

(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
2023年2月2日(02.02.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/008472 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 513/04 (2006.01) A61P 19/08 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61P 5/16 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 7/00 (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)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/028904

(22) 国際出願日: 2022年7月27日(27.07.2022)

(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 2021-123152 2021年7月28日(28.07.2021) JP

(71) 出願人: 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). 住友ファーマ株式会社(SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 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). 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). 中山 啓江(NAKAYAMA, Hiroe); 〒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). 澤 匡明(SAWA, Masaaki); 〒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 大阪梅田ツインタワーズ・ノース青山特許事務所 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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, 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.

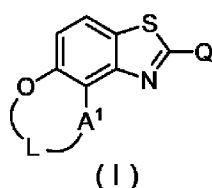
(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,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

一 国際調査報告(条約第21条(3))

(54) Title: NOVEL BENZOTHAZOLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規ベンゾチアゾール誘導体



(57) Abstract: The present invention provides a benzothiazole derivative represented by formula (I) (in the formula, A¹, L and Q are as defined in the description) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which exhibits a DYRK inhibitory activity and is useful as a pharmaceutical.

(57) 要約: 本願発明は、DYRK阻害作用を有し、医薬として有用な式(I)(式中、A¹、LおよびQは明細書参照)で示されるベンズイミダゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供する。



WO 2023/008472 A1

明 細 書

発明の名称：新規ベンゾチアゾール誘導体

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ベンゾチアゾール誘導体また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、セリンまた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）。

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）。

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）。

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）。

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）。

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。

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依存的ながんの治療に有用であると考えられる。

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）。

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）。

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、本発明のベンゾチアゾール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

[0003] 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

[0004] 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

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

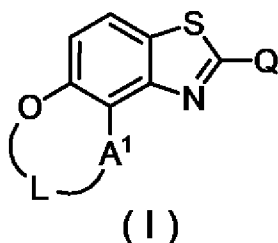
[0005] 本発明は、DYRK阻害作用を有し、医薬として有用な新規化合物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の目的は以下の(1)～(17)によって達成される。

(1) 下式(1)：

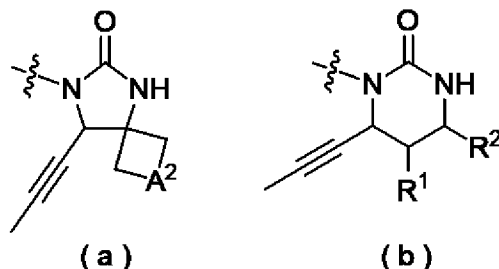
[化1]



(式中、 A^1 は、酸素原子または置換されていてもよいメチレンを表し、 L 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を表し、

Q は以下の構造 (a) または (b) を表し、

[化2]



A^2 は、 A^1 とは独立して、結合、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または酸素原子を表し、

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表す。)

で示されるベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(2) 上記式 (1) において、 A^1 および L がメチレンであり、 Q が構造 (a) または (b) である、上記 (1) に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(3) 上記式 (1) において、 A^1 が酸素原子であり、 L がエチレンであり、 Q が構造 (a) または (b) である、上記 (1) に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(4) 上記式 (1) において、 Q が構造 (a) である、上記 (2) に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(5) 上記式 (1) において、 Q が構造 (b) である、上記 (2) に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(6) 上記式 (1) において、 Q が構造 (a) である、上記 (3) に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(7) 上記式 (1) において、 Q が構造 (b) である、上記 (3) に記載のベ

ンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(8) 後記実施例 1～23 に記載されたベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(9) 上記 (1) から (8) のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体また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。

(10) 上記 (1) から (8) のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体また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。

(11) 上記 (1) から (8) のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体また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。

(12) 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、上記 (11) に記載の治療剤及び／又は予防剤。

(13) 治療が必要な患者に、治療上の有効量の上記 (1) から (8) 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、DYRK が関与する疾患を治療及び／又は予防するための方法。

(14) DYRK 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、上記 (1) から (8) のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体、又はその薬学的に許容される塩の使用。

(15) DYRK が関与する疾患の治療及び／又は予防に使用するための、上記 (1) から (8) のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体、又はその薬学的に許容される塩。

(16) 上記(9)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。

(17) 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、上記(16)に記載の医薬。

発明の効果

[0007] 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)で示される新規ベンゾチアゾール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または治療用医薬品(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

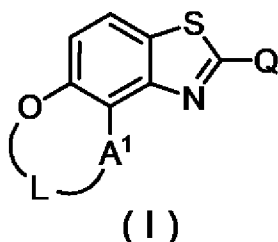
制御し、アポトーシスを誘導することから、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。また本発明により提供される化合物は、D Y R K 3の阻害剤として、鎌状赤血球貧血、慢性腎疾患、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。また、D Y R Kを阻害する化合物として、上記の疾患に関する病態イメージングの試薬や基礎実験用、研究用の試薬に有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0008] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の新規なベンゾチアゾール誘導体は、下式（I）：

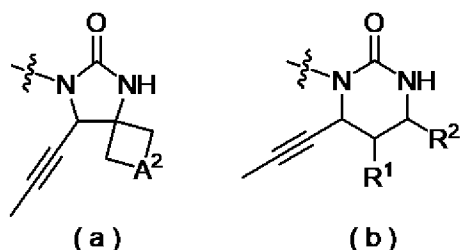
[化3]



（式中、A¹は、酸素原子または置換されていてもよいメチレンを表し、L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を表し、

Qは以下の構造（a）または（b）を表し、

[化4]



A²は、A¹とは独立して、結合、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または酸素原子を表し、

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい

低級アルキル基を表す。)

で示される化合物である。

[0009] 「DYRK」とは、Dual-specificity tyrosine-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。

[0010] 「低級アルキル基」とは、炭素原子数が1から6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基 (C_{1-6} アルキル基) を意味する。低級アルキル基として、好ましくは「 C_{1-4} アルキル基」が挙げられ、より好ましくは「 C_{1-3} アルキル基」が挙げられる。「低級アルキル基」の具体例としては、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、1-メチルエチル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルプロピル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

[0011] 置換されていてもよい低級アルキル基の「置換基」としては、特に記載のない限り、1または2個以上の任意の種類の置換基を、化学的に可能な任意の位置に有してもよく、置換基が2個以上の場合、それぞれの置換基は同一であっても異なってもよい。置換基の具体例としては、 C_{3-6} シクロアルキル基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルコキシ基、シアノ基、ベンジルオキシ基、フェニル基、ヒドロキシ基、メタンスルホニル基、置換または非置換アミノ基が例示される。

[0012] 「 C_{3-6} シクロアルキル基」とは、炭素原子数3から6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。「 C_{3-6} シクロアルキル基」の具体例としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。

「ハロゲン原子」としては、塩素原子（C l）、臭素原子（B r）、フッ素原子（F）およびヨウ素原子（I）が該当し、特に塩素原子、臭素原子、フッ素原子が好ましい。

「C₁₋₄アルコキシ基」とは、前記「C₁₋₄アルキル基」のアルキル基で置換されたオキシ基を意味する。「C₁₋₄アルコキシ基」としては、好ましくは「C₁₋₃アルコキシ基」が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ基」の具体例としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、1,1-ジメチルエトキシ基、1-メチルプロポキシ基、2-メチルプロポキシ基などが挙げられる。

A¹、A²およびLにおいて、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の「置換基」としては、それぞれ独立して、ハロゲン原子、および低級アルキル基が挙げられる。

[0013] また、本発明の化合物（I）の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、炭酸、リン酸等との無機酸塩、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との有機酸塩等が挙げられる。また、ナトリウム、カリウム等とのアルカリ金属塩、マグネシウム、カルシウム等とのアルカリ土類金属塩、低級アルキルアミン、低級アルコールアミン等との有機アミン塩、リジン、アルギニン、オルニチン等との塩基性アミノ酸塩の他、アンモニウム塩等も本発明に包含される。

本発明の化合物（I）は、例えば、置換基の種類によって、異性体が存在する場合がある。本明細書において、それらの異性体の一形態のみの化学構造で記載することがあるが、本発明には、構造上生じ得るすべての異性体（幾何異性体、立体異性体、互変異性体など）も包含され、異性体単体、またはそれらの混合物もすべて包含される。

[0014] 本発明の化合物（I）およびその薬学的に許容される塩は、たとえば以下の方法によって製造することができる。なお、以下に示した製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で通常用いられる方法、例えば、官能基の保護

、脱保護 [T. W. Greene、Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Edition、John Wiley & Sons、Inc.、1999] などの手段を付すことにより容易に製造することができる。また、必要に応じて置換基導入などの反応工程の順序を変えることもできる。

以下の説明で使用される略語、記号の意味は次の通りである。

DCM : ジクロロメタン

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

TEA : トリエチルアミン

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

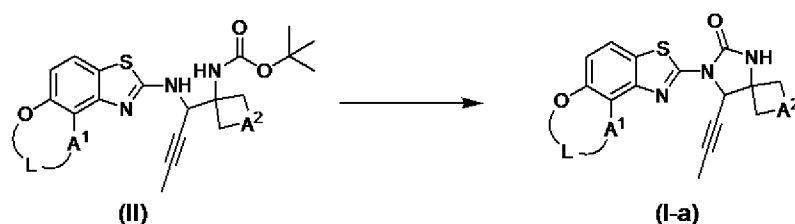
DMSO : ジメチルスルホキシド

[0015] [本発明の化合物 (I) の製法]

式 (I) において、Q が構造 (a) で表される本発明の化合物 (I-a) は、例えばスキーム 1 によって製造することができる。

[スキーム 1]

[化5]



