明　細　書

発明の名称 ： 複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、複素環化合物およびその用途に関する。より詳細には、強力なＣｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７（Ｃｄｃ７）阻害活性を有し、癌の予防・治療等に有用な縮合複素環化合物およびその用途に関する。

[0002] （発明の背景）

癌の特徴として制御機構が破綻した異常な細胞増殖が挙げられる。ほとんどの癌細胞は、正常組織の細胞よりも急速に増殖する。細胞分裂周期において、染色体の複製は必須であり、Ｓ期におけるＤＮＡ複製は厳格に制御されている。ＤＮＡ複製の阻害は癌治療の有効な療法であることが確認されており、例えば、ヒドロキシウレア（ＨＵ）、ゲムシタビンおよび５－フルオロウラシルの活性代謝産物等のＤＮＡ複製阻害剤が、癌治療剤として広く臨床で使用されている。

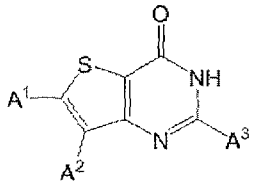
Ｃｄｃ７は進化上よく保存されたセリン／スレオニンキナーゼであり、ＤＮＡ複製の開始に重要な役割を果たしている（非特許文献１）。Ｃｄｃ７のキナーゼ活性はその活性化因子との結合によって制御されている。Ｇ１期後期からＳ期にかけて、Ｃｄｃ７はＤｂｆ４（ＡＳＫとしても知られる）と複合体を形成し、Ｃｄｃ７の基質をリン酸化することによって、Ｇ１期からＳ期への移行を制御している（非特許文献２）。さらに、最近の研究により、Ｃｄｃ７はＤＮＡ複製とＤＮＡ損傷シグナル伝達経路の両方に重要な役割を果たしていることが報告されている（非特許文献３）。

近年、Ｃｄｃ７キナーゼは癌治療の魅力的なターゲットとして注目をされつつある。乳癌、大腸癌、肺癌等の臨床腫瘍や、多くの癌細胞株において、Ｃｄｃ７の過剰発現が観察された（非特許文献４）。また、いくつかの癌細胞株では活性化因子であるＤｂｆ４の染色体コピー数の増幅が発見された。興味深いことに、癌細胞株と癌化していない線維芽細胞株とでは、ｓｉＲＮＡを用いたＣｄｃ７の発現抑制に対し異なる応答を示す。ｓｉＲＮＡによるＣ

ｄｃ７の発現抑制は、癌細胞株では細胞周期をＳ期で停止させアポトーシスを誘導したのに対し、正常細胞ではｐ５３活性依存的にＧ１期での停止を誘導した(非特許文献５)。さらに、Ｃｄｃ７キナーゼは複製ストレス下の細胞で活性化され、Ｃｄｃ７の発現を低下させた細胞ではヒドロキシウレアやエトポシドにより誘導されるアポトーシスが増大した(非特許文献６)。したがって、Ｃｄｃ７阻害剤は、単剤として、あるいは他の化学療法剤と組み合わせて、癌の選択的治療に有用である。

[0003] 特許文献１には、Ｐｉｍキナーゼ阻害活性を有する化合物として、式

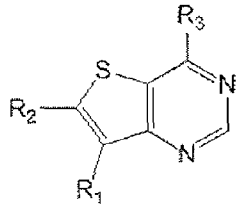
[0004] [化1]



[0005] [式中、A^1およびA^2は、独立して、水素原子、R^1、R^2、R^3、R^4またはヒドロキシ等を示し；A^3は、水素原子、R^{12}、R^{13}、R^{14}またはR^{15}等を示し；R^1は、フェニル等を示し；R^2は、ヘテロアレーン等を示し；R^3は、シクロアルキル等を示し；R^4およびR^{15}は、アルキル等を示し；R^{12}は、フェニル等を示し；R^{13}は、ヘテロアレーン等を示し；R^{14}は、シクロアルキル等を示し；R^{15}は、アルキル等を示す。]で表される化合物が記載されている。

