

(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
2021年8月5日(05.08.2021)



(10) 国際公開番号

WO 2021/153665 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 45/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) C07D 513/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/003026

(22) 国際出願日: 2021年1月28日(28.01.2021)

(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 2020-013536 2020年1月30日(30.01.2020) 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). 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).

(72) 発明者: 澤 綾子(SAWA, Ayako); 〒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).
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).
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).
岩田 康弘(IWATA, Yasuhiro); 〒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).
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9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9号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

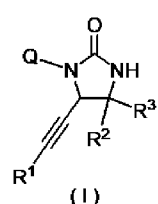
(74) 代理人: 山尾 憲人, 外(YAMAO, Norihito et al.); 〒5300017 大阪府大阪市北区角田町8番1号 梅田阪急ビルオフィスタワー 青山特許事務所 Osaka (JP).

(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).

(54) Title: NOVEL ALKYNE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: 新規アルキン誘導体



(57) Abstract: The present invention provides a compound that has an inhibitory effect on DYRK and that is represented by general formula (I) (in the formula, Q, R¹, R², and R³ are as defined in the description).

(57) 要約: 本願発明は、下記的一般式 (I) (式中、Q、R¹、R²およびR³は明細書の記載参照) で表される、DYRK阻害作用を有する化合物を提供する。

添付公開書類：

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：新規アルキン誘導体

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ルキン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）。

[0003] 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。

[0004] 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、本発明のアルキ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

[0005] 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

[0006] 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

[0007] 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, 522-528

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

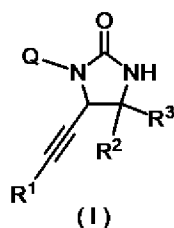
[0008] 本発明は、医薬、特にDYRK阻害作用を有する新規化合物を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明の目的は以下の(1)～(18)によって達成される。

(1) 下式(1)：

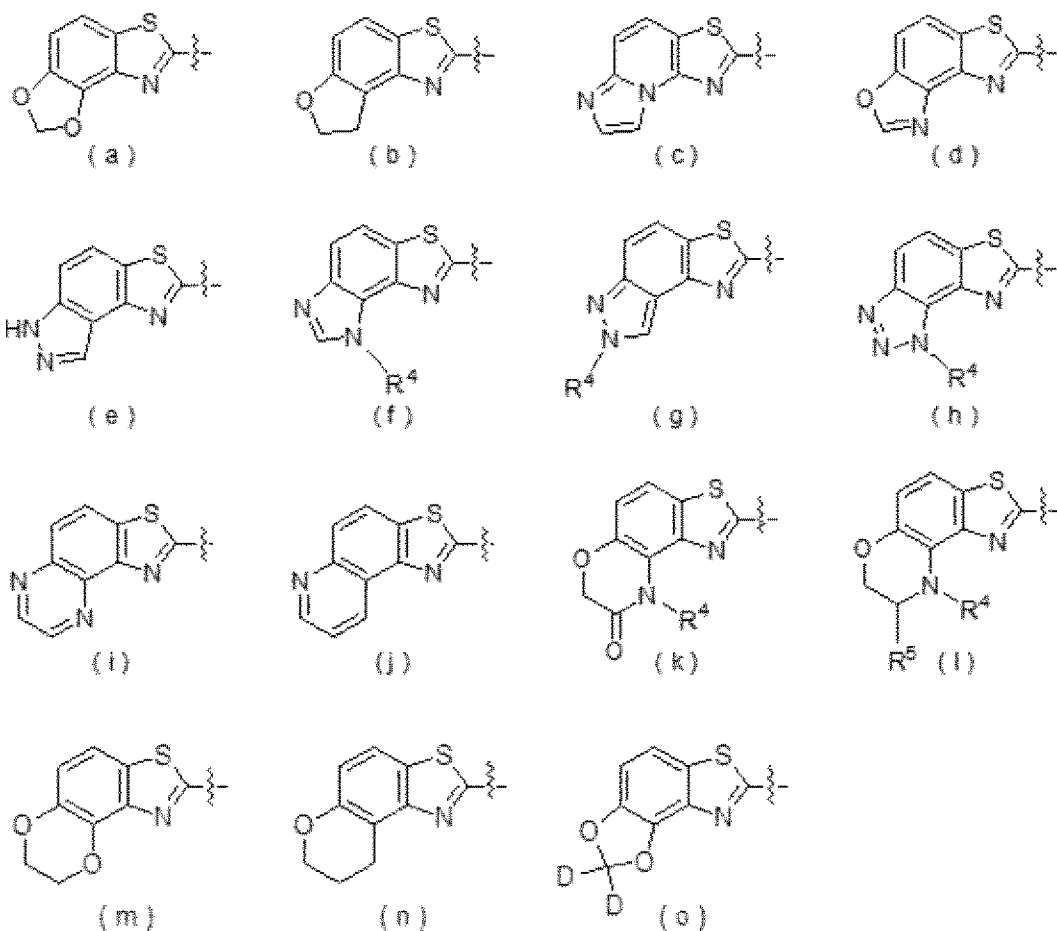
[化1]



(式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、トリメチルシリル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基を表し、

R^2 および R^3 は夫々独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい飽和複素環基、置換されていてもよい複素環式縮合環、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アジド基、ニトリル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオエーテル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいスルホンアミド基、ニトロ基、ホルミル基を表し、
 Q は以下の構造 (a) ~ (o) から選択される構造を示し、

[化2]



R^4 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよい飽和複素環基を表し、

R^5 は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。）

で示されるアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[0010] (2) 上記式 (1) において、Qが構造 (a) ~ (d) および (m) から選択される、上記 (1) に記載のアルキン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、Qが構造 (a) である、上記 (2) に記載のアルキン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 (b) である、上記 (2) に記載のア

ルキン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(c)である、上記(2)に記載のアルキン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(d)である、上記(2)に記載のアルキン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(m)である、上記(2)に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(8) 後記実施例1～84に記載されたアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(9) 以下の化合物からなる群から選択される、上記(1)に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(R) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 - d] チアゾール - 7 - イル) - 5 - (1 - プロピン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 2) ;

(4 S, 5 R) - 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 - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 5) ;

1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 9) ;

(4 S, 5 R) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 - d] チアゾール - 7 - イル) - 4 - メチル - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 23) ;

(4 S, 5 R) - 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) - 4 - メチル - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 56) ;

(4 S, 5 R) - 1 - (8, 9 - ジヒドロ - 7 H - クロメノ [5, 6 - d]

チアゾール-2-イル)-4-メチル-5-(プロパー1-イン-1-イル)
イミダゾリジン-2-オン(実施例57) ;

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)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例58) ; および

(R)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル-2,2-d2)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例62)

cis-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)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例64) ;

cis-1-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-エチル-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例73) ;

cis-1-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例74) ;

(4R,5R)-1-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-((R)-1-ヒドロキシエチル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例82) ; および

(4R,5R)-1-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4-((S)-1-ヒドロキシエチル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例84)。

(10) 上記(1)から(9)のいずれか一項に記載のアルキン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。

(11) 上記(1)から(9)のいずれか一項に記載のアルキン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。

(12) 上記(1)から(9)のいずれか一項に記載のアルキン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。

(13) 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、認知症症状進行の治療また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または慢性腎疾患骨吸収疾患である、上記(12)に記載の治療剤及び／又は予防剤。

(14) 治療が必要な患者に、治療上の有効量の上記(1)から(9)のいずれか一項に記載のアルキン誘導体また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。

(15) 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(9)のいずれか一項に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。

(16) 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(9)のいずれか一項に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(17) 上記(10)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7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。

(18) 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、鎌状赤血球貧血又は慢性腎疾患骨吸収疾患を治療するための、上記（１７）に記載の医薬。

発明の効果

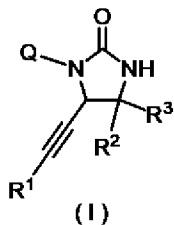
[0011] 本発明者らは、上記の課題を解決するために種々検討を重ねた結果、前記式（１）で示される新規アルキン誘導体およびその薬学的に許容される塩が、優れたDYRK阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。本発明により提供される化合物は、DYRK1Aを介した異常な細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、鬱病のような精神・神経疾患、ならびにこれらに伴う精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、学習障害、知的障害、認知機能障害、軽度認知障害、認知症症状進行の治療薬又は認知症発症の予防薬、さらに脳腫瘍などの腫瘍に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）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、DYRK3の阻害剤として、鎌状赤血球貧血および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。

発明を実施するための最良の形態

[0012] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の新規なアルキン誘導体は、下式（I）：

[化3]

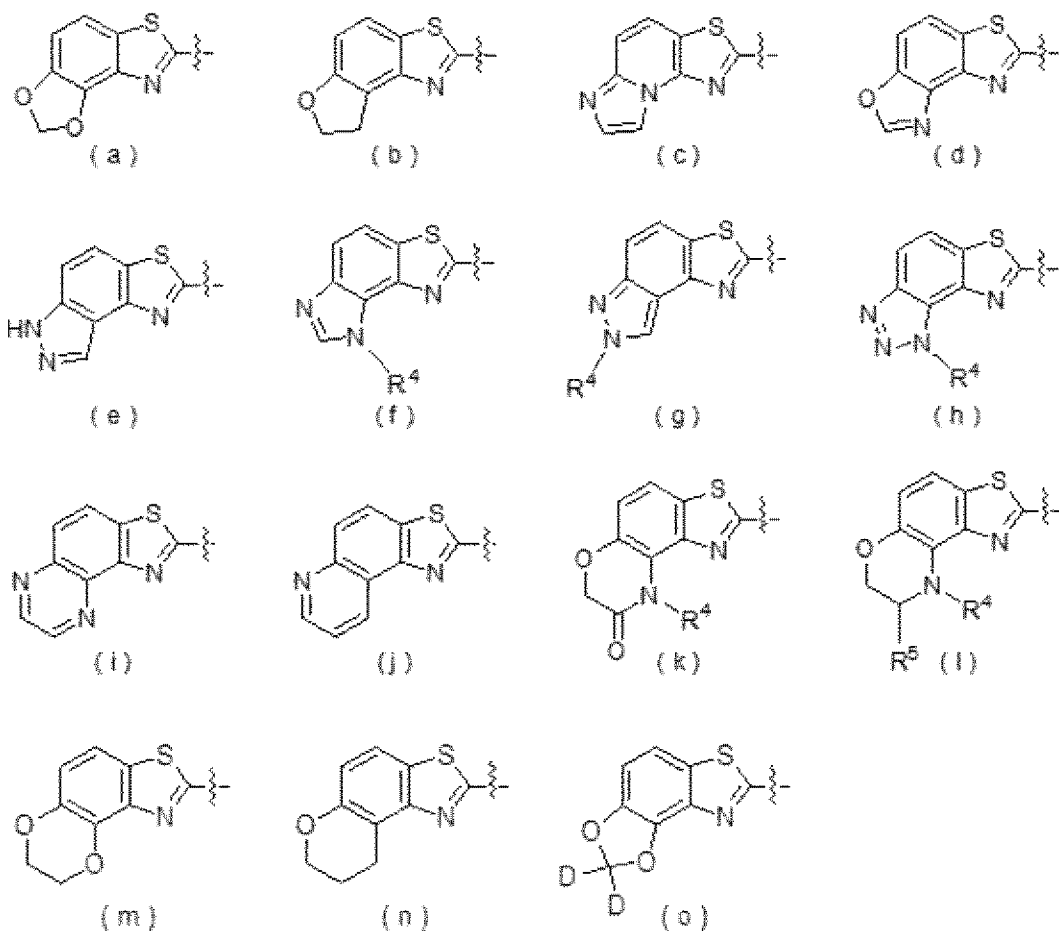


（式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子、トリメチルシリル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基を表し、

R^2 および R^3 は夫々独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい飽和複素環基、置換されていてもよい複素環式縮合環、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アジド基、ニトリル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオエーテル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいスルホンアミド基、ニトロ基、ホルミル基を表し、

Qは以下の構造（a）～（o）から選択される構造を示し、

[化4]



R^4 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよい飽和複素環基を表し、

R^5 は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。

[0013] 「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。

[0014] 「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「C₁₋₄アルキル基」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃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。

「シクロアルキル基」とは、炭素原子数3から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。「シクロアルキル基」として、好ましくは「C₃₋₇シクロアルキル基」が挙げられ、より好ましくは「C₃₋₆シクロアルキル基」が挙げられる。「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、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、アダマンチル基などが挙げられる。

「アリール基」とは、炭素原子数6から14の芳香族環状基を意味する。「アリール基」として、好ましくは「C₆₋₁₀アリール基」が挙げられ、より好ましくは「C₆アリール基」が挙げられる。「アリール基」の具体例としては、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

「ヘテロアリール基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子の群から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む5から10員の複素環式芳香族環状基を意味する。「ヘテロアリール基」として、好ましくは5から8員のヘテロアリール基が挙げられ、より好ましくは5または6員のヘテロアリール基が挙げられる。「ヘテロアリール基」の具体例としては、例えば、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、チエニル基、フリル基、ピロール基、ピリジル基などが挙げられる。

「飽和複素環基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子の群から選ばれ

る少なくとも1個のヘテロ原子を含む3から8員の飽和または一部不飽和の単環性複素環基を意味する。「飽和複素環基」として、好ましくは3から6員の飽和複素環基が挙げられ、より好ましくは5または6員のヘテロシクロ基が挙げられる。「飽和複素環基」の具体例としては、例えば、エポキシ基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基などが挙げられる。

「複素環式縮合環基」とは、3から8員の環が縮合した二環性の環状基であって、窒素原子、硫黄原子および酸素原子の群から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む3から8員の脂環式または芳香族環式の複素環基を有する縮合複素環基を意味する。「複素環式縮合環基」として、好ましくは3から6員の脂環式または芳香族環式の複素環基を有する複素環式縮合環基が挙げられ、より好ましくは5または6員の脂環式または芳香族環式の複素環基を有する複素環式縮合環基が挙げられる。「複素環式縮合環基」の具体例としては、例えば、テトラヒドロイソキノリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、インドリル基、イソキノリル基、フタルイミド基などが挙げられる。

「アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」または3から6員の環状のアルキル基で置換されたオキシ基を意味する。「アルコキシ基」としては、好ましくは「C₁₋₆アルコキシ基」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ基」が挙げられる。「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、ペンチロキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、4-メチルペンチロキシ基、3-メチルペンチロキシ基、2-メチルペンチロキシ基、1-メチルペンチロキシ基、ヘキシロキシ基、シクロプロピルオキシ基などが挙げられる。

「アルキニル基」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 (C_{2-6} アルキニル基) を意味する。「アルキニル基」として、好ましくは「 C_{2-5} アルキニル基」が挙げられ、より好ましくは「 C_{2-4} アルキニル基」が挙げられる。「アルキニル基」の具体例としては、例えば、エチニル基、プロパルギル基、2-ブチニル基などが挙げられる。

「アルケニル基」とは、1 から 3 個の二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 (C_{2-6} アルケニル基) を意味する。「アルケニル基」として、好ましくは「 C_{2-5} アルケニル基」が挙げられ、より好ましくは「 C_{2-4} アルケニル基」が挙げられる。「アルケニル基」の具体例としては、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチルアリル基などが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」とは、前記「低級アルキル基」または 3 から 6 員の環状のアルキル基で置換されたカルボニル基を意味し、例えばアセチル基などが挙げられる。

「アルキルスルホニル基」とは、前記「低級アルキル基」または 3 から 6 員の環状のアルキル基で置換されたスルホニル基を意味し、例えばメチルスルホニル基などが挙げられる。

置換されていてもよいスルホンアミド基としては、例えば、メチルスルホンアミド基、エチルスルホンアミド基などが挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、炭素数 1 から 3 の直鎖状、分枝状もしくは環状のアルキル基を有するアミノ基のいずれでもよく、具体的には、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などが挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基としては、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基などが挙げられる。

置換されていてもよいチオエーテル基としては、例えば、炭素数 1 から 3

の直鎖状、分枝状もしくは環状のアルキル基を有するチオエーテル基のいずれでもよく、具体的には、メチルスルファニル基、エチルスルファニル基、イソプロピルスルファニル基、シクロプロピルスルファニル基などが挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が例示される。

[0015] 置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよい飽和複素環基、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオエーテル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいスルホンアミド基の「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、置換もしくは非置換アミノ基が例示される。