(式中、A¹、A²およびLは前記と同義である。)

本発明の化合物 (I-a) は、化合物 (II) を分子内環化させることによって製造することができる。すなわち、化合物 (I-a) は、化合物 (II) を DMF などの溶媒中、1 ~ 10 モル当量の炭酸カリウムなどの塩基で処理することによって得ることができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えば DMF、DMA、THF などを用いることができ、好ましくは DMF を用いることができる。

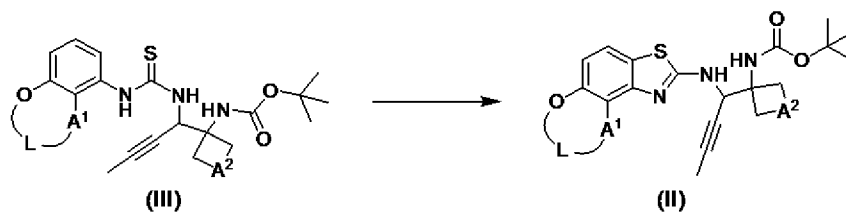
反応は0℃から150℃の範囲において、数分間から数日間で実施することができるが、好ましくは50℃～130℃で、1時間から24時間反応させることにより実施することができる。

また化合物(Ⅰ-a)は、化合物(ⅠⅠ)のtert-ブトキシカルボニル基を脱保護して得られるアミン体を、溶媒中、1,1'-カルボニルジイミダゾール(CDI)や炭酸ジ(N-スクシンイミジル)(DSC)などの縮合剤と反応させることによっても製造することができる。

[0016] スキーム1の原料として用いられる化合物(ⅠⅠ)は、例えばスキーム2に表す方法によって製造することができる。

[スキーム2]

[化6]



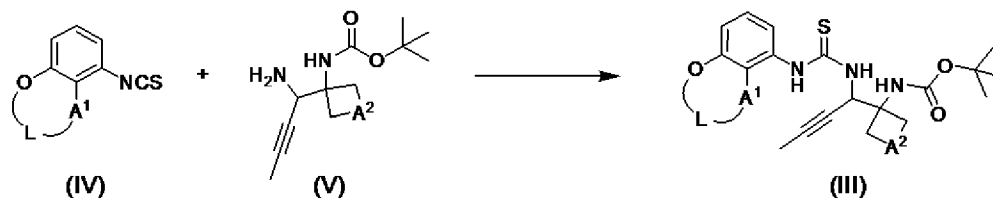
(式中、A¹、A²およびLは前記と同義である。)

化合物(ⅠⅠ)は、化合物(ⅠⅠⅠ)を臭素化剤と反応させてチアゾール環を形成することによって製造することができる。すなわち、化合物(ⅠⅠⅠ)を、アセトニトリル、DCMなどの溶媒中、大過剰の酢酸および0.5～1.5モル当量の臭素と反応させることによって、化合物(ⅠⅠ)を得ることができる。また1～20モル当量の炭酸水素ナトリウムおよび0.5～1.5モル当量のベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等の臭素化剤と反応させることによっても、化合物(ⅠⅠ)を合成することができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばアセトニトリル、DCM、クロロホルムなどを用いることができる。反応は-20℃から50℃の範囲において、数分間～数日間で実施することができるが、好ましくは0℃から室温で、数分間～24時間反応させることにより合成することができる。

[0017] スキーム2の原料として用いられる化合物(III)は、例えばスキーム3に表す方法によって製造することができる。

[スキーム3]

[化7]



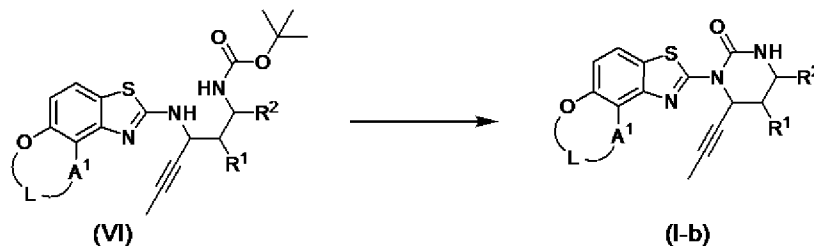
(式中、 A^1 、 A^2 およびLは前記と同義である。)

化合物(III)は、イソチオシアネート(IV)とアミン(V)を反応させることによって製造することができる。すなわち、イソチオシアネート(IV)を溶媒中、必要に応じて塩基存在下、アミン(V)と反応させることによって、化合物(III)を得ることができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばTHFやエタノールなどを用いることができ、塩基としては、0.5~1.5モル当量のTEA、ナトリウムエトキシなどの塩基を用いることができる。反応は0℃から100℃の範囲において、数分間から数日間実施することができるが、好ましくは室温~40℃で、1時間から24時間反応させることにより実施することができる。

[0018] 式(I)において、Qが構造(b)で表される本発明の化合物(I-b)は、例えばスキーム4によって製造することができる。

[スキーム4]

[化8]



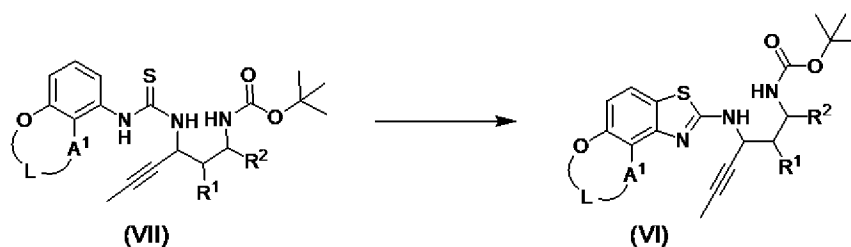
(式中、 A^1 、 R^1 、 R^2 およびLは前記と同義である。)

本発明の化合物（Ⅰ－b）は、化合物（ⅤⅠ）を分子内環化させることによって製造することができる。すなわち、化合物（ⅤⅠ）を、スキーム１と同様の条件で反応させることにより、化合物（Ⅰ－b）を得ることができる。

[0019] スキーム４の原料として用いられる化合物（ⅤⅠ）は、例えばスキーム５に表す方法によって製造することができる。

[スキーム５]

[化9]



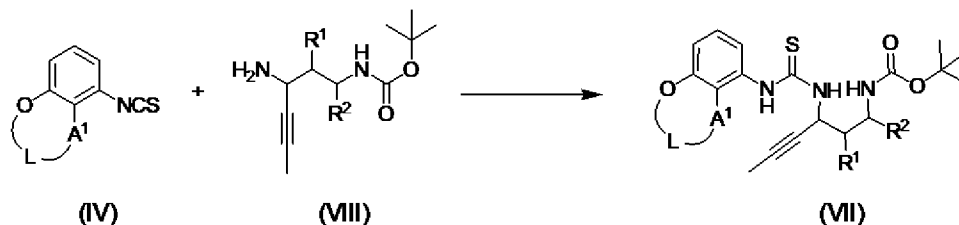
（式中、 A^1 、 R^1 、 R^2 および L は前記と同義である。）

化合物（ⅤⅠ）は、化合物（ⅤⅠⅠ）を臭素化剤と反応させてチアゾール環を形成させることによって製造することができる。すなわち、化合物（ⅤⅠⅠ）を、スキーム２と同様の条件で反応させることにより、化合物（ⅤⅠ）を得ることができる。

[0020] スキーム５の原料として用いられる化合物（ⅤⅠⅠ）は、例えばスキーム６に表す方法によって製造することができる。

[スキーム６]

[化10]



（式中、 A^1 、 R^1 、 R^2 および L は前記と同義である。）

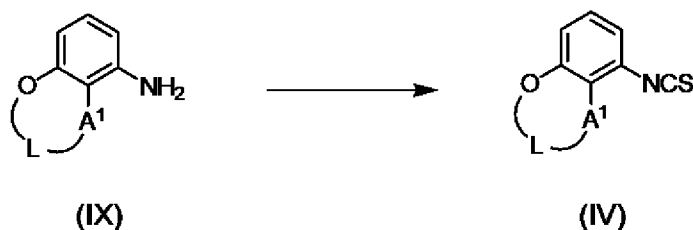
化合物（ⅤⅠⅠ）は、イソチオシアネート（ⅠⅤ）とアミン（ⅤⅠⅠⅠ）を反応させることによって製造することができる。すなわち、イソチオシアネート（ⅠⅤ）とアミン（ⅤⅠⅠⅠ）を、スキーム３と同様の条件で反応させ

ることにより、化合物（V 1 1）を得ることができる。

[0021] スキーム3およびスキーム6の原料として用いられるイソチオシアネート（I V）は、例えばスキーム7に表す方法によって製造することができる。

[スキーム7]

[化11]



（式中、A¹およびLは前記と同義である。）

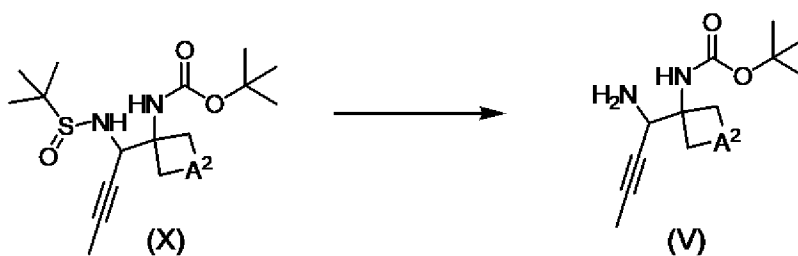
イソチオシアネート（I V）は、アミン（I X）を水溶液中、1～10モル当量のチオホスゲンと反応させることによって得ることができる。反応は－30℃から室温の範囲において、数分～24時間で行うことができるが、好ましくは－10℃から0℃で、1時間から4時間反応させることにより実施することができる。