[0006] 特許文献２には、Ｓｒｃ族のチロシンキナーゼに関連した疾患の治療に有用な化合物として、式

[0007] [化2]

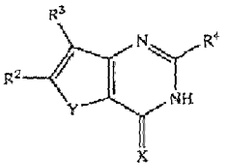


[0008] [式中、R_1は、水素原子またはアルキル等を示し；R_2は、水素原子または

アルキル等を示し；R_3は、水素原子、アルキル、水素結合供与体または水素結合受容体に結合したヒドラゾン架橋等を示す。］で表される化合物が記載されている。

[0009] 特許文献３には、プロテインキナーゼ阻害剤として、式

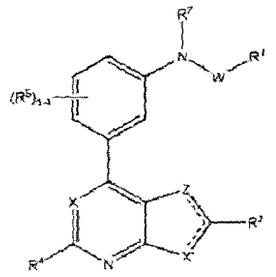
[0010] [化3]



[0011] ［式中、Ｘは、酸素原子または硫黄原子を示し；Ｙは、酸素原子または硫黄原子または－ＮＲ^1－を示し；Ｒ^{1}は、Ｒ、CO_2R等を示し；Ｒは水素原子またはC_{1-6}脂肪族基等を示し；Ｒ^{2}は、Ｒ、$N(R)_2$等を示し；Ｒ^{3}は、ＲまたはＣＮ等を示し；Ｒ^{4}は、Ｒ、$N(R)_2$等を示す。］が記載されている。

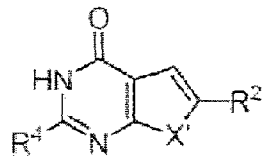
[0012] 特許文献４には、Ｂ-Ｒａｆキナーゼ阻害活性を有し、癌の治療に有用な化合物として、式

[0013] [化4]



[0014] ［式中、Ｒ^{1}は、フェニルまたはヘテロ環等を示し；Ｒ^{2}は、水素原子またはヘテロアリール等を示し；Ｒ^{4}は、水素原子またはC_{1-8}アルキル等を示し；Ｒ^{5}は、水素原子またはニトロ基等を示し；Ｒ^{7}は、C_{1-8}アルキル等を示し；Ｘは、窒素原子等を示し；Ｘ’は、硫黄原子または＝Ｃ（Ｒ^3）－等を示し、かつＺは、硫黄原子または＝Ｃ（Ｒ^3）－を示し、かつＸ’とＺのどちらか一方のみが＝Ｃ（Ｒ^3）－を示し；－－－は単結合または二重結合を示す。］で表される化合物が記載されており、さらに、式

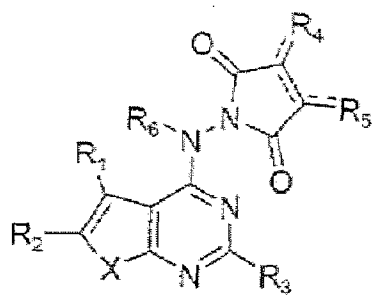
[0015] [化5]



[0016] [式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物が記載されている。

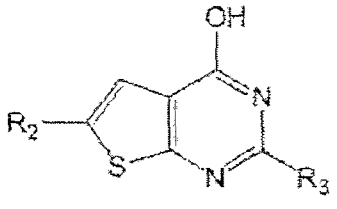
[0017] 特許文献５には、ＩＫＢキナーゼβ阻害活性を有する、癌等の疾患治療に有用な化合物として、式

[0018] [化6]



[0019] [式中、Ｘは硫黄原子等を示し；R_1は、水素原子またはC_{1-10}アルキル等を示し；R_2は、水素原子またはC_{5-20}ヘテロアリール等を示し；R_3は、水素原子またはC_{1-10}アルキル等を示し；R_4、およびR_6は、水素原子またはC_{1-5}アルキル等を示し；R_6は、水素原子またはC_{1-5}アルキル等を示し；－－－は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物が記載されており、さらに、式

