, 3] ジオキソロ[4, 5－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－7－イル) オクタヒドロ－2H－イミダゾ[4, 5－c] ピリジン－2－オン

実施例36

(3a R, 7a S)－5－シクロプロピル－3－(2H－[1, 3] ジオキソロ[4, 5－e] [1, 3] ベンゾチアゾール－7－イル) オクタヒドロ－2H－イミダゾ[4, 5－c] ピリジン－2－オン

[化72]



実施例 32 の化合物 (85.0 mg) を下記の条件にて光学分取し、表題化合物 (実施例 35 : 37.1 mg – first peak : 10.7 min、実施例 36 : 36.4 mg – second peak : 12.3 min) を得た。

カラム : CHIRALPAK (商標登録) IG ; 溶媒 : A 液 : クロロホルム、B 液 : メタノール、C 液 : ジエチルアミン ; 移動相条件 : A / B / C = 99 / 1 / 0.002 ; 流速 : 5 mL / min ; 検出 UV : 280 nm ; カラム温度 : 40 °C

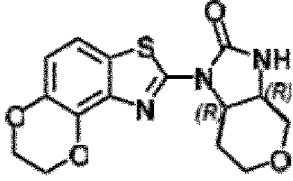
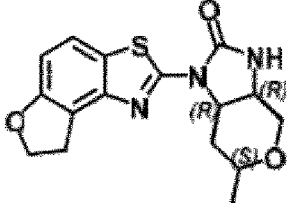
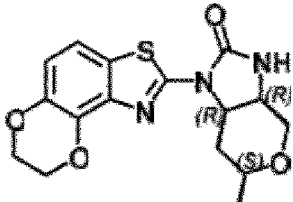
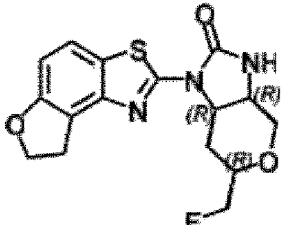
[表61]

実施例	機器分析データ
35	LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 359.2/0.657 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.80 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.12–6.09 (2H, m), 4.61–4.53 (1H, m), 3.98–3.95 (1H, m), 3.50–3.43 (1H, m), 2.75–2.68 (1H, m), 2.45–2.37 (1H, m), 2.35–2.27 (1H, m), 1.86–1.75 (2H, m), 1.69–1.64 (1H, m), 0.45–0.37 (2H, m), 0.33–0.23 (2H, m).
36	LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 359.3/0.660 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.81 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.10 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.61–4.53 (1H, m), 3.99–3.94 (1H, m), 3.50–3.42 (1H, m), 2.75–2.67 (1H, m), 2.44–2.36 (1H, m), 2.34–2.27 (1H, m), 1.86–1.75 (2H, m), 1.69–1.64 (1H, m), 0.44–0.37 (2H, m), 0.33–0.23 (2H, m).

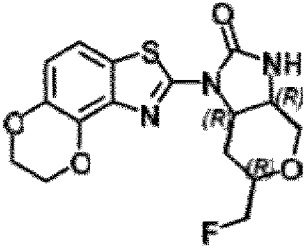
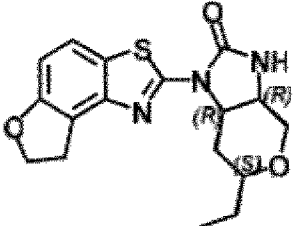
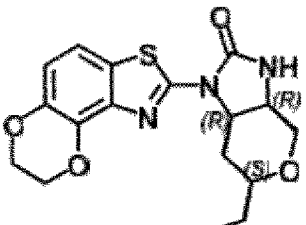
[0282] 実施例 37 ~ 43

参考例 14 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 37 ~ 43 の化合物を得た。

[表62-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
37		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 334.1/1.939 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.88 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.79–4.73 (1H, m), 4.42–4.25 (4H, m), 3.87–3.71 (3H, m), 3.67 (1H, dd, J = 3.0, 13.0 Hz), 3.44 (1H, ddd, J = 3.0, 10.2, 11.5 Hz), 2.41–2.29 (1H, m), 1.87–1.72 (1H, m).
38		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 332.1/2.090 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.89 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.85–4.79 (1H, m), 4.67–4.49 (2H, m), 3.95 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 2.4, 7.1 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 2.7, 13.2 Hz), 3.53–3.41 (1H, m), 3.41–3.31 (2H, m), 2.49–2.38 (1H, m), 1.19–1.13 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.1 Hz).
39		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 348.1/2.040 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.85 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.81–4.75 (1H, m), 4.43–4.20 (4H, m), 3.95 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 2.4, 7.3 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 2.7, 13.1 Hz), 3.46 (1H, dqd, J = 1.8, 6.1, 12.3 Hz), 2.44 (1H, ddd, J = 2.0, 6.7, 13.3 Hz), 1.22–1.11 (1H, m), 1.10 (3H, d, J = 6.1 Hz).
40		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 350.1/2.073 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.93 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.96–4.85 (1H, m), 4.68–4.56 (2H, m), 4.51–4.23 (2H, m), 4.01 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.87–3.80 (1H, m), 3.78–3.66 (2H, m), 3.41–3.35 (2H, m), 2.48–2.41 (1H, m), 1.37–1.24 (1H, m).

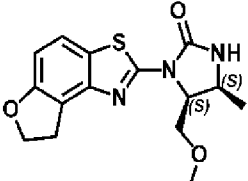
[表62-2]

4 1		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 366.1/2.023 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.91 (1H, br s), 7.30 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.90-4.84 (1H, m), 4.53-4.22 (6H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.87-3.80 (1H, m), 3.79-3.63 (2H, m), 2.46-2.38 (1H, m), 1.36-1.21 (1H, m).
4 2		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 346.1/2.257 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.87 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.88-4.77 (1H, m), 4.67-4.55 (2H, m), 4.02-3.95 (1H, m), 3.82-3.76 (1H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 2.6, 13.1$ Hz), 3.43-3.34 (2H, m), 3.30-3.21 (1H, m), 2.48-2.42 (1H, m), 1.47-1.36 (2H, m), 1.28-1.14 (1H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).
4 3		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 362.2/2.140 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.85 (1H, s), 7.29 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.86-4.73 (1H, m), 4.43-4.24 (4H, m), 4.03-3.93 (1H, m), 3.83-3.75 (1H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 2.7, 13.1$ Hz), 3.30-3.20 (1H, m), 2.47-2.36 (1H, m), 1.47-1.37 (2H, m), 1.26-1.13 (1H, m), 0.86 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0283] 実施例 4 4

参考例 1 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 4 4 の化合物を得た。

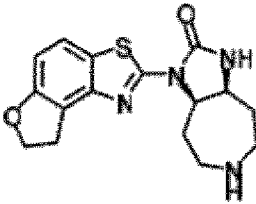
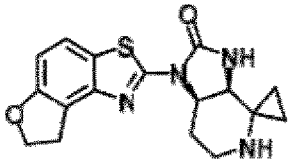
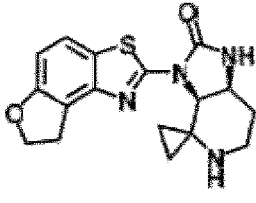
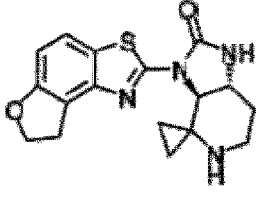
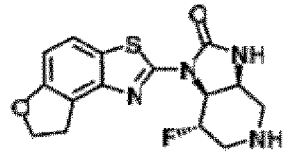
[表63]

実施例	化学構造式	機器分析データ
4 4		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 320.1/0.737 (Method B); ^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 7.46 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.89 (1H, br s), 4.78-4.74 (1H, m), 4.68-4.64 (2H, m), 4.25-4.18 (1H, m), 3.98 (1H, dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz), 3.80 (1H, dd, $J = 10.5, 2.1$ Hz), 3.48-3.42 (2H, m), 3.32 (3H, s), 1.43 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).

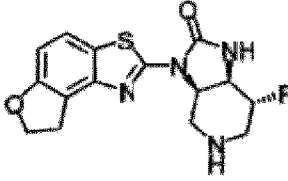
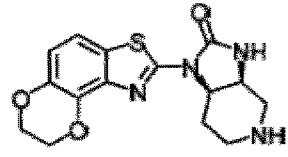
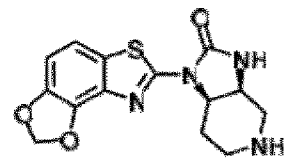
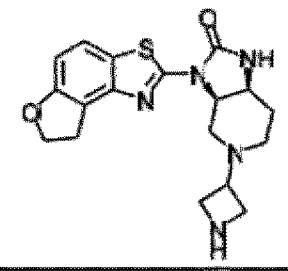
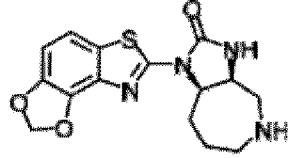
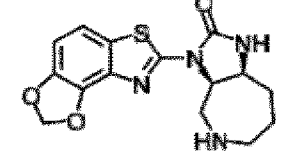
[0284] 実施例 4 5 ～ 6 6

実施例 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 4 5 ～ 6 6 の化合物を得た。

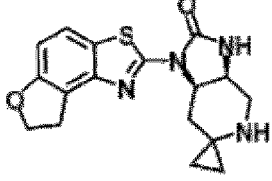
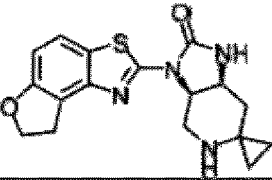
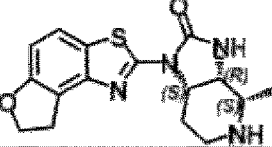
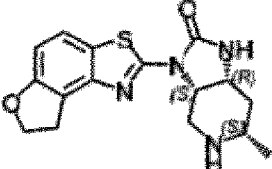
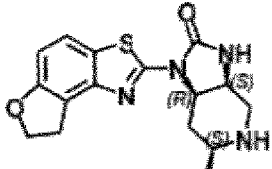
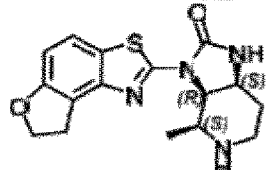
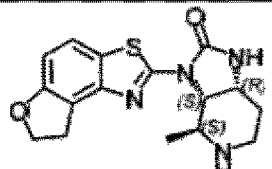
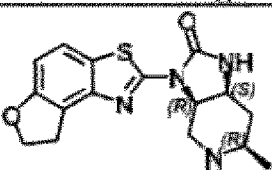
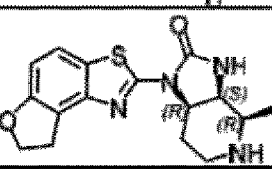
[表64-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
45		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 331.2/0.610 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$, 50°C) δ : 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.98-4.92 (1H, m), 4.86 (1H, br s), 4.68-4.61 (2H, m), 4.30-4.24 (1H, m), 3.47-3.41 (2H, m), 3.13-3.06 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.88-2.75 (2H, m), 2.51-2.44 (1H, m), 2.39-2.30 (1H, m), 2.11-2.04 (1H, m), 2.00-1.91 (1H, m).
46		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 343.1/0.476 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.99 (1H, s), 4.93-4.85 (1H, m), 4.72-4.61 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 3.16 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.05-2.99 (1H, m), 2.80-2.73 (1H, m), 2.64-2.56 (1H, m), 1.67-1.47 (2H, m), 0.86-0.73 (2H, m), 0.59-0.50 (2H, m).
47		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 343.1/0.484 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.07 (1H, s), 4.66 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.31-4.27 (1H, m), 3.42 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.16-3.08 (1H, m), 3.02-2.96 (1H, m), 2.19-2.06 (1H, m), 1.81-1.74 (1H, m), 1.38-1.28 (1H, m), 0.82-0.77 (1H, m), 0.74-0.61 (2H, m).
48		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 343.2/0.481 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.22 (1H, s), 4.72-4.58 (2H, m), 4.36 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 3.78-3.70 (1H, m), 3.56-3.40 (2H, m), 3.17-3.11 (1H, m), 2.91-2.78 (1H, m), 2.13-2.06 (1H, m), 1.88-1.82 (1H, m), 1.80-1.68 (1H, m), 1.40-1.21 (1H, m), 0.76-0.66 (1H, m), 0.58-0.46 (2H, m).
49		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 335.1/0.476 (Method B); ^1H -NMR ($DMSO-d_6$) δ : 7.68 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.25-5.08 (1H, m), 4.85-4.74 (1H, m), 4.65-4.55 (2H, m), 3.83-3.78 (1H, m), 3.46-3.33 (2H, m), 3.20-3.10 (1H, m), 3.04-2.98 (1H, m), 2.88-2.70 (2H, m), 2.05 (1H, br s).