置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい複素環式縮合環の「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、ハロゲン原子、ビニル基、メトキシ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ヒドロキシメチル基等が例示される。

[0016] 本願明細書では、ハロゲン原子としては、塩素原子 (Cl)、臭素原子 (Br)、フッ素原子 (F) およびヨウ素原子 (I) が該当し、特に Cl、Br

r、Fが好ましい。

式(1)で表される本発明の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Q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。

R^1 として好ましくは、水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基または置換されていてもよいシクロアルキル基であり、より好ましくは置換されていてもよい低級アルキル基である。

R^2 として好ましくは、水素原子または置換されていてもよい低級アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

R^3 として好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル基または水素原子であり、より好ましくは置換されていてもよい低級アルキル基である。

R^4 として好ましくは、置換されていてもよい低級アルキル基である。

R^5 として好ましくは、水素原子である。

Qとして好ましくは、(a)、(b)、(c)、(d)、(f)、(g)、(i)、(j)、(m)、(n)または(o)であり、より好ましくは(a)、(b)、(d)、(g)、(m)、または(n)または(o)である。

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アルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

R^1 が水素原子または「 C_{1-4} アルキル基」であり、 R^2 が水素原子または「 C_{1-4} アルキル基」であり、 R^3 が水素原子または「 C_{1-4} アルキル基」であり、

Qが(a)、(b)、(d)、(m)、(n)または(o)である化合物。

より好ましい化合物としては以下のようなアルキン誘導体又はその薬学的に許容される塩が挙げられる。

R^1 が「 C_{1-3} アルキル基」であり、 R^2 が水素原子または「 C_{1-3} アルキル基」であり、 R^3 が水素原子であり、

Qが(a)、(b)、(m)または(o)である化合物。

さらにより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。

R^1 が「 C_{1-3} アルキル基」であり、 R^2 が「 C_{1-3} アルキル基」であり、 R^3 が水素原子であり、

Qが(a)、(b)または(m)である化合物。

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具体的には以下のようなアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩が挙げられる。

(R) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール-7-イル) - 5 - (1-プロピン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン(実施例2) ;

(4S, 5R) - 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-5 - (プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン(実施例5) ;

1 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ [4, 5-d] チアゾール-2-イル) - 5 - (プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン(実施例9) ;

(4S, 5R) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール-7-イル) - 4-メチル-5 - (プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン(実施例23) ;

(4S, 5R) - 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) - 4-メチル-5 - (プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン(実施例56) ;

(4S, 5R) - 1 - (8, 9-ジヒドロ-7H-クロメノ [5, 6-d] チアゾール-2-イル) - 4-メチル-5 - (プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン(実施例57) ;

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) - 5 - (プロパー-1-イン-1

－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 58) ;

(R)－1－([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール－7－イル－2, 2-d2)－5－(プロパー1－イン－1－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 62) ;

c i s－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)－4－(ヒドロキシメチル)－5－(プロパー1－イン－1－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 64) ;

c i s－1－(7, 8－ジヒドロベンゾフロ [4, 5-d] チアゾール－2－イル)－4－エチル－5－(プロパー1－イン－1－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 73) ;

c i s－1－(7, 8－ジヒドロベンゾフロ [4, 5-d] チアゾール－2－イル)－4－(メトキシメチル)－5－(プロパー1－イン－1－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 74) ;

(4 R, 5 R)－1－(7, 8－ジヒドロベンゾフロ [4, 5-d] チアゾール－2－イル)－4－((R)－1－ヒドロキシエチル)－5－(プロパー1－イン－1－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 82) ; および (4 R, 5 R)－1－(7, 8－ジヒドロベンゾフロ [4, 5-d] チアゾール－2－イル)－4－((S)－1－ヒドロキシエチル)－5－(プロパー1－イン－1－イル) イミダゾリジン－2－オン (実施例 84)。

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。また、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。

本発明の化合物（1）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。

[0017] 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

EtOH : エタノール

LAH : 水素化リチウムアルミニウム

DMA : N, N-ジメチルアセトアミド

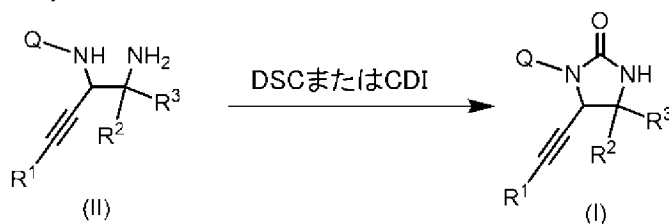
LDA : リチウムジイソプロピルアミド

[0018] [本発明の化合物（1）の製法]

式（1）で表される本発明の化合物は、例えばスキーム1によって製造することができる。

[化5]

スキーム 1



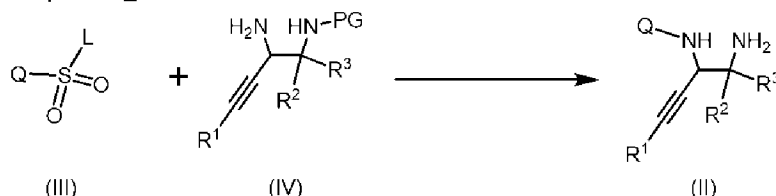
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびQは前記(1)の記載と同義である。)

[0019] 本発明の化合物(1)は、化合物(11)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得ることができる。縮合剤は過剰量を用いることができるが、好ましくは1~5モル当量のCDIやDSCと反応させることによって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THF、DMF、DMA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℃から室温の範囲において、数分から数時間で実施することができるが、好ましくは室温で、30分間から1時間程度、反応させることにより合成することができる。

[0020] スキーム1の原料として用いられる化合物(11)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。

[化6]

スキーム 2



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびQは前記(1)の記載と同義であり、Lは低級アルキル基を表し、PGは保護基を表す。)

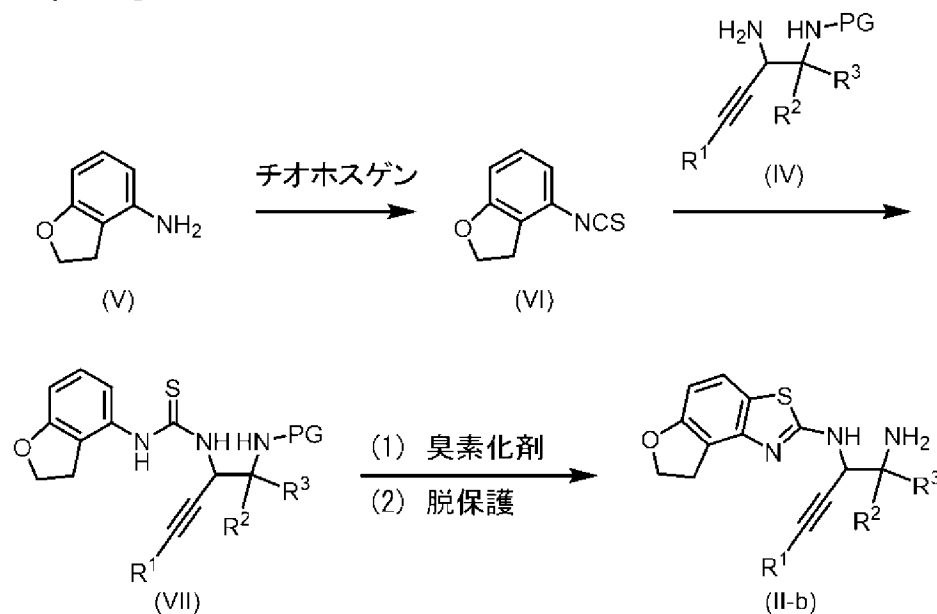
化合物(11)は、化合物(111)をTHF、アセトニトリル、DMAなどの溶媒中または無溶媒で、アミン(1V)と反応させ、脱保護すること

によって製造することができる。すなわち、化合物(ⅠⅠ)は、化合物(ⅠⅠⅠ)と、3～10モル当量のアミン(ⅠⅤ)を反応させ、アミノ基が保護された化合物(ⅠⅠ)を合成することができる。反応は室温から150℃の範囲において、数分から数日間で行うことができるが、好ましくは80℃から120℃で、数時間から24時間反応させることにより、合成することができる。化合物(ⅠⅠ)は、アミノ基の保護基を有機化学で一般的に用いられる条件で脱保護することによって得ることができる。

[0021] スキーム1の原料として用いられる化合物(ⅠⅠ)のうちQの構造が(b)である化合物(ⅠⅠ-b)は、例えばスキーム3に表す方法によっても製造することができる。

[化7]

スキーム3



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記(Ⅰ)の記載と同義であり、PGは保護基を表す。)

[0022] 化合物(ⅠⅠ-b)は、アニリン(V)をチオイソシアナート(VⅠ)に変換したのち、アミン(ⅠⅤ)と反応させて合成したチオウレア(VⅠⅠ)を、臭素化剤で処理したのち、脱保護することによって製造することができる。すなわち、チオイソシアナート(VⅠ)は、アニリン(V)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が、反応は－30℃から室温の範囲において、数分～24時間で実施することができるが、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合成することができる。

[0023] 得られたチオイソシアナート(VI)をエタノールなどの溶媒中、ナトリウムエトキシドなどの塩基存在下もしくは非存在下、1～1.5モル当量のアミン(IV)と反応させることによってチオウレア(VII)を得ることができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分～数日間で実施することができるが、好ましくは10℃から室温で、数時間から24時間反応させることにより合成することができる。

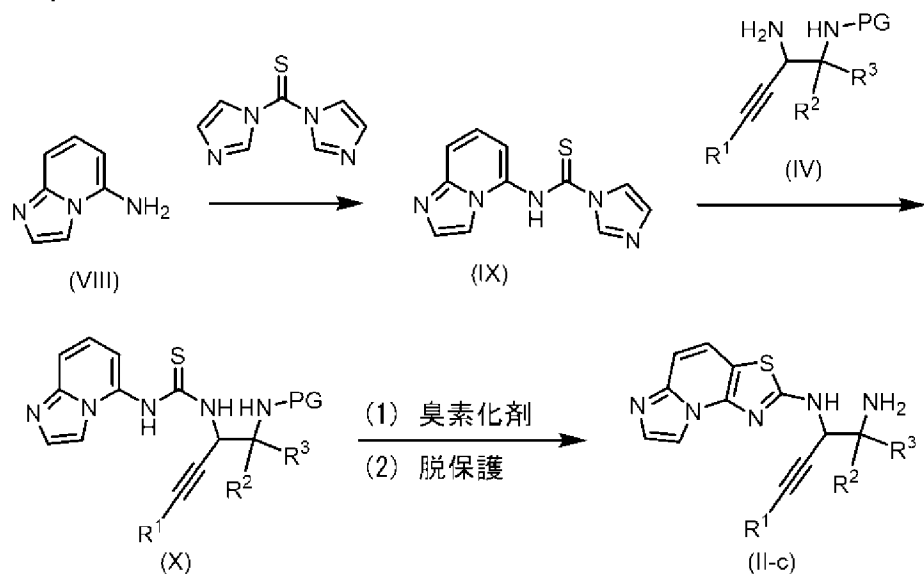
[0024] 得られたチオウレア(VII)をアセトニトリル、DCMなどの溶媒中、大過剰の酢酸および0.9～1モル当量の臭素と反応させることによって、アミノ基が保護された化合物(II-b)を得ることができる。また5～10モル当量の炭酸水素ナトリウムおよび0.9～1モル当量のベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等の臭素化剤と反応させることによっても、アミノ基が保護された化合物(II-b)を合成することができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分～数日間で実施することができるが、好ましくは10℃から室温で、数時間から24時間反応させることにより合成することができる。化合物(II-b)は、アミノ基の保護基を、有機化学で一般的に用いられる条件で脱保護することによっても得ることができる。

スキーム3においてアニリン(V)を他の相当するアニリン誘導体を用いることで、Qが(a)、(c)～(o)の構造である式(I)の化合物も同様にして製造することができる。

[0025] スキーム1の原料として用いられる化合物(II)のうちQの構造が(c)である化合物(II-c)は、例えばスキーム4に表す方法によっても製造することができる。

[化8]

スキーム 4



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記(1)の記載と同義であり、PGは保護基を表す。)

[0026] 化合物(II-c)は、アミン(VIII)と1,1'-ジチオカルボニルジイミダゾールから調製できるチオカルボニルイミダゾール(IX)とアミン(IV)を反応させて得られるチオウレア(X)を溶媒中、臭素化剤と反応させてチアゾール環を形成させたのち、脱保護することによって製造することができる。すなわち、アミン(VIII)をTHF、DCMなどの溶媒中、1~10モル当量の1,1'-ジチオカルボニルジイミダゾールと反応させることによってチオカルボニルイミダゾール(IX)を得ることができる。反応は-30℃から60℃の範囲において、数分~24時間で実施することができるが、好ましくは10℃から室温で、1時間から24時間反応させることにより合成することができる。

[0027] 得られたチオカルボニルイミダゾール(IX)をTHFなどの溶媒中、1~1.5モル当量のアミン(IV)と反応させることによってチオウレア(X)を得ることができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分~24時間で実施することができるが、好ましくは10℃から室温で、30分から2時間反応させることにより合成することができる。

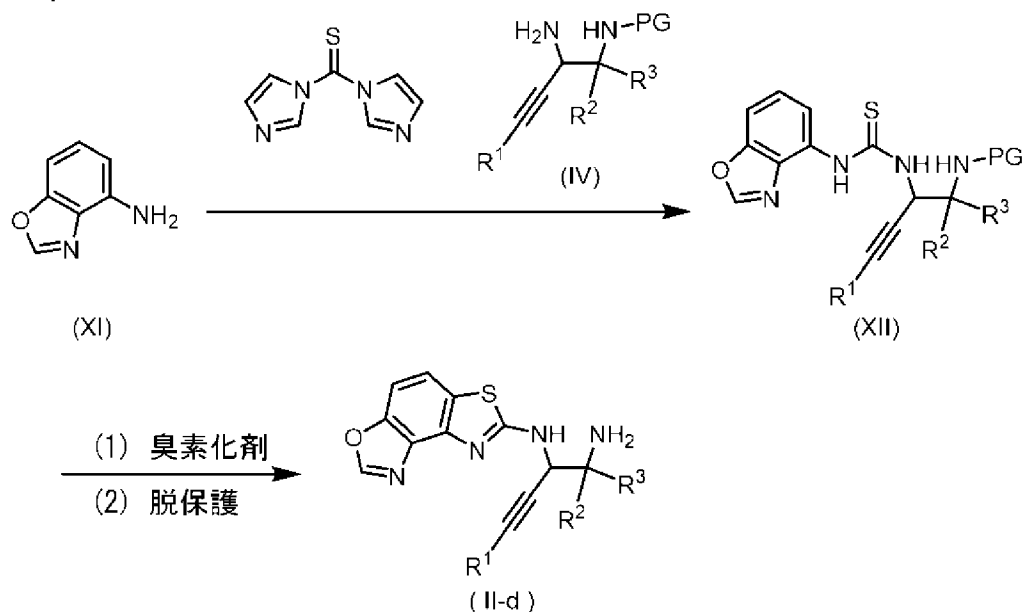
[0028] 得られたチオウレア (X) をアセトニトリルなどの溶媒中、大過剰の酢酸および0.9～1モル当量の臭素と反応させることによって、アミノ基が保護された化合物 (I I - c) を得ることができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分～18時間で行うことができるが、好ましくは10℃から室温で、30分から2時間反応させることにより合成することができる。また5～10モル当量の炭酸水素ナトリウムおよび0.9～1モル当量のベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド等の臭素化試薬と反応させることによって、アミノ基が保護された化合物 (I I - c) を合成することができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分～数日間で行うことができるが、好ましくは10℃から室温で、数時間から24時間反応させることにより合成することができる。化合物 (I I - c) は、アミノ基の保護基を、有機化学で一般的に用いられる条件で脱保護することによって得ることができる。

スキーム4においてアミン (V I I I) を他の相当するアニリン誘導体を用いることで、Qが(a)、(b)、(d)～(o)の構造である式(I)の化合物も同様にして製造することができる。

[0029] スキーム1の原料として用いられる化合物 (I I) のうちQの構造が(d)である化合物 (I I - d) は、例えばスキーム5に表す方法によっても製造することができる。

[化9]