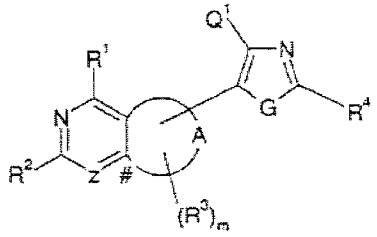
[0020] [化7]



[0021] [式中、各記号は上記と同意義を示す。] で表される化合物が記載されている。

[0022] 特許文献６には、Ｔｉｅ２受容体チロシンキナーゼに対する阻害活性を保有し、癌等の疾病状態の治療に価値を有する化合物として、式

[0023] [化8]

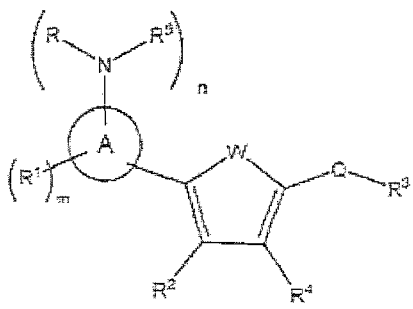


[0024] [式中、Ａは、これが結合している炭素原子と一緒に、縮合した５員のヘテロアリール環を形成し、ここにおいて前記ヘテロアリール環は、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される１又は２個の異種原子を含有し；Ｇを含有する５員の環は、Ａによって形成された環に、式Ｉの＃と印された橋頭炭素に対してメタ位で連結し；ＧはＯ、Ｓ及びＮＲ^{5}から選択され；ＺはＮ等を示し；Ｑ^{1}はアリール、ヘテロアリール等を示し；Ｒ^{1}は、水素原子またはハロゲン原子等を示し；Ｒ^{2}は、水素原子またはアミノ等を示し；Ｒ^{3}は、独立にＲ^{4}及びＲ^{6}に対して定義されるとおりであり、但し、Ｒ^{3}は水素ではなく、Ｒ^{3}がＡの窒素原子に接続している場合、Ｒ^{3}は、ハロゲノでないことを条件とし；Ｒ^{5}は、独立にＲ^{4}及びＲ^{6}に対して定義されるとおりであり、但し、Ｒ^{5}はハロゲノではないことを条件とし；同一又は異なっていることができるＲ^{4}及びＲ^{6}は、水素、ハロゲノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ等を示す。] で表される化合物が記載されている。

[0025] 特許文献７には、ＣＤＣ７、ＰＫＡおよび／またはＡｋｔにより少なくとも一部媒介される細胞増殖性障害の治療に有効な化合物として、式

[0026]

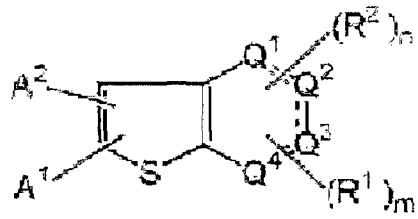
[化9]



[0027] [式中、環Ａは、窒素含有ヘテロアリールであって、該窒素含有ヘテロアリールは、５個または６個の環原子を含み、１～４個の環原子は窒素原子であり；ｎは、０または１から選択される整数であり；ｍは、０、１もしくは２と等しい整数である；Ｒは、水素原子、ヒドロキシ等を示し；R^1は、ハロまたはシアノ等を示し；R^2およびR^4は、独立して、水素、シクロアルキル等を示し；R^3は、水素原子またはC_1～C_5アルキル等を示し；Ｑは、-Ｃ（Ｘ’）ＮＲ^6-等を示し、ここで、Ｘ’は、酸素および硫黄からなる群より選択され、R^6は、水素、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3置換アルキル等を示すか、またはR^6は、Ｑ、Ｑが結合する炭素原子、R^4およびR^4が結合する炭素原子と一緒になってヘテロシクリルもしくは置換ヘテロシクリル等を形成する。]で表される化合物が記載されている。