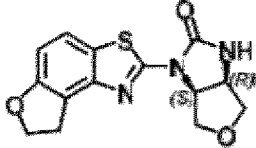
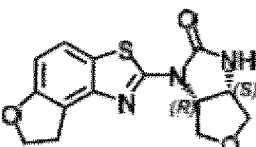
[表64-2]

5 0		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 335.1/0.444 (Method B). ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.02 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.81-4.58 (4H, m), 4.25-4.19 (1H, m), 3.50-3.42 (1H, m), 3.36 (2H, t, J = 9.1 Hz), 3.03-2.95 (1H, m), 2.84-2.65 (2H, m).
5 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 333.1/0.443 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.71 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.64-4.55 (1H, m), 4.37-4.26 (4H, m), 3.75-3.68 (1H, m), 2.97-2.90 (1H, m), 2.84-2.76 (2H, m), 2.46-2.40 (1H, m), 2.32-2.24 (1H, m), 1.59-1.50 (1H, m).
5 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 319.1/0.464 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.79 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.09-6.07 (2H, m), 4.66-4.58 (1H, m), 3.77-3.72 (1H, m), 2.97-2.92 (1H, m), 2.85-2.76 (2H, m), 2.46-2.42 (1H, m), 2.31-2.06 (2H, m), 1.59-1.49 (1H, m).
5 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 372.3/0.547 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.76 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.65-4.56 (3H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 4.00-3.94 (1H, m), 3.40-3.26 (2H, m), 3.21-3.08 (5H, m), 2.48-2.40 (1H, m), 2.17-2.04 (2H, m), 1.93-1.72 (2H, m).
5 4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 333.2/0.576 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.83 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.08 (2H, s), 4.71-4.64 (1H, m), 4.05-3.97 (1H, m), 3.01-2.95 (1H, m), 2.80-2.57 (4H, m), 2.32-2.06 (2H, m), 1.62-1.36 (2H, m).
5 5		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 333.2/0.507 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.88 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.08-6.06 (2H, m), 4.62-4.57 (1H, m), 4.19-4.13 (1H, m), 3.17-3.04 (1H, m), 2.79-2.54 (3H, m), 1.89-1.65 (3H, m), 1.48-1.37 (1H, m).

[表64-3]

5 6		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 343.2/0.495 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.80 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.73 (1H, q, J = 7.3 Hz), 4.63-4.53 (2H, m), 3.77-3.75 (1H, m), 3.40-3.31 (2H, m), 2.97-2.93 (2H, m), 1.93-1.84 (2H, m), 0.50-0.32 (4H, m).
5 7		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 343.2/0.452 (Method B)
5 8		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.3/0.497 (Method B)
5 9		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.425 (Method B)
6 0		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.460 (Method B)
6 1		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.428 (Method B)
6 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.446 (Method B)
6 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.391 (Method B)
6 4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 331.2/0.451 (Method B)

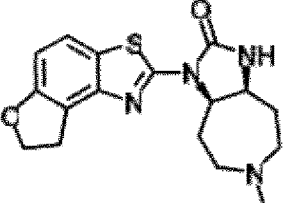
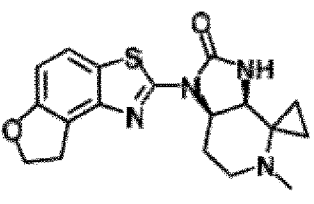
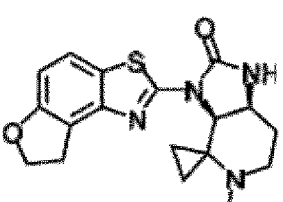
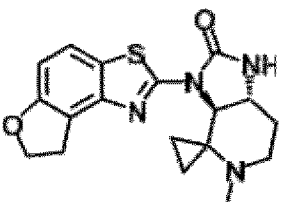
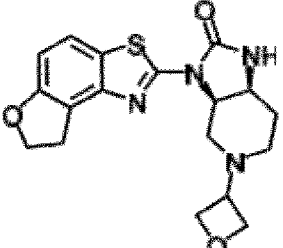
[表64-4]

65		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 304.3/1.534 (Method D); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.14 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 4.4, 8.3$ Hz), 4.61 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 4.1, 8.3$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 4.4, 10.4$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 4.1, 9.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 9.0$ Hz).
66		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 304.3/1.534 (Method D); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.14 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 4.5, 8.3$ Hz), 4.61 (2H, t, $J = 9.0$ Hz), 4.40 (1H, dd, $J = 4.1, 8.3$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 3.71 (1H, dd, $J = 4.5, 10.4$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 4.1, 9.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 9.0$ Hz).

[0285] 実施例 67～108

実施例 7 または 実施例 8 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 67～108 の化合物を得た。

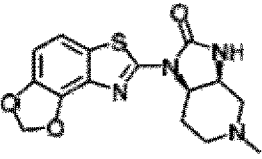
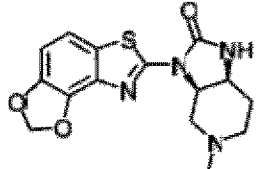
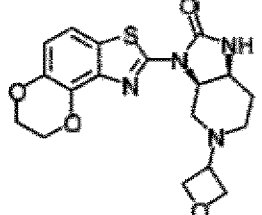
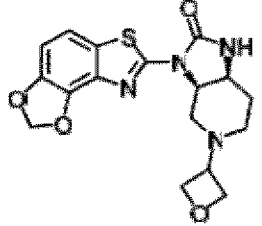
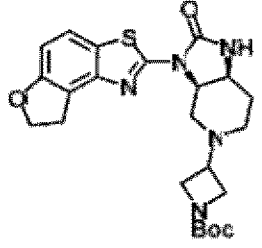
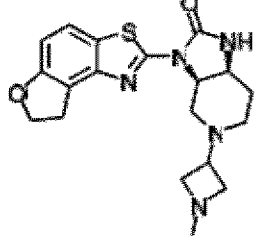
[表65-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
67		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 345.3/0.549 (Method A): ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.90 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.80-4.73 (1H, m), 4.64-4.54 (2H, m), 4.18-4.11 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 8.9 Hz), 2.58-2.44 (2H, m), 2.42-2.32 (3H, m), 2.32-2.17 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.98-1.78 (2H, m).
68		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 357.1/0.489 (Method B): ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.97 (1H, s), 4.93-4.85 (1H, m), 4.72-4.62 (2H, m), 3.45 (2H, t, J = 8.7 Hz), 3.16 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.04-2.87 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.43-2.35 (1H, m), 2.07-1.97 (1H, m), 0.96-0.88 (1H, m), 0.76-0.71 (1H, m), 0.65-0.59 (1H, m), 0.52-0.47 (1H, m).
69		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 357.1/0.504 (Method B): ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.85 (1H, s), 4.69-4.62 (3H, m), 4.28-4.24 (1H, m), 3.46 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.11-3.02 (1H, m), 2.98-2.91 (1H, m), 2.38 (3H, s), 2.37-2.30 (1H, m), 1.73-1.66 (1H, m), 1.37-1.22 (1H, m), 0.88-0.72 (2H, m), 0.65-0.59 (1H, m).
70		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 357.2/0.522 (Method B): ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.19 (1H, s), 4.87 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.56 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.76-3.65 (1H, m), 3.56-3.42 (2H, m), 3.12-2.90 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.16-2.05 (1H, m), 1.89-1.83 (1H, m), 1.77-1.71 (1H, m), 0.78-0.69 (1H, m), 0.61-0.49 (2H, m).
71		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 373.2/0.516 (Method B): ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.89-4.83 (2H, m), 4.71-4.55 (6H, m), 4.13-4.07 (1H, m), 3.54-3.36 (4H, m), 2.57-2.54 (1H, m), 2.27-2.20 (1H, m), 2.16-2.04 (2H, m), 1.97-1.92 (1H, m).

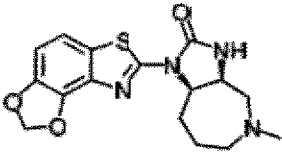
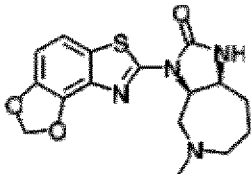
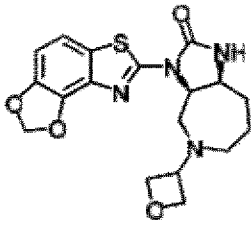
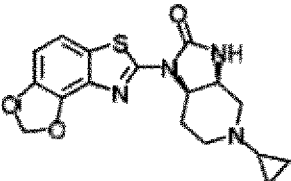
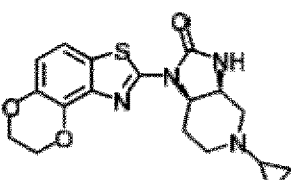
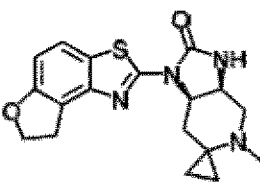
[表65-2]

7 2		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 371.1/0.506 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.74 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.66-4.56 (3H, m), 3.97-3.94 (1H, m), 3.48-3.23 (3H, m), 2.78-2.68 (1H, m), 2.56-2.45 (1H, m), 2.07-1.68 (8H, m), 1.65-1.50 (2H, m).
7 3		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 387.2/0.496 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.93 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.74-4.67 (1H, m), 4.65-4.46 (5H, m), 4.27-4.21 (1H, m), 4.18-4.11 (1H, m), 3.71-3.64 (1H, m), 3.39-3.27 (2H, m), 3.26-3.17 (1H, m), 2.83-2.68 (1H, m), 2.53-2.40 (1H, m), 2.27-2.18 (1H, m), 2.00-1.89 (1H, m), 1.81-1.69 (2H, m), 1.53-1.45 (1H, m).
7 4		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 349.1/0.471 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.83 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.38-5.21 (1H, m), 4.76-4.65 (1H, m), 4.64-4.54 (2H, m), 4.04-3.99 (1H, m), 3.43-3.32 (2H, m), 3.04-2.94 (1H, m), 2.91-2.86 (1H, m), 2.43-2.27 (2H, m), 2.22 (3H, s).
7 5		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 349.1/0.450 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.07 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.95-4.74 (2H, m), 4.66-4.55 (2H, m), 4.23-4.17 (1H, m), 3.45-3.33 (2H, m), 3.32-3.26 (1H, m), 2.93-2.85 (1H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.29-2.22 (1H, m), 2.24 (3H, s).
7 6		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 347.1/0.440 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.71 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.64-4.57 (1H, m), 4.39-4.27 (4H, m), 3.99-3.93 (1H, m), 3.33-3.24 (1H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.13-2.04 (1H, m), 1.94-1.76 (3H, m).
7 7		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 347.1/0.456 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.82 (1H, s), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.52-4.45 (1H, m), 4.38-4.23 (4H, m), 3.90-3.87 (1H, m), 2.76-2.71 (1H, m), 2.58-2.51 (1H, m), 2.38-2.25 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.04-1.95 (1H, m), 1.86-1.75 (1H, m).

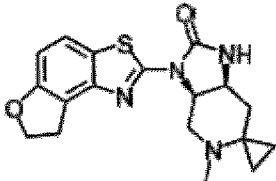
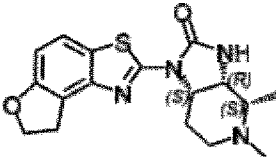
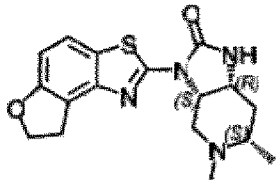
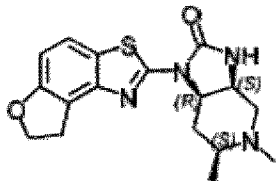
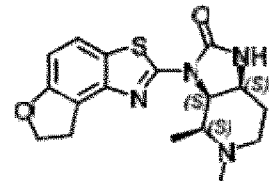
[表65-3]

78		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 333.1/0.428 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.90 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.10-6.07 (2H, m), 4.55-4.47 (1H, m), 3.93-3.88 (1H, m), 2.78-2.72 (1H, m), 2.59-2.52 (1H, m), 2.37-2.25 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.03-1.96 (1H, m), 1.83-1.74 (1H, m).
79		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 333.1/0.440 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.79 (1H, s), 7.35 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.11-6.09 (2H, m), 4.66-4.59 (1H, m), 4.01-3.94 (1H, m), 3.30-3.24 (1H, m), 2.57-2.61 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.13-2.04 (1H, m), 1.97-1.77 (3H, m).
80		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 389.3/0.450 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.76 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.66-4.60 (1H, m), 4.53-4.47 (2H, m), 4.40-4.25 (6H, m), 4.01-3.98 (1H, m), 3.52-3.46 (1H, m), 3.15-3.09 (1H, m), 2.50-2.48 (1H, m), 2.24-2.15 (2H, m), 1.96-1.76 (2H, m).
81		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 375.2/0.458 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.84 (1H, s), 7.34 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.11-6.08 (2H, m), 4.68-4.61 (1H, m), 4.54-4.48 (2H, m), 4.40-4.33 (2H, m), 4.03-4.00 (1H, m), 3.51-3.44 (1H, m), 3.16-3.11 (1H, m), 2.52-2.45 (1H, m), 2.21-2.12 (2H, m), 1.97-1.76 (2H, m).
82		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 472.3/0.723 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.99-4.80 (2H, m), 4.67 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.14-4.06 (1H, m), 3.96-3.74 (4H, m), 3.53-3.38 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 3.16-3.05 (1H, m), 2.64-2.54 (1H, m), 2.29-1.90 (4H, m), 1.41 (9H, s).
83		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 386.3/0.594 (Method A); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 5.03 (1H, s), 4.83-4.76 (1H, m), 4.71-4.62 (2H, m), 4.11-4.04 (1H, m), 3.95-3.84 (2H, m), 3.55-3.22 (6H, m), 2.60 (3H, s), 2.55-2.48 (1H, m), 2.36-2.25 (2H, m), 2.10-1.99 (1H, m), 1.97-1.89 (1H, m).