スキーム 5



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記(Ⅰ)の記載と同義であり、PGは保護基を表す。)

[0030] 化合物(Ⅱ-d)は、アミン(XⅠ)と1,1'-ジチオカルボニルジイミダゾールおよびアミン(Ⅳ)を反応させて得られるチオウレア(XⅠⅠ)を溶媒中、臭素化剤と反応させてチアゾール環を形成させたのち、脱保護することによって製造することができる。すなわち、THFなどの溶媒中、アミン(Ⅳ)に、1～5モル当量の1,1'-ジチオカルボニルジイミダゾール及び1～5モル当量のアミン(XⅠ)を同時に加えて、反応させることによってチオウレア(XⅠⅠ)を得ることができる。反応は -30°C から 60°C の範囲において、数分～24時間で実施することができるが、好ましくは 10°C から室温で、30分から4時間反応させることにより合成することができる。

[0031] 得られたチオウレア(XⅠⅠ)をアセトニトリル、DCMなどの溶媒中、大過剰の酢酸および0.9～1モル当量の臭素と反応させることによって、アミノ基が保護された化合物(Ⅱ-d)を得ることができる。また5～10モル当量の炭酸水素ナトリウムおよび0.9～1モル当量のベンジルトリ

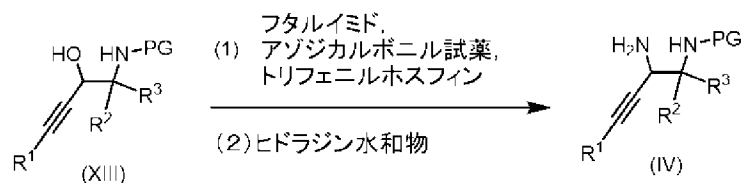
メチルアンモニウムトリブロミド等の臭素化剤と反応させることによって、アミノ基が保護された化合物（I I - d）を得ることができる。反応は -30°C から室温の範囲において、数分～18時間で実施することができるが、好ましくは -10°C から 0°C 、30分から2時間反応させることにより合成することができる。化合物（I I - d）は、アミノ基の保護基を、有機化学で一般的に用いられる条件で脱保護することによって得ることができる。

[0032] スキーム5において、アミン（X I）を他の相当するアニリン誘導体を用いることで、Qが（a）～（c）、（e）～（o）の構造である式（I）の化合物も同様にして製造することができる。

[0033] スキーム2～5の原料として用いられるアミン（I V）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。

[化10]

スキーム6



（式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記（I）の記載と同義であり、PGは保護基を表す。）

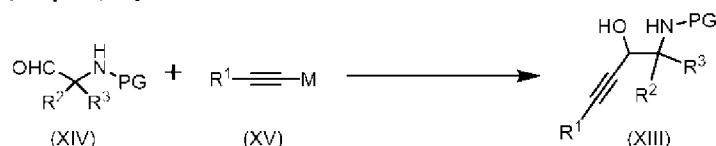
[0034] アミン（I V）は、化合物（X I I I）の水酸基を光延反応を用いてフタロイル基に変換し、フタライミドを脱保護することによって製造することができる。すなわち、化合物（X I I I）をTHFなどの溶媒中、1～5モル当量のアゾジカルボン酸ジエチル、1～5モル当量のトリフェニルホスフィンおよび1～5モル当量のフタライミドと反応させることによってアミン（I V）のフタロイル保護体を得ることができる。反応は -30°C から室温の範囲において、数分～24時間で実施することができるが、好ましくは -10°C から 0°C 、2時間から24時間反応させることにより合成することができる。得られたアミン（I V）のフタロイル保護体を、エタノールなどの溶媒中、大過剰のヒドラジン水和物と反応させることによってアミン（I V）

を得ることができる。反応は室温から100℃の範囲において、数分～24時間で実施することができるが、好ましくは40℃から70℃、2時間から24時間反応させることにより合成することができる。

[0035] スキーム6の原料として用いられる化合物(XIII)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。

[化11]

スキーム7



(式中、R¹、R²およびR³は前記(1)の記載と同義であり、Mはリチウムあるいはマグネシウム等の金属を表し、PGは保護基を表す。)

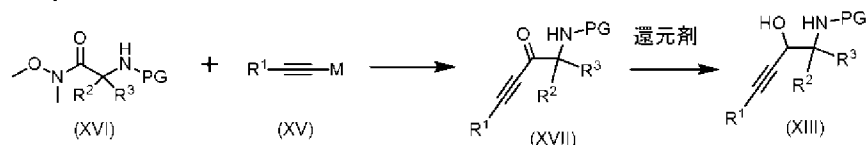
[0036] 化合物(XIII)は、アルデヒド(XIV)とアルキン(XV)のグリニャール反応によって製造することができる。すなわち、アルデヒド(XIV)をTHFなどの溶媒中、5～10モル当量のアルキン(XV)から調整したグリニャール試薬を反応させることによって化合物(XIII)を得ることができる。反応は-80℃から室温の範囲において、数分～24時間で実施することができるが、好ましくは-80℃から-20℃、30分から2時間反応させることにより合成することができる。

スキーム7の原料として用いられるアルデヒド(XIV)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。

[0037] スキーム6の原料として用いられる化合物(XIII)は、例えばスキーム8に表す方法によっても製造することができる。

[化12]

スキーム8



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は前記(1)の記載と同義であり、Mはリチウムあるいはマグネシウム等の金属を表し、PGは保護基を表す。)

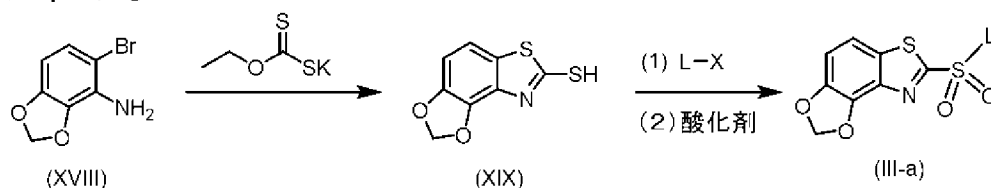
[0038] 化合物(XIII)は、ワインレブアミド(XVI)とアルキン(XV)のグリニャール試薬の反応によって得られるケトン(XVII)を還元することにより製造することができる。すなわち、ワインレブアミド(XVI)をTHFなどの溶媒中、5～10モル当量のアルキン(XV)から調整したグリニャール試薬を反応させることによってケトン(XVII)を得ることができる。反応は -80°C から室温の範囲において、数分～24時間で行うことができるが、好ましくは -80°C から -20°C 、1時間から4時間反応させることにより合成することができる。得られたケトン(XVII)をメタノール、THFなどの溶媒中、触媒の存在下もしくは非存在下、1～5モル当量の水素化ホウ素ナトリウム、ボラン錯体等の還元剤と反応させることによって化合物(XIII)を得ることができる。反応は -80°C 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 -20°C から 0°C 、30分から2時間反応させることにより合成することができる。

スキーム8の原料として用いられるワインレブアミド(XVI)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。

[0039] スキーム2の原料として用いられる化合物(III)のうちQの構造が(a)である化合物(III-a)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。

[化13]

スキーム9



(式中、Lは低級アルキル基を表し、Xはハロゲンを表す。)

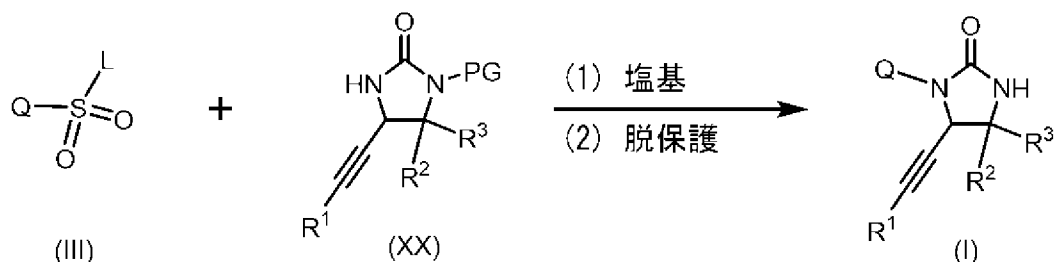
[0040] 化合物(111-a)は、ブロモアニリン(XV111)をエチルキサントゲン酸カリウムで環化させて得られるメルカプトベンゾチアゾール(X1X)をハロゲン化アルキルにてアルキル化し、得られたアルキルチオエーテルを酸化剤で酸化することにより製造することができる。すなわち、ブロモアニリン(XV111)を、例えばDMFなどの溶媒中、2.5～3モル当量のエチルキサントゲン酸カリウムと加熱反応させることによってメルカプトベンゾチアゾール(X1X)を得ることができる。反応は90℃から還流温度の範囲において、数分～数日間で行うことができるが、好ましくは100℃から120℃で、1日から2日間反応させることにより合成することができる。得られたメルカプトベンゾチアゾール(X1X)を、例えばDMFなどの溶媒中、炭酸カリウムなどの塩基存在下、3～4モル当量のハロゲン化アルキルと反応させることによって相当するアルキルチオエーテルを得ることができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分～数日間で行うことができるが、好ましくは10℃から室温で、30分から4時間反応させることにより合成することができる。得られたアルキルチオエーテルを、例えば酢酸、水あるいはDCM等の溶媒中、0.8～2.5モル当量のメタクロロ過安息香酸(m-CPBA)、過酸化水素等の過酸化剤やKMnO₄(過マンガン酸カリウム)などの通常の有機合成で用いられる酸化剤で酸化させることによって化合物(111-a)を得ることができる。反応は0℃から室温の範囲において、10分間～2日間で行うことができるが、好ましくは10℃から室温で、10分から2時間反応させることにより合成することができる。

スキーム9において、ブロモアニリン(XV111)を他の相当するブロモアニリン誘導体を用いることで、Qが(b)～(o)の構造である式(1)の化合物も同様にして製造することができる。

[0041] また、式(1)で表される本発明の化合物は、例えばスキーム10に示す方法によっても製造することができる。

[化14]

スキーム10



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびQは前記(1)の記載と同義であり、Lは低級アルキル基を表し、PGは保護基を表す。)

[0042] 本発明の化合物(I)は、化合物(XX)をTHF、アセトニトリル、DMAなどの溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウムおよび水素化ナトリウムなどの塩基存在下、化合物(III)を反応させることによりアミド基が保護された化合物(I)を合成することができる。反応は0℃から150℃の範囲において、数分～数日間で行うことができるが、好ましくは室温から100℃で、数時間から24時間反応させることにより合成することができる。得られたアミド基が保護された化合物(I)の保護基を、有機化学で一般的に用いられる条件で脱保護することによって化合物(I)を得ることができる。

[0043] スキーム10の原料として用いられる化合物(XX)は例えばスキーム11に示す方法によって製造することができる。

[化15]

スキーム11



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 およびQは前記(1)の記載と同義であり、PGは保

護基を表す。)

[0044] 化合物 (X X) は化合物 (I V) を、溶媒中、T E A 等の塩基存在下、1, 1' -カルボニルジイミダゾール (C D I) などのイミダゾール系縮合剤や炭酸ジ (N -スクシンイミジル) (D S C) などの炭酸エステル系縮合剤などと反応させることによって得ることができる。縮合剤は過剰量を用いることができるが、好ましくは1~3モル当量のC D I やD S C と反応させることによって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T H F、D C M、D M A などを用いることができ、好ましくはD C M を用いることができる。反応は0℃から室温の範囲において、数分から数時間で実施することができるが、好ましくは室温で、30分間から5時間程度、反応させることにより合成することができる。

[0045] 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、もしく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 (I) を得ることができる。

[0046] [本発明の化合物 (I) の用途]

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、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。

[0047] 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。

[0048] 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。

[0049] 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。

[0050] また、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、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

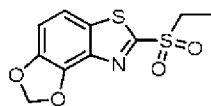
[0051] 以下に実施例および試験例などを挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの実施例により本発明が限定されるものではない。

化合物の同定は水素核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR）及びマススペクトル（MS）により行った。¹H-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エントモードにて分取した。

[0052] 参考例 1

7-（エチルスルホニル）- [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾールの製造

[化16]



（第 1 工程）

ジイソプロピルアミン（1.3 mL, 9.2 mmol）の THF 溶液（40 mL）に、 -80°C で、*n*-ブチルリチウム（1.6 M ヘキサン溶液, 5.7 mL, 9.1 mmol）を滴下し、20 分間攪拌した。この溶液に、4-ブロモ-1, 2-（メチレンジオキシ）ベンゼン（1.0 mL, 8.4 mmol）の THF 溶液（10 mL）を滴下し、40 分間攪拌した。この溶液に炭酸ガスを吹き込みながら、45 分間攪拌した後、さらに室温で 19 時間攪拌した。反応溶液に 2 M 塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、析出した固体をろ取し、ヘキサンで洗浄後、乾燥させて 4-ブロモ-3-カルボキシ-1, 2-メチレンジオキシベンゼンを得た（収量 1.1 g）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 13.66 (br. s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.13 (s, 2H)

[0053] （第 2 工程）

4-ブロモ-3-カルボキシ-1, 2-メチレンジオキシベンゼン（1.0 g, 4.1 mmol）のジオキサン溶液（15 mL）に、室温で TEA（0.63 mL, 4.5 mmol）、*tert*-ブタノール（3.2 mL, 34 mmol）およびジフェニルホスホリルアジド（0.97 mL, 4.5 mmol）を加え、3 時間加熱還流した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、乾燥させ

た。この中間体の酢酸エチル溶液（6.0 mL）に、氷冷で4 M塩酸－酢酸エチル溶液（10 mL, 40 mmol）を加え、室温で16時間攪拌した。反応溶液に2 M水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、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、3－アミノ－4－ブロモ－1, 2－メチレンジオキシベンゼンを得た（収量0.80 g）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.05 (br. s, 2H)

[0054] （第3工程）

3－アミノ－4－ブロモ－1, 2－メチレンジオキシベンゼン（0.79 g, 3.1 mmol）のDMF溶液（15 mL）に、室温でキサントゲン酸カリウム（1.2 g, 7.3 mmol）を加え、120℃で5日間攪拌した。この反応溶液に、氷冷で炭酸カリウム（2.2 g, mmol）およびヨウ化エチル（0.76 mL, 9.4 mmol）を加え、室温で2時間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、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、7－（エチルチオ）－[1, 3] ジオキソロ[4', 5' : 5, 6] ベンゾ[1, 2- d] チアゾールを得た（収量0.26 g）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.28 – 3.41 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.3 Hz, 3H)

[0055] （第4工程）

7－（エチルチオ）－[1, 3] ジオキソロ[4', 5' : 5, 6] ベンゾ[1, 2- d] チアゾール（0.14 g, 0.59 mmol）のDCM溶液（2.0 mL）に、氷冷で m -クロロ過安息香酸（0.36 g, 0.48 mmol）を加え、室温で1日間攪拌した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エ

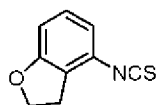
チルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、クロロホルム）で精製し、表題化合物を得た（収量 0.11 g）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.70 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)

[0056] 参考例 2

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17]



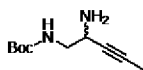
2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-アミン (1.0 g, 7.41 mmol) の水溶液 (10 mL) にチオホスゲン (1.41 mL, 18.52 mmol) を 0°C で加えて、混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応完結後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル）で精製して、表題化合物を得た（収量 0.9 g）。

^1H NMR (CDCl₃) 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^+).