[0028] 特許文献８には、炎症性疾患の予防及び/又は治療に有効な化合物として、式

[0029] [化10]

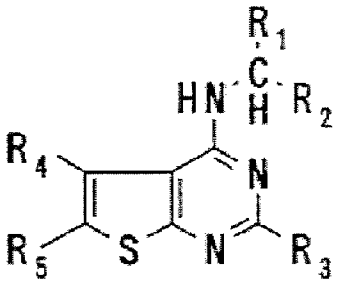


[0030] [式中、A^1は、置換基を有していてもよい窒素含有ヘテロアリール基を示し；A^2は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいシクロアルキル基を示し；R^1およびR^2は、それぞれ独立して、置換基を

有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアシル基、置換基を有していてもよいアシルオキシ基等を示し；ｍ及びｎは、それぞれ０～２の整数を示し；Q^1、Q^2、Q^3およびQ^4は、それぞれＣ、ＣＨ、CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｏ、ＮおよびＮＨの中から選択され、さらにQ^1～Q^4のうち１ないし２個はＮまたはＮＨを示し；- - -は二重結合または単結合を示す。］で表される化合物が記載されている。

[0031] 特許文献９には、ｃＧＭＰ特異的ホスホジエステラーゼ阻害作用等を有する医薬として、式

[0032] [化11]



[0033] ［式中、R_1は、水素原子またはC_{1-6}アルキル基を示し；R_2は、置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、置換されていてもよいフェニル基等を示し；R_3は、置換されていてもよいＮ、ＯもしくはＳを１～４個含む飽和もしくは不飽和のヘテロ環基等を示し；R_4は、水素原子、C_{1-6}アルキル基、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルコキシ基、ハロゲン、C_{1-6}ハロアルキル基、ニトロ基またはシアノ基を示し；R_5は、シアノ基、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいＮ、ＯもしくはＳを１～４個含む飽和もしくは不飽和のヘテロ環基等を示す。］で表される化合物が記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0034] 特許文献1：ＵＳ２００９／００３０１９６号

特許文献2：ＷＯ０２／０５７２７１号

特許文献3：ＵＳ２００３／００９６８１３号

特許文献4：ＷＯ２００９／０５９２７２号

特許文献5：ＷＯ２００７／１０２６７９号

特許文献6：ＷＯ２００４／０１３１４１号

特許文献7：ＷＯ２００５／０９５３８６号

特許文献8：特開２００２-１０５０８１号

特許文献9：ＷＯ０２／０２６７４５号

非特許文献

[0035] 非特許文献1：EMBO J. 1999, 18(20), p.5703-5713

非特許文献2：J Cell Physiol. 2002, 190(3), p.287-296

非特許文献3：Oncogene. 2008, 27(24), p.3475-3482

非特許文献4：Neoplasia. 2008, 10(9), p.920-931

非特許文献5：Cancer Res. 2004, 64(19), p.7110-7116

非特許文献6：J Biol Chem. 2007, 282(1), p.208-215

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0036] 薬効発現、薬物動態、溶解性、他の医薬品との相互作用、安全性、安定性の点で優れたＣｄｃ７阻害薬は、治療上優れた効果を期待することができる。従って、本発明の目的は、低毒性でありかつ医薬品として十分満足できる、Ｃｄｃ７阻害作用を有する化合物を提供することにある。

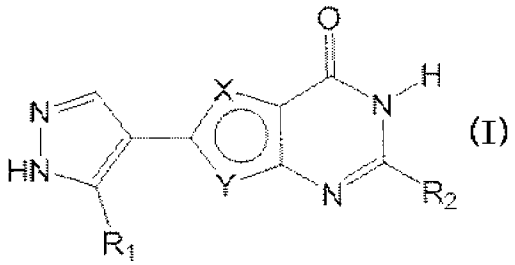
課題を解決するための手段

[0037] 本発明者は、以下の式（I）で表される化合物が、優れたＣｄｃ７阻害作用を有することを見出し、さらに検討を進めた結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、以下に関する。

［１］式：

[0038]