[表65-4]

84		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 347.2/0.589 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.86 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.08 (2H, s), 4.68-4.61 (1H, m), 4.12-4.05 (1H, m), 2.70-2.63 (1H, m), 2.60-2.51 (2H, m), 2.39-2.26 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.09-1.96 (1H, m), 1.69-1.44 (2H, m).
85		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 347.2/0.536 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.90 (1H, s), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.89 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.11-6.07 (2H, m), 4.68-4.63 (1H, m), 4.18-4.11 (1H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 2.92-2.84 (1H, m), 2.47-2.36 (2H, m), 2.18 (3H, s), 1.88-1.69 (3H, m), 1.51-1.43 (1H, m).
86		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 389.2/0.562 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.95 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.11-6.06 (2H, m), 4.71-4.66 (1H, m), 4.45-4.34 (3H, m), 4.21-4.16 (1H, m), 4.09-4.03 (1H, m), 3.67-3.60 (1H, m), 2.99-2.89 (2H, m), 2.35-2.26 (2H, m), 1.92-1.73 (3H, m), 1.55-1.45 (1H, m).
87		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 359.2/0.582 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.85 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.10-6.07 (2H, m), 4.57-4.50 (1H, m), 3.91-3.87 (1H, m), 2.98-2.89 (1H, m), 2.80-2.70 (1H, m), 2.61-2.53 (1H, m), 2.36-2.26 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 0.46-0.39 (2H, m), 0.35-0.24 (2H, m).
88		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 373.2/0.549 (Method A); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.77 (1H, s), 7.26 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.54-4.47 (1H, m), 4.37-4.26 (4H, m), 3.90-3.83 (1H, m), 2.96-2.89 (1H, m), 2.76-2.70 (1H, m), 2.59-2.53 (1H, m), 2.35-2.25 (2H, m), 1.75-1.65 (2H, m), 0.45-0.39 (2H, m), 0.34-0.23 (2H, m).
89		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 357.1/0.507 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.94 (1H, brs), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.74-4.67 (1H, m), 4.64-4.53 (2H, m), 3.83-3.80 (1H, m), 3.36-3.32 (2H, m), 3.01-2.89 (2H, m), 2.40 (3H, s), 2.16 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m), 0.58-0.30 (4H, m).

[表65-5]

90		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 357.2/0.462 (Method B); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.83 (1H, brs), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.81-4.72 (1H, m), 4.63-4.57 (2H, m), 4.08 (1H, m), 3.40-3.33 (2H, m), 2.87-2.81 (1H, m), 2.35-2.30 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.23-1.15 (1H, m), 0.58-0.28 (4H, m).
91		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.2/0.450 (Method B); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.86 (1H, brs), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 4.62-4.55 (3H, m), 3.77 (1H, m), 3.36 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 2.67 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 2.41-2.36 (1H, m), 2.18-2.14 (1H, m), 2.06-2.04 (1H, m), 1.53-1.50 (1H, m), 1.13 (3H, d, $J = 5.9$ Hz).
92		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.3/0.442 (Method B); ^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 4.95 (1H, brs), 4.70-4.58 (3H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 13.5, 7.1$ Hz), 3.67 (1H, dd, $J = 13.2, 5.0$ Hz), 3.45 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 2.84 (1H, dd, $J = 13.2, 4.6$ Hz), 2.60-2.38 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.13-2.01 (1H, m), 1.68-1.62 (1H, m), 1.14 (3H, d, $J = 6.6$ Hz).
93		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.2/0.490 (Method B); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.82 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.69-4.55 (3H, m), 3.90 (1H, m), 3.45-3.34 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.37-2.30 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.15 (1H, s), 2.03-1.98 (1H, m), 1.40-1.32 (1H, m), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).
94		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.2/0.481 (Method B); ^1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 7.46 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.91 (1H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.72 (1H, brs), 4.68-4.61 (2H, m), 4.11 (1H, t, $J = 6.2$ Hz), 3.87-3.80 (1H, m), 3.49-3.42 (2H, m), 2.79-2.72 (1H, m), 2.42 (3H, s), 2.41-2.36 (1H, m), 2.15-2.05 (1H, m), 1.87-1.84 (1H, m), 0.89 (3H, d, $J = 6.8$ Hz).

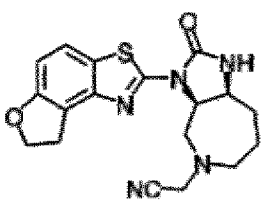
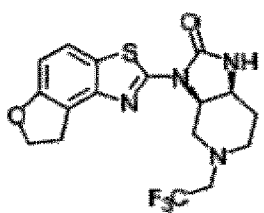
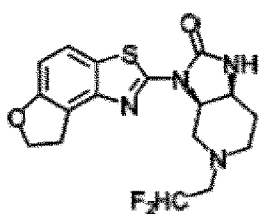
[表65-6]

95		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.2/0.474 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.30 (1H, brs), 4.84-4.77 (1H, m), 4.66 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.55-3.51 (1H, m), 3.47 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 3.38-3.33 (1H, m), 2.66-2.59 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.30-2.25 (1H, m), 2.18-2.10 (1H, m), 1.76-1.66 (1H, m), 1.59 (3H, d, $J = 6.0$ Hz).
96		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.1/0.449 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.13 (1H, brs), 4.84-4.47 (3H, m), 3.95 (1H, dd, $J = 12.8, 7.3$ Hz), 3.70-3.61 (1H, m), 3.47-3.42 (2H, m), 2.84 (1H, dd, $J = 13.5, 4.3$ Hz), 2.60-2.38 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.12-2.02 (1H, m), 1.68-1.61 (1H, m), 1.14 (3H, d, $J = 6.4$ Hz).
97		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.1/0.453 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 5.01 (1H, brs), 4.74-4.61 (3H, m), 3.81-3.79 (1H, m), 3.44 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.87-2.82 (1H, m), 2.65-2.59 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.30-2.25 (1H, m), 2.19-2.12 (1H, m), 1.82-1.71 (1H, m), 1.26 (3H, d, $J = 6.9$ Hz).
98		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 357.1/0.489 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.81-4.74 (1H, m), 4.69-4.64 (3H, m), 4.05-4.00 (1H, m), 3.73-3.69 (1H, m), 3.45 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 2.85-2.81 (1H, m), 2.53-2.46 (1H, m), 2.39-2.29 (1H, m), 2.01-1.83 (2H, m), 1.69-1.61 (1H, m), 0.48-0.38 (4H, m).
99		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 355.1/0.530 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.47 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.91-4.85 (1H, m), 4.74 (1H, brs), 4.68-4.62 (2H, m), 4.09-4.05 (1H, m), 3.59-3.51 (1H, m), 3.49-3.41 (3H, m), 3.37-3.35 (2H, m), 2.72-2.68 (1H, m), 2.57-2.51 (1H, m), 2.24-2.22 (1H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.96-1.92 (1H, m).

[表65-7]

100		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 356.1/0.681 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.90-4.82 (2H, m), 4.67 (2H, t, J = 8.2 Hz), 4.11-4.08 (1H, m), 3.59-3.43 (3H, m), 3.47-3.43 (2H, m), 2.71-2.66 (2H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.15-2.03 (1H, m), 2.00-1.94 (1H, m).
101		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 343.1/0.502 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.00 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.95-4.89 (1H, m), 4.62-4.57 (2H, m), 4.26-4.22 (1H, m), 3.39-3.22 (4H, m), 2.86 (1H, d, J = 10.1 Hz), 2.68-2.64 (1H, m), 2.53-2.49 (1H, m), 1.65-1.60 (1H, m), 0.44-0.23 (4H, m).
102		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 341.1/0.544 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.06 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.97-4.92 (1H, m), 4.62-4.57 (2H, m), 4.29-4.25 (1H, m), 3.43-3.42 (2H, m), 3.36 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.26-3.21 (1H, m), 3.16 (1H, t, J = 2.3 Hz), 2.83-2.81 (1H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 2.46-2.41 (1H, m).
103		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 342.1/0.656 (Method B); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 8.11 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.01-4.97 (1H, m), 4.61-4.57 (2H, m), 4.34-4.31 (1H, m), 3.96-3.85 (2H, m), 3.39-3.31 (3H, m), 2.88 (1H, d, J = 10.1 Hz), 2.60-2.55 (1H, m), 2.51-2.44 (1H, m).
104		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 371.2/0.525 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.82-4.77 (2H, m), 4.67 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.21-4.10 (1H, m), 3.69-3.64 (1H, m), 3.47 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.01-2.96 (2H, m), 2.60-2.56 (1H, m), 2.05-1.46 (5H, m), 0.65-0.32 (4H, m).
105		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 369.3/0.528 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.89-5.78 (1H, m), 5.09-5.00 (1H, m), 4.67 (2H, t, J = 10.4 Hz), 4.54-4.40 (2H, m), 4.03-3.92 (2H, m), 3.64-3.52 (1H, m), 3.50-3.37 (3H, m), 3.28-3.18 (1H, m), 2.47-1.82 (5H, m).

[表65-8]

106		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 370.2/0.731 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.86-4.78 (2H, m), 4.67 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.28-4.24 (1H, m), 3.65-3.58 (1H, m), 3.53-3.36 (4H, m), 3.19-3.16 (1H, m), 2.72-2.71 (2H, m), 1.90-1.74 (4H, m).
107		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 399.2/0.881 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.89-4.83 (1H, m), 4.70-4.63 (3H, m), 4.10-4.06 (1H, m), 3.70-3.67 (1H, m), 3.45 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.08-2.99 (2H, m), 2.86-2.59 (3H, m), 2.14-1.88 (2H, m).
108		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 381.1/0.730 (Method B); ^1H -NMR ($CDCl_3$) δ : 7.45 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.05-5.77 (1H, m), 4.92-4.78 (2H, m), 4.67 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.09-4.05 (1H, m), 3.68-3.65 (1H, m), 3.45 (2H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.84-2.77 (3H, m), 2.63-2.50 (2H, m), 2.21-2.04 (1H, m), 1.94-1.90 (1H, m).

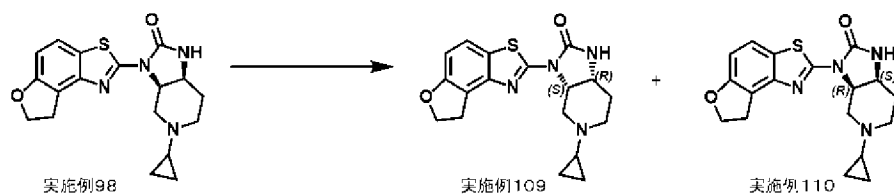
[0286] 実施例109

(3a S, 7a R) - 5-シクロプロピル-3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン

実施例110

(3a R, 7a S) - 5-シクロプロピル-3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン

[化73]



実施例 98 の化合物 (12.0 mg) を下記の条件にて光学分取し、表題化合物 (実施例 109 : 1.5 mg – first peak : 9.40 min、実施例 110 : 1.1 mg – second peak : 10.8 min) を得た。

カラム : CHIRALPAK (商標登録) IG ; 溶媒 : A 液 : クロロホルム、B 液 : メタノール、C 液 : ジエチルアミン ; 移動相条件 : A / B / C = 99 / 1 / 0.002 ; 流速 : 7 mL / min ; 検出 UV : 280 nm ; カラム温度 : 40 °C

[表66]

実施例	機器分析データ
109	LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 357.2/0.515 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 4.82–4.62 (4H, m), 4.07–4.01 (1H, m), 3.76–3.65 (1H, m), 3.56–3.42 (2H, m), 2.87–2.78 (1H, m), 2.55–2.33 (2H, m), 2.02–1.84 (2H, m), 1.67–1.60 (1H, m), 0.48–0.35 (4H, m).
110	LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 357.1/0.513 (Method B); ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.83–4.62 (4H, m), 4.07–4.00 (1H, m), 3.75–3.68 (1H, m), 3.57–3.42 (2H, m), 2.88–2.79 (1H, m), 2.56–2.32 (2H, m), 2.02–1.84 (2H, m), 1.68–1.61 (1H, m), 0.49–0.36 (4H, m).

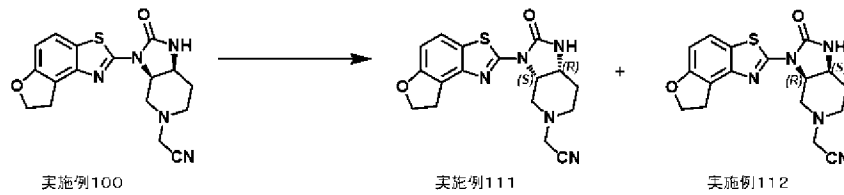
[0287] 実施例 111

[(3a S, 7a R) – 3 – (7, 8 – ジヒドロフロ [3, 2 – e] [1, 3] ベンゾチアゾール – 2 – イル) – 2 – オキソオクタヒドロ – 5 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 5 – イル] アセトニトリル

実施例 112

[(3a R, 7a S) – 3 – (7, 8 – ジヒドロフロ [3, 2 – e] [1, 3] ベンゾチアゾール – 2 – イル) – 2 – オキソオクタヒドロ – 5 H – イミダゾ [4, 5 – c] ピリジン – 5 – イル] アセトニトリル

[化74]



実施例100の化合物(30.0mg)を下記の条件にて光学分割し、表題化合物(実施例111:13.8mg—First Peak:13.0min、実施例112:12.2mg—Second Peak:14.5min)を得た。

カラム:CHIRALPAK(商標登録) IC;溶媒:A液:クロロホルム、B液:メタノール、C液:ジエチルアミン;移動相条件:A/B/C=98/1/0.001;流速:10mL/min;検出UV:254nm;カラム温度:40℃

[表67]

実施例	機器分析データ
111	LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 356.2/0.755 (Method A); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.81 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.75–4.68 (1H, m), 4.66–4.56 (2H, m), 4.03–3.98 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.43–3.34 (3H, m), 2.66–2.59 (1H, m), 2.42–2.35 (1H, m), 2.22 (1H, dd, $J=8.9$, 11.3 Hz), 1.98–1.81 (2H, m).
112	LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 356.2/0.755 (Method A); $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.81 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.75–4.68 (1H, m), 4.66–4.56 (2H, m), 4.03–3.98 (1H, m), 3.78 (2H, s), 3.43–3.34 (3H, m), 2.66–2.59 (1H, m), 2.42–2.35 (1H, m), 2.22 (1H, dd, $J=9.2$, 11.0 Hz), 1.98–1.81 (2H, m).