[0057] 参考例 3

tert-ブチル (RS)-(2-アミノペンチン-3-イン-1-イル) カーバメートの製造

[化18]



(第 1 工程)

t e r t -ブチル (2, 3-ジヒドロキシプロピル) カーバメート (1.5 g, 7.8 mmol) を水 (13 mL) に溶かし、反応容器をアルミホイルで遮光した。次いで過ヨウ素酸ナトリウム (2 g, 9.4 mmol) を加えた。混合液を室温で2時間攪拌後、析出物をろ過し、ろ液をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去してアルデヒド中間体を得た。これを直ちにTHF (15 mL) に溶解し、別途-80℃に冷却した1-プロピニルマグネシウムブロミドの0.5 M-THF溶液 (31 mL, 16 mmol) に加えた。反応液を-80℃で30分、0℃でさらに30分攪拌した後に、塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去してt e r t -ブチル (R S) - (2-ヒドロキシペンチ-3-イン-1-イル) カーバメートを得た (収量 1.4 g)。

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 4.93 - 4.98 (m, 1H), 4.38 - 4.43 (m, 1H), 3.40 - 3.45 (m, 1H), 3.20 - 3.30 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 1.85 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.41 - 1.54 (m, 9H)

[0058] (第2工程)

t e r t -ブチル (R S) - (2-ヒドロキシペンチ-3-イン-1-イル) カーバメート (1.3 g, 6.3 mmol) のTHF溶液 (25 mL) にフタルイミド (1.0 g, 7.0 mmol)、トリフェニルホスフィン (2.2 g, 8.2 mmol) を加え、次いでジエチルアゾジカルボキシレート (2.2 Mトルエン溶液 (3.5 mL, 7.6 mmol) を室温でゆっくり添加した。混合液を17時間攪拌後、溶媒を留去して中間体の粗生成物を得た。この中間体をTHF-メタノール1:1の混合溶媒 (24 mL) に溶解し、次いでヒドラジン-水和物 (4.8 g, 95 mmol) を加えて50℃で3時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、1 M水酸化ナトリウム水溶液で洗浄、次いで1 M塩酸で抽出した。得られた酸性抽出液を2 M水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

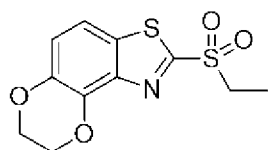
媒を留去して表題化合物を得た（収量 0.42 g）。

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 4.96 (s, 1H), 3.71 – 3.76 (m, 1H), 3.57 – 3.66 (m, 1H), 3.23 – 3.33 (m, 1H), 3.08 – 3.20 (m, 1H), 1.81 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)

[0059] 参考例 4

2-（エチルスルホニル）-7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾールの製造

[化19]



（第1工程）

7-（エチルチオ）-[1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール（239 mg, 1.0 mmol）のクロロホルム溶液（2 mL）に、室温で三臭化ホウ素（1 M-DCM溶液, 1.5 mL, 1.5 mmol）を加え、17時間攪拌した。反応溶液にメタノールを加え濃縮後、エタノールで共沸した。残渣にエタノールを加え、析出した固体をろ取し、エタノールで洗浄後、乾燥させて2-（エチルチオ）ベンゾ[d]チアゾール-4,5-ジオールを得た（収量 252 mg）。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.89 (br s, 2H), 3.31 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0060] （第2工程）

2-（エチルチオ）ベンゾ[d]チアゾール-4,5-ジオール（252 mg, 1 mmol）のDMF溶液（3 mL）に、室温で炭酸セシウム（652 mg, 2.0 mmol）および1,2-ジブロモエタン（0.172 mL, 2.0 mmol）を加え、70℃で2時間攪拌した。反応溶液に水と飽和重層水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、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、2-（エチルチオ）-7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾールを得た（収量0.14 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.33 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0061] （第3工程）

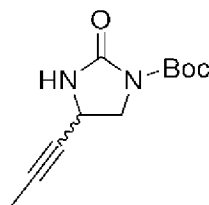
2-（エチルチオ）-7,8-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2',3':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール（0.14 g, 0.56 mmol）のクロロホルム溶液（5.0 mL）に、氷冷でm-クロロ過安息香酸（0.41 g, 1.67 mmol）を加え、室温で66時間攪拌した。反応溶液に飽和重層水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和重層水と飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液の混合溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物を得た（収量0.10 g）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.40 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.49-4.47 (m, 2H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

[0062] 参考例5

(R,S)-2-オキソ-4-（プロパー-1-イン-1-イル）イミダゾリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの製造

[化20]



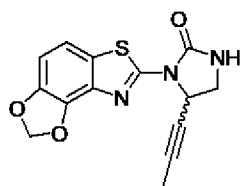
N, N' - ジスクシンイミジルカーボネート (194 mg、0.76 mmol) のクロロホルム懸濁液 (1 mL) に、氷冷下でトリエチルアミン (0.14 mL、1.51 mmol) を加えた後、tert-ブチル (RS) - (2-アミノペンチ-3-イン-1-イル) カーバメート (100 mg、0.504 mmol) のクロロホルム溶液 (2 mL) を40分かけて滴下した。室温で2時間攪拌した後、水を加えた。クロロホルムで抽出した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、表題化合物を得た (収量0.84 g)。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.87 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 8.5, 10.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 5.5, 10.4 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.51 (s, 9H).

[0063] 実施例 1

(RS) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール-7-イル) - 5 - (プロピ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オンの製造

[化21]



[0064] (第1工程)

7 - (エチルスルホニル) - [1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール (100 mg、0.369 mmol) および tert-ブチル (RS) - (2-アミノペンチ-3-イン-1-イル) カーバメート (292 mg、1.474 mmol) の混合物を100℃で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し得られた残渣に4 M塩酸-ジオキサン溶液 (3 mL) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に水酸

化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して、(RS)-N2-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)ペンチ-3-イン-1,2-ジアミンを得た(収量40mg)。

^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 12.7, 5.2$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H)

[0065] (第2工程)

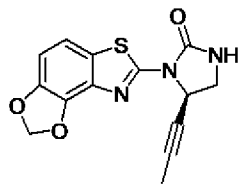
(RS)-N2-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)ペンチ-3-イン-1,2-ジアミン(40mg, 0.15mmol)のDMF溶液(2.0mL)に炭酸N,N'-ジスクシンイミジル(0.11g, 0.44mmol)を加えた。室温で30分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー(アミンシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル)で精製して表題化合物を得た(収量18mg)。

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.05 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.07 - 6.16 (m, 2H), 5.29 - 5.37 (m, 1H), 3.84 (dd, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.25 - 3.48 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H); LC MS (m/z): 302.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0066] 実施例2

(R)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-5-(1-プロピン-1-イル)イミダゾリジン-2-オンの製造

[化22]



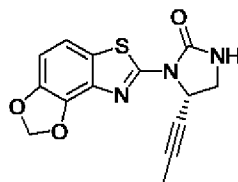
実施例1で製造した(R,S)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-5-(プロピニル)イミダゾリジン-2-オン(0.15g, 0.49mmol)を、超臨界流体クロマトグラフィー(Chiralpak IG (30×250 mm)、二酸化炭素/メタノール)を用いて精製し、先に溶出した画分として(保持時間2.37分)、表題化合物を得た(収量54mg)。

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.04 (br. s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.28 – 5.36 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.40 – 3.48 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 302.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

実施例3

(S)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-5-(1-プロピン-1-イル)イミダゾリジン-2-オンの製造

[化23]



実施例2と同様にして(R,S)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-5-(プロピニル)イミダゾリジン-2-オン(実施例1)(0.15g, 0.49mmol)を、超臨界流体クロマトグラフィー(Chiralpak IG (30×250 mm)、二酸化炭素/メタノール)を用いて精製し、実施例2のR体(保持時間2.37分)

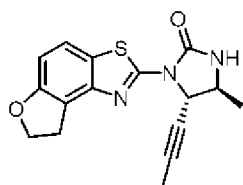
の後に溶出した画分（保持時間4.19分）を、逆の立体配置を有する表題化合物として得た（収量40mg）。

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 8.04 (br. s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.12 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.28 – 5.36 (m, 1H), 3.83 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.40 – 3.48 (m, 1H), 1.80 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H); LCMS (m/z): 302.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0067] 実施例4

(4S, 5S) – 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 – 5 – (プロパー1 – イン – 1 – イル) イミダゾリジン – 2 – オンの製造

[化24]



[0068] (第1工程)

– 75℃に冷却した *tert* – ブチル (S) – {1 – [メトキシ (メチル) アミノ] – 1 – オキソプロパン – 2 – イル} カーバメート (5.0g, 21.55mmol) の THF 溶液 (50mL) に 1 – プロピニルマグネシウムブロミドの 0.5M – THF 溶液 (128.31mL, 64.65mmol) を滴下し、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、*tert* – ブチル (S) – (3 – オキソヘキサ – 4 – イン – 2 – イル) カーバメートを得た（収量4.4g）。

^1H NMR (DMSO-d_6) δ (ppm) 7.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 212.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0069] (第2工程)

tert – ブチル (S) – (3 – オキソヘキサ – 4 – イン – 2 – イル) カー

バメート (3.9 g, 18.48 mmol) のメタノール溶液 (50 mL) に氷冷下、塩化セリウム(III)七水和物 (8.93 g, 24.03 mmol) および水素化ホウ素ナトリウム (0.913 g, 24.03 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、粗精製の *tert*-ブチル ((2*S*, 3*RS*)-3-ヒドロキシヘキサ-4-イン-2-イル) カーバメートを得た (収量4.1 g)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 6.52–6.47 (m, 1H), 5.26 (dd, *J* = 3.2, 5.9 Hz, 1H), 4.15–4.09 (m, 1H), 3.50 (br. s, 1H), 1.82–1.76 (m, 3H), 1.40–1.35 (m, 9H), 1.05–1.01 (m, 3H). LCMS (*m/z*): 214.24 [M+H]⁺.

[0070] (第3工程)

tert-ブチル ((2*S*, 3*RS*)-3-ヒドロキシヘキサ-4-イン-2-イル) カーバメート (4.1 g, 19.25 mmol) のTHF溶液 (50 mL) に氷冷下、フタルイミド (2.26 g, 15.40 mmol)、トリフェニルホスフィン (5.54 g, 21.17 mmol) を加え、次いでジエチルアゾジカルボキシレート (3.67 g, 21.17 mmol) をゆっくり添加し、混合液を室温で17時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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) で精製して *tert*-ブチル [(2*S*, 3*RS*)-3-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ヘキサ-4-イン-2-イル] カーバメートを得た (収量3.0 g)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.94–7.80 (m, 4H), 6.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 2.4, 9.8 Hz, 1H), 4.20–4.09 (m, 1H), 1.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (s, 9H). LCMS (*m/z*): 343.43 [M+H]⁺.

[0071] (第4工程)

tert-ブチル [(2*S*, 3*RS*)-3-(1,3-ジオキソイソインド

リン-2-イル)ヘキサ-4-イン-2-イル]カーバメート (3.0 g, 8.77 mmol) を THF-メタノールの混合溶媒 (1:1, 60 mL) に溶解し、次いでヒドラジン-水和物 (4.38 g, 87.72 mmol) を加えて 80℃ で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して *tert*-ブチル ((2*S*, 3*RS*)-3-アミノヘキサ-4-イン-2-イル)カーバメートを得た (収量 1.6 g)。

LCMS (*m/z*): 213.19 [*M*+*H*]⁺.

[0072] (第5工程)

4-イソチオシアネート-2, 3-ジヒドロベンゾフラン (0.85 g, 4.80 mmol) のエタノール溶液 (15 mL) に TEA (2.02 mL, 14.41 mmol) および *tert*-ブチル ((2*S*, 3*RS*)-3-アミノヘキサ-4-イン-2-イル)カーバメート (1.32 g, 6.24 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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) で精製して *tert*-ブチル {(2*S*, 3*RS*)-3-[3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チオウレイド]ヘキサ-4-イン-2-イル}カーバメートを得た (収量 1.5 g)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.28 (br. s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 2H), 6.77 (br. s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.32 - 5.22 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.20 - 3.00 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). LCMS (*m/z*): 390.55 [*M*+*H*]⁺.

[0073] (第6工程)

tert-ブチル {(2*S*, 3*RS*)-3-[3-(2, 3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)チオウレイド]ヘキサ-4-イン-2-イル}カーバメート (1.4 g, 3.60 mmol) のクロロホルム溶液 (15 mL) に

氷冷下、炭酸水素ナトリウム (3.023 mg, 35.99 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 (1.11 g, 2.88 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、DCMで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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) で精製して *tert*-ブチル { (2*S*, 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) アミノ] ヘキサ-4-イン-2-イル} カーバメートを得た (収量 0.9 g)。

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.19 - 1.15 (m, 3H).
LCMS (*m/z*): 388.35 [M+H]⁺.

[0074] (第7工程)

tert-ブチル { (2*S*, 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) アミノ] ヘキサ-4-イン-2-イル} カーバメート (0.9 g, 2.32 mmol) の酢酸エチル溶液 (20 mL) に、氷冷下、4 M塩酸-酢酸エチル溶液 (5 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗精製物として (2*S*, 3*RS*) - N3 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ [4, 5-*d*] チアゾール-2-イル) ヘキサ-4-イン-2, 3-ジアミン塩酸塩を得た (収量 0.9 g)。

LCMS (*m/z*): 288.23 [M+H]⁺.

[0075] (第8工程)

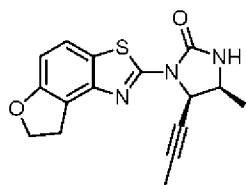
(2*S*, 3*RS*) - N3 - (7, 8-ジヒドロベンゾフロ [4, 5-*d*] チアゾール-2-イル) ヘキサ-4-イン-2, 3-ジアミン塩酸塩 (0.8 g, 2.79 mmol) のDMF溶液 (8 mL) に氷冷下、TEA (3.91 mL, 27.87 mmol) と炭酸N, N'-ジスクシンイミジル (0.

713 g, 2.79 mmol)を加えた。室温で3時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して、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（4S, 5R）-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-5-（プロパー-1-イン-1-イル）イミダゾリジン-2-オンをジアステレオマー混合物として得た（収量0.43 g）。得られたジアステレオマー混合物を超臨界流体クロマトグラフィー（Chiralpak IC (30×250 mm)、二酸化炭素／メタノール）を用いて精製し、先に溶出した画分として（保持時間2.527分）、表題化合物を得た（収量248 mg）。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 8.18 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.38 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.0 Hz, 3H). LCMS (m/z): 314.28 [M+H]⁺.

[0076] 実施例5

（4S, 5R）-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-5-（プロパー-1-イン-1-イル）イミダゾリジン-2-オンの製造

[化25]



実施例4の第8工程で得られたジアステレオマー混合物を超臨界流体クロマトグラフィー（Chiralpak IC (30×250 mm)、二酸化炭素／メタノール）を用いて精製し、（4S, 5S）-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-5-（プロパー-1-イン-1-イル）イミダゾリジン-2-オン（保持時間2.527分）の後に溶出した画分

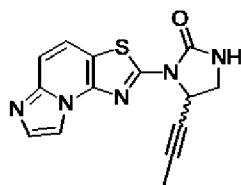
として（保持時間4.450分）、（4 S, 5 R）-1-（7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル）-4-メチル-5-（プロパー-1-イン-1-イル）イミダゾリジン-2-オン（表題化合物）を得た（収量30mg）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.00 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H). LCMS (m/z): 314.19 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0077] 実施例6

（RS）-1-（イミダゾ[1, 2-a]チアゾロ[5, 4-e]ピリジン-2-イル）-5-（プロパー-1-イン-1-イル）イミダゾリジン-2-オンの製造

[化26]



[0078] （第1工程）

イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-アミン（1.99g, 14.95 mmol）を氷冷下、THF-DCM混合溶媒（1:1, 266 mL）に懸濁させ、1, 1'-ジチオカルボニルジイミダゾール（8.88g, 44.8 mmol）を加えて室温で18時間攪拌した。反応混合物をろ過し、固体をヘキサンで洗浄後、乾燥させ、N-（イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-5-イル）-1*H*-イミダゾール-1-カルボチオアミドを得た（収量2.0g）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.74 - 8.70 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 2.1, 0.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 1H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H).

[0079] (第2工程)

t e r t -ブチル (R S) - (2-アミノペンチ-3-イン-1-イル) カーバメート (300 mg, 1.51 mmol) のTHF溶液 (15 mL) に N- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) -1H-イミダゾール-1-カルボチオアミド (368 mg, 1.51 mmol) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (アミンシリカゲル、ヘキサン/酢酸エチル) で精製して t e r t -ブチル (R S) - {2- [3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) チオウレイド] ペンター3-イン-1-イル} カーバメートを得た (収量142 mg)。

LCMS (m/z): 374.3 [M+H]⁺.

[0080] (第3工程)

t e r t -ブチル (R S) - {2- [3- (イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-5-イル) チオウレイド] ペンター3-イン-1-イル} カーバメート (142 mg, 0.38 mmol) のアセトニトリル溶液 (15 mL) に臭素 (17.63 μL, 0.342 mmol) の酢酸溶液 (76 μL) を加えた。反応混合物を室温で30分間攪拌後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチルを加え、2M水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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) で精製して t e r t -ブチル (R S) - [2- (イミダゾ [1, 2-a] チアゾロ [5, 4-e] ピリジン-2-イルアミノ) ペンター3-イン-1-イル] カーバメートを得た (収量43 mg)。

LCMS (m/z): 372.3 [M+H]⁺.