スキーム7の原料として用いられるアミン（I X）は、市販品として入手するか、または公知の方法あるいは有機合成化学で通常用いられる方法によって製造することができる。

[0022] スキーム3のもう一つの原料として用いられる化合物（V）は、例えばスキーム8に表す方法によって製造することができる。

[スキーム8]

[化12]



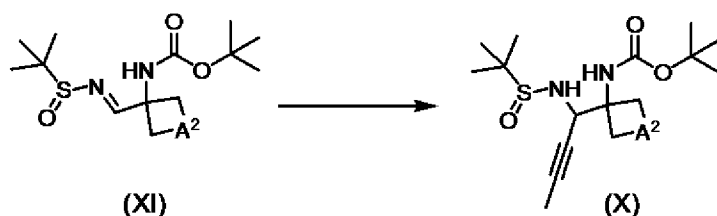
（式中、A²は前記と同義である。）

アミン（V）は、化合物（X）を、溶媒中、酸を用いて脱保護することによって製造することができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えば1，4－ジオキサンなどを用いることができ、酸としては例えば、0.5～1.5モル当量の塩化水素・1，4－ジオキサン溶液などの塩化水素溶液を用いることができる。反応は0℃から100℃の範囲において、数分間から数日間で実施することができるが、好ましくは0℃～40℃で、1時間から24時間反応させることにより実施することができる。

[0023] スキーム8の原料として用いられる化合物（X）は、例えばスキーム9に表す方法によって製造することができる。

[スキーム9]

[化13]



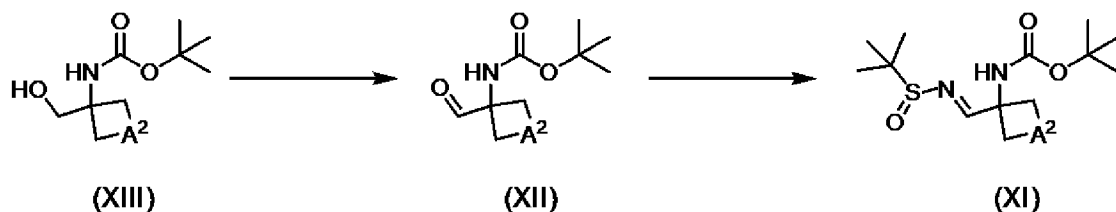
（式中、A²は前記と同義である。）

化合物（X）は、イミン（XI）を溶媒中、1～10モル当量の1－プロピニルマグネシウムブロミドとグリニャール反応させることによって製造することができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えばTHF、1，2－ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒を用いることができる。反応は－80℃から室温の範囲において、数分間～24時間で実施することができるが、好ましくは－80℃から－20℃、30分間から6時間反応させることにより合成することができる。当該反応において、イミン部分を光学活性な不斉補助基として利用することで、高い立体選択性で化合物（X）を合成することができる。

[0024] スキーム9の原料として用いられる化合物（XI）は、例えばスキーム10に表す方法によって製造することができる。

[スキーム 10]

[化14]



(式中、 A^2 は前記と同義である。)

イミン (XI) は、アルコール (XIII) をアルデヒド (XII) に変換したのち、tert-ブタンスルフィンアミドと縮合反応させることによって製造することができる。すなわち、有機合成化学で通常用いられる方法、例えば Dess-Martin 試薬などの酸化剤を用いて、アルコール (XIII) の水酸基をアルデヒド基に酸化してアルデヒド (XII) を合成することができる。得られたアルデヒド (XII) を、溶媒中、ルイス酸などの存在下、1～5モル当量の tert-ブタンスルフィンアミドと反応させることによって、イミン (XI) を得ることができる。溶媒は反応に不活性なものであればいずれでもよく、特に限定されるものではないが、例えば THF、DCMなどの溶媒を用いることができる。反応は -20°C から 100°C の範囲において、数分間～数日間で実施することができるが、好ましくは室温から 60°C 、数分間から24時間反応させることにより合成することができる。当該反応において、光学活性な tert-ブタンスルフィンアミドを用いることで、スキーム9の反応において不斉補助基として利用することができる。

[0025] スキーム6の原料として用いられる化合物 (VII) は、アルコール (XIII) の代わりに、相当するアルコール誘導体を用いることで、スキーム8～10に表す方法によって同様に製造することができる。

なお、上記の方法を適宜組み合わせ、有機合成化学で通常用いられる方法 (例えば、アミノ基のアルキル化反応、アシル化反応、カルバモイル化反応、カルバメート化反応、ヒドロキシル基のアルコキシ化、アシル化、カルバ

メート化、またはその逆へ変換する反応)を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(1)を得ることができる。

[0026] [本発明の化合物(1)の用途]

本発明の式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、経口投与、非経口投与または局所的投与に適した従来の薬学製剤(医薬組成物)の形態に調製することができる。

経口投与のための製剤は、錠剤、顆粒、粉末、カプセルなどの固形剤、およびシロップなどの液体製剤を含む。これらの製剤は従来の方法によって調製することができる。固形剤は、ラクトース、コーンスターチなどのデンプン、微結晶性セルロースなどの結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルシウムカルボキシメチルセルロース、タルク、ステアリン酸マグネシウムなどのような従来の薬学的担体を用いることによって調製することができる。カプセルは、このように調製した顆粒または粉末をカプセルに包むことによって調製することができる。シロップは、ショ糖、カルボキシメチルセルロースなどを含む水溶液中で、本発明の式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を溶解または懸濁することによって調製することができる。

[0027] 非経口投与のための製剤は、点滴注入などの注入物を含む。注入製剤もまた従来の方法によって調製することができ、等張化剤(例えば、マンニトール、塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセロール、キシリトール、フルクトース、マルトース、マンノース)、安定化剤(例えば、亜硫酸ナトリウム、アルブミン)、防腐剤(例えば、ベンジルアルコール、p-オキシ安息香酸メチル)中に適宜組み入れることができる。

本発明の式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容される塩の用量は、疾患の種類、重症度、患者の年齢、性別、および体重、投薬形態などに従って変化させることができるが、通常は成人において1日あたり1mg~1,000mgの範囲であり、それは経口経路または非経口経路によって、1回、または2回もしくは3回に分割して投与することができる。

また、本発明の式（I）で表される化合物またはその薬学的に許容される塩は、D Y R K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

[0028] 以下に実施例および試験例などを挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例により本発明が限定されるものではない。

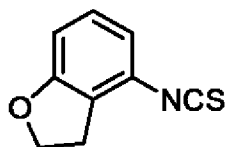
化合物の同定は水素核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ）及びマススペクトル（MS）により行った。 $^1\text{H-NMR}$ は、特に指示のないかぎり400MHzで測定されたものであり、また化合物及び測定条件によっては交換性水素が明瞭に観測されない場合がある。なお、brは幅広いシグナル（ブロード）を意味する。HPLC分取クロマトグラフィーは、市販のODSカラムを用い、特に記載のない限りは水／メタノール、あるいは水／アセトニトリル（ギ酸を含む）を溶出液としてグラジェントモードにて分取した。

また光学活性中心の置換基の結合を波線で示した場合は、その置換位置の立体化学に関してRおよびS体の混合物であることを表わし、光学活性中心の置換基の結合を実線で示した場合は、その置換位置についてR体もしくはS体であることを表す。各エナンチオマーは、適宜、光学分割により単一の化合物として取得した。

[0029] 参考例 1

4-イソチオシアネート-2, 3-ジヒドロベンゾフランの製造

[化15]



2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-アミン（1 g, 7.41 mmol）の水溶液（10 mL）にチオホスゲン（1.41 mL, 18.52 mmol）を0℃で加えて、混合物を室温で4時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩溶液で洗

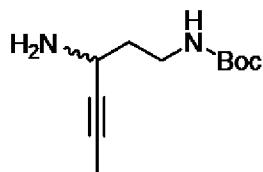
浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル）で精製して、標記化合物を得た（収量 0.9 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 1.1, 7.9$ Hz, 2H), 4.62 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.30 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H). GC-MS : 177.1 (M^+).

[0030] 参考例 2

tert-ブチル (RS) - (3-アミノヘキサ-4-イン-1-イル) カーバメートの製造

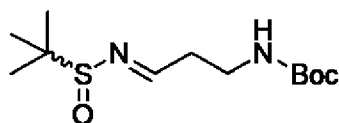
[化16]



(第1工程)

tert-ブチル (RS) - (3-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)プロピル) カーバメートの製造

[化17]



tert-ブチル (3-オキソプロピル) カーバメート (2.57 g, 14.84 mmol) と 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (2.7 g, 22.26 mmol) の THF 溶液 (47.4 mL) に、窒素気流下、テトラエトキシチタン (6.22 mL, 29.7 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えて析出した固体をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、標記化合物 (1.

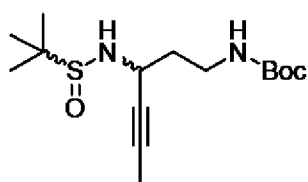
43 g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.92 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.10 (s, 9H).