[0288] 実施例113

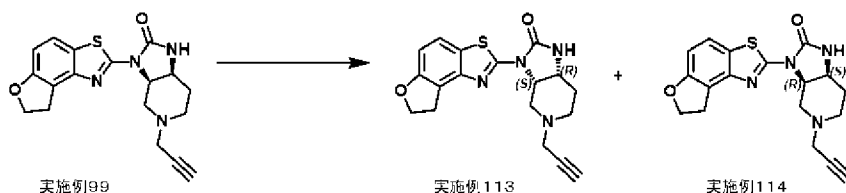
(3aS, 7aR)–3–(7,8–ジヒドロフロ[3,2–e][1,3]ベンゾチアゾール–2–イル)–5–(2–プロピン–1–イル)オクタヒドロ–2H–イミダゾ[4,5–c]ピリジン–2–オン

実施例114

(3aR, 7aS)–3–(7,8–ジヒドロフロ[3,2–e][1,3]ベンゾチアゾール–2–イル)–5–(2–プロピン–1–イル)オクタ

ヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

[化75]



実施例99の化合物(30.0mg)を下記の条件にて光学分割し、表題化合物(実施例113:15.4mg—First Peak:10.2min、実施例114:13.7mg—Second Peak:11.3min)を得た。

カラム:CHIRALPAK(商標登録) IC;溶媒:A液:クロロホルム、B液:メタノール、C液:ジエチルアミン;移動相条件:A/B/C=99/1/0.001;流速:10mL/min;検出UV:254nm;カラム温度:40℃

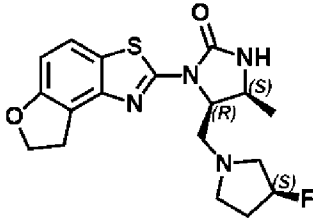
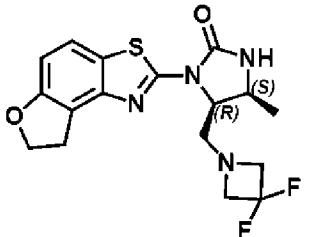
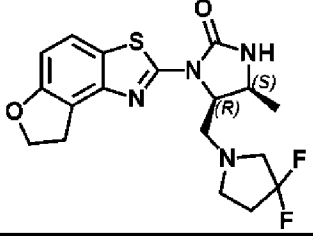
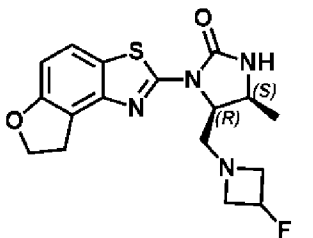
[表68]

実施例	機器分析データ
113	LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 355.2/0.608 (Method A); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.76 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.70–4.56 (3H, m), 4.01–3.95 (1H, m), 3.41–3.35 (3H, m), 3.32–3.30 (2H, m), 3.14 (1H, t, J = 2.1 Hz), 2.62–2.55 (1H, m), 2.38–2.30 (1H, m), 2.17 (1H, d, J = 9.2, 11.6 Hz), 1.94–1.79 (2H, m).
114	LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 355.2/0.610 (Method A); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.76 (1H, s), 7.58 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.70–4.56 (3H, m), 4.01–3.95 (1H, m), 3.41–3.35 (3H, m), 3.32 (2H, d J = 2.1 Hz), 3.14 (1H, t, J = 2.1 Hz), 2.62–2.55 (1H, m), 2.38–2.30 (1H, m), 2.17 (1H, dd, J = 9.2, 11.6 Hz), 1.94–1.79 (2H, m).

[0289] 実施例115～118

実施例19に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例115～118の化合物を得た。

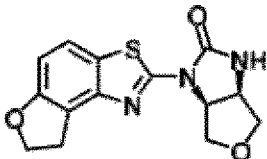
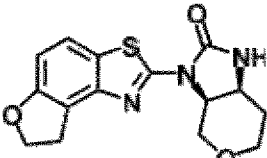
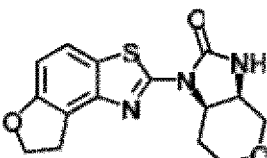
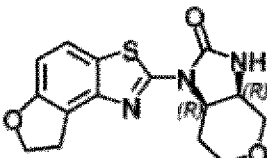
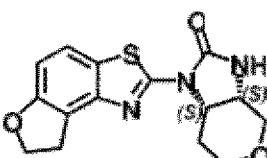
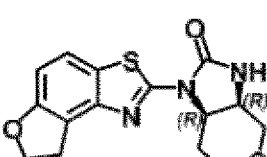
[表69]

実施例	化学構造式	機器分析データ
115		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 377.2/0.491 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.21–5.07 (1H, m), 4.81–4.73 (2H, m), 4.67 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.28–4.19 (1H, m), 3.51–3.35 (2H, m), 3.15–3.04 (2H, m), 2.96–2.75 (3H, m), 2.61–2.54 (1H, m), 2.18–1.93 (2H, m), 1.46 (3H, d, J = 6.7 Hz).
116		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 381.2/0.652 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.48 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.85 (1H, brs), 4.69 (2H, t, J = 7.9 Hz), 4.59–4.50 (2H, m), 4.29–4.21 (1H, m), 4.03–3.63 (3H, m), 3.47–3.42 (2H, m), 3.33–3.05 (2H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.7 Hz).
117		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 395.2/0.685 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.87 (1H, brs), 4.79–4.65 (4H, m), 4.34–4.21 (1H, m), 3.46–3.40 (2H, m), 3.32–2.81 (5H, m), 2.38–2.20 (2H, m), 1.47 (3H, d, J = 7.0 Hz).
118		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 363.1/0.490 (Method B); $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 5.13–4.98 (1H, m), 4.86 (1H, brs), 4.68 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.59–4.54 (1H, m), 4.22–4.16 (1H, m), 3.78–3.62 (2H, m), 3.55–3.34 (3H, m), 3.21–3.02 (2H, m), 2.92–2.88 (1H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.7 Hz).

[0290] 実施例 119～124

実施例 21 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 119～124 の化合物を得た。

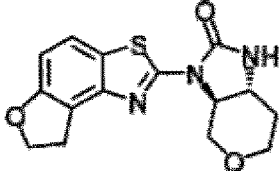
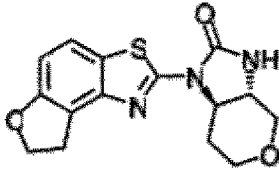
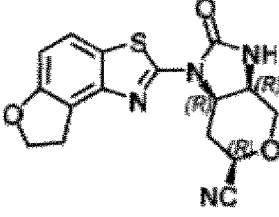
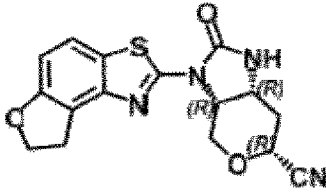
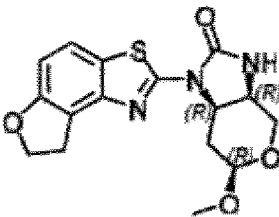
[表70]

実施例	化学構造式	機器分析データ
119		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 304.0/2.907 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.15 (1H, s), 7.60 (1H, td, $J = 0.8, 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 4.4, 8.3$ Hz), 4.65-4.54 (2H, m), 4.40 (1H, dd, $J = 4.1, 8.3$ Hz), 4.19 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 3.82 (1H, d, $J = 10.0$ Hz), 3.70 (1H, dd, $J = 4.7, 10.4$ Hz), 3.56 (1H, dd, $J = 4.1, 10.0$ Hz), 3.41-3.26 (2H, m).
120		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 318.2/1.43 (Method E); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.90 (1H, s), 7.61-7.57 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.70-4.55 (3H, m), 4.21-4.10 (2H, m), 3.77-3.67 (2H, m), 3.65-3.56 (1H, m), 3.41-3.34 (2H, m), 2.07-1.95 (1H, m), 1.76-1.68 (1H, m).
121		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 318.2/1.38 (Method E); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.90 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J = 0.9, 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.68-4.54 (2H, m), 3.87-3.72 (3H, m), 3.71-3.62 (1H, m), 3.50-3.27 (3H, m), 2.43-2.31 (1H, m), 1.85-1.70 (1H, m).
122		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 318.2/1.57 (Method E); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.91 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.84-4.74 (1H, m), 4.61 (1H, td, $J = 2.8, 8.8$ Hz), 3.87-3.69 (3H, m), 3.66 (1H, dd, $J = 3.1, 13.2$ Hz), 3.53-3.29 (3H, m), 2.43-2.31 (1H, m), 1.83-1.72 (1H, m).
123		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 346.2/2.157 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.91 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.93-4.77 (1H, m), 4.68-4.52 (2H, m), 3.92-3.89 (1H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 3.1, 12.9$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 2.6, 12.9$ Hz), 3.38 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.16-2.04 (2H, m), 1.19 (3H, s), 1.04 (3H, s).
124		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 346.1/2.157 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.92 (1H, s), 7.62-7.55 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.88-4.83 (1H, m), 4.69-4.50 (2H, m), 3.92-3.89 (1H, m), 3.75 (1H, dd, $J = 3.2, 12.9$ Hz), 3.55 (1H, dd, $J = 2.6, 12.9$ Hz), 3.38 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 2.16-2.04 (2H, m), 1.19 (3H, s), 1.04 (3H, s).

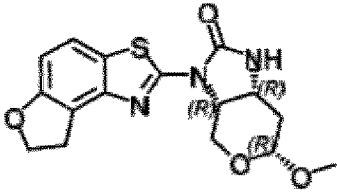
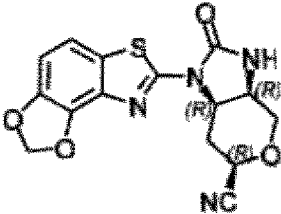
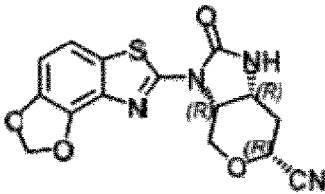
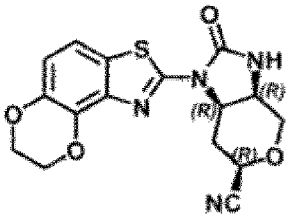
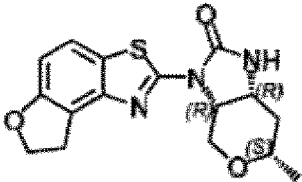
[0291] 実施例 1 2 5 ~ 1 4 0

参考例 1 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 1 2 5 ~ 1 4 0 の化合物を得た。

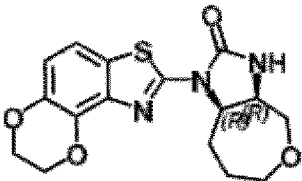
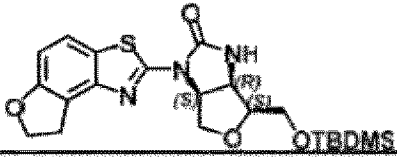
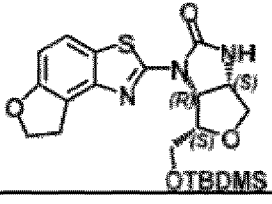
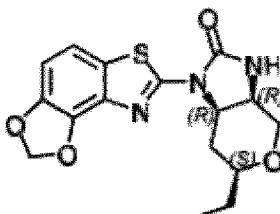
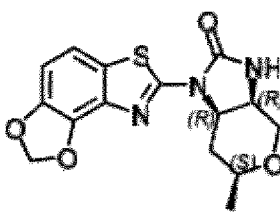
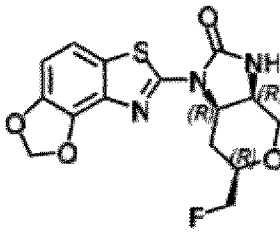
[表71-1]

実施例	化学構造式	機器分析データ
1 2 5		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 318.2/1.69 (Method E); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.07 (1H, s), 7.65–7.59 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.10–5.03 (1H, m), 4.66–4.57 (2H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.79–3.65 (2H, m), 3.64–3.46 (2H, m), 3.38 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 2.00–1.92 (1H, m), 1.85–1.72 (1H, m).
1 2 6		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 318.2/1.64 (Method E); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.87 (1H, s), 7.65–7.59 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.64–4.57 (2H, m), 4.11–4.00 (2H, m), 3.98–3.89 (1H, m), 3.53–3.41 (2H, m), 3.36 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.07–2.96 (1H, m), 2.09–1.96 (1H, m).
1 2 7		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 343.1/2.023 (Method C); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.02 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.97–4.83 (2H, m), 4.62 (1H, ddd, $J = 3.5, 8.0, 9.3$ Hz), 3.96 (1H, dd, $J = 2.5, 8.5$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 3.46–3.33 (2H, m), 2.77–2.63 (1H, m), 2.32 (1H, td, $J = 7.4, 14.5$ Hz).
1 2 8		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 343.1/2.057 (Method C); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8.15 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 3.8, 6.8$ Hz), 4.74 (1H, td, $J = 4.8, 8.6$ Hz), 4.67–4.55 (2H, m), 4.27–4.08 (3H, m), 3.44–3.31 (2H, m), 2.45–2.24 (1H, m), 2.21–1.99 (1H, m).
1 2 9		LC-MS $[M+H]^+$ /Rt (min): 348.1/1.49 (Method E); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.94 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.78 (1H, tdd, $J = 2.7, 5.3, 8.8$ Hz), 3.86–3.71 (2H, m), 3.38 (1H, dt, $J = 4.9, 8.6$ Hz), 3.30 (3H, s), 2.65 (1H, ddd, $J = 3.7, 5.9, 13.7$ Hz), 1.71 (1H, ddd, $J = 8.0, 9.5, 13.7$ Hz).