[0081] (第4工程)

t e r t -ブチル (R S) - [2- (イミダゾ [1, 2-a] チアゾロ [5, 4-e] ピリジン-2-イルアミノ) ペンター3-イン-1-イル] カー

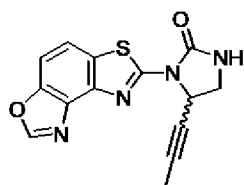
バメート（43 mg, 0.116 mmol）の酢酸エチル溶液（5.0 mL）に4 M塩酸－酢酸エチル溶液（2 mL）を加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去し得られた残渣のDMF溶液（1.15 mL）にTEA（161 μ L, 1.158 mmol）と炭酸N, N'－ジスクシンイミジル（29.7 mg, 0.116 mmol）を加えた。室温で3時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して表題化合物を得た（収量21 mg）。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.21 (s, 1H), 8.12 – 8.06 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.34 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 0.76, 9.29 Hz, 1H), 5.42 (dp, J = 2.19, 8.98 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 9.07 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 1.06, 2.80, 9.18 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 2.11 Hz, 3H). LCMS (m/z): 298.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0082] 実施例7

(RS)－5－（プロパー1－イン－1－イル）－1－（チアゾロ[5', 4' : 5, 6]ベンゾ[1, 2-d]オキサゾール-7-イル）イミダゾリジン-2-オンの製造

[化27]



[0083] （第1工程）

ベンゾ[d]オキサゾール-4-アミン（0.5 g, 3.70 mmol）のTHF溶液（10 mL）に氷冷下、1, 1'－ジチオカルボニルジイミダゾール（0.96 g, 4.81 mmol）を徐々に加えて室温で3時間攪拌し、水（0.1 mL）を加え、さらに15分間攪拌した。反応混合液にtert-ブチル(RS)－(2-アミノペンチ-3-イン-1-イル)カーバメート（0.88 g, 4.44 mmol）のTHF溶液（5 mL）を加え、室

温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、*tert*-ブチル(RS)-{2-[3-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)チオウレイド]ペンター3-イン-1-イル}カーバメートを得た(収量0.5g)。

LCMS (m/z): 375.29 [M+H]⁺.

[0084] (第2工程)

tert-ブチル(RS)-{2-[3-(ベンゾ[d]オキサゾール-4-イル)チオウレイド]ペンター3-イン-1-イル}カーバメート(0.5g, 1.33mmol)のDCM溶液(10mL)に氷冷下、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド(0.42g, 1.07mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、DCMで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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)で精製して*tert*-ブチル(RS)-[2-(チアゾロ[5', 4': 5, 6]ベンゾ[1, 2-d]オキサゾール-7-イルアミノ)ペンター3-イン-1-イル]カーバメートカーバメートを得た(収量0.26g)。

LCMS (m/z): 373.52 [M+H]⁺.

[0085] (第3工程)

tert-ブチル(RS)-[2-(チアゾロ[5', 4': 5, 6]ベンゾ[1, 2-d]オキサゾール-7-イルアミノ)ペンター3-イン-1-イル]カーバメート(0.06g, 0.163mmol)のDCM溶液(3mL)に、氷冷下、4M塩酸-ジオキサン溶液(1mL)を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、粗精製物として(RS)-N2-(チアゾロ[5', 4': 5, 6]ベンゾ[1, 2-d]オキサゾール-7-イル)ペンター3-イン-1, 2-ジアミン塩酸塩を得た(収量0.05g)。

[0086] (第4工程)

(RS)-N2-(チアゾロ[5', 4': 5, 6]ベンゾ[1, 2-d]オキサゾール-7-イル)ペンター-3-イン-1, 2-ジアミン塩酸塩 (0.18 g, 0.58 mmol) の DMF 溶液 (5 mL) に氷冷下、TEA (0.4 mL, 2.92 mmol) と炭酸 N, N'-ジスクシンイミジル (0.165 g, 0.64 mmol) を加えた。室温で 16 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去して、得られた残渣を HPLC 分取システムを用いて精製し、表題化合物を得た (収量 15 mg)。

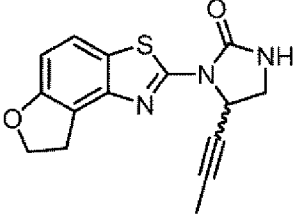
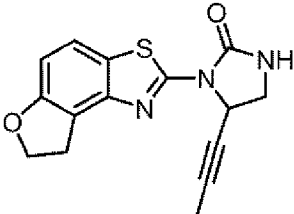
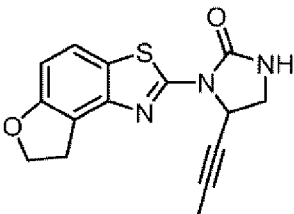
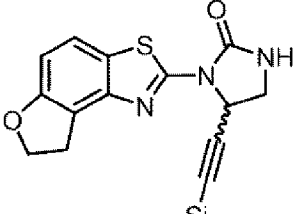
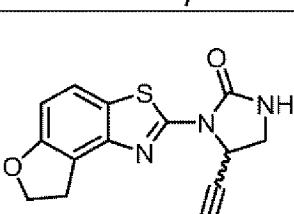
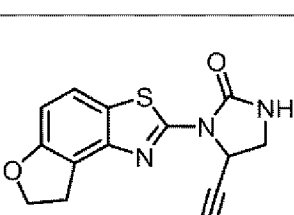
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.81 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.90 (br. s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.46 - 5.44 (m, 1H), 3.87 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.47 (dd, $J = 2.5, 9.0$ Hz, 1H), 1.79 (s, 3H).
LCMS (m/z): 299.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0087] 以下の実施例 8～22、24～54、56～84 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、不斉中心を持つ化合物に関しては、キラルな出発原料、不斉合成、キラルカラムによる分取精製もしくはこれらを組み合わせることにより製造した。また、各々の化合物の物理化学データを [表 4] および [表 5] に示した。

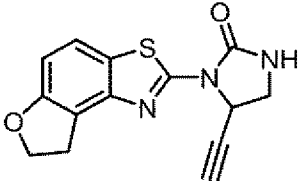
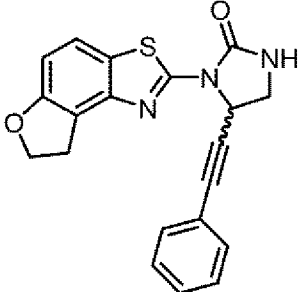
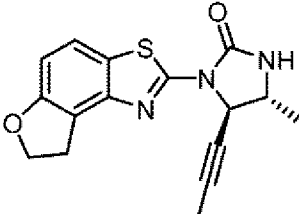
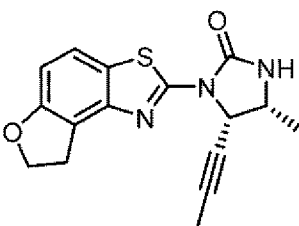
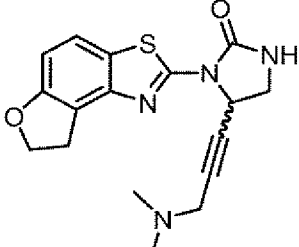
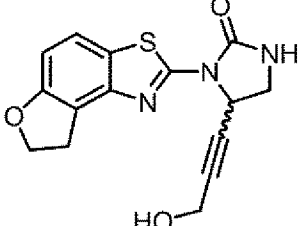
表中、光学活性中心の置換基の結合を波線で示した場合はラセミ体を表わし、光学活性中心の置換基の結合を実線で示した場合は、それぞれ、その置換位置についてのエナンチオマーであって、光学分割により単一の化合物として取得した化合物を表す。また、光学分割して得た立体異性体の分析条件および保持時間を [表 6] に示した。

[0088] [表 1]

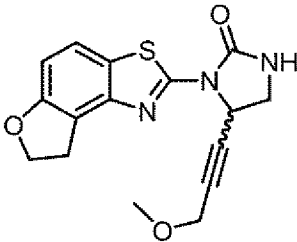
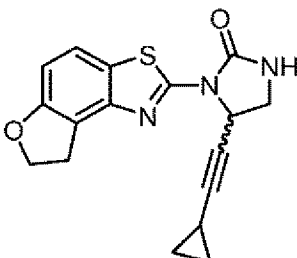
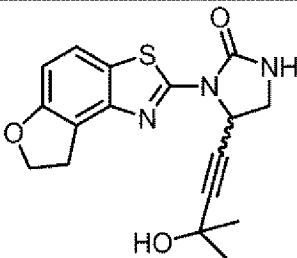
[表1-1]

実施例番号	構造式	化合物名
8		(RS) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ ベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
9 (8のエナン チオマーA)		1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
10 (8のエナン チオマーB)		1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
11		(RS) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ ベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - [(トリメチル シリル) エチニル] イミダゾリジ ン - 2 - オン
12		(RS) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ ベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - エチニルイミ ダゾリジン - 2 - オン
13 (12のエナ ンチオマー A)		1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - エチニルイミダゾリジン - 2 - オン

[表1-2]

14 (12のエナ ンチオマー B)		1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - エチニルイミダゾリジン - 2 - オン
15		(R 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 - (フェニルエ チニル) イミダゾリジン - 2 - オン
16		(4 R, 5 R) - 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 - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
17		(4 R, 5 S) - 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 - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
18		(R 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 - [3 - (ジメ チルアミノ) プロパー 1 - イン - 1 - イル] イミダゾリジン - 2 - オン
19		(R 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 - (3 - ヒドロ キシプロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

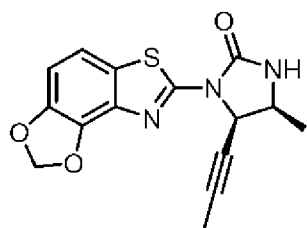
[表1-3]

20		(R 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 - (3 - メトキ シプロパ - 1 - イン - 1 - イル) イ ミダゾリジン - 2 - オン
21		(R S) - 5 - (シクロプロピルエ チニル) - 1 - (7, 8 - ジヒドロ ベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾー ル - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
22		(R 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 - (3 - ヒドロ キシ - 3 - メチルブタ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

[0089] 実施例 23

(4 S, 5 R) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベン
ゾ [1, 2 - d] チアゾール - 7 - イル) - 4 - メチル - 5 - (プロパ - 1
- イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オンの製造

[化28]



(第1工程)

実施例4の第4工程で得られたtert-ブチル((2S, 3RS) - 3 -
アミノヘキサ - 4 - イン - 2 - イル)カーバメート(1.0g, 4.72m

mol) の DCM 溶液 (30 mL) に TEA (1.32 mL, 9.43 mmol)、炭酸 N, N' - ジスクシンイミジル (1.32 g, 5.17 mmol) を加えた。室温で 4 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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) で精製して (4R, 5S) - 5-メチル-2-オキソ-4-(プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た (収量 0.6 g)。

(第 2 工程)

第 1 工程を繰り返し得られた (4R, 5S) - 5-メチル-2-オキソ-4-(プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.74 g, 3.1 mmol) のアセトニトリル溶液 (30 mL) に炭酸セシウム (1.09 g, 3.36 mmol) および 7-(エチルスルホニル)-[1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール (700 mg, 2.58 mmol) を加えた。80 °C で 8 時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、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) で精製して (4R, 5S) - 3-([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール-7-イル) -5-メチル-2-オキソ-4-(プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを得た (収量 0.3 g)。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 1H), 6.16 - 6.14 (m, 2H), 5.04 - 5.02 (m, 1H), 4.30 - 4.25 (m, 1H), 1.83 - 1.81 (m, 3H), 1.52 - 1.50 (m, 9H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 3H); LCMS (m/z): 416.15 [M+H] $^+$.

(第 3 工程)

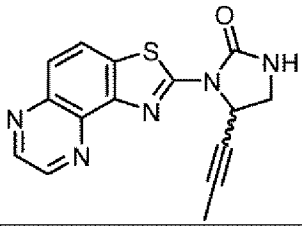
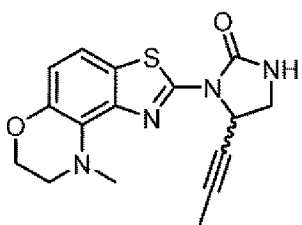
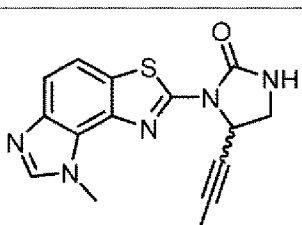
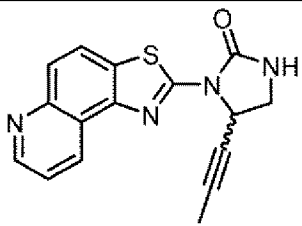
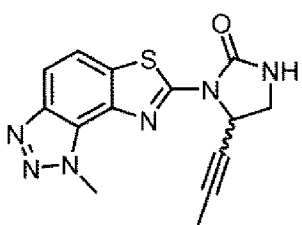
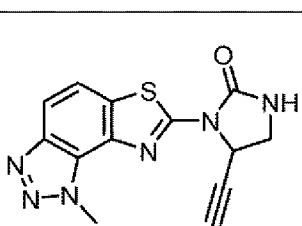
(4R, 5S) - 3-([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベ

ンゾ [1, 2-d] チアゾール-7-イル) -5-メチル-2-オキソ-4-
 - (プロパー-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-1-カルボン酸 *tert*-
butyl (0.3 g, 0.72 mmol) のDCM溶液 (15 mL) に
 氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1.6 mL, 21.68 mmol) を加え、室
 温で4時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、残渣に氷水を加え飽和炭酸
 水素ナトリウム水溶液で中和した。析出した個体をろ取し、減圧下乾燥させ
 、(4*S*, 5*RS*)-1-([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6]
 ベンゾ [1, 2-d] チアゾール-7-イル) -4-メチル-5- (プロパ
 -1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オンをジアステレオマー混合
 物として得た (収量 0.19 g)。得られたジアステレオマー混合物を超臨
 界流体クロマトグラフィー (Lux Cellulose-2 (30×250 mm)、二酸化炭素/
 メタノール) を用いて精製し、表題化合物を得た (収量 41 mg)。

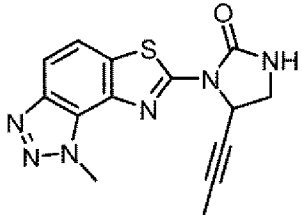
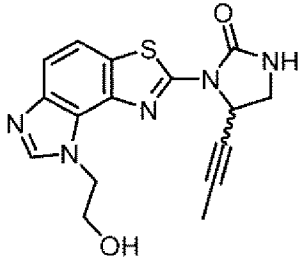
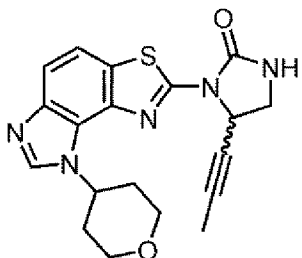
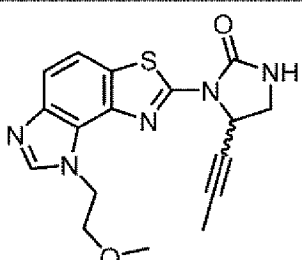
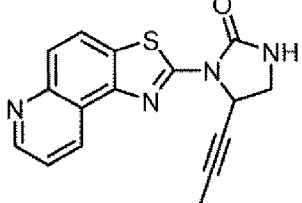
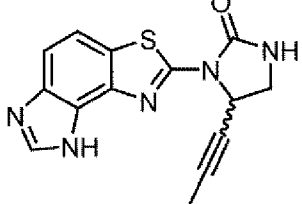
¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 8.05 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d,
 J = 8.3 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 5.9 Hz, 1H),
 4.08 (quin, J = 6.4 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.1 Hz, 3H)
 ; LCMS (m/z): 316.08[M+H]⁺ ; 超臨界流体クロマトグラフィー (Chiralpak I
 C-3 (4.6x150mm), 0.5%DEA in Methanol) での保持時間: 4.77分.