[0031] (第2工程)

tert-ブチル ((*RS*) – 3 – ((*RS*) – *tert*-ブチルスルフィニル) アミノ) ヘキサ – 4 – イン – 1 – イル) カーバメートの製造

[化18]



tert-ブチル ((*RS*) – (3 – ((*tert*-ブチルスルフィニル) イミノ) プロピル) カーバメート (1.3 g, 4.7 mmol) の THF 溶液 (23.52 mL) に、1-プロピニルマグネシウムブロミドの 0.5 M – THF 溶液 (18.81 mL, 9.41 mmol) を -20°C で滴下し、そのまま 1 時間攪拌したのち、室温で 50 分間攪拌した。さらに 1-プロピニルマグネシウムブロミドの 0.5 M – THF 溶液 (18.81 mL, 9.41 mmol) を -20°C で滴下し、 -20°C で終夜攪拌した。反応混合物に、飽和塩化アンモニウム水溶液を 0°C で滴下して反応をクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (834 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 6.94 – 6.74 (m, 1H), 5.61 – 5.36 (m, 1H), 3.97 – 3.78 (m, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 2H), 1.82 – 1.78 (m, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.39 – 1.33 (m, 9H), 1.12 – 1.07 (m, 9H).

[0032] (第3工程)

tert-ブチル ((*RS*) – (3 – アミノヘキサ – 4 – イン – 1 – イル)

カーバメートの製造

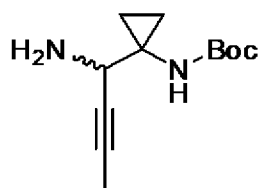
tert-ブチル ((*RS*)-3-((*RS*)-*tert*-ブチルスルフィニル)アミノ)ヘキサ-4-イン-1-イル)カーバメート (2.912 g, 9.2 mmol) の 4 M 塩化水素・1,4-ジオキサン溶液 (2.3 mL, 9.2 mmol) を室温で 1 晩攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、反応を停止し、不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム/メタノール) で精製して、標記化合物 (1.363 g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 5.08 (br, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 1H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 3.28 – 3.15 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[0033] 参考例 3

tert-ブチル ((*RS*)-(1-(1-アミノブター-2-イン-1-イル)シクロプロピル)カーバメートの製造

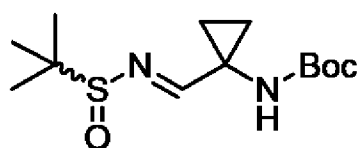
[化19]



(第 1 工程)

tert-ブチル ((*RS*)-(1-(((*tert*-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)シクロプロピル)カーバメートの製造

[化20]



tert-ブチル (1-ホルミルシクロプロピル)カーバメート (1 g, 5.4 mmol) と 2-メチル-2-プロパンスルフィンアミド (1.30

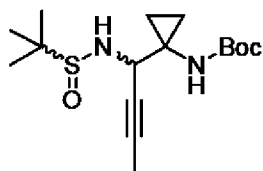
9 g, 10.80 mmol) の THF 溶液 (17.25 mL) に、窒素気流下、テトラエトキシチタン (3.4 mL, 16.2 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加えて析出した固体をろ過し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (1.308 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.47 (s, 1H), 5.29 – 4.89 (m, 1H), 1.52 – 1.07 (m, 22H); LC-MS (m/z): 289.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0034] (第2工程)

tert-ブチル (1-((RS)-(1-((RS)-tert-ブチルスルフィニル)アミノ)ブター-2-イン-1-イル)シクロプロピル)カーバメートの製造

[化21]



tert-ブチル (1-((1-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)シクロプロピル)カーバメート (1.3 g, 4.51 mmol) の THF 溶液 (22.54 mL) に、1-プロピニルマグネシウムブロミドの 0.5 M-THF 溶液 (18.03 mL, 9.02 mmol) を -20°C で滴下し、16 時間撹拌した。さらに 1-プロピニルマグネシウムブロミドの 0.5 M-THF 溶液 (18.03 mL, 9.02 mmol) を -20°C で滴下し、そのまま 2.5 時間撹拌したのち、室温で 3 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 0°C で滴下して反応をクエンチし、水でさらに希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた残渣に酢酸エチルとジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体をろ取し、標記

化合物 (539 mg) を得た。ろ液を濃縮して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (591 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.07 (s, 1H), 5.47 – 5.32 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.12 (s, 9H), 1.01 – 0.80 (m, 2H), 0.72 – 0.50 (m, 2H); LC-MS (m/z): 329.3 [$M+H$] $^+$.

[0035] (第3工程)

tert-ブチル (RS) – (1 – (1 – アミノブター – 2 – イン – 1 – イル) シクロプロピル) カーバメートの製造

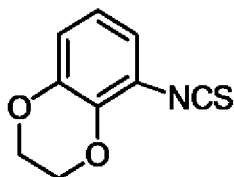
tert-ブチル (1 – (1 – ((tert-ブチルスルフィニル) アミノ) ブター – 2 – イン – 1 – イル) シクロプロピル) カーバメート (530 mg, 1.614 mmol) の1, 4 – ジオキサン溶液 (16.135 mL) に、4 M 塩化水素・1, 4 – ジオキサン溶液 (0.323 mL, 1.291 mmol) を室温で2.5時間攪拌したのち、4 M 塩化水素・1, 4 – ジオキサン溶液 (0.323 mL, 1.291 mmol) を加え、室温で2日間攪拌した。反応を完結させるために、さらに4 M 塩化水素・1, 4 – ジオキサン溶液 (0.323 mL, 1.291 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、反応を停止し、不溶物をろ過した。ろ液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、反応混合物を得た。本反応を再度繰り返して得た反応混合物と合わせて、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム／メタノール) で精製して、標記化合物 (686 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 5.10 (br, 1H), 3.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.08 – 0.64 (m, 4H); LC-MS (m/z): 225.1 [$M+H$] $^+$.

[0036] 参考例4

5-イソチオシアネート-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシンの製造

[化22]



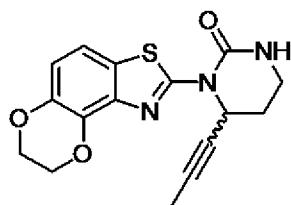
2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン5-アミン (41 g, 271.52 mmol) の水溶液 (700 mL) にチオホスゲン (50.6 mL, 678.8 mmol) を 0℃ で加えて、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル) で精製して、標記化合物を得た (収量 40 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 6.86 – 6.64 (m, 3H), 4.40 – 4.34 (m, 2H), 4.30 – 4.25 (m, 2H); LC-MS (m/z): 194.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0037] 実施例 1

(RS)-1-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-6-(プロパー-1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの製造

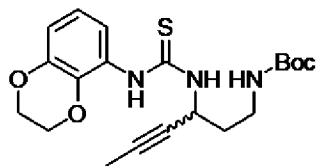
[化23]



(第1工程)

tert-ブチル (RS)-(3-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-5-イル)チオウレイド)ヘキサ-4-イン-1-イル)カーバメートの製造

[化24]



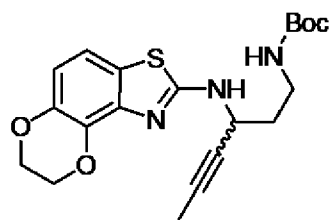
tert-ブチル (RS) - (3-アミノヘキサ-4-イン-1-イル) カバメート (参考例2) (0.5 g, 2.355 mmol) のTHF溶液 (21.41 mL) に、5-イソチオシアネート-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン (参考例4) (0.414 g, 2.141 mmol) およびTEA (0.328 mL, 2.355 mmol) を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えて希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (0.79 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.97 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 - 6.78 (m, 1H), 6.77 - 6.72 (m, 1H), 6.70 - 6.65 (m, 1H), 5.25 (br, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 4H), 3.09 - 2.94 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 5H), 1.37 (s, 9H); LC-MS (m/z): 406.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0038] (第2工程)

tert-ブチル (RS) - (3-((7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)アミノ)ヘキサ-4-イン-1-イル) カバメートの製造

[化25]



tert-ブチル (RS) - (3-(3-(2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシノ-5-イル) チオウレイド) ヘキサ-4-イン-1

ーイル) カーバメート (0.785 g, 1.936 mmol) と炭酸水素ナトリウム (3.25 g, 38.7 mmol) のクロロホルム溶液 (64.5 mL) に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (0.679 g, 1.742 mmol) を0℃でゆっくり加え、5分間攪拌した。反応混合物に0℃で飽和食塩水を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、クロロホルム) で精製し、標記化合物 (173 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.44 (br, 1H), 5.27 (br, 1H), 4.73 (br, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 2H), 4.33 – 4.28 (m, 2H), 3.48 – 3.26 (m, 1H), 3.25 – 3.11 (m, 1H), 2.08 – 1.84 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); LC-MS (m/z) : 404.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0039] (第3工程)

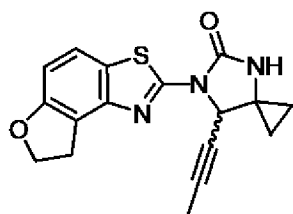
(RS) – 1 – (7, 8 – ジヒドロ – [1, 4] ジオキシノ [2', 3' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 – d] チアゾール – 2 – イル) – 6 – (プロパー 1 – イン – 1 – イル) テトラヒドロピリミジン – 2 (1H) – オンの製造
tert – ブチル (RS) – (3 – ((7, 8 – ジヒドロ – [1, 4] ジオキシノ [2', 3' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 – d] チアゾール – 2 – イル) アミノ) ヘキサ – 4 – イン – 1 – イル) カーバメート (0.167 g, 0.414 mmol) と炭酸カリウム (0.572 g, 4.14 mmol) のDMF溶液 (7 mL) を110℃で6日間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、粗生成物を得た。得られた粗生成物にクロロホルムとジイソプロピルエーテルを加えて析出した固体をろ取し、標記化合物 (73 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ (ppm) 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.88 – 5.78 (m, 1H), 4.44 – 4.24 (m, 4H), 3.60 – 3.48 (m, 1H), 3.32 – 3.24 (m, 1H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H); LC-MS (m/z): 329.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0040] 実施例 2