[表71-2]

130		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 348.1/1.80 (Method E); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.94 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.78 (1H, tdd, J = 2.7, 5.3, 8.8 Hz), 3.86-3.71 (2H, m), 3.38 (1H, dt, J = 4.9, 8.6 Hz), 3.30 (3H, s), 2.65 (1H, ddd, J = 3.7, 5.9, 13.7 Hz), 1.71 (1H, ddd, J = 8.0, 9.5, 13.7 Hz).
131		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.1/2.023 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.08 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.17-6.02 (2H, m), 4.99-4.78 (2H, m), 3.99 (1H, dd, J = 2.7, 8.7 Hz), 3.84 (1H, dd, J = 2.7, 13.0 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 2.3, 13.0 Hz), 2.72-2.61 (1H, m), 2.44-2.35 (1H, m).
132		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 345.1/2.023 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.20 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.18-6.01 (2H, m), 5.08 (1H, dd, J = 3.6, 7.0 Hz), 4.73 (1H, td, J = 4.5, 8.9 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 4.3, 9.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 4.5), 2.46-2.34 (1H, m), 2.05 (1H, td, J = 3.9, 15.2 Hz).
133		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 359.1/1.973 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.00 (1H, s), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.96-4.80 (2H, m), 4.43-4.24 (4H, m), 4.02-3.92 (1H, m), 3.83 (1H, dd, J = 2.8, 13.0 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 2.4, 13.0 Hz), 2.67 (1H, td, J = 5.1, 14.2 Hz), 2.40 (1H, td, J = 6.8, 14.2 Hz).
134		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 332.1/2.124 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.09 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.99 (1H, dd, J = 2.3, 13.1 Hz), 4.61 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.38 (1H, td, J = 2.7, 8.0 Hz), 3.98 (1H, dt, J = 6.0, 8.4 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 3.2, 13.1 Hz), 3.59 (1H, ddd, J = 3.6, 6.4, 9.7 Hz), 3.37 (2H, dt, J = 3.0, 8.7 Hz), 2.04 (1H, ddd, J = 3.6, 5.9, 13.7 Hz), 1.35-1.21 (1H, m), 1.13 (3H, d, J = 6.2 Hz).

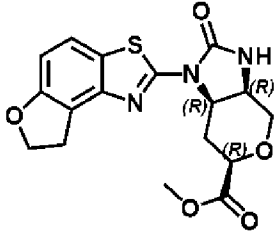
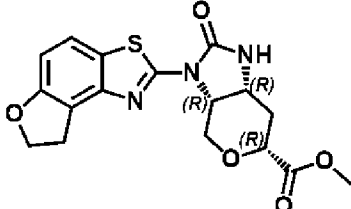
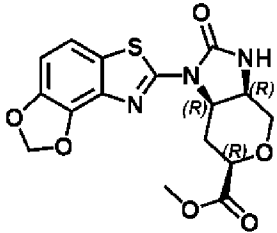
[表71-3]

135		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 348.1/2.023 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.89 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.78 (1H, ddd, J = 2.7, 7.4, 9.9 Hz), 4.43-4.25 (4H, m), 4.12-4.02 (1H, m), 3.73-3.69 (2H, m), 3.69-3.64 (1H, m), 3.52 (1H, dt, J = 5.5, 11.6 Hz), 2.61-2.56 (1H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 1.61-1.50 (2H, m).
136		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 448.2/2.773 (Method C)
137		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 448.2/2.690 (Method C)
138		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 348.1/2.223 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.92 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.15-6.06 (2H, m), 4.86-4.76 (1H, m), 4.03-3.93 (1H, m), 3.84-3.76 (1H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.29-3.21 (1H, m), 2.47-2.38 (1H, m), 1.48-1.37 (2H, m), 1.28-1.13 (1H, m), 0.86 (3H, t, J = 7.4 Hz).
139		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 334.1/2.107 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.92 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.11 (1H, d, J = 1.1 Hz), 6.09 (1H, d, J = 1.1 Hz), 4.83-4.77 (1H, m), 3.99-3.89 (1H, m), 3.79 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 2.7, 13.2 Hz), 3.49-3.42 (1H, m), 2.47-2.42 (1H, m), 1.23-1.14 (1H, m), 1.10 (3H, t, J = 6.1 Hz).
140		LC-MS [M+H] ⁺ /Rt (min): 352.1/2.073 (Method C); ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 7.97 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.09 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.88 (dt, J = 9.8, 6.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.16 (m, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 1H), 3.85 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 2H), 2.43 (ddd, J = 13.3, 6.7, 2.3 Hz, 1H), 1.40 - 1.19 (m, 1H).

[0292] 実施例 1 4 1 ~ 1 4 3

参考例 7 0 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 1 4 1 ~ 1 4 3 の化合物を得た。

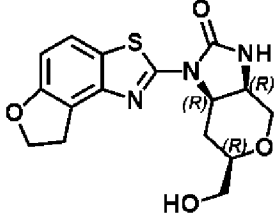
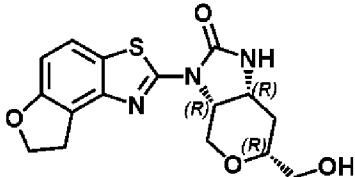
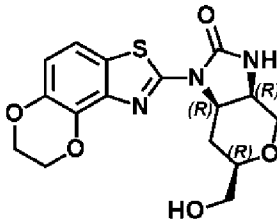
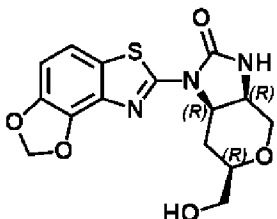
[表72]

実施例	化学構造式	機器分析データ
1 4 1		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 376.1/2.006 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.96 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.92 (1H, q, J = 7.7 Hz), 4.66–4.53 (2H, m), 4.28 (1H, dd, J = 3.5, 10.2 Hz), 3.95 (1H, dd, J = 1.6, 13.0 Hz), 3.91–3.84 (1H, m), 3.78 (1H, dd, J = 2.7, 13.0 Hz), 3.55 (3H, s), 3.43–3.34 (2H, m), 2.69 (1H, ddd, J = 3.6, 6.0, 13.6 Hz), 1.87–1.67 (1H, m).
1 4 2		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 376.1/2.007 (Method C)
1 4 3		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 378.1/2.006 (Method C)

[0293] 実施例 1 4 4 ~ 1 4 7

参考例 7 2 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 1 4 4 ~ 1 4 7 の化合物を得た。

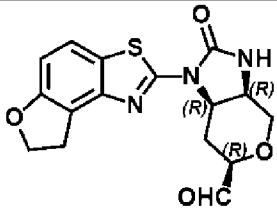
[表73]

実施例	化学構造式	機器分析データ
144		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 348.2/1.856 (Metho d C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.90 (1H, s), 7 .60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.85 (1H, td, J = 6.8, 9.7 Hz), 4.70 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.66–4.53 (2H, m), 3.98 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.80 (1H, d, J = 7.2 Hz), 3.68 (1H, dd, J = 2.7, 1 3.0 Hz), 3.45–3.33 (5H, m), 2.63–2.40 (1H, m), 1.33–1.15 (1H, m).
145		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 348.1/1.873 (Metho d C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.08 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.70 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.61 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.46 (1H, td, J = 3 .2, 8.4 Hz), 4.04 (2H, dt, J = 5.7, 8.2 H z), 3.88 (1H, dd, J = 3.5, 12.9 Hz), 3.54 (1H, td, J = 4.8, 9.6 Hz), 3.49–3.26 (4H , m), 1.99 (1H, ddd, J = 4.3, 5.8, 13.9 H z), 1.43 (1H, td, J = 8.8, 13.9 Hz).
146		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 364.1/1.840 (Metho d C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.87 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.81 (1H, td, J = 6.8, 9.9 Hz) , 4.76–4.66 (1H, m), 4.42–4.23 (4H, m), 4 .02–3.90 (1H, m), 3.80 (1H, d, J = 7.4 Hz) , 3.68 (1H, dd, J = 2.8, 13.0 Hz), 3.46– 3.24 (3H, m), 2.50–2.40 (1H, m), 1.30–1.1 5 (1H, m).
147		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 350.1/1.890 (Metho d C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.95 (1H, s), 7 .37 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 1.9, 8.3 Hz), 6.11–6.09 (2H, m), 4.87–4.79 (1H, m), 4.72–4.67 (1H, m), 3.9 8 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.87–3.76 (1H, m) , 3.68 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.47–3.31 (3 H, m), 2.61–2.42 (1H, m), 1.35–1.14 (1H, m).

[0294] 実施例 148

参考例 75 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 148 の化合物を得た。

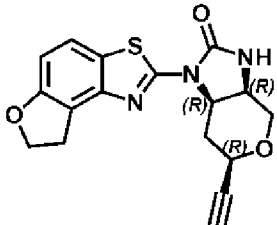
[表74]

実施例	化学構造式	機器分析データ
148		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 346.1/1.907 (Method C)

[0295] 実施例 149

参考例 76 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 149 の化合物を得た。

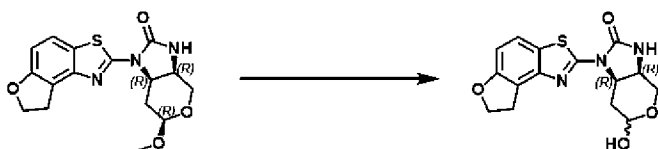
[表75]

実施例	化学構造式	機器分析データ
149		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 342.1/2.123 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.93 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.93–4.80 (1H, m), 4.66–4.50 (2H, m), 4.34 (1H, td, J = 2.6, 10.5 Hz), 3.95–3.86 (1H, m), 3.83 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.72 (1H, dd, J = 2.8, 13.1 Hz), 3.45 (1H, d, J = 2.1 Hz), 3.41–3.33 (2H, m), 2.72–2.57 (1H, m), 1.76–1.60 (1H, m).

[0296] 実施例 150

(3aR, 7aR) - 1 - (7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル) - 6-ヒドロキシヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン

[化76]



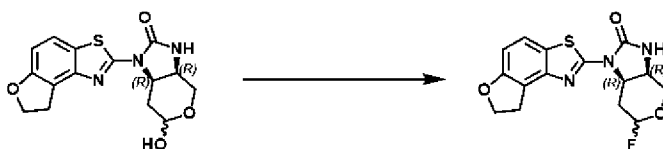
実施例 129 の化合物 (53.0 mg) の 1, 4-ジオキサン溶液 (3 mL) に 1 N 塩酸 (4 mL) を室温に加え、室温下で 1 時間、60℃下で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、表題化合物（8.0 mg）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 334.1/2.761 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.95 (1H, s), 7.59 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.40 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 5.00–4.85 (1H, m), 4.81 (1H, td, $J = 4.4, 9.1$ Hz), 4.67–4.52 (2H, m), 3.98–3.84 (2H, m), 3.49–3.43 (1H, m), 3.42–3.34 (1H, m), 2.77–2.68 (1H, m), 2.00–1.90 (2H, m).

[0297] 実施例 1 5 1

(3aR, 7aR) – 1 – (7, 8 – ジヒドロフロ [3, 2 – e] [1, 3] ベンゾチアゾール – 2 – イル) – 6 – フルオロヘキサヒドロピラノ [3, 4 – d] イミダゾール – 2 (3H) – オン
[化77]



実施例 1 5 0 (69.0 mg) のジクロロメタン / 1, 4 – ジオキサン溶液 (6 mL / 9 mL) にジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (0.041 mL) を氷冷下に加え、氷冷下で 15 分撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を氷冷下に加え、クロロホルムで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) で精製し、表題化合物 (20.0 mg) を得た。

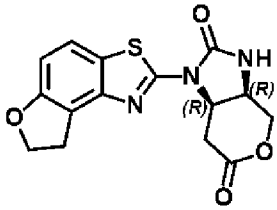
LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 336.1/2.123 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.08 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.67 (1H, ddd, $J = 5.0, 6.9, 60.9$ Hz), 4.94–4.83 (1H, m), 4.67–4.54 (2H, m), 4.13–3.96 (2H, m), 3.68 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.45–3.33 (2H, m), 3.22–3.02 (1H, m), 2.32–2.14 (1H, m).