[化12]



(I)

[0039] [式中、

XおよびYのいずれか一方は硫黄原子を、他方はＣＨを示し、

R_1は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基を示し、

R_2は、置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

［２］ Xが、硫黄原子であり；かつ

Yが、ＣＨである、上記［１］記載の化合物またはその塩。

［３］ R_2が、

置換基を有していてもよい炭化水素基、

置換基を有していてもよい複素環基、または

置換基を有していてもよい非芳香族複素環－カルボニル基

である、上記［１］記載の化合物またはその塩。

［４］ R_2が、

(1) (a) (i)ハロゲン原子、

(ii)ヒドロキシ基 、

(iii) (aa)ハロゲン原子、

(bb)ヒドロキシ基、

(cc) C_{1-6}アルコキシ基、および

(dd) １ないし３個のC_{1-6}アルキル基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

、

(iv) C_{1-6}アルコキシ基、

(v) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、

(vi) C_{6-14}アリールオキシ基、

(vii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(viii) C_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(ix) シアノ基、

(x) C_{6-14}アリールスルホニル基、

(xi) カルボキシ基、

(xii) C_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(xiii) オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、および

(xiv) オキソ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(b) C_{1-6}アルコキシ基、

(c) (i) (aa) １ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、

(bb) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(cc) 芳香族複素環基、

(dd) 芳香族複素環基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基、および

(ee) ヒドロキシ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(ii) １ないし３個のC_{7-13}アラルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(iii) １ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基で置換されていてもよいC_{6-14}

アリール基、および

(iv) C_{3-8}シクロアルキル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(d) 5または6員芳香族複素環基、

(e) C_{6-14}アリール基、および

(f) アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；

(3) (a) ハロゲン原子、

(b) (i) ヒドロキシ基、

(ii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、および

(iii) カルバモイル基

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(c) C_{6-14}アリールオキシ基、

(d) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(e) C_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基、

(g) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基、

(h) ヒドロキシ基、

(i) カルバモイル基、および

(j) 非芳香族複素環基

から選択される1ないし3個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基；

(4) １ないし３個のＣ$_{6-14}$アリール基で置換されていてもよいＣ$_{2-6}$アルケニル基；

(5) ５または６員芳香族複素環基；

(6) 非芳香族複素環－カルボニル基；または

(7) アミノ基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基

である、上記［１］記載の化合物またはその塩。

［５］Ｒ$_2$が、

(1) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環－Ｃ$_{1-6}$アルキル基；

(2) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基；または

(3) (a) ハロゲン原子、および

(b) Ｃ$_{1-6}$アルキル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基

である、上記［１］記載の化合物またはその塩。

［６］Ｘが、硫黄原子であり；

Ｙが、ＣＨであり；かつ

Ｒ$_1$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル基

である、上記［４］記載の化合物またはその塩。

［７］Ｒ$_1$が、Ｃ$_{1-6}$アルキル基である、上記［１］記載の化合物またはその塩。

［８］６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

［９］６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

［１０］２－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター１－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

［１１］６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

［１２］２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

［１３］２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

［１４］上記［１］記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

［１５］Ｃｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７阻害剤である、上記［１４］記載の医薬。

［１６］癌の予防または治療剤である、上記［１４］記載の医薬。

［１７］哺乳動物に対し、上記［１］記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるＣｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７阻害方法。

［１８］哺乳動物に対し、上記［１］記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。

［１９］Ｃｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７阻害剤を製造するための、上記［１］記載の化合物またはその塩の使用。

［２０］癌の予防または治療剤を製造するための、上記［１］記載の化合物またはその塩の使用。

発明の効果

[0040] 本発明化合物は、低毒性でかつＣｄｃ７阻害作用が強く、癌の予防または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤を提供として有用である。

[0041] （発明の詳細な説明）

以下、式（I）中の各記号の定義について詳述する。

本明細書中、「ハロゲン原子」とは、特に断りのない限り、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

本明細書中の「C_{1-6}アルキル(基)」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、１－エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、２－エチルブチルが挙げられる。