(R S) – 6 – (7, 8 – ジヒドロベンゾフロ [4, 5 – d] チアゾール – 2 – イル) – 7 – (プロパー 1 – イン – 1 – イル) – 4, 6 – ジアザスピロ [2. 4] ヘプタン – 5 – オンの製造

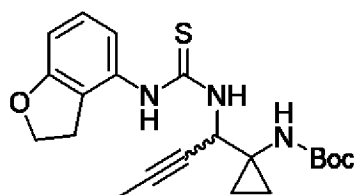
[化26]



(第 1 工程)

tert – ブチル (R S) – (1 – (1 – (3 – (2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 4 – イル) チオウレイド) ブター 2 – イン – 1 – イル) シクロプロピル) カーバメートの製造

[化27]

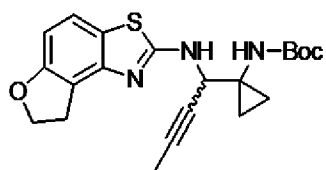


4 – イソチオシアネート – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン (参考例 1) (0.158 g, 0.892 mmol) の THF 溶液 (4.46 mL) に、*tert* – ブチル (R S) – 1 – (1 – アミノブター 2 – イン – 1 – イル) シクロプロピルカーバメート (参考例 3) (0.2 g, 0.892 mmol) の THF 溶液 (2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (306 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 8.05 (br, 1H), 7.43 (br, 1H), 7.18 – 7.10 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.11 (br, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.68 – 4.53 (m, 2H), 3.32 – 3.14 (m, 2H), 1.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.29 (s, 9H), 1.06 – 0.74 (m, 4H); LC-MS (m/z): 402.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0041] (第2工程)

tert-ブチル (RS) – (1 – (1 – ((7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)アミノ)ブター-2-イン-1-イル)シクロプロピル)カーバメートの製造
[化28]



tert-ブチル (RS) – (1 – (1 – (3 – (2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チオウレイド)ブター-2-イン-1-イル)シクロプロピル)カーバメート (0.3 g, 0.747 mmol) と炭酸水素ナトリウム (0.628 g, 7.47 mmol) のクロロホルム溶液 (25 mL) に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (0.262 g, 0.672 mmol) を 0°C でゆっくり加え、6分間攪拌した。反応混合物に 0°C で水を加えて反応を停止し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (259 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm) 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.67 – 6.52 (m, 2H), 5.16 (s, 1H), 4.63 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.61 – 4.56 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 2H), 1.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.09 – 1.01 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 1H), 0.87 – 0.79 (m, 1H); LC-MS (m/z): 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0042] (第3工程)

(R S) - 6 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 7 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) - 4, 6 - ジアザスピロ [2. 4] ヘプタン - 5 - オンの製造

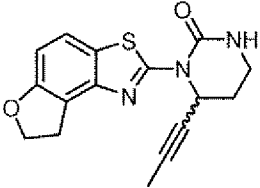
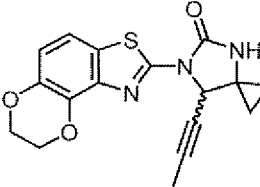
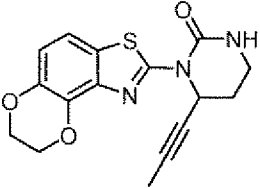
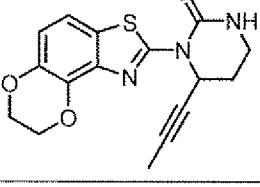
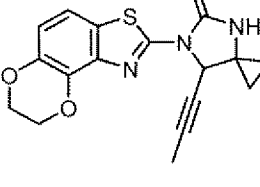
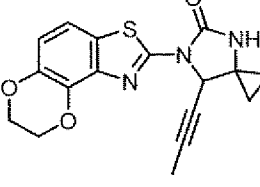
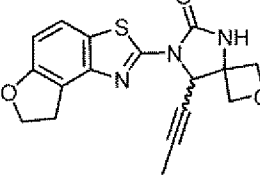
t e r t - ブチル (R S) - (1 - (1 - ((7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ) ブター 2 - イン - 1 - イル) シクロプロピル) カーバメート (0. 1 g, 0. 25 mmol) と炭酸カリウム (0. 173 g, 1. 252 mmol) の DMF 溶液 (2. 5 mL) を 110℃ で終夜攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を水で希釈して析出した固体をろ取り、標記化合物 (44 mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm) 8.18 (s, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.22 - 5.15 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 3.36 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.16 - 1.04 (m, 1H), 1.02 - 0.89 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 1H); LC-MS (m/z): 325.9 [M+H]⁺.

[0043] 以下の実施例 3 ~ 9、16 ~ 23 の化合物 [表 1]、[表 3] は、それぞれ対応する原料 (市販品、または市販化合物から公知の方法もしくはそれに準じた方法により誘導体化した化合物) を用い、上述の実施例記載の方法に従い、必要に応じて、有機合成化学で通常用いられる方法を適宜組み合わせて製造した。また、各々の化合物の物理化学データを [表 2]、[表 4] に示した。表中、光学活性中心の置換基の結合を波線で示した場合は、その置換位置の立体化学に関して、R および S 体の混合物であることを表わし、光学活性中心の置換基の結合を実線で示した場合は、その置換位置について R 体もしくは S 体であることを表す。各エナンチオマーは、適宜、キラルカラムを用いた超臨界流体クロマトグラフィーによる光学分割により単一の化合物として取得した。

[0044]

[表1]

実施例番号	構造式	化合物名
3		(RS)-3-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-(プロパー1-イニル)-テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン
4		(RS)-6-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-7-(プロパー1-イン-1-イル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オン
5 (実施例1 のエナンチ オマーA)		1-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン
6 (実施例1 のエナンチ オマーB)		1-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン
7 (実施例4 のエナンチ オマーA)		6-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-7-(プロパー1-イン-1-イル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オン
8 (実施例4 のエナンチ オマーB)		6-(7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-7-(プロパー1-イン-1-イル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オン
9		(RS)-7-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-8-(プロパー1-イン-1-イル)-2-オキサ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン

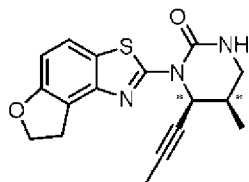
[0045] [表2]

実施 例番 号	^1H NMR δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] $^+$
3	(DMSO-d6) δ 7.75 - 7.69 (m, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.89 - 5.82 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 2H), 1.79 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	313.9
4	(DMSO-d6) δ 8.15 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 1.81 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.14 - 1.04 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H).	341.8
5	(DMSO-d6) δ 7.75 - 7.60 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.89 - 5.75 (m, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 4H), 3.64 - 3.46 (m, 1H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 2.21 - 2.00 (m, 2H), 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	330.1
6	(DMSO-d6) δ 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.84 - 5.78 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 4H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.40 - 3.18 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.78 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	330.2
7	(DMSO-d6) δ = 8.17 (br s, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 4H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.11 - 1.05 (m, 1H), 0.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 1H).	342.2
8	(DMSO-d6) δ = 8.14 (br s, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 - 5.12 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 4H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.08 - 1.05 (m, 1H), 0.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 1H).	342.2
9	(DMSO-d6) δ 9.09 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 6.85 - 6.72 (m, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 4.98 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.59 (m, 3H), 4.56 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.36 (m, 2H), 1.84 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	342.1

[0046] 実施例 1 O

(5 R*, 6 S*) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 5-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(相対立体配置)の製造

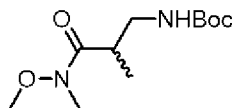
[化29]



(第1工程)

(RS) - {3-[メトキシ(メチル)アミノ]-2-メチル-3-オキソプロピル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化30]



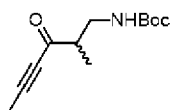
(RS) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 2 - メチルプロパン酸 (33 g, 162.56 mmol) のDCM溶液 (500 mL) にN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (17.34 g, 178.82 mmol)、N-メチルモルホリン (20 mL, 178.82 mmol) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (34.15 g, 178.82 mmol) を0℃で加え、室温にて3時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標記化合物 (43 g) を粗生成物として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 3.65 (s, 3H), 3.55 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 5H), 2.95 - 2.90 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 247.23 [M+H] $^+$.

[0047] (第2工程)

(RS) - (2-メチル-3-オキソヘキサ-4-イン-1-イル) カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化31]



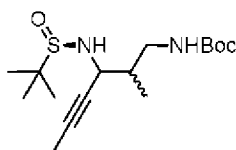
(RS) - {3- [メトキシ (メチル) アミノ] -2-メチル-3-オキソプロピル} カルバミン酸 tert-ブチル (25 g, 101.63 mmol) のTHF溶液 (200 mL) を1-プロピニルマグネシウムブロミドの0.5 M THF溶液 (610 mL, 304.87 mmol) に-60℃で滴下し、その後室温にて16時間攪拌した。反応混合物に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去して得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (7 g) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 4.85 (br. s, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (d, J = 7.3 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 226.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0048] (第3工程)

{ (2RS) -3- [(R) -tert-ブチルスルフィニル] アミノ] -2-メチルヘキサ-4-イン-1-イル} カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化32]



(RS) - (2-メチル-3-オキソヘキサ-4-イン-1-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (1.5 g, 6.66 mmol) のトルエン溶液 (20 mL) に (R) - (+) -tert-ブチルスルフィンアミド (0.