[0298] 実施例 1 5 2

参考例 7 5 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 1

5 2 の化合物を得た。

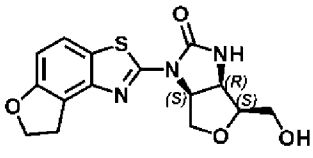
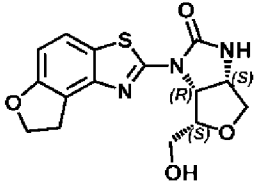
[表76]

実施例	化学構造式	機器分析データ
1 5 2		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 332.1/1.956 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.24 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.17 (1H, ddd, J = 2.2, 5.2, 10.1 Hz), 4.68–4.55 (2H, m), 4.48 (1H, dd, J = 2.1, 12.5 Hz), 4.36 (1H, d, J = 10.2 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 1.7, 12.5 Hz), 3.53–3.32 (3H, m), 3.18 (1H, dd, J = 5.2, 15.8 Hz).

[0299] 実施例 1 5 3 および 1 5 4

参考例 1 4 7 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 1 5 3 および 1 5 4 の化合物を得た。

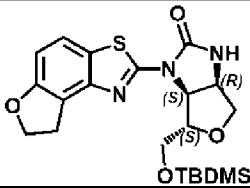
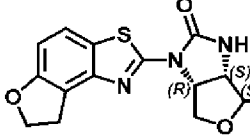
[表77]

実施例	化学構造式	機器分析データ
1 5 3		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 334.1/1.890 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.01 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.14–5.06 (1H, m), 4.79 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.67–4.53 (2H, m), 4.40–4.31 (1H, m), 4.23–4.16 (1H, m), 3.82–3.74 (1H, m), 3.70–3.51 (3H, m), 3.39–3.33 (3H, m).
1 5 4		LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 334.1/1.890 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.21 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.17–5.10 (1H, m), 4.97–4.90 (1H, m), 4.63 (1H, t, J = 8.8 Hz), 4.49–4.42 (1H, m), 3.87–3.80 (2H, m), 3.75–3.66 (1H, m), 3.62–3.55 (1H, m), 3.43–3.28 (3H, m).

[0300] 実施例 1 5 5 および 1 5 6

参考例 1 4 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 1 5 5 および 1 5 6 の化合物を得た。

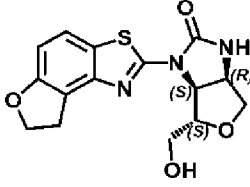
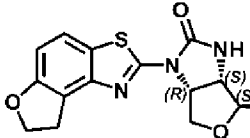
[表78]

実施例	化学構造式	機器分析データ
155		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 448.0/2.840 (Method C)
156		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 448.2/2.823 (Method C)

[0301] 実施例 157 および 158

参考例 147 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 157 および 158 の化合物を得た。

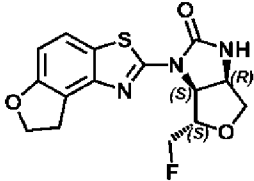
[表79]

実施例	化学構造式	機器分析データ
157		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 334.1/1.907 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.19 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.96 (1H, dd, J = 5.4, 5.4 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 2.3, 8.5 Hz), 4.68–4.56 (2H, m), 4.44–4.37 (1H, m), 4.18–4.12 (1H, m), 4.10–4.05 (1H, m), 3.84–3.69 (3H, m), 3.39–3.33 (2H, m).
158		LC-MS $[M+H]^+/Rt$ (min): 334.1/1.890 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.26 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 5.11–5.03 (1H, m), 4.95 (1H, dd, J = 5.4, 5.4 Hz), 4.66–4.55 (2H, m), 4.28–4.17 (2H, m), 4.01–3.95 (1H, m), 3.88–3.81 (1H, m), 3.55–3.47 (2H, m), 3.39–3.33 (2H, m).

[0302] 実施例 159

参考例 74 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 159 の化合物を得た。

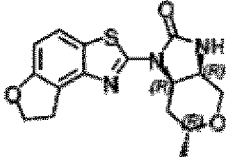
[表80]

実施例	化学構造式	機器分析データ
159		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 336.1/2.157 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.26 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.76 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.94 (1H, dd, J = 3.0, 8.7 Hz), 4.92–4.72 (2H, m), 4.67–4.56 (2H, m), 4.46–4.40 (1H, m), 4.40–4.30 (1H, m), 4.11–4.03 (1H, m), 3.79–3.73 (1H, m), 3.41–3.34 (2H, m).

[0303] 実施例 160

参考例 14 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、実施例 160 の化合物を得た。

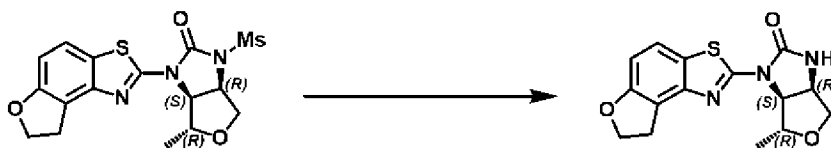
[表81]

実施例	化学構造式	機器分析データ
160		LC-MS $[M+H]^+ / R_t$ (min): 332.1/2.123 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 7.87 (1H, s), 7.59 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 4.70–4.53 (3H, m), 4.30 (1H, dd, J = 5.6, 11.8 Hz), 4.19–4.08 (1H, m), 3.78–3.63 (1H, m), 3.45 (1H, dd, J = 8.2, 11.8 Hz), 3.40–3.33 (2H, m), 1.87–1.82 (1H, m), 1.64 (1H, ddd, J = 4.2, 11.3, 15.1 Hz), 1.13 (3H, d, J = 6.2 Hz).

[0304] 実施例 161

(3aR, 6R, 6aS) – 1 – (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) – 6-メチルテトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) – オン

[化78]



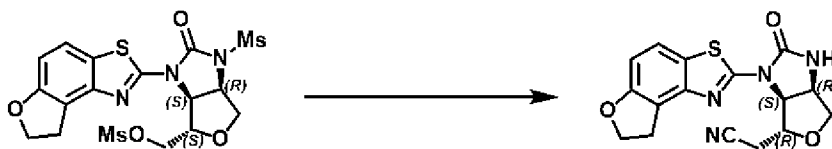
参考例 290 (1.0 mg) のテトラヒドロフラン溶液 (3 mL) にフッ化テトラブチルアンモニウム 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (0.02

4 mL) を室温下に加え、室温で2日間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（0.6 mg）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 318.1/2.123 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.17 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.68 (1H, dd, $J = 2.4, 8.7$ Hz), 4.65–4.58 (2H, m), 4.46–4.38 (1H, m), 4.29–4.21 (1H, m), 4.02–3.94 (1H, m), 3.65 (1H, dd, $J = 2.6, 9.9$ Hz), 3.50–3.38 (2H, m), 1.38 (3H, d, $J = 6.6$ Hz).

[0305] 実施例 162

[(3aS, 4R, 6aR)–3–(7,8–ジヒドロフロ[3,2–e][1,3]ベンゾチアゾール–2–イル)–2–オキソヘキサヒドロ–1H–フロ[3,4–d]イミダゾール–4–イル]アセトニトリル
[化79]



参考例285（20.0 mg）のジメチルスルホキシド溶液（2 mL）にシアン化カリウム（4.0 mg）を室温下に加え、80℃で1時間攪拌した。さらにシアン化カリウム（16.5 mg）を加え、80℃で35分攪拌した後、フッ化テトラブチルアンモニウム 1.0 M テトラヒドロフラン溶液（0.204 mL）を室温下に加え、70℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（2.4 mg）を得た。

LC-MS $[M+H]^+/R_t$ (min): 343.1/2.090 (Method C); ^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 8.27 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.82 (1H, dd, $J = 3.1, 8.9$ Hz), 4.69–4.56 (2H, m), 4.49–4.56 (2H, m), 4.49–4.41 (1H, m), 4.37 (1H, dt, $J = 3.1, 6.2$ Hz), 4.13 (1H, dd, $J = 5.2, 9.9$ Hz), 3.72 (1H, dd, $J = 3.3, 10.0$ Hz), 3.45–3.36 (2H, m), 3.19–3.17

(2H, m).

試験例 1

[0306] [DYRKファミリー (DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3) に対する活性阻害試験]

(キナーゼ活性の測定方法)

キナーゼ活性の測定は、QuickScout Screening Assist (商標) MSA (カルナバイオサイエンス社製市販キット) を用い、モビリティシフトアッセイ (MSA) 法により行った。キナーゼ反応の基質は、キット付属のFITC標識DYRKtideペプチドを用いた。アッセイバッファー [20 mM HEPES、0.01% Triton X-100 (商標)、2 mM dithiothreitol、pH 7.5] を用い、基質 (4 μ M)、MgCl₂ (20 mM) およびATP (DYRK1A; 100 μ M、DYRK1B; 200 μ M、DYRK2; 40 μ M、DYRK3; 20 μ M) の基質混合液を作成した。また、キナーゼ (DYRK1A; カルナバイオサイエンス社製、カタログNo. 04-130、DYRK1B、同社製、No. 04-131、DYRK2; 同社製、No. 04-132、DYRK3; 同社製、No. 04-133) をアッセイバッファーで希釈して酵素溶液 (DYRK1A; 0.2 ng/ μ L、DYRK1B; 0.08 ng/ μ L、DYRK2; 0.04 ng/ μ L、DYRK3; 0.25 ng/ μ L) を調製した。被験化合物の10 mM DMSO溶液から、10濃度 (0.00003 mM、0.0001 mM、0.0003 mM、0.001 mM、0.003 mM、0.01 mM、0.03 mM、0.1 mM、0.3 mM、1 mM) にDMSOでさらに希釈し、それぞれをアッセイバッファーで25倍希釈して、薬物溶液とした (4% DMSO溶液)。薬物溶液もしくはコントロール溶液 (4% DMSO-アッセイバッファー) 5 μ L、基質混合液5 μ L、および酵素溶液10 μ Lをポリプロピレン製384穴プレートのウェル中で混合し、1時間室温で反応させた後、60 μ Lのキット付属のターミネーションバッファーを添加し反応を停止させた。ついで、反応溶液中の、基質 (

S) およびリン酸化された基質 (P) の量を LabChip EZ Reader II システム (Caliper Life Sciences 社製) を用い、アッセイキットのプロトコールにしたがって測定した。

[0307] (阻害活性の評価方法)

「基質」および「リン酸化された基質」の各ピークの高さをそれぞれ S および P とし、またブランクとして酵素溶液の代わりにアッセイバッファーを添加したものを測定した。

[0308] 被験化合物の阻害率 (%) は、次の式に従って算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = (1 - (C - A) / (B - A)) \times 100$$

ただし、A、B、C は、それぞれブランクウェルの $P / (P + S)$ 、コントロール溶液ウェルの $P / (P + S)$ 、化合物添加ウェルの $P / (P + S)$ を示す。

[0309] また、 IC_{50} 値は、阻害率と被験化合物濃度 (対数) の回帰分析により算出した。

(評価結果)

本発明の代表化合物の DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3 に対する阻害活性を表 3 に示す。キナーゼ活性阻害作用は IC_{50} 値が、 $0.01 \mu M$ 未満を *** 印、 $0.01 \mu M$ 以上 $0.1 \mu M$ 未満を ** 印、 $0.1 \mu M$ 以上 $1 \mu M$ 未満を * 印、 $1 \mu M$ 以上を一で示した。

[表82]

被験化合物 実施例番号	阻害活性			
	DYRK 1 A	DYRK 1 B	DYRK 2	DYRK 3
1	**	NT	—	*
2	**	NT	*	**
3	*	*	—	*
4	*	NT	—	*
5	**	NT	*	*
7	**	**	—	—
8	**	**	—	—
9	**	**	*	*
10	*	NT	—	—
11	**	**	—	—
12	**	NT	*	*
13	**	NT	—	—
14	**	**	*	*
15	**	NT	—	—
16	*	NT	—	—
17	**	NT	—	—
18	**	NT	*	*
19	**	NT	*	*
20	*	NT	—	—
21	***	NT	*	*
22	*	NT	—	—
23	***	***	*	*
24	**	**	—	—
25	**	NT	—	—
26	—	NT	—	—
27	—	—	—	—
28	**	**	—	—

[表83]

被験化合物	阻害活性			
実施例番号	DYRK 1 A	DYRK 1 B	DYRK 2	DYRK 3
29	**	NT	—	—
30	**	NT	—	—
31	***	NT	—	—
32	***	NT	—	—
33	*	NT	—	—
34	***	**	—	—
35	—	NT	—	—
36	***	***	—	—
37	***	NT	*	*
38	***	***	*	*
39	***	***	*	*
40	***	***	*	**
41	***	***	*	**
42	***	***	*	*
43	***	***	*	*

[表84]