[0090] [表 2]

[表2-1]

実施例番号	構造式	化合物名
24		(RS) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (チアゾロ [4, 5 - f] キノキサリン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
25		(RS) - 1 - (9 - メチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
26		(RS) - 1 - (8 - メチル - 8 H - イミダゾ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 - d] チアゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
27		(RS) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (チアゾロ [4, 5 - f] キノリン - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
28		(RS) - 1 - (1 - メチル - 1 H - チアゾロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2 - d] [1, 2, 3] トリアゾール - 7 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
29 (28のエナンチオマーA)		1 - (1 - メチル - 1 H - チアゾロ [4', 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2 - d] [1, 2, 3] トリアゾール - 7 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

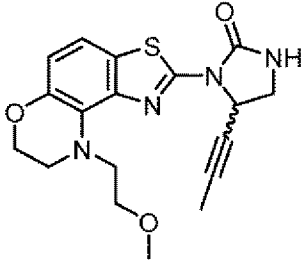
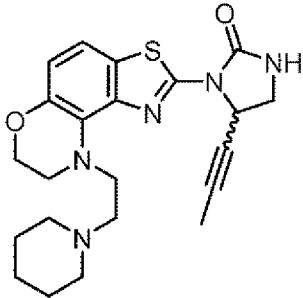
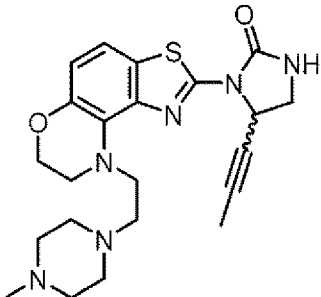
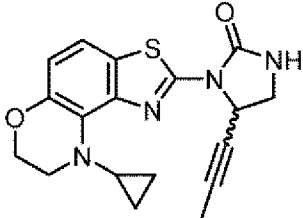
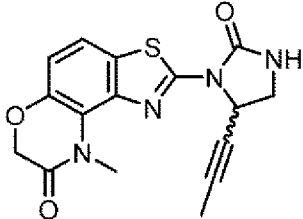
[表2-2]

30 (28のエナ ンチオマ ーB)		1- (1-メチル-1H-チア ゾロ [4' , 5' : 3, 4] ベ ンゾ [1, 2-d] [1, 2, 3] トリアゾール-7-イル) -5- (プロパ-1-イン-1 -イル) イミダゾリジン-2- オン
31		(RS) -1- [8- (2-ヒ ドロキシエチル) -8H-イミ ダゾ [4' , 5' : 5, 6] ベ ンゾ [1, 2-d] チアゾール -2-イル] -5- (プロパ- 1-イン-1-イル) イミダゾ リジン-2-オン
32		(RS) -5- (プロパ-1- イン-1-イル) -1- [8- (テトラヒドロ-2H-ピラン -4-イル) -8H-イミダゾ [4' , 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2-d] チアゾール-2 -イル] イミダゾリジン-2- オン
33		(RS) -1- [8- (2-メ トキシエチル) -8H-イミダ ゾ [4' , 5' : 5, 6] ベン ゾ [1, 2-d] チアゾール- 2-イル] -5- (プロパ-1 -イン-1-イル) イミダゾリ ジン-2-オン
34 (27のエナ ンチオマ ーA)		5- (プロパ-1-イン-1- イル) -1- (チアゾロ [4, 5-f] キノリン-2-イル) イミダゾリジン-2-オン
35		(RS) -1- (8H-イミダ ゾ [4' , 5' : 5, 6] ベン ゾ [1, 2-d] チアゾール- 2-イル) -5- (プロパ-1 -イン-1-イル) イミダゾリ ジン-2-オン

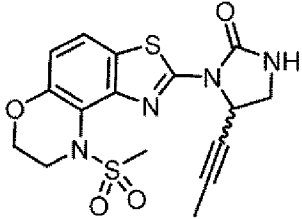
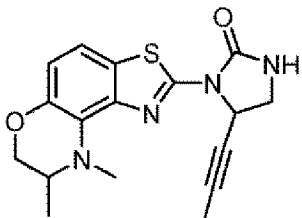
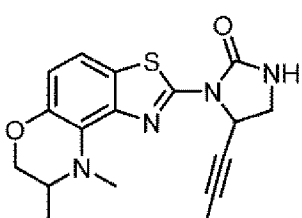
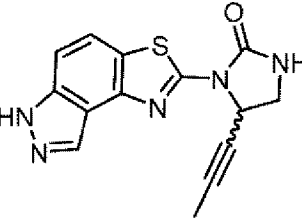
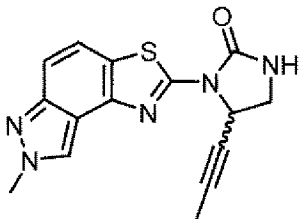
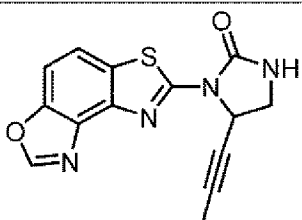
[表2-3]

36 (27のエナ ンチオマ ーB)		5-(プロパー1-イン-1-イル)-1-(チアゾロ[4,5-f]キノリン-2-イル)イミダゾリジン-2-オン
37		(RS)-1-(8-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-8H-イミダゾ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-2-イル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
38		(RS)-1-(8,9-ジヒドロ-7H-チアゾロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-2-イル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
39		(RS)-1-(9-アセチル-8,9-ジヒドロ-7H-チアゾロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-2-イル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
40		(RS)-1-((RS)-8,9-ジメチル-8,9-ジヒドロ-7H-チアゾロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-2-イル)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
41		(RS)-1-[9-(2-ヒドロキシエチル)-8,9-ジヒドロ-7H-チアゾロ[4',5':3,4]ベンゾ[1,2-b][1,4]オキサジン-2-イル]-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン

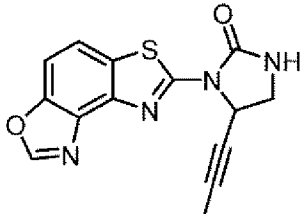
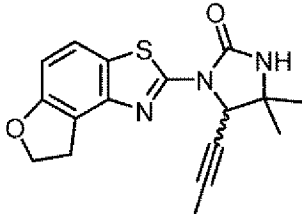
[表2-4]

42		(RS) - 1 - [9 - (2 - メトキシエチル) - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4 ' , 5 ' : 3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル] - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
43		(RS) - 1 - { 9 - [2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル] - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4 ' , 5 ' : 3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル } - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
44		(RS) - 1 - { 9 - [2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル] - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4 ' , 5 ' : 3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル } - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
45		(RS) - 1 - (9 - シクロプロピル - 8 , 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4 ' , 5 ' : 3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
46		(RS) - 9 - メチル - 2 - [2 - オキソ - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 1 - イル] - 7 H - チアゾロ [4 ' , 5 ' : 3 , 4] ベンゾ [1 , 2 - b] [1 , 4] オキサジン - 8 (9 H) - オン

[表2-5]

47		(RS) - 1 - [9 - (メチルスルホニル) - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4' , 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル] - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
48 (40のジアステレオマーA)		1 - (- 8, 9 - ジメチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4' , 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
49 (40のジアステレオマーB)		1 - (- 8, 9 - ジメチル - 8, 9 - ジヒドロ - 7 H - チアゾロ [4' , 5' : 3, 4] ベンゾ [1, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
50		(RS) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (6 H - チアゾロ [4, 5 - e] インダゾール - 2 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
51		(RS) - 1 - (7 - メチル - 7 H - チアゾロ [4, 5 - e] インダゾール - 2 - イル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
52 (7のエナチオマーA)		5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) - 1 - (チアゾロ [5' , 4' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 - d] オキサゾール - 7 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

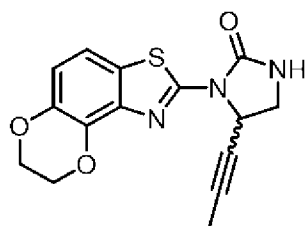
[表2-6]

53 (7のエナ ンチオマ ーB)		5-(プロパー1-イン-1-イル)-1-(チアゾロ[5',4':5,6]ベンゾ[1,2-d]オキサゾール-7-イル)イミダゾリジン-2-オン
54		(R,S)-1-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-4,4-ジメチル-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン

[0091] 実施例 55

(R,S)-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)-5-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オンの製造

[化29]



(第1工程)

2-(エチルスルホニル)-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 (55 mg, 0.19 mmol) と (R,S)-2-オキソ-4-(プロパー1-イン-1-イル)イミダゾリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (50 mg, 0.22 mmol) のトルエン溶液 (4 mL) に、室温でリン酸三カリウム (62 mg, 0.29 mmol) を加え、50℃で3時間、70℃で2時間、80℃で10時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留

去後、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／酢酸エチル）で精製し、（R S）－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）－2－オキソ－4－（プロパー1－イン－1－イル）イミダゾリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルを得た（収量0.066g）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.45–5.39 (m, 1H), 4.47–4.42 (m, 2H), 4.34–4.29 (m, 2H), 4.08–3.97 (m, 2H), 1.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 1.57 (s, 9H).

[0092] （第2工程）

（R S）－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）－2－オキソ－4－（プロパー1－イン－1－イル）イミダゾリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル（66mg，0.16mmol）に室温でTFA（4mL）を加え、15分間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、飽和重層水を加え、クロロホルム／エタノール（3／1）で抽出後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去後、残渣にクロロホルムを加え、析出した固体をろ取し、クロロホルムで洗浄後、乾燥させて表題化合物を得た（収量26mg）。

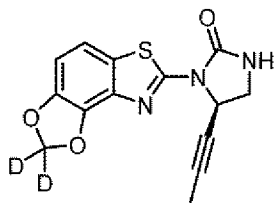
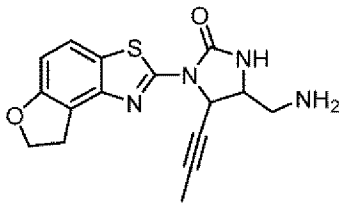
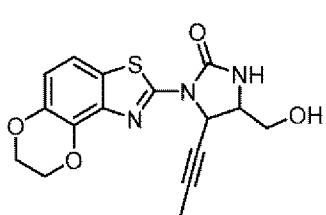
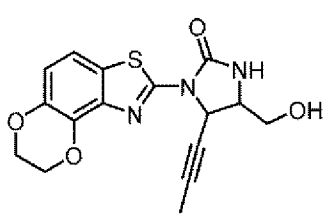
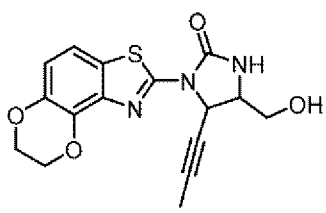
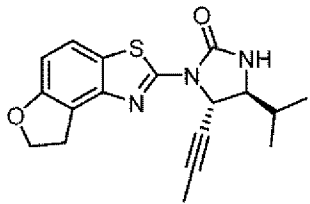
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7.96 (br s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.32–5.28 (m, 1H), 4.41–4.27 (m, 4H), 3.84–3.77 (m, 1H), 3.43–3.39 (m, 1H), 1.78 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H). LCMS (m/z): 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0093] [表3]

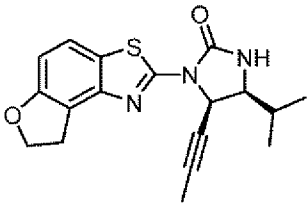
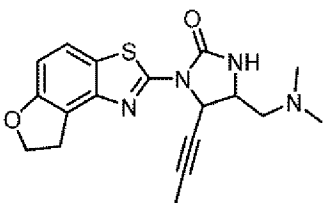
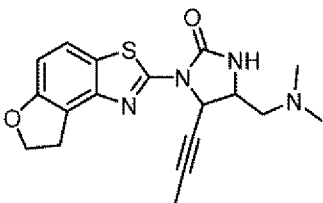
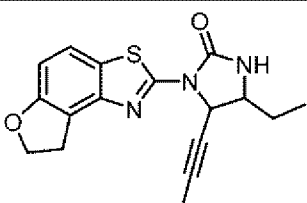
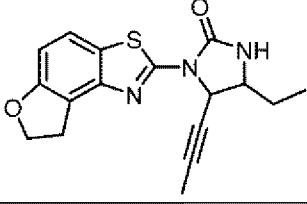
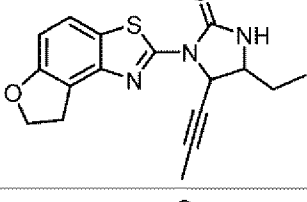
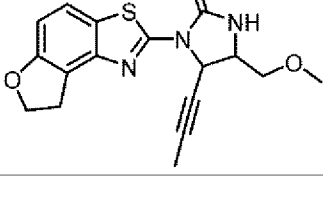
[表3-1]

実施例番号	構造式	化合物名
56		(4S, 5R) - 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) - 4 - メチル - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
57		(4S, 5R) - 1 - (8, 9 - ジヒドロ - 7H - クロメノ [5, 6 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
58 (55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) - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
59 (55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) - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
60 (61のジアステレオマー)		c i s - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
61 (60のジアステレオマー)		t r a n s - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (プロパ - 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

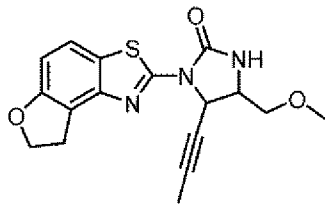
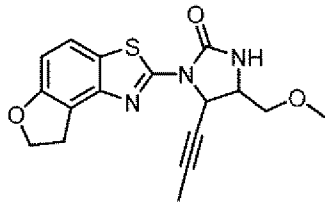
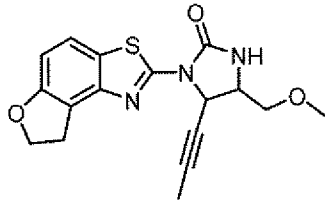
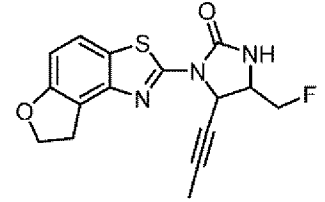
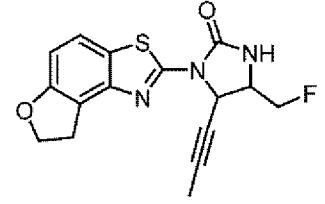
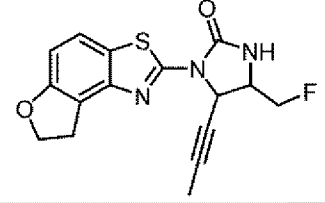
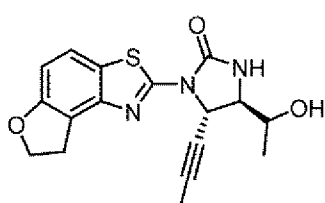
[表3-2]

62		(R)-1-([1, 3] ジオキシロ[4', 5': 5, 6] ベンゾ[1, 2-d] チアゾール-7-イル-2, 2-d2)-5-(プロパ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン
63		4-(アミノメチル)-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d] チアゾール-2-イル)-5-(プロパ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン
64		cis-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)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(プロパ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン
65 (66のエナ ンチオマ ー)		trans-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)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(プロパ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン
66 (65のエナ ンチオマ ー)		trans-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)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(プロパ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン
67		(4S, 5S)-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d] チアゾール-2-イル)-4-イソプロピル-5-(プロパ-1-イン-1-イル) イミダゾリジン-2-オン

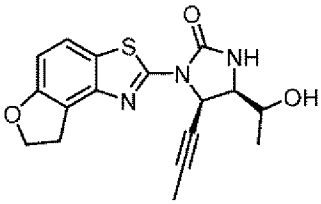
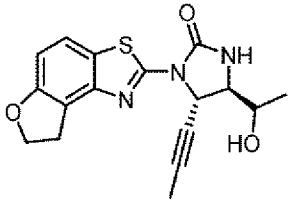
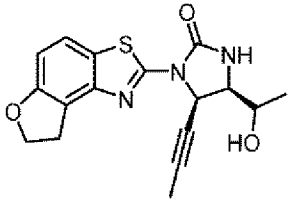
[表3-3]

68		(4S, 5R)-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-イソプロピル-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
69 (70のエナ ンチオマ ー)		trans-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
70 (69のエナ ンチオマ ー)		trans-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-[(ジメチルアミノ)メチル]-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
71 (72のエナ ンチオマ ー)		trans-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-エチル-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
72 (71のエナ ンチオマ ー)		trans-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-エチル-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
73		cis-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-エチル-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン
74 (75のエナ ンチオマ ー)		cis-1-(7, 8-ジヒドロベンゾフロ[4, 5-d]チアゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)-5-(プロパ-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン

[表3-4]

75 (74のエナ ンチオマ ー)		c i s - 1 - (7 , 8 - ジヒド ロベンゾフロ [4 , 5 - d] チ アゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) - 5 - (プロ パー 1 - イン - 1 - イル) イミ ダゾリジン - 2 - オン
76 (77のエナ ンチオマ ー)		t r a n s - 1 - (7 , 8 - ジ ヒドロベンゾフロ [4 , 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
77 (76のエナ ンチオマ ー)		t r a n s - 1 - (7 , 8 - ジ ヒドロベンゾフロ [4 , 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
78 (79のエナ ンチオマ ー)		t r a n s - 1 - (7 , 8 - ジ ヒドロベンゾフロ [4 , 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
79 (78のエナ ンチオマ ー)		t r a n s - 1 - (7 , 8 - ジ ヒドロベンゾフロ [4 , 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
80		c i s - 1 - (7 , 8 - ジヒド ロベンゾフロ [4 , 5 - d] チ アゾール - 2 - イル) - 4 - (フルオロメチル) - 5 - (プロ パー 1 - イン - 1 - イル) イミ ダゾリジン - 2 - オン
81		(4 R , 5 S) - 1 - (7 , 8 - ジヒドロベンゾフロ [4 , 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((R) - 1 - ヒドロキ シエチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリ ジン - 2 - オン

[表3-5]

82		(4 R, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
83		(4 R, 5 S) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン
84		(4 R, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン

[0094] [表 4]

[表4-1]

実施 例番 号	^1H NMR δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] $^+$
8	^1H NMR (DMSO- d_6) δ (ppm) 8.00 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.31 - 5.38 (m, 1H), 4.63 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.46 (m, 3H), 1.79 (d, J = 2.1 Hz, 3H)	300.3
9	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (q d, J = 2.2, 6.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 3 H), 1.79 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	300.3
10	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 3H), 1.79 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	300.3
11	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.04 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.42 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 3.31, 9.16 Hz, 1H), 4.70 - 4.56 (m, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.51 - 3.26 (m, 3H), 0.11 (s, 9H).	358.1
12	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.06 (s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 6.77 (d, J = 8.38 Hz, 1H), 5.39 (dt, J = 2.38, 8.93 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 2H), 3.84 (t, J = 9.01 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H).	286.1
13	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.39 (t d, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.9 Hz, 2 H), 3.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 2 H), 3.41 - 3.35 (m, 2H).	286.2

[表4-2]

14	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.05 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.39 (t, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.38 (t, J = 8.7 Hz, 2H).	286.2
15	^1H NMR (Chloroform- d) δ = 7.50 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.32 - 7.27 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.70 - 5.64 (m, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 2H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 2H).	362.2
16	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.18 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.91 - 4.86 (m, 1H), 4.62 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 3.81 - 3.79 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	314.1
17	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.00 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (qd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	314.1
18	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.02 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 4.62 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.34 (m, 3H), 3.22 (s, 2H), 2.10 (s, 6H).	343.2
19	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.04 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.48 - 5.39 (m, 1H), 5.20 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H).	316.1

[表4-3]

20	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 - 5.36 (m, 1H), 5.21 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 3.87 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.51 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H).	330.1
21	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.53 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.42 - 3.37 (m, 1H), 1.34 - 1.27 (m, 1H), 0.78 - 0.73 (m, 2H), 0.61 - 0.51 (m, 2H).	326.1
22	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.01 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.44 - 5.38 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.63 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 3.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.30 (s, 3H).	344.1

[0095] [表5]

[表5-1]

実施 例番 号	^1H NMR δ (ppm)	LCMS m/z [M+H] $^+$
24	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.03 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (br. s, 1H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.45 - 5.53 (m, 1H), 3.90 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.53 (m, 1H), 1.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H)	310.05
25	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.91 (br. s, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.24 - 5.35 (m, 1H), 4.06 - 4.21 (m, 2H), 3.79 - 3.89 (m, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20 - 3.25 (m, 2H), 1.77 (d, J = 2.1 Hz, 3H)	329.3
26	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.51 - 5.29 (m, 1H), 4.29 (s, 3H), 3.96 - 3.81 (m, 1H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.1 Hz, 3H).	312.1
27	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.95 - 8.94 (m, 1H), 8.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 2.6, 9.2 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H).	309.25
28	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.09 (s, 1H), 7.93 - 7.86 (m, 2H), 5.44 - 5.42 (m, 1H), 4.63 (s, 3H), 3.90 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.5, 9.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	313.05
29	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.09 (br. s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H), 3.90 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.6, 9.1 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	313.1
30	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.09 (br. s, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 5.44 (dd, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 4.63 (s, 3H), 3.90 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 3.7, 9.2 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	313.14
31	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.11 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.38 - 5.36 (m, 1H), 4.83 - 4.70 (m, 2H), 4.60 - 4.58 (m, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 3.46 (dd, J = 3.3, 9.0 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	342.22

[表5-2]

32	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.36 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 - 5.42 (m, 1H), 5.29 - 5.25 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 2H), 3.92 - 3.87 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 2.45 - 2.41 (m, 1H), 2.26 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.76 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	382.1
33	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.44 - 5.30 (m, 1H), 4.90 - 4.77 (m, 1H), 4.78 - 4.60 (m, 1H), 3.98 - 3.75 (m, 3H), 3.53 - 3.41 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 1.80 (d, J = 2.1 Hz, 3H).	356.2
34	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.95 - 8.94 (m, 1H), 8.87 (dd, J = 0.8, 8.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.2, 8.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 1.80 (s, 3H).	309.37
35	¹ H NMR (Methanol-d ₄) δ 8.18 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.93 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 2.1 Hz, 3H).	297.85
36	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.95 - 8.94 (m, 1H), 8.87 (d, J = 1.0, 8.5 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 4.0, 8.3 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 2.5, 9.0 Hz, 1H), 1.79 (s, 3H).	309.33
37	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.41 (ddd, J = 9.1, 3.4, 2.1 Hz, 1H), 4.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.56 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.98 - 3.77 (m, 1H), 3.56 - 3.42 (m, 1H), 1.79 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.07 (s, 3H).	369.85
38	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ = 7.90 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.17 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.84 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 1.79 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	315.42

[表5-3]

39	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.30 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.47 - 4.43 (m, 1H), 4.18 - 4.13 (m, 1H), 3.81 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	357.34
40	^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.91 (s, 1H), 7.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.30 (dt, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 4.06 - 3.89 (m, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 1H), 3.49 - 3.36 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.79 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	343.1
41	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 7.89 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.28 - 5.23 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.14 - 4.07 (m, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.47 - 3.34 (m, 3H), 1.78 (d, J = 2.1 Hz, 3H).	359.35
42	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.90 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.98 - 3.75 (m, 3H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.36 - 3.34 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.79 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	373.43
43	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 6.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.25 - 3.08 (m, 10H), 1.78 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.48 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 4H).	426.2
44	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 3.1, 5.2 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 3H), 3.26 - 3.11 (m, 10H), 2.17 - 2.10 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	441.3

[表5-4]

45	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.87 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 4.17 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 1H), 3.25 – 3.23 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.97 – 2.93 (m, 1H), 1.77 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.13 – 1.05 (m, 1H), 0.86 – 0.78 (m, 1H), 0.74 – 0.67 (m, 2H).	355.2
46	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.05 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 4.68 – 4.56 (m, 2H), 3.86 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.45 (dd, J = 4.0, 9.2 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	343.44
47	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 3.90 – 3.78 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72 – 3.63 (m, 1H), 3.43 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	393.3
48	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.89 (br. s, 1H), 7.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 4.03 – 3.92 (m, 2H), 3.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 3.2, 9.0 Hz, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.79 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H).	342.97
49	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.89 (br. s, 1H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.33 – 5.27 (m, 1H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.83 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 3.2, 9.0 Hz, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.79 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	342.97
50	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 13.29 (br. s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (br. s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.47 – 5.44 (m, 1H), 3.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 2.5, 9.5 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	298.46

[表5-5]

51	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 8.62 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.85 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 2.0, 9.0 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	312.3
52	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.82 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.48 - 5.42 (m, 1H), 3.88 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 2.4, 9.3 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	299.09
53	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.81 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.47 - 5.43 (m, 1H), 3.88 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 2.3, 9.2 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	299.05
54	¹ H NMR (Chloroform-d) δ 7.54 - 7.43 (m, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 4.75 - 4.60 (m, 2H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 1.83 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).	328.09
56	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.97 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 1.8, 7.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 4H), 4.09 - 4.02 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	330.09
57	¹ H-NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ = 7.96 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 2H), 1.99 (quin, J = 5.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	328.2
58	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 7.95 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.41-4.27 (m, 4H), 3.80 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.42-3.38 (m, 1H), 1.78 (d, J = 2.4 Hz, 3H).	316.2
59	¹ H-NMR (Chloroform-d) δ : 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 1.80 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	316.2

[表5-6]

60	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 2.3, 8.0 Hz, 1H), 4.98 (brs, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 5.8, 10.8 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 7.3, 10.8 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	330.18
61	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.16 (brs, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.19 (br. s, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 3H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	330.18
62	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 8.03 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.33-5.29 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 1.79 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	304.2
63	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.17 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.29 - 3.28 (m, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 1.80 (d, J = 2.3 Hz, 3H).	329
64	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.12 (br. s, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.43 - 4.26 (m, 4H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.76 (d, J = 5.6, 10.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 1.80 (s, 3H).	346.18
65	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.13 (br. s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.11 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 3H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	346.14
66	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.13 (br. s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.18 (br. s, 1H), 5.11 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 3H), 3.70 - 3.67 (m, 1H), 3.46 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.39 - 3.34 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	346.22

[表5-7]

67	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.37 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.94 (br. s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 2.8, 5.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 0.87 (dd, J = 6.8, 19.3 Hz, 6H).	342.25
68	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.12 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.34 - 5.27 (m, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.52 (dd, J = 7.2, 9.9 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.79 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	342.25
69	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.24 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (br. s, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 5.8, 12.3 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.80 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	357.3
70	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.23 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.05 (br. s, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.39 (dt, J = 2.5, 8.8 Hz, 2H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 2.21 (s, 6H), 1.80 (d, J = 1.8 Hz, 3H).	357.27
71	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.31 (br. s, 1H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.60 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 (dt, J = 2.8, 6.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 1.78 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.67 - 1.46 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	328.74
72	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.33 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 1H), 4.62 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.64 (dt, J = 2.8, 6.3 Hz, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.67 - 1.47 (m, 2H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	328.31
73	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ = 8.12 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.35 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.71 (qd, J = 6.9, 17.6 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	328.31

[表5-8]

74	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.20 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.39 – 5.37 (m, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.16 – 4.06 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 5.5, 9.7 Hz, 1H), 3.59 – 3.53 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 5H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	344.30
75	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.22 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 2.2, 8.1 Hz, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.11 (dt, J = 5.7, 7.4 Hz, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.81 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 1.57 – 1.52 (m, 1H).	344.27
76	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.27 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	344.34
77	$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.27 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.87 – 3.84 (m, 1H), 3.46 – 3.37 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.80 (d, J = 2.2 Hz, 3H).	344.30
78	$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.43 (br. s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.19 (br. s, 1H), 4.66 – 4.36 (m, 4H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 3.39 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	331.9
79	$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.42 (br. s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.21 – 5.15 (m, 1H), 4.66 – 4.39 (m, 4H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 3.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 2.0 Hz, 3H).	332.16
80	$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.40 (br. s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.86 – 4.53 (m, 4H), 4.34 – 4.19 (m, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 1.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H).	332.16
81	$^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ = 8.28 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.19 – 5.00 (m, 2H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.76 – 3.67 (m, 1H), 3.61 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 8.0, 9.8 Hz, 2H), 1.80 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	344.16

[表5-9]

82	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.01 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.26 (m, 1H), 5.00 (br. s, 1H), 4.63 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.66 (dd, J = 7.6, 8.9 Hz, 1H), 3.38 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H).	344.16
83	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 8.27 (br. s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.17 - 5.15 (m, 2H), 4.62 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.39 (dd, J = 8.1, 10.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H).	344.2
84	^1H NMR (DMSO- d_6) δ = 7.99 (br. s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.31 - 5.25 (m, 1H), 4.92 (br. s, 1H), 4.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.39 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H).	344.23

[0096] [表 6]

[表6-1]

実施例 番号	分析条件	保持時間 (min.)
9	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	2.299
10	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	3.443
13	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	3.393
14	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	4.294
16	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IE-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	2.552
17	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IE-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	3.819
29	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG-3 移動相：二酸化炭素／イソプロピルアルコール	4.612
30	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG-3 移動相：二酸化炭素／イソプロピルアルコール	6.063
34	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Lux Amylose-2 移動相：二酸化炭素／メタノール	4.81
36	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Lux Amylose-2 移動相：二酸化炭素／メタノール	5.73
48	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IC-3 移動相：二酸化炭素／0.5%ジエチルアミン－ メタノール	3.135
49	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IC-3 移動相：二酸化炭素／0.5%ジエチルアミン－ メタノール	4.091
52	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak AD-3 移動相：二酸化炭素／メタノール	3.526

[表6-2]

53	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralpak AD-3 移動相: 二酸化炭素/メタノール	5.924
56	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralcel OD-3 移動相: 二酸化炭素/0.5%ジエチルアミン-メタノール	5.428
57	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralpak IC-3 移動相: 二酸化炭素/0.5%ジエチルアミン-メタノール	4.176
58	HPLC カラム: Chiralpak IC 移動相: 0.1%ジエチルアミン-クロロホルム/0.1%ジエチルアミン-メタノール	8.28
59	HPLC カラム: Chiralpak IC 移動相: 0.1%ジエチルアミン-クロロホルム/0.1%ジエチルアミン-メタノール	12.4
60	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: DCPAK SFC-B 移動相: 二酸化炭素/メタノール	5.31
61	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: DCPAK SFC-B 移動相: 二酸化炭素/メタノール	6.447
64	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralpak IG 移動相: 二酸化炭素/0.5%ジエチルアミン-メタノール	4.328
65	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralpak IG 移動相: 二酸化炭素/0.5%ジエチルアミン-メタノール	2.818
66	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralpak IG 移動相: 二酸化炭素/0.5%ジエチルアミン-メタノール	3.384
67	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralcel OX-H 移動相: 二酸化炭素/メタノール	4.64
68	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralcel OX-H 移動相: 二酸化炭素/メタノール	10.79
69	超臨界流体クロマトグラフィー カラム: Chiralpak IG 移動相: 二酸化炭素/メタノール	3.68

[表6-3]

70	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG 移動相：二酸化炭素／メタノール	4.91
71	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IF 移動相：二酸化炭素／メタノール	4.94
72	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IF 移動相：二酸化炭素／メタノール	5.83
73	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IF 移動相：二酸化炭素／メタノール	6.96
74	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG 移動相：二酸化炭素／メタノール	3.218
75	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG 移動相：二酸化炭素／メタノール	4.638
76	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG 移動相：二酸化炭素／メタノール	1.752
77	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IG 移動相：二酸化炭素／メタノール	2.748
78	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IE-3 移動相：二酸化炭素／0.5% ジエチルアミン－ メタノール	2.976
79	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IE-3 移動相：二酸化炭素／0.5% ジエチルアミン－ メタノール	3.537
80	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IE-3 移動相：二酸化炭素／0.5% ジエチルアミン－ メタノール	4.94
81	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak AD-H 移動相：二酸化炭素／0.5% ジエチルアミン－ メタノール	3.13
82	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak AD-H 移動相：二酸化炭素／0.5% ジエチルアミン－ メタノール	2.17

[表6-4]

83	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IC 移動相：二酸化炭素／0.5%ジエチルアミン－ メタノール	1.92
84	超臨界流体クロマトグラフィー カラム：Chiralpak IC 移動相：二酸化炭素／0.5%ジエチルアミン－ メタノール	2.47