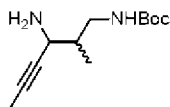
967 g, 7.99 mmol) およびテトラエトキシチタン (16.41 mL, 77.78 mmol) を0℃で加え、80℃で8時間攪拌した。反応溶液に−30℃で水素化ホウ素ナトリウム (2.24 g, 62.22 mmol) を加え、室温でさらに10時間攪拌した。反応溶液にメタノール水溶液を0℃で滴下して反応を停止し、混合物をセライトろ過した。ろ液をDCMで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル) で精製し、標記化合物 (0.92 g) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 6.98 – 6.69 (m, 1H), 5.25 (dd, J = 5.6, 17.1 Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 1H), 3.22 – 2.64 (m, 2H), 1.95 – 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 0.92 – 0.81 (m, 3H). LC-MS (m/z): 331.39 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0049] (第4工程)

((2RS) – 3 – アミノ – 2 – メチルヘキサ – 4 – イン – 1 – イル) カルバミン酸 tert – ブチルの製造

[化33]



{ (2RS) – 3 – [((R) – tert – ブチルスルフィニル) アミノ] – 2 – メチルヘキサ – 4 – イン – 1 – イル } カルバミン酸 tert – ブチル (0.92 g, 2.78 mmol) の1, 4 – ジオキサン (10 mL) に0℃で4 M 塩化水素・1, 4 – ジオキサン溶液 (0.69 mL, 2.78 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し標記化合物 (0.57 g) を得た。

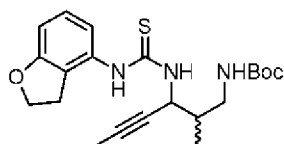
^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 6.82 (s, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.08 – 2.89 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.65

- 1.51 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.84 (dd, J = 3.9, 6.6 Hz, 3H).

[0050] (第5工程)

{(2RS)-3-[3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チオウレイド]-2-メチルヘキサ-4-イン-1-イル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化34]



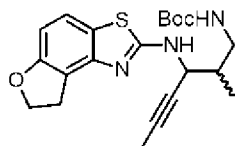
((2RS)-3-アミノ-2-メチルヘキサ-4-イン-1-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (0.57 g, 2.52 mmol) のTHF溶液 (10 mL) にTEA (1.06 mL, 7.57 mmol) および4-イソチオシアネート-2,3-ジヒドロベンゾフラン (参考例1) (0.446 g, 2.52 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル/酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (0.7 g) を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.12 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.04 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.74 (m, 1H), 6.58 (dd, J = 3.8, 7.8 Hz, 1H), 5.29 - 5.18 (m, 1H), 4.56 - 4.45 (m, 2H), 3.18 - 2.93 (m, 3H), 2.89 - 2.75 (m, 1H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.80 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 0.90 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 404.25 [M+H] $^+$.

[0051] (第6工程)

{(2RS)-3-[(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)アミノ]-2-メチルヘキサ-4-イン-1-イル}カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化35]



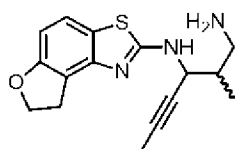
{(2RS)-3-[3-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チオウレイド]-2-メチルヘキサ-4-イン-1-イル}カルバミン酸 tert-ブチル (0.57 g, 2.52 mmol) (0.7 g, 1.74 mmol) のクロロホルム溶液 (10 mL) に炭酸水素ナトリウム (1.45 g, 17.37 mmol) およびベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (0.609 g, 1.56 mmol) を 0℃ で加え、2 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止し、DCM で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を留去して標記化合物 (0.7 g) を粗生成物として得た。

LC-MS (m/z): 402.22 [M+H]⁺.

[0052] (第 7 工程)

(2RS)-N3-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-2-メチルヘキサ-4-イン-1,3-ジアミンの製造

[化36]



{(2RS)-3-[(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)アミノ]-2-メチルヘキサ-4-イン-1-イル}カルバミン酸 tert-ブチル (0.7 g, 1.74 mmol) の 1,4-ジオキサン (10 mL) に 0℃ で 4 M 塩化水素・1,4-ジオキサン溶液 (5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣にトルエンを加え、残存する水分をトルエン共沸除去し、標記化合物 (0.7 g) を粗生成物として得た。

LC-MS (m/z): 302.38 [M+H]⁺.

[0053] (第8工程)

(5 R*, 6 S*) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 5-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(相対立体配置)の製造

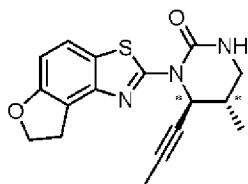
(2 R S) - N 3 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 2-メチルヘキサ-4-イン-1, 3-ジアミン (0.7 g, 2.32 mmol) のDMF溶液 (10 mL) にTEA (0.97 mL, 6.98 mmol) および炭酸N, N'-ジスクシンイミジル (0.595 g, 2.32 mmol) を0℃で加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した固体をろ取し、cis-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 5-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンおよびtrans-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 5-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンのジアステレオマー混合物の粗生成物を得た。得られたジアステレオマー混合物をHPLC分取クロマトグラフィーにて精製し、後に溶出した画分として(保持時間1.93分)、シス体である表題化合物(90 mg)を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 7.70 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.66 (br. s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 328.17 [M+H]⁺.

[0054] 実施例 11

(5 S*, 6 S*) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 5-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オン(相対立体配置)の製造

[化37]



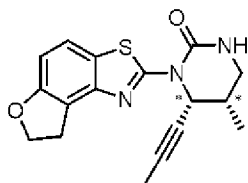
実施例 10 の第 8 工程で得られたジアステレオマー混合物を HPLC 分取クロマトグラフィーにて精製し、先に溶出した画分として（保持時間 1.90 分）、トランス体である表題化合物（70 mg）を得た。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.64 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 328.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0055] 実施例 12

(5S*, 6R*) – 1 – (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) – 5-メチル-6 – (プロパー1-イン-1-イル) テトラヒドロピリミジン-2 (1H) – オン（相対立体配置）の製造

[化38]



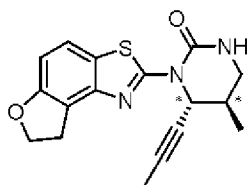
実施例 10 において、第 3 工程で用いた (R) – (+) – tert-ブチルスルフィンアミドの代わりに (S) – (–) – tert-ブチルスルフィンアミドを用い、実施例 10 の化合物と同様の方法で合成することにより cis-1 – (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) – 5-メチル-6 – (プロパー1-イン-1-イル) テトラヒドロピリミジン-2 (1H) – オンおよび trans-1 – (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) – 5-メチル-6 – (プロパ

－１－イン－１－イル）テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンのジアステレオマー混合物を得た。得られたジアステレオマー混合物をＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーにて精製し、後に溶出した画分として（保持時間１.94分）、シス体である表題化合物（５００ｍｇ）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.66 (br. s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.39 (dt, J = 1.8, 8.7 Hz, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 1H), 1.82 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 328.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0056] 実施例 1 3

（５Ｒ＊，６Ｒ＊）－１－（７，８－ジヒドロベンゾフロ[４，５－ d]チアゾール－２－イル）－５－メチル－６－（プロパー１－イン－１－イル）テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン（相対立体配置）の製造
[化39]



実施例 1 2 で得られたジアステレオマー混合物をＨＰＬＣ分取クロマトグラフィーにて精製し、先に溶出した画分として（保持時間１.91分）、トランス体である表題化合物（３３０ｍｇ）を得た。

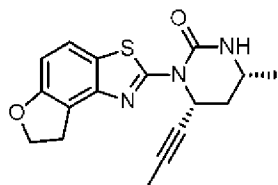
^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.64 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.58 – 5.53 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 4.2, 12.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 1H), 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 7.1 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 328.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0057] 実施例 1 4

（４Ｒ，６Ｒ）－１－（７，８－ジヒドロベンゾフロ[４，５－ d]チアゾール－２－イル）－４－メチル－６－（プロパー１－イン－１－イル）テト

ラヒドロピリミジン-2 (1H) -オンの製造

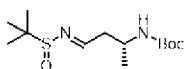
[化40]



(第1工程)

{ (2R, E) - 4 - [(tert-ブチルスルフィニル) イミノ] ブタン
- 2 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化41]



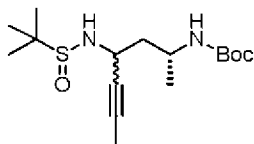
(R) - (4 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸 tert-ブチル
(9 g, 48.13 mmol) の THF 溶液 (90 mL) に tert-ブチル
スルフィニアミド (8.73 g, 72.19 mmol) およびテトラエト
キシチタン (20.32 mL, 96.25 mmol) を加え、室温にて16
時間攪拌した。反応混合物に飽和食塩水を加え、不溶物をセライトろ過で除
去した。ろ液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で
洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残
渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル)
で精製して、標記化合物 (9 g) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.93 - 7.84 (m, 1H), 6.89 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.
.93 - 3.80 (m, 1H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.12 - 1.07 (m
, 12H). LC-MS (m/z): 291.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0058] (第2工程)

{ (2R, 4RS) - 4 - [(tert-ブチルスルフィニル) アミノ] ヘ
プター5 - イン - 2 - イル } カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化42]



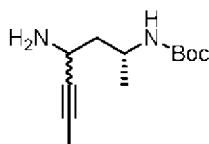
{(2R, E)-4-[(tert-butylsulfinyl)imino]butan-2-yl}カルバミン酸 tert-ブチル (0.77 g, 2.65 mmol) の THF 溶液 (10 mL) に 1-プロピニルマグネシウムブロミドの 0.5 M THF 溶液 (21.2 mL, 10.62 mmol) を -20℃ で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、標記化合物 (0.54 g) を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 6.73 – 6.65 (m, 1H), 5.53 – 5.31 (m, 1H), 3.93 – 3.76 (m, 1H), 3.66 – 3.61 (m, 1H), 1.84 – 1.56 (m, 5H), 1.38 (s, 9H), 1.13 – 1.06 (m, 12H).