被験化合物 実施例番号	阻害活性			
	DYRK 1 A	DYRK 1 B	DYRK 2	DYRK 3
44	***	NT	*	*
45	**	NT	*	**
46	**	NT	*	*
47	*	NT	—	*
48	**	NT	*	**
49	**	NT	*	*
50	*	NT	—	*
51	**	NT	*	*
52	**	NT	*	*
53	*	NT	—	*
54	**	NT	*	*
55	*	NT	—	*
56	*	NT	—	*
57	*	NT	—	*
65	***	NT	**	**
66	*	NT	—	—
67	*	NT	—	*
68	*	NT	—	*
69	**	NT	—	—
70	**	NT	—	*
71	**	NT	—	—
72	**	NT	—	—
73	***	NT	*	—
74	*	NT	—	*
75	**	NT	—	—
76	**	NT	—	—
77	**	NT	—	*
78	**	NT	—	*
79	**	NT	—	—
80	**	NT	—	—
81	**	NT	—	—
82	**	NT	—	—
83	*	NT	—	*
84	**	NT	*	*
85	**	NT	—	—
86	**	NT	—	—
87	*	NT	*	—
88	*	NT	—	—
89	*	NT	—	—
90	**	NT	*	*
91	**	NT	*	**

[表85]

被験化合物 実施例番号	阻害活性			
	DYRK 1 A	DYRK 1 B	DYRK 2	DYRK 3
92	*	NT	—	—
93	**	NT	—	*
94	*	NT	—	—
95	*	NT	*	*
96	*	NT	—	—
97	*	NT	—	—
98	***	NT	—	—
99	***	NT	*	*
100	***	**	—	—
101	**	NT	—	—
102	**	NT	—	*
103	**	NT	—	*
104	***	NT	*	*
105	**	NT	—	—
106	**	NT	—	*
107	**	NT	—	—
108	**	NT	—	—
109	—	NT	—	—
110	***	NT	—	—
111	*	NT	—	—
112	***	NT	—	*
113	*	NT	—	—
114	***	NT	*	*
115	**	NT	*	—
116	**	NT	—	—
117	**	NT	—	—
118	**	NT	—	—
119	**	**	**	**
120	**	NT	*	*
121	**	NT	*	*
122	***	***	*	*
123	—	NT	—	—
124	***	NT	*	*
125	**	NT	*	*
126	*	NT	*	*
127	***	NT	*	*
128	—	NT	—	—
129	**	NT	*	*
130	*	NT	—	—
131	***	NT	*	*
132	—	NT	—	—

[表86]

被験化合物	阻害活性			
実施例番号	DYRK 1 A	DYRK 1 B	DYRK 2	DYRK 3
133	***	NT	*	*
134	*	NT	—	—
135	**	NT	*	*
138	***	***	*	*
139	***	***	*	**
140	***	***	**	**
141	**	NT	—	—
144	***	NT	—	*
145	*	NT	—	—
146	***	NT	—	*
147	***	NT	—	*
149	***	NT	—	*
150	**	NT	*	*
151	***	NT	*	**
152	***	NT	**	**
153	**	NT	*	*
154	—	NT	—	—
157	**	**	*	*
158	*	*	—	—
159	***	**	**	**
160	*	*	—	—
161	**	**	**	*
162	**	**	*	*

この結果は、被験化合物（本発明化合物（1））が、強いDYRK阻害活性を有することを示している。

試験例2

[0310] [マウスを用いた経口投与による血液学的検査試験]

本試験では、8～12週齢のマウス（B6C3F1、雌性、日本チャールス・リバー）を用いた。0.5%メチルセルロース溶液あるいは0.5%メチルセルロース溶液に懸濁させた実施例化合物をマウスへ10mL/kgで単回あるいは反復経口投与し、最終投与翌日以降に、イソフルラン麻酔下で後大静脈より採血した血液をEDTA-2K入り採血管で抗凝固処理し、網赤血

球数を多項目自動血球分析装置（S y s m e x 社製）で定量した。

〔評価結果〕

本発明化合物が薬効領域において安全性を示すことを確認した。

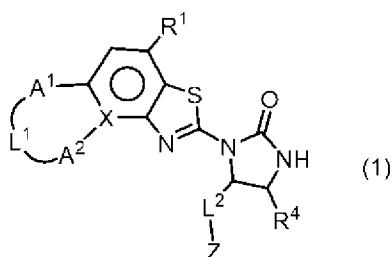
産業上の利用可能性

[0311] 本発明により提供される化合物は、D Y R K 1 Aを介した異常な細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、鬱病のような精神・神経疾患、さらに脳腫瘍などの腫瘍に対する予防又は治療剤として有用である。またD Y R K 1 Bの阻害剤として、膵臓癌などの腫瘍に対する予防又は治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。さらに本発明により提供される化合物は、D Y R K 2については、DNA損傷に応答してp 5 3を制御し、アポトーシスを誘導することから、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防又は治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。また本発明により提供される化合物は、D Y R K 3の阻害剤として、鎌状赤血球貧血、慢性腎疾患、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防又は治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。また、D Y R Kを阻害する化合物として、上記の疾患に関する病態イメージングの試薬や基礎実験用、研究用の試薬に有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記式(1)：

[化1]



[式中、

A¹は、酸素原子又は窒素原子(=N-)を表し、

A²は、C R^B、C R^C R^D、酸素原子又はN R^{A1}を表し、

L¹は、置換されていてもよいメチレン、置換されていてもよいエチレン、置換されていてもよいメチン、置換されていてもよいエタンジイリデン、=N-又はN R^{A2}を表し、

R^{A1}、R^{A2}、R^B、R^CおよびR^Dは、それぞれ独立して、水素原子又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、

R¹は、水素原子、ハロゲン原子又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、

Xは、炭素原子又は窒素原子を表し、

L²は、置換されていてもよいC₁₋₄アルキレンを表し、

R^Eは、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、

Zは、-N R² R³又は-O R⁷を表し、

R⁷は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又はR⁴とともに形成される、置換されていてもよいC₁₋₇アルキレンを表し、ここにおいて、R⁴およびR⁷が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒に、置換されていてもよい5-11員の飽和複素環を形成し、

R²は、水素原子、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、C(O)-

R^E 、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-6} アルキニル又は4-11員の飽和複素環の環状基を表し、

R^3 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は $C(O)-R^E$ を表し、

R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

ここにおいて、 R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成していてもよく、あるいは、 R^3 および R^4 が、それぞれが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-11員の飽和複素環を形成していてもよく、若しくは、前記 R^2 、 R^3 および窒素原子で構成される飽和複素環上の任意の炭素原子および R^4 が一緒にあって、4-11員の飽和複素環を形成していてもよい。]で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項2] Z が、 $-NR^2R^3$ を表し、 R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は $C(O)-R^E$ を表し、ここにおいて、 R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成していてもよい、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項3] Z が、 $-NR^2R^3$ を表し、 R^3 および R^4 が、それぞれが結合する窒素原子および炭素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項4] R^1 が、水素原子である、請求項1-3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

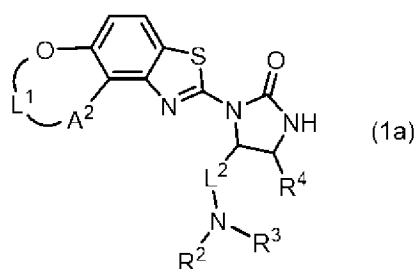
[請求項5] X_1 が、炭素原子である、請求項1-4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項6] A^1 が、酸素原子であり、 A^2 がメチレンであり、 L^1 がメチレンであ

る、請求項5に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項7] 式(1)が、下記式(1a)：

[化2]



[式中、

A^2 は、置換されていてもよいメチレン又は酸素原子を表し、

L^1 は、置換されていてもよいメチレン又は置換されていてもよいエチレンを表し、

L^2 は、置換されていてもよい C_{1-4} アルキレンを表し、

R^2 および R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は $C(O)-R^E$ を表し、ここにおいて、 R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成していてもよく、

R^E は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

R^4 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである。]

で表される請求項1、2、4、5又は6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項8] R^2 および R^3 が、それぞれ独立して、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

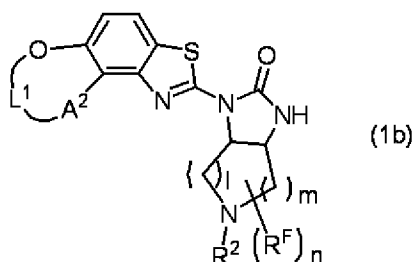
[請求項9] R^2 および R^3 が、これらが結合する窒素原子と一緒にあって、置換されていてもよい4-8員の飽和複素環を形成する、請求項7に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項10] L^2 が、 C_{1-3} アルキレンである、請求項7-9のいずれか一項に記

載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項11] 式(1)が、下記式(1b)：

[化3]



[式中、

A^2 は、置換されていてもよいメチレン又は酸素原子を表し、

L^1 は、置換されていてもよいメチレン又は置換されていてもよいエチレンを表し、

l および m は、それぞれ独立して、1、2又は3を表し、ここにおいて、 l と m の合計が5以下であり、

n は、1、2、3又は4を表し、

R^2 は、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル又は $C(O)-R^E$ を表し、

R^E は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

R^F は、水素原子、ハロゲン原子又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表し、

n が2、3又は4の場合、 R^F は同一でも異なってもよく、また同一炭素原子上の2個の R^F が、それぞれ結合する炭素原子と一緒になって4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピロ環を形成していてもよく、あるいは異なる炭素原子上の2個の R^F が、結合して架橋を形成していてもよい。]で表される請求項1、3、4、5又は6に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項12] R^2 が、水素原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル又は C_{3-10} シクロアルキルである、請求項11に記載の化合物又はその薬学的に

許容される塩。

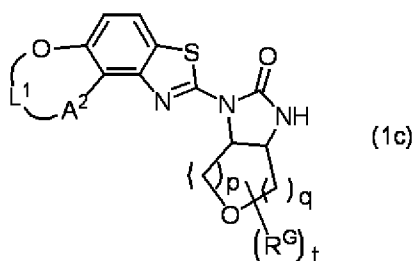
[請求項13] R^2 が、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルである、請求項11に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項14] l および m が、それぞれ独立して、1又は2である、請求項11-13のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項15] Z が $-OR^7$ であって、 R^4 および R^7 が、それぞれが結合する炭素原子および酸素原子と一緒にあって、置換されていてもよい5-8員の飽和複素環を形成する、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項16] 式(1)が、下記式(1c)：

[化4]



[式中、

A^2 は、置換されていてもよいメチレン又は酸素原子を表し、

L^1 は、置換されていてもよいメチレン又は置換されていてもよいエチレンを表し、

p および q は、それぞれ独立して、1、2又は3を表し、ここにおいて、 p と q の合計が5以下であり、

t は、1、2、3又は4を表し、

R^G は、水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ又はCN基を表し、

t が2、3又は4の場合、 R^G は同一でも異なってもよく、また同一炭素原子上の2個の R^G が、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって4-8員の飽和複素環又は3-8員の飽和炭素環からなるスピ

口環を形成していてもよく、あるいは異なる炭素原子上の2個のR^Gが、結合して架橋を形成していてもよい。] で表される請求項1又は15に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[請求項17] 以下の化合物の群から選択される、請求項1－16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩：

c i s－3－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－メチルオクタヒドロ－2H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－オン（実施例7）；

c i s－3－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－（2－メトキシエチル）オクタヒドロ－2H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－オン（実施例8）；

c i s－1－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－メチルオクタヒドロ－2H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－オン（実施例9）；

c i s－3－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－エチルオクタヒドロ－2H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－オン（実施例11）；

c i s－1－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－メチルヘキサヒドロピロロ[3，4－d]イミダゾール1－2（1H）－オン（実施例14）；

c i s－3－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－（プロパン－2－イル）オクタヒドロ－2H－イミダゾ[4，5－c]ピリジン－2－オン（実施例15）；

c i s－3－（7，8－ジヒドロフロ[3，2－e][1，3]ベンゾチアゾール－2－イル）－5－メチルオクタヒドロイミダゾ[4，5－c]アゼピン－2（1H）－オン（実施例17）；

(3 a S, 7 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 19) ;

(3 a R, 7 a R) - 1 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 21) ;

(4 S, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 23) ;

(4 R, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - [(モルホリン - 4 - イル) メチル] イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 24) ;

(3 a R, 7 a S) - 3 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 28) ;

(3 a R, 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 34) ;

(3 a R, 7 a S) - 5 - シクロプロピル - 3 - (2 H - [1, 3] ジオキソロ [4, 5 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 7 - イル) オクタヒドロ - 2 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - オン (実施例 36) ;

(3 a R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 37) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 38) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 39) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 40) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 41) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 42) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 6 - エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 (3 H) - オン (実施例 43) ;

(4 S, 5 S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [1, 3] ベンゾチアゾール - 2 - イル) - 5 - (メトキシメチル) - 4 - メチルイミダゾリジン - 2 - オン (実施例 44) ;

(3 a R, 6 a S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロフロ [3, 2 - e] [

1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例65) ;

rac- (3aR, 7aS) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (オキセタン-3-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例71) ;

rac- (3aR, 7aS) -5-シクロブチル-3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例72) ;

rac- (3aR, 8aS) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (オキセタン-3-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1H) -オン (実施例73) ;

rac- (3aR, 7aS) -3- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例76) ;

rac- (3aR, 7aS) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例77) ;

rac- (3aR, 7aS) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -5-メチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例78) ;

rac- (3aR, 7aS) -3- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -5-メチル

オクタヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例79）；

rac-(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロ[1, 4]ジオキシノ[2, 3-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(オキセタン-3-イル)オクタヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例80）；

rac-(3aR, 7aS)-3-(2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-e][1, 3]ベンゾチアゾール-7-イル)-5-(オキセタン-3-イル)オクタヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例81）；

rac-(3aR, 8aS)-3-(2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-e][1, 3]ベンゾチアゾール-7-イル)-5-メチルオクタヒドロイミダゾ[4, 5-c]アゼピン-2(1H)-オン（実施例85）；

rac-(3aR, 8aS)-3-(2H-[1, 3]ジオキソロ[4, 5-e][1, 3]ベンゾチアゾール-7-イル)-5-(オキセタン-3-イル)オクタヒドロイミダゾ[4, 5-c]アゼピン-2(1H)-オン（実施例86）；