[0097] 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 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[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；0.2ng/ μ L、DYRK1B；0.08ng/ μ L、DYRK2；0.04ng/ μ L、DYRK3；0.25ng/ 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）。薬物溶液もしくはコントロール溶液（４％DMSO－アッセイバッファー）５μL、基質混合液５μL、および酵素溶液１０μL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、６０μL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。

[0098] （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。

[0099] 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。

[0100] 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7および8に示す。キナーゼ活性阻害作用は IC_{50} 値が、 $0.01\mu\text{M}$ 未満を***印、 $0.01\mu\text{M}$ 以上 $0.1\mu\text{M}$ 未満を**印、 $0.1\mu\text{M}$ 以上 $1\mu\text{M}$ 未満を*印、 $1\mu\text{M}$ 以上を一印で示した（N.D.は未測定）。

[0101] [表7]

[表7]

被験化合物 実施例番号	阻害活性			
	1a	1b	2	3
1	***	***	*	**
2	***	***	**	**
3	**	**	—	—
4	—	N. D.	—	—
5	***	***	*	*
6	***	N. D.	*	*
7	***	N. D.	—	—
8	***	***	*	**
9	***	N. D.	**	**
10	*	N. D.	—	—
11	**	N. D.	*	*
12	***	N. D.	**	**
13	***	N. D.	**	**
14	**	N. D.	*	*
15	*	N. D.	—	—
16	***	N. D.	—	*
17	*	N. D.	—	—
18	**	N. D.	—	*
19	***	N. D.	*	*
20	*	N. D.	—	—
21	***	N. D.	—	*
22	**	N. D.	—	—

[0102] [表8]

[表8-1]

被験化合物	阻害活性			
実施例番号	1a	1b	2	3
23	***	N. D.	*	*
24	***	***	*	*
25	***	***	*	*
26	***	***	*	**
27	***	***	*	**
28	***	***	—	*
29	*	*	—	—
30	***	***	*	*
31	***	***	*	*
32	***	***	**	**
33	**	**	*	*
34	***	N. D.	**	**
35	***	N. D.	*	*
36	**	N. D.	*	*
37	**	N. D.	*	**
38	***	***	*	*
39	*	—	—	—
40	***	N. D.	*	*
41	***	N. D.	*	*
42	***	N. D.	—	*
43	*	N. D.	—	—
44	—	N. D.	—	—
45	**	N. D.	*	*
46	**	N. D.	—	*
47	**	N. D.	—	*
48	*	N. D.	—	—
49	***	N. D.	—	*
50	**	N. D.	—	—
51	***	N. D.	*	*
52	***	N. D.	—	*
53	*	N. D.	—	—
54	**	N. D.	—	—
55	***	N. D.	*	*
56	***	N. D.	*	*
57	***	N. D.	*	*
58	***	N. D.	*	**
59	—	N. D.	—	—
60	***	N. D.	*	**
61	***	N. D.	*	*
62	***	N. D.	*	**
63	***	N. D.	*	**

[表8-2]

64	* * *	N. D.	*	*
65	* * *	N. D.	*	*
66	*	N. D.	—	—
67	—	N. D.	—	—
68	* * *	N. D.	—	*
69	* *	N. D.	—	*
70	*	N. D.	—	—
71	* * *	N. D.	—	*
72	*	N. D.	—	—
73	* * *	N. D.	*	*
74	* * *	N. D.	*	*
75	*	N. D.	—	—
76	* *	N. D.	—	—
77	* *	N. D.	—	—
78	* * *	N. D.	* *	*
79	*	N. D.	—	—
80	* * *	N. D.	—	*
81	*	N. D.	—	—
82	* * *	N. D.	*	* *
83	* *	N. D.	—	—
84	* * *	N. D.	*	*

この結果は、被験化合物（本発明化合物（I））が、強いD Y R K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

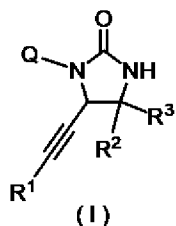
[0103] 本発明により提供される化合物は、D Y R K 1 Aを介した異常な細胞応答に関連していることが知られている疾患、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、ダウン症、精神遅滞、記憶障害、記憶喪失、鬱病のような精神・神経疾患、さらに脳腫瘍などの癌に対する予防または治療剤として有用である。またD Y R K 1 Bの阻害剤として、膵臓癌などの癌に対する予防または治療用医薬品（医薬組成物）として有用である。さらに本発明により提供される化合物は、D Y R K 2については、DNA損傷に応答してp 5 3を制御し、アポトーシスを誘導することから、骨吸収疾患および骨粗鬆症に対する予防または治療用医薬品（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、鎌状赤血球貧血およ

び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。

請求の範囲

[請求項1] 下式 (I) :

[化1]

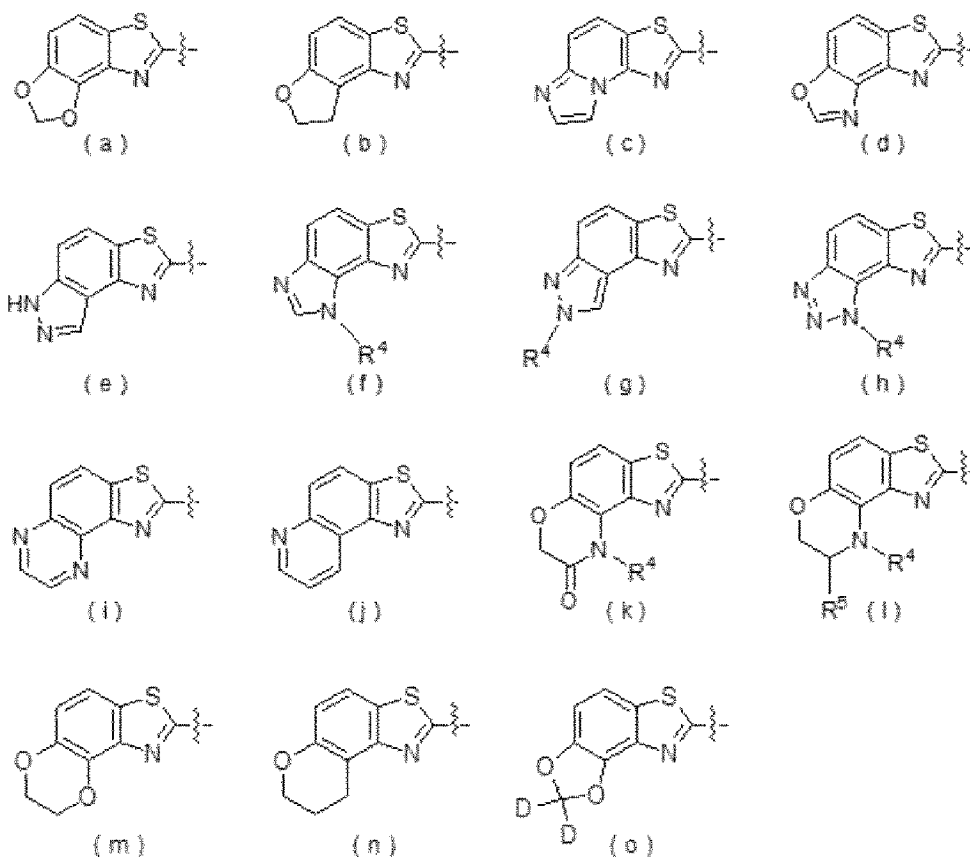


(式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子、トリメチルシリル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基を表し、

R²およびR³は夫々独立して水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよい飽和複素環基、置換されていてもよい複素環式縮合環、置換されていてもよいアルコキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアルキニル基、置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アジド基、ニトリル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオエーテル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよいスルホンアミド基、ニトロ基、ホルミル基を表し、

Qは以下の構造 (a) ~ (o) から選択される構造を示し、

[化2]



R^4 は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいシクロアルキル基、置換されていてもよいアルキルカルボニル基、置換されていてもよいアルキルスルホニル基、置換されていてもよい飽和複素環基を表し、

R^5 は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。
)

で示されるアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項2] 式(1)において、Qが構造(a)～(d)または(m)から選択される、請求項1に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

[請求項3] 式(1)において、Qが構造(a)である、請求項2に記載のアルキン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(b)である、請求項2に記載のアルキ

ン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(c)である、請求項2に記載のアルキン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(d)である、請求項2に記載のアルキン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(m)である、請求項2に記載のアルキン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1～84に記載されたアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項9] 以下の化合物からなる群から選択される、請求項1に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。

(R)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-5-(1-プロピン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例2)；

(4S,5R)-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-5-(プロパー-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例5)；

1-(7,8-ジヒドロベンゾフロ[4,5-d]チアゾール-2-イル)-5-(プロパー-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例9)；

(4S,5R)-1-([1,3]ジオキソロ[4',5':5,6]ベンゾ[1,2-d]チアゾール-7-イル)-4-メチル-5-(プロパー-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例23)；

(4S,5R)-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)-4-メチル-5-(プロパー-1-イン-1-イル)イミダゾリジン-2-オン(実施例56)；

(4 S, 5 R) - 1 - (8, 9 - ジヒドロ - 7 H - クロメノ [5, 6 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - メチル - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 5 7) ;

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) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 5 8) ;

(R) - 1 - ([1, 3] ジオキソロ [4', 5' : 5, 6] ベンゾ [1, 2 - d] チアゾール - 7 - イル - 2, 2 - d 2) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 6 2)

;

c i s - 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) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 6 4) ;

c i s - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - エチル - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 7 3) ;

c i s - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 7 4) ;

(4 R, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((R) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 8 2) ; および

(4 R, 5 R) - 1 - (7, 8 - ジヒドロベンゾフロ [4, 5 - d] チアゾール - 2 - イル) - 4 - ((S) - 1 - ヒドロキシエチル) - 5 - (プロパー 1 - イン - 1 - イル) イミダゾリジン - 2 - オン (実施例 8 4) 。

- [請求項10] 請求項1から9のいずれか一項に記載のアルキン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11] 請求項1から9のいずれか一項に記載のアルキン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12] 請求項1から9のいずれか一項に記載のアルキン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13] 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、認知症症状進行の治療また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または慢性腎疾患骨吸収疾患である、請求項12に記載の治療剤及び／又は予防剤。
- [請求項14] 治療が必要な患者に、治療上の有効量の請求項1から9のいずれか一項に記載のアルキン誘導体また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15] 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9のいずれか一項に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩の使用。
- [請求項16] 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9のいずれか一項に記載のアルキン誘導体またはその薬学的に許容される塩。
- [請求項17] 請求項10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18] 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、鎌状赤血球貧血又は慢性腎疾患骨吸収疾患を治療するための、請求項17に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/003026

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 45/00(2006.01)i; A61P7/06(2006.01)i; A61P 19/08(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 513/04(2006.01)i; C07D 513/14(2006.01)i; A61K 31/429(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i

FI: C07D513/04 301; A61P25/28; A61P25/00; A61P25/16; A61P35/00; A61P19/08; A61P7/06; A61P43/00 111; A61P43/00 121; A61K45/00; A61K31/429; A61P25/24; A61K31/437; C07D513/14 CSP; C07D513/04 325; C07D513/04 321; C07D513/04 351; C07D513/04 343

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)

A61K45/00; A61P7/06; A61P19/08; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/28; A61P35/00; A61P43/00; C07D513/04; C07D513/14; A61K31/429; A61K31/437

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 (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/010797 A1 (KINOPHARMA, INC.) 28 January 2010 (2010-01-28) claims	1-18
A	JP 2014-525928 A (DIAXONHIT) 02 October 2014 (2014-10-02) paragraph [0058]	1-18
A	JP 2019-531318 A (PHARMASUM THERAPEUTICS AS) 31 October 2019 (2019-10-31) table 7-1	1-18
A	WO 2014/069434 A1 (CARNA BIOSCIENCES, INC.) 08 May 2014 (2014-05-08) claims	1-18



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
18 March 2021 (18.03.2021)

Date of mailing of the international search report
30 March 2021 (30.03.2021)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/003026

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015-107945 A (KYOTO UNIVERSITY) 11 June 2015 (2015-06-11) claims	1-18
A	WANG, D. et al., "Discovery of potent small molecule inhibitors of DYRK1A by structure-based virtual screening and bioassay", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 168-171 table 1, fig. 1	1-18
A	CZARNA, A. et al., "Novel Scaffolds for Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinase (DYRK1A) Inhibitors", J. Med. Chem., 2018, 61, 7560-7572 fig. 1	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/003026

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2010/010797 A1	28 Jan. 2010	KR 10-2010-0010894 A	
JP 2014-525928 A	02 Oct. 2014	US 2014/0275064 A1	
		CN 103797002 A	
		KR 10-2014-0057614 A	
JP 2019-531318 A	31 Oct. 2019	US 2019/0375742 A1	
		WO 2018/069468 A1	
		EP 3526216 A1	
WO 2014/069434 A1	08 May 2014	(Family: none)	
JP 2015-107945 A	11 Jun. 2015	US 2016/0303089 A1	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 45/00(2006.01)i; A61P 7/06(2006.01)i; A61P 19/08(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 513/04(2006.01)i; C07D 513/14(2006.01)i; A61K 31/429(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i FI: C07D513/04 301; A61P25/28; A61P25/00; A61P25/16; A61P35/00; A61P19/08; A61P7/06; A61P43/00 111; A61P43/00 121; A61K45/00; A61K31/429; A61P25/24; A61K31/437; C07D513/14 CSP; C07D513/04 325; C07D513/04 321; C07D513/04 351; C07D513/04 343																				
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）） A61K45/00; A61P7/06; A61P19/08; A61P25/00; A61P25/16; A61P25/24; A61P25/28; A61P35/00; A61P43/00; C07D513/04; C07D513/14; A61K31/429; A61K31/437 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） CAplus/REGISTRY (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>WO 2010/010797 A1 (株式会社キノファーマ) 28.01.2010 (2010-01-28) 特許請求の範囲</td> <td>1-18</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) [0058]</td> <td>1-18</td> </tr> <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) 表7-1</td> <td>1-18</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2014/069434 A1 (カルナバイオサイエンス株式会社) 08.05.2014 (2014-05-08) 特許請求の範囲</td> <td>1-18</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) 特許請求の範囲</td> <td>1-18</td> </tr> </tbody> </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	WO 2010/010797 A1 (株式会社キノファーマ) 28.01.2010 (2010-01-28) 特許請求の範囲	1-18	A	JP 2014-525928 A (ディアクソンヒット) 02.10.2014 (2014-10-02) [0058]	1-18	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) 表7-1	1-18	A	WO 2014/069434 A1 (カルナバイオサイエンス株式会社) 08.05.2014 (2014-05-08) 特許請求の範囲	1-18	A	JP 2015-107945 A (国立大学法人京都大学) 11.06.2015 (2015-06-11) 特許請求の範囲	1-18
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号																		
A	WO 2010/010797 A1 (株式会社キノファーマ) 28.01.2010 (2010-01-28) 特許請求の範囲	1-18																		
A	JP 2014-525928 A (ディアクソンヒット) 02.10.2014 (2014-10-02) [0058]	1-18																		
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) 表7-1	1-18																		
A	WO 2014/069434 A1 (カルナバイオサイエンス株式会社) 08.05.2014 (2014-05-08) 特許請求の範囲	1-18																		
A	JP 2015-107945 A (国立大学法人京都大学) 11.06.2015 (2015-06-11) 特許請求の範囲	1-18																		
☒ 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	"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	"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																			
18.03.2021	30.03.2021																			
名称及びあて先	権限のある職員（特許庁審査官）																			
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	布川 莉奈 4P 6220 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	WANG, D. et al., Discovery of potent small molecule inhibitors of DYRK1A by structure-based virtual screening and bioassay, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, 22, 168-171 Table 1, Figure 1	1-18
A	Czarna, A. et al., Novel Scaffolds for Dual Specificity Tyrosine-Phosphorylation-Regulated Kinase (DYRK1A) Inhibitors, J. Med. Chem., 2018, 61, 7560-7572 Figure 1	1-18

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/JP2021/003026

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2010/010797	A1	28.01.2010	KR	10-2010-0010894	A	
JP	2014-525928	A	02.10.2014	US	2014/0275064	A1	
				CN	103797002	A	
				KR	10-2014-0057614	A	
JP	2019-531318	A	31.10.2019	US	2019/0375742	A1	
				WO	2018/069468	A1	
				EP	3526216	A1	
WO	2014/069434	A1	08.05.2014	(ファミリーなし)			
JP	2015-107945	A	11.06.2015	US	2016/0303089	A1	