[0059] (第3工程)

[(2R, 4RS)-4-アミノヘプター-5-イン-2-イル]カルバミン酸 tert-ブチルの製造

[化43]



{(2R, 4RS)-4-[(tert-butylsulfinyl)amino]heptan-5-yn-2-yl}カルバミン酸 tert-ブチル (6 g, 18.18 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (40 mL) に 0℃ で 4 M 塩化水素・1,4-ジオキサン溶液 (4.54 mL, 181.8 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順に洗浄後、無水硫酸ナトリウム

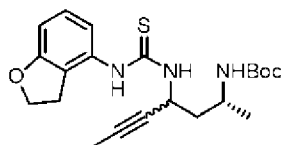
で乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、DCM／メタノール）で精製して、標記化合物（3.5 g）を得た。

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 6.79 – 6.65 (m, 1H), 3.66 – 3.56 (m, 1H), 3.43 – 3.41 (m, 1H), 1.77 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.50 – 1.42 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (t, J = 6.3 Hz, 3H).

[0060]（第4工程）

{(2R, 4RS) – 4 – [3 – (2, 3 – ジヒドロベンゾフラン – 4 – イル) チオウレイド] ヘプター – 5 – イン – 2 – イル} カルバミン酸 tert – ブチルの製造

[化44]



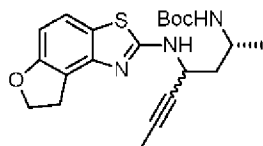
((2R, 4RS) – 4 – アミノヘプター – 5 – イン – 2 – イル)カルバミン酸 tert – ブチル (3.5 g, 15.49 mmol) のTHF溶液 (30 mL) にTEA (6.51 mL, 46.46 mmol) および4 – イソチオシアネート – 2, 3 – ジヒドロベンゾフラン (参考例1) (2.74 g, 15.49 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル／酢酸エチル）で精製して、標記化合物 (4 g) を得た。

LC-MS (m/z): 404.21 [$M+H$] $^+$.

[0061]（第5工程）

{(2R, 4RS) – 4 – [(7, 8 – ジヒドロベンゾフロ [4, 5 – d] チアゾール – 2 – イル) アミノ] ヘプター – 5 – イン – 2 – イル} カルバミン酸 tert – ブチルの製造

[化45]



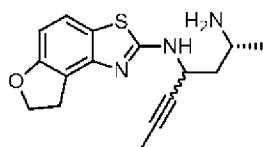
{ (2R, 4RS) - 4 - [3 - (2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 4 - イル) チオウレイド] ヘプター 5 - イン - 2 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル (4 g, 9.92 mmol) のクロロホルム溶液 (40 mL) に炭酸水素ナトリウム (8.33 g, 99.25 mmol) およびベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (3.48 g, 8.93 mmol) を 0℃ で加え、3 時間攪拌した。反応混合物に水を加えて反応を停止し、DCM で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル / 酢酸エチル) で精製して、標記化合物 (2.1 g) を得た。

LC-MS (m/z): 402.33 [M+H]⁺.

[0062] (第 6 工程)

(2R, 4RS) - N 4 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) ヘプター 5 - イン - 2, 4 - ジアミンの製造

[化46]



{ (2R, 4RS) - 4 - [(7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) アミノ] ヘプター 5 - イン - 2 - イル } カルバミン酸 tert - ブチル (2.1 g, 5.24 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (10 mL) に 0℃ で 4 M 塩化水素・1, 4 - ジオキサン溶液 (7 mL) を加え、室温にて 3 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣にトルエンを加え、残存する水分をトルエン共沸除去し、標記化合物 (2.1 g) を

粗生成物として得た。

LC-MS (m/z): 302.20 $[M+H]^+$.

[0063] (第7工程)

(4R, 6R) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 4-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンの製造

(2R, 4SR) - N4 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)ヘプター5-イン-2, 4-ジアミン (2.1 g, 6.98 mmol) のDMF溶液 (15 mL) にTEA (2.93 mL, 20.93 mmol) および炭酸N, N'-ジスクシンイミジル (1.78 g, 6.98 mmol) 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、析出した固体をろ取し、(4R, 6R) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 4-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンと(4R, 6S) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 4-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テトラヒドロピリミジン-2(1H)-オンからなるジアステレオマー混合物の粗生成物を得た。得られたジアステレオマー混合物をHPLC分取クロマトグラフィーにて精製し、先に溶出した画分として(保持時間1.81分)、標題化合物 (299 mg) を得た。

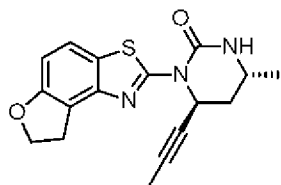
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.82 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.82 - 5.75 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.75 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 328.24 $[M+H]^+$.

[0064] 実施例15

(4R, 6S) - 1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル) - 4-メチル-6-(プロパー1-イン-1-イル)テト

ラヒドロピリミジン-2 (1H) -オンの製造

[化47]

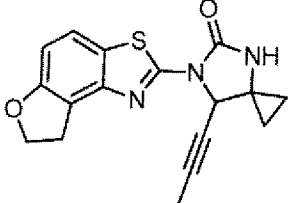
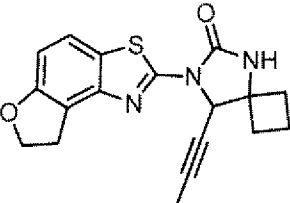
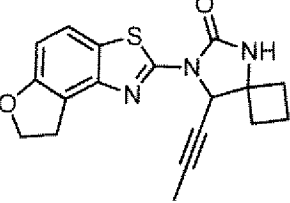
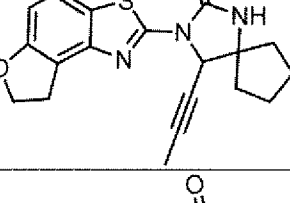
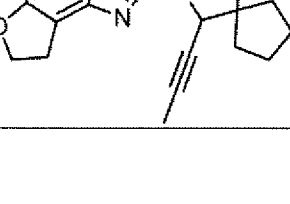


実施例14の第7工程で得られたジアステレオマー混合物をHPLC分取クロマトグラフィーにて精製し、後に溶出した画分として（保持時間1.85分）、標題化合物（29.5mg）を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 1.85 – 1.77 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LC-MS (m/z): 328.24 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0065] [表3]

実施例 番号	構造式	化合物名
16		(4S, 6S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 6 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン
17		(4S, 6R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 6 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) テトラヒドロピリミジン - 2 (1H) - オン
18(実施例2のエナンチオマーA)		6 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 7 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) - 4, 6 - ジアザスピロ [2, 4] ヘプタン - 5 - オン

19(実施例2のエナントオマーB)		6-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-7-(プロパー1-イン-1-イル)-4,6-ジアザスピロ[2.4]ヘプタン-5-オン
20(実施例21のエナントオマー)		7-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-8-(プロパー1-イン-1-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン
21(実施例20のエナントオマー)		7-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-8-(プロパー1-イン-1-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン
22(実施例23のエナントオマー)		3-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-(プロパー1-イン-1-イル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン
23(実施例22のエナントオマー)		3-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-(プロパー1-イン-1-イル)-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-オン

[0066]

[表4]

実施 例番 号	^1H NMR δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] $^+$
16	(DMSO-d6) δ = 7.74 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.84 - 5.76 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 1H), 3.43 - 3.35 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 4H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H)	328.2
17	(DMSO-d6) δ = 7.82 (br. s, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.83 - 5.73 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H), 1.75 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	328.2
18	(DMSO-d6) δ 8.19 (br. s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 1.81 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.13 - 1.06 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 1H)	326.2
19	(DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 3.36 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 1H), 0.99 - 0.90 (m, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 1H)	326.2
20	(DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.82 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.76 - 1.69 (m, 2H)	340.3
21	(DMSO-d6) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.82 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 2H)	340.3
22	(DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.19 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.61 (m, 9H)	354.1
23	(DMSO-d6) δ 8.30 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.90 - 1.62 (m, 9H)	354.1

[0067] 試験例 1

[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、Quick Scout Screening Assists (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 [20mM HEPES、0.01% Triton X-100 (商標)、2mM dithiothreitol、pH7.5] を用い、基質 (4 μ M)、MgCl₂ (20mM) 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10mM DMSO溶液から、10濃度 (0.00003mM、0.0001mM、0.0003mM、0.001mM、0.003mM、0.01mM、0.03mM、0.1mM、0.3mM、1mM) 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)。薬物溶液また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

r l l 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。

[0068] (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。

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。

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。

[0069] (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5]、[表6] 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、 $1 \mu M$ 以上を一印で示した (N.D. は未測定)。

[0070] [表5]

被験化合物	阻害活性			
実施例番号	DYRK1A	DYRK1B	DYRK2	DYRK3
1	***	N. D.	—	—
2	***	N. D.	*	*
3	***	N. D.	*	*
4	***	N. D.	*	*
5	***	***	*	*
6	*	N. D.	—	—
7	***	***	*	*
8	**	N. D.	—	—
9	**	N. D.	—	*

[表6]