(3aS, 6S, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5, 6-ジメチルオクタヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例93）；

rac-(3aR, 7aS)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)オクタヒドロ-2H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-2-オン（実施例98）；

rac-(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(2-プロピ

ン-1-イル) オクタヒドロ-2 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例 99) ;

rac- [(3 a R, 7 a S) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロ-5 H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-5-イル] アセトニトリル (実施例 100) ;

rac- (3 a R, 6 a S) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (2-プロピン-1-イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (1 H) -オン (実施例 102) ;

rac- [(3 a R, 6 a S) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソヘキサヒドロピロロ [3, 4-d] イミダゾール-5 (1 H) -イル] アセトニトリル (実施例 103) ;

rac- (3 a R, 8 a S) -5-シクロプロピル-3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1 H) -オン (実施例 104) ;

rac- (3 a R, 8 a S) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (2-プロピン-1-イル) オクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-2 (1 H) -オン (実施例 105) ;

rac- [(3 a R, 8 a S) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロイミダゾ [4, 5-c] アゼピン-5 (1 H) -イル] アセトニトリル (実施例 106) ;

rac- (3 a R, 7 a S) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -5- (2, 2, 2

ートリフルオロエチル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c]
] ピリジン-2-オン (実施例107) ;

rac-(3aR, 7aS)-5-(2, 2-ジフルオロエチル)-
3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾ
ール-2-イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリ
ジン-2-オン (実施例108) ;

(3aR, 7aS)-5-シクロプロピル-3-(7, 8-ジヒドロ
フロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) オクタ
ヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-オン (実施例
110) ;

[(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e]
[1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソオクタヒドロ
-5H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-5-イル] アセトニトリ
ル (実施例112) ;

(3aR, 7aS)-3-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1,
3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5-(2-プロピン-1-
イル) オクタヒドロ-2H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-2-
オン (実施例114) ;

(4S, 5R)-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1,
3] ベンゾチアゾール-2-イル)-5-{[(3S)-3-フルオ
ロピロリジン-1-イル] メチル}-4-メチルイミダゾリジン-2
-オン (実施例115) ;

(4S, 5R)-5-[(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル
) メチル]-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3]
ベンゾチアゾール-2-イル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オ
ン (実施例116) ;

(4S, 5R)-5-[(3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル
) メチル]-1-(7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3]

ベンゾチアゾール-2-イル)-4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 117) ;

(4S, 5R)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-5-[(3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル]-4-メチルイミダゾリジン-2-オン (実施例 118) ;

rac-(3aR, 7aR)-3-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)ヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン (実施例 120) ;

rac-(3aR, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)ヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン (実施例 121) ;

(3aR, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)ヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン (実施例 122) ;

(3aR, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-6, 6-ジメチルヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン (実施例 124) ;

(3aR, 6R, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキソオクタヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 127) ;

(3aR, 6R, 7aR)-1-(7, 8-ジヒドロフロ[3, 2-e][1, 3]ベンゾチアゾール-2-イル)-6-メトキシヘキサヒドロピラノ[3, 4-d]イミダゾール-2(3H)-オン (実施例 129) ;

(3aR, 6R, 7aR)-1-(2H-[1, 3]ジオキソロ[4

, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 131) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキソオクタヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-6-カルボニトリル (実施例 133) ;

(3 a R, 8 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) ヘキサヒドロ-1 H-オキセピノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 135) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6-エチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 138) ;

(3 a R, 6 S, 7 a R) -1- (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6-メチルヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 139) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (2 H- [1, 3] ジオキソロ [4, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6- (フルオロメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 140) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3 H) -オン (実施例 144) ;

(3 a R, 6 R, 7 a R) -1- (7, 8-ジヒドロ [1, 4] ジオ

キシノ [2, 3-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6
- (ヒドロキシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾ
ール-2 (3H) -オン (実施例146) ;

(3aR, 6R, 7aR) -1- (2H- [1, 3] ジオキソロ [4
, 5-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-7-イル) -6- (ヒドロ
キシメチル) ヘキサヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例147) ;

(3aR, 6R, 7aR) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-エチニルヘキサ
ヒドロピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施
例149) ;

(3aR, 7aR) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-フルオロヘキサヒドロ
ピラノ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例151) ;

(3aR, 6S, 6aS) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (ヒドロキシメ
チル) テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例157) ;

(3aR, 6S, 6aS) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6- (フルオロメチ
ル) テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実施例159) ;

(3aR, 6R, 6aS) -1- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2-e] [1, 3] ベンゾチアゾール-2-イル) -6-メチルテトラヒ
ドロ-1H-フロ [3, 4-d] イミダゾール-2 (3H) -オン (実
施例161) ; および

[(3aS, 4R, 6aR) -3- (7, 8-ジヒドロフロ [3, 2

－e〕〔1, 3〕ベンゾチアゾール－2－イル)－2－オキソヘキサヒドロ－1H－フロ〔3, 4－d〕イミダゾール－4－イル〕アセトニトリル（実施例162）。

[請求項18] 請求項1－17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項19] 請求項1－17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[請求項20] 請求項1－17のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、DYRKが関与する疾患の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項21] DYRKが関与する疾患が、前頭側頭型認知症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、レビー小体型認知症、血管性認知症、外傷性脳損傷、慢性外傷性脳症、脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、鬱病ならびにこれらに伴う精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、学習障害、知的障害、認知機能障害、軽度認知障害、認知症症状あるいは脳腫瘍、膵臓がん、卵巣がん、骨肉腫、大腸がん、肺がん、骨吸収疾患、骨粗鬆症、鎌状赤血球貧血、慢性腎疾患又は骨吸収疾患である、請求項20に記載の治療剤及び／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/034327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 513/04(2006.01)i; **A61K 31/429**(2006.01)i; **A61K 31/437**(2006.01)i; **A61K 31/5377**(2006.01)i; **A61K 31/55**(2006.01)i; **A61P 7/06**(2006.01)i; **A61P 9/10**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 19/08**(2006.01)i; **A61P 19/10**(2006.01)i; **A61P 21/00**(2006.01)i; **A61P 25/00**(2006.01)i; **A61P 25/16**(2006.01)i; **A61P 25/24**(2006.01)i; **A61P 25/28**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i; **C07D 519/00**(2006.01)i

FI: C07D513/04 301; C07D519/00 301; A61K31/429; A61K31/55; A61K31/5377; A61P43/00 111; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/24; A61P35/00; A61P19/08; A61P19/10; A61P7/06; A61P13/12; A61P25/00; A61P21/00; A61P9/10; A61K31/437; C07D513/04 CSP; C07D519/00 CSP

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)

C07D513/04; A61K31/429; A61K31/437; A61K31/5377; A61K31/55; A61P7/06; A61P9/10; A61P13/12; A61P19/08; A61P19/10; A61P21/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/28; A61P35/00; A61P43/00; C07D519/00

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 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/REGISTRY/MARPAT (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2017/0007583 A1 (LYTIX BIOPHARMA AS) 12 January 2017 (2017-01-12) entire text, all drawings	1-21
A	JP 2014-525928 A (DIAXONHIT) 02 October 2014 (2014-10-02) entire text, all drawings	1-21
A	JP 2003-521543 A (ABBOTT GMBH & CO. KG) 15 July 2003 (2003-07-15) entire text, all drawings	1-21
A	JP 2013-510824 A (SELVITA S.A) 28 March 2013 (2013-03-28) entire text, all drawings	1-21
P, A	WO 2021/153665 A1 (CARNA BIOSCIENCES INC) 05 August 2021 (2021-08-05) entire text, all drawings	1-21



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

09 November 2021

Date of mailing of the international search report

22 November 2021

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/034327

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2017/0007583	A1	12 January 2017	WO	2015/118026	A1	
				EP	3102202	A1	
JP	2014-525928	A	02 October 2014	US	2014/0275064	A1	
				WO	2013/026806	A1	
				EP	2744797	A1	
				CN	103797002	A	
				KR	10-2014-0057614	A	
JP	2003-521543	A	15 July 2003	US	2003/0153568	A1	
				WO	2001/057008	A1	
				EP	1254123	A1	
				CN	1422262	A	
				KR	10-2002-0084116	A	
JP	2013-510824	A	28 March 2013	US	2011/0112091	A1	
				WO	2011/058139	A1	
				EP	2366695	A1	
				CN	102712601	A	
WO	2021/153665	A1	05 August 2021	(Family: none)			

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C07D 513/04(2006.01)i; A61K 31/429(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i; A61K 31/55(2006.01)i; A61P 7/06(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i; A61P 19/10(2006.01)i; A61P 21/00(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/24(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i FI: C07D513/04 301; C07D519/00 301; A61K31/429; A61K31/55; A61K31/5377; A61P43/00 111; A61P25/28; A61P25/16; A61P25/24; A61P35/00; A61P19/08; A61P19/10; A61P7/06; A61P13/12; A61P25/00; A61P21/00; A61P9/10; A61K31/437; C07D513/04 CSP; C07D519/00 CSP																													
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）） C07D513/04; A61K31/429; A61K31/437; A61K31/5377; A61K31/55; A61P7/06; A61P9/10; A61P13/12; A61P19/08; A61P19/10; A61P21/00; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/28; A61P35/00; A61P43/00; C07D519/00 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 <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2021年</td> </tr> </table> 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/MARPAT (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2021年	日本国実用新案登録公報	1996-2021年	日本国登録実用新案公報	1994-2021年																			
日本国実用新案公報	1922-1996年																												
日本国公開実用新案公報	1971-2021年																												
日本国実用新案登録公報	1996-2021年																												
日本国登録実用新案公報	1994-2021年																												
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 2017/0007583 A1 (LYTIX BIOPHARMA AS) 12.01.2017 (2017-01-12) 全文、全図</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2014-525928 A (ディアクソンヒット) 02.10.2014 (2014-10-02) 全文、全図</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2003-521543 A (アボット ゲーエムペーハー ウント カンパニー カーゲー) 15.07.2003 (2003-07-15) 全文、全図</td> <td>1-21</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2013-510824 A (セルビタ エス. エー.) 28.03.2013 (2013-03-28) 全文、全図</td> <td>1-21</td> </tr> </tbody> </table> ☒ 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。 <table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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）</td> <td>"&" 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>"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</td> <td></td> </tr> </table>			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	US 2017/0007583 A1 (LYTIX BIOPHARMA AS) 12.01.2017 (2017-01-12) 全文、全図	1-21	A	JP 2014-525928 A (ディアクソンヒット) 02.10.2014 (2014-10-02) 全文、全図	1-21	A	JP 2003-521543 A (アボット ゲーエムペーハー ウント カンパニー カーゲー) 15.07.2003 (2003-07-15) 全文、全図	1-21	A	JP 2013-510824 A (セルビタ エス. エー.) 28.03.2013 (2013-03-28) 全文、全図	1-21	* 引用文献のカテゴリー	"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	"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	"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	"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	"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	"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）	"&" 同一パテントファミリー文献	"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	
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	US 2017/0007583 A1 (LYTIX BIOPHARMA AS) 12.01.2017 (2017-01-12) 全文、全図	1-21																											
A	JP 2014-525928 A (ディアクソンヒット) 02.10.2014 (2014-10-02) 全文、全図	1-21																											
A	JP 2003-521543 A (アボット ゲーエムペーハー ウント カンパニー カーゲー) 15.07.2003 (2003-07-15) 全文、全図	1-21																											
A	JP 2013-510824 A (セルビタ エス. エー.) 28.03.2013 (2013-03-28) 全文、全図	1-21																											
* 引用文献のカテゴリー	"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																												
"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	"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																												
"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	"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																												
"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）	"&" 同一パテントファミリー文献																												
"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																													
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日																												
09.11.2021	22.11.2021																												
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） 安藤 倫世 4P 1970 電話番号 03-3581-1101 内線 3443																												

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
P, A	WO 2021/153665 A1 (カルナバイオサイエンス株式会社) 05.08.2021 (2021 - 08 - 05) 全文, 全図	1-21

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/JP2021/034327

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
US	2017/0007583	A1	12.01.2017	WO	2015/118026	A1	
				EP	3102202	A1	
JP	2014-525928	A	02.10.2014	US	2014/0275064	A1	
				WO	2013/026806	A1	
				EP	2744797	A1	
				CN	103797002	A	
				KR	10-2014-0057614	A	
JP	2003-521543	A	15.07.2003	US	2003/0153568	A1	
				WO	2001/057008	A1	
				EP	1254123	A1	
				CN	1422262	A	
				KR	10-2002-0084116	A	
JP	2013-510824	A	28.03.2013	US	2011/0112091	A1	
				WO	2011/058139	A1	
				EP	2366695	A1	
				CN	102712601	A	
WO	2021/153665	A1	05.08.2021	(ファミリーなし)			