[0042] 本明細書中の「C_{6-14}アリール(基）」としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルが挙げられる。

本明細書中、「C_{2-6}アルケニル(基)」としては、例えば、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、４－メチル－３－ペンテニル、１－ヘキセニル、３－ヘキセニル、５－ヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「C_{2-6}アルキニル(基)」としては、例えば、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、１，１－ジメチルプロパ－２－イン－１－イル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、５－ヘキシニルが挙げられる。

本明細書中、「C_{1-6}アルコキシ(基)」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシが挙げられる。

[0043] 本明細書中、「C_{1-6}アルキル－カルボニル(基)」としては、例えば、アセ

チル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、ｓｅｃ－ブチルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニルが挙げられる。

[0044] 本明細書中、「C_{1-6}アルコキシーカルボニル(基)」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルが挙げられる。

[0045] 本明細書中、「C_{3-8}シクロアルキル(基)」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

本明細書中、「C_{3-8}シクロアルカン(基)」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「C_{3-6}シクロアルカン(基)」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサンが挙げられる。

本明細書中、「C_{3-8}シクロアルケニル(基)」としては、例えば、シクロプロペニル（例、２－シクロプロペン－１－イル）、シクロブテニル（例、２－シクロブテン－１－イル）、シクロペンテニル（例、２－シクロペンテン－１－イル、３－シクロペンテン－１－イル）、シクロヘキセニル（例、２－シクロヘキセン－１－イル、３－シクロヘキセン－１－イル）が挙げられる。

本明細書中、「C_{7-13}アラルキル(基)」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチルが挙げられる。

本明細書中、「C_{4-10}シクロアルカジエニル(基)」としては、例えば、シクロペンタジエニル基が挙げられる。

[0046] 本明細書中の「複素環基」としては、芳香族複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

本明細書中の「芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する４ないし７員（好ましくは５または６員）の単環式芳香族複素環基および縮合芳香族複素環基が挙げられる。縮合芳香族複素環基としては、例えば、これら４ないし７員の単環式芳香族複素環基に対応する環と、１または２個の窒素原子を含む５または６員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、１個の硫黄原子を含む５員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる１または２個が縮合した環から誘導される基が挙げられる。

[0047] 芳香族複素環基の好適な例としては、フリル（例、２－フリル、３－フリル）、チエニル（例、２－チエニル、３－チエニル）、ピリジル（例、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリミジニル（例、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル、６－ピリミジニル）、ピリダジニル（例、３－ピリダジニル、４－ピリダジニル）、ピラジニル（例、２－ピラジニル）、ピロリル（例、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、イミダゾリル（例、１－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル）、ピラゾリル（例、１－ピラゾリル、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、チアゾリル（例、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、イソチアゾリル（例、３－イソチアゾリル、４－イソチアゾリル、５－イソチアゾリル）、オキサゾリル（例、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、イソオキサゾリル（例、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例、１，２，４－オキサジアゾール－５－イル、１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）、チアジアゾリル（例、１，３，４－チアジアゾール－２－イル）、トリアゾリル（例、１，２，４－トリアゾール－１－イル、１，２，４－トリアゾール－３－イル、１，２，３－トリアゾール－１－イル、１，２，３－トリアゾール－２－イル、１，２，３－

トリアゾールー４ーイル）、テトラゾリル（例、テトラゾールー１ーイル、テトラゾールー５ーイル）、トリアジニル（例、１，２，４ートリアジンー１ーイル、１，２，４ートリアジンー３ーイル）等の単環式芳香族複素環基；