被験化合物	阻害活性			
実施例番号	DYRK1A	DYRK1B	DYRK2	DYRK3
10	***	N. D.	—	—
11	**	N. D.	—	—
12	*	*	—	—
13	—	—	—	—
14	—	—	—	—
15	**	**	—	—
16	—	—	—	—
17	**	**	—	—
18	***	N. D.	*	**
19	—	N. D.	—	—
20	***	N. D.	—	*
21	*	N. D.	—	—
22	***	N. D.	—	*
23	*	N. D.	—	—

この結果は、本発明化合物（I）が、強いDYRK阻害活性を有することを示している。

産業上の利用可能性

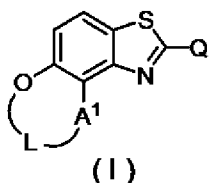
[0071] 本発明により提供される化合物は、DYRK1Aを介した異常な細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、鬱病のような精神・神経疾患、さらに脳腫瘍などの癌に対する予防または治療剤として有用である。またDYRK1Bの阻害剤として、膵臓癌などの癌に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。さらに本発明により提供される化合物は、DYRK2については、DNA損傷に応答してp53を制御し、アポトーシスを誘導することから、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。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または治療用医薬品（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。

請求の範囲

[請求項1] 下式 (I) :

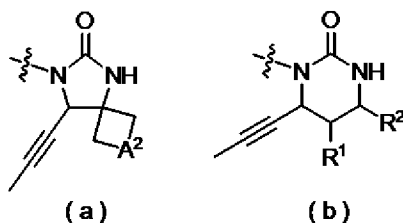
[化1]



(式中、A¹は、酸素原子または置換されていてもよいメチレンを表し、
L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を表し、

Qは以下の構造 (a) または (b) を表し、

[化2]



A²は、A¹とは独立して、結合、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または酸素原子を表し、

R¹およびR²は、それぞれ独立して水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基を表す。)

で示されるベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2] 式 (I) において、A¹およびLがメチレンであり、Qが構造 (a) または (b) である、請求項1に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] 式 (I) において、A¹が酸素原子であり、Lがエチレンであり、Qが構造 (a) または (b) である、請求項1に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。

- [請求項4] 式（１）において、Qが構造（a）である、請求項２に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項5] 式（１）において、Qが構造（b）である、請求項２に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項6] 式（１）において、Qが構造（a）である、請求項３に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項7] 式（１）において、Qが構造（b）である、請求項３に記載のベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項8] 実施例１～２３に記載されたベンゾチアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項9] 請求項１から８のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体また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10] 請求項１から８のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体また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11] 請求項１から８のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体また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、D Y R Kが関与する疾患の治療剤及び／又は予防剤。
- [請求項12] D Y R K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１１に記載の治療剤及び／又は予防剤。
- [請求項13] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項１から８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

。

- [請求項14] 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、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体、又はその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項15] 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、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載のベンゾチアゾール誘導体、又はその薬学的に許容される塩。
- [請求項16] 請求項 9 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医薬。
- [請求項17] 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、請求項 16 に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/028904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 513/04(2006.01)i; **A61K 31/429**(2006.01)i; **A61K 31/496**(2006.01)i; **A61K 45/00**(2006.01)i; **A61P 1/00**(2006.01)i; **A61P 5/14**(2006.01)i; **A61P 5/16**(2006.01)i; **A61P 7/00**(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 25/00**(2006.01)i; **A61P 25/08**(2006.01)i; **A61P 25/16**(2006.01)i; **A61P 25/18**(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
 FI: C07D513/04 301; A61P35/00; A61P25/18; A61P25/28; A61P25/08; A61P25/24; A61P1/00; A61P5/14; A61P5/16; A61P25/00; A61P9/10; A61P25/16; A61P19/08; A61P19/10; A61P7/00; A61P13/12; A61K45/00; A61K31/429; A61P43/00 111; C07D513/04 CSP; A61K31/496

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; A61K31/496; A61K45/00; A61P1/00; A61P5/14; A61P5/16; A61P7/00; A61P9/10; A61P13/12; A61P19/08; A61P19/10; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28; A61P35/00; A61P43/00

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 1971-2022
 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022
 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2019-531318 A (PHARMASUM THEPAPEUTICS AS) 31 October 2019 (2019-10-31) entire text	1-17
A	JP 2015-107945 A (KYOTO UNIVERSITY) 11 June 2015 (2015-06-11) entire text	1-17
A	JP 2014-525928 A (DIAXONHIT) 02 October 2014 (2014-10-02) entire text	1-17
A	JP 2003-521543 A (ABBOTT GMBH & CO. KG) 15 July 2003 (2003-07-15) entire text	1-17
A	JP 2015-514783 A (GILEAD SCIENCES, INC.) 21 May 2015 (2015-05-21) entire text	1-17

☒ 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

23 August 2022

Date of mailing of the international search report

06 September 2022

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

International application No.

PCT/JP2022/028904**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 57-175189 A (KYOWA HAKKO KOGYO KK) 28 October 1982 (1982-10-28) entire text	1-17
P, A	WO 2021/153665 A1 (CARNA BIOSCIENCES, INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) entire text	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/028904

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP	2019-531318	A	31 October 2019	US 2019/0375742 A1 entire text EP 3526216 A1 CN 109843879 A KR 10-2019-0086445 A	
JP	2015-107945	A	11 June 2015	US 2016/0303089 A1 entire text WO 2015/083750 A1	
JP	2014-525928	A	02 October 2014	US 2014/0275064 A1 entire text 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 entire text WO 2001/057008 A1 EP 1254123 A1 CN 1422262 A KR 10-2002-0084116 A	
JP	2015-514783	A	21 May 2015	US 2013/0281433 A1 entire text WO 2013/159064 A1 EP 2788336 A1	
JP	57-175189	A	28 October 1982	(Family: none)	
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 31/496(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 5/14(2006.01)i; A61P 5/16(2006.01)i; A61P 7/00(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 25/00(2006.01)i; A61P 25/08(2006.01)i; A61P 25/16(2006.01)i; A61P 25/18(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 FI: C07D513/04 301; A61P35/00; A61P25/18; A61P25/28; A61P25/08; A61P25/24; A61P1/00; A61P5/14; A61P5/16; A61P25/00; A61P9/10; A61P25/16; A61P19/08; A61P19/10; A61P7/00; A61P13/12; A61K45/00; A61K31/429; A61P43/00 111; C07D513/04 CSP; A61K31/496																	
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; A61K31/496; A61K45/00; A61P1/00; A61P5/14; A61P5/16; A61P7/00; A61P9/10; A61P13/12; A61P19/08; A61P19/10; A61P25/00; A61P25/08; A61P25/16; A61P25/18; A61P25/24; A61P25/28; A61P35/00; A61P43/00 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>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table> 国際調査で使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）			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年							
日本国実用新案公報	1922-1996年																
日本国公開実用新案公報	1971-2022年																
日本国実用新案登録公報	1996-2022年																
日本国登録実用新案公報	1994-2022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>JP 2019-531318 A（ファーマスム セラピューティクス エイエス） 31.10.2019 (2019 - 10 - 31) 全文</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2015-107945 A（国立大学法人京都大学） 11.06.2015（2015 - 06 - 11） 全文</td> <td>1-17</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</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2003-521543 A（アボット ゲームベーパー ウント カンパニー カーゲー） 15.07.2003（2003 - 07 - 15） 全文</td> <td>1-17</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。 * 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献			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	JP 2019-531318 A（ファーマスム セラピューティクス エイエス） 31.10.2019 (2019 - 10 - 31) 全文	1-17	A	JP 2015-107945 A（国立大学法人京都大学） 11.06.2015（2015 - 06 - 11） 全文	1-17	A	JP 2014-525928 A（ディアクソンヒット） 02.10.2014（2014 - 10 - 02） 全文	1-17	A	JP 2003-521543 A（アボット ゲームベーパー ウント カンパニー カーゲー） 15.07.2003（2003 - 07 - 15） 全文	1-17
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	JP 2019-531318 A（ファーマスム セラピューティクス エイエス） 31.10.2019 (2019 - 10 - 31) 全文	1-17															
A	JP 2015-107945 A（国立大学法人京都大学） 11.06.2015（2015 - 06 - 11） 全文	1-17															
A	JP 2014-525928 A（ディアクソンヒット） 02.10.2014（2014 - 10 - 02） 全文	1-17															
A	JP 2003-521543 A（アボット ゲームベーパー ウント カンパニー カーゲー） 15.07.2003（2003 - 07 - 15） 全文	1-17															
国際調査を完了した日 23.08.2022	国際調査報告の発送日 06.09.2022																
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） 三須 大樹 4P 7883 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
A	JP 2015-514783 A (ギリアード サイエンシズ, インコーポレイテッド) 21.05.2015 (2015 - 05 - 21) 全文	1-17
A	JP 57-175189 A (協和醗酵工業株式会社) 28.10.1982 (1982 - 10 - 28) 全文	1-17
P, A	W0 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	1-17

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/JP2022/028904

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
JP	2019-531318	A	31.10.2019	US	2019/0375742	A1	
				全文			
				EP	3526216	A1	
				CN	109843879	A	
				KR	10-2019-0086445	A	
JP	2015-107945	A	11.06.2015	US	2016/0303089	A1	
				全文			
				WO	2015/083750	A1	
JP	2014-525928	A	02.10.2014	US	2014/0275064	A1	
				全文			
				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	
				全文			
				WO	2001/057008	A1	
				EP	1254123	A1	
				CN	1422262	A	
				KR	10-2002-0084116	A	
JP	2015-514783	A	21.05.2015	US	2013/0281433	A1	
				全文			
				WO	2013/159064	A1	
				EP	2788336	A1	
JP	57-175189	A	28.10.1982	(ファミリーなし)			
WO	2021/153665	A1	05.08.2021	(ファミリーなし)			