キノリル（例、２ーキノリル、３ーキノリル、４ーキノリル、６ーキノリル）、イソキノリル（例、３ーイソキノリル）、キナゾリル（例、２ーキナゾリル、４ーキナゾリル）、キノキサリル（例、２ーキノキサリル、６ーキノキサリル）、ベンゾフリル（例、２ーベンゾフリル、３ーベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例、２ーベンゾチエニル、３ーベンゾチエニル）、ベンズオキサゾリル（例、２ーベンズオキサゾリル）、ベンズイソオキサゾリル（例、７ーベンズイソオキサゾリル）、ベンゾチアゾリル（例、２ーベンゾチアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例、ベンズイミダゾールー１ーイル、ベンズイミダゾールー２ーイル、ベンズイミダゾールー５ーイル）、ベンゾトリアゾリル（例、１Ｈー１，２，３ーベンゾトリアゾールー５ーイル）、インドリル（例、インドールー１ーイル、インドールー２ーイル、インドールー３ーイル、インドールー５ーイル）、インダゾリル（例、１Ｈーインダゾールー３ーイル）、ピロロピラジニル（例、１Ｈーピロロ［２，３ーｂ］ピラジンー２ーイル、１Ｈーピロロ［２，３ーｂ］ピラジンー６ーイル）、イミダゾピリジル（例、１Ｈーイミダゾ［４，５ーｂ］ピリジンー２ーイル、１Ｈーイミダゾ［４，５ーｃ］ピリジンー２ーイル、２Ｈーイミダゾ［１，２ーａ］ピリジンー３ーイル）、イミダゾピラジニル（例、１Ｈーイミダゾ［４，５ーｂ］ピラジンー２ーイル）、ピラゾロピリジル（例、１Ｈーピラゾロ［４，３ーｃ］ピリジンー３ーイル）、ピラゾロチエニル（例、２Ｈーピラゾロ［３，４ーｂ］チオフェンー２ーイル）、ピラゾロトリアジニル（例、ピラゾロ［５，１ーｃ］［１，２，４］トリアジンー３ーイル）等の縮合芳香族複素環基；

が挙げられる。

[0048] 本明細書中の「非芳香族複素環基」としては、例えば、環構成原子として

炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子（酸化されていてもよい）および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を１ないし４個含有する４ないし７員（好ましくは４ないし６員）の単環式非芳香族複素環基および縮合非芳香族複素環基が挙げられる。縮合非芳香族複素環基としては、例えば、これら４ないし７員の単環式非芳香族複素環基に対応する環と、１または２個の窒素原子を含む５または６員の芳香族複素環（例、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピラジン、ピリジン、ピリミジン）、１個の硫黄原子を含む５員の芳香族複素環（例、チオフェン）およびベンゼン環から選ばれる１または２個の環が縮合した環から誘導される基、ならびに該基の部分飽和により得られる基が挙げられる。

[0049] 非芳香族複素環基の好適な例としては、オキセタニル（例、２－オキセタニル、３－オキセタニル）、ピロリジニル（例、ピロリジン－１－イル、ピロリジン－２－イル）、ピペリジル（例、ピペリジノ、ピペリジン－２－イル、ピペリジン－３－イル、ピペリジン－４－イル）、モルホリニル（例、モルホリノ）、チオモルホリニル（例、チオモルホリノ）、ピペラジニル（例、ピペラジン－１－イル、ピペラジン－２－イル、ピペラジン－３－イル）、ヘキサメチレンイミニル（例、ヘキサメチレンイミン－１－イル）、オキサゾリジニル（例、オキサゾリジン－２－イル、オキサゾリジン－５－イル）、チアゾリジニル（例、チアゾリジン－２－イル）、イミダゾリジニル（例、イミダゾリジン－２－イル、イミダゾリジン－３－イル）、オキサゾリニル（例、オキサゾリン－２－イル）、チアゾリニル（例、チアゾリン－２－イル）、イミダゾリニル（例、イミダゾリン－２－イル、イミダゾリン－３－イル）、ジオキソリル（例、１，３－ジオキソール－４－イル）、ジオキソラニル（例、１，３－ジオキソラン－４－イル）、ジヒドロオキサジアゾリル（例、４，５－ジヒドロ－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）、２－チオキソ－１，３－オキサゾリジン－５－イル、ピラニル（例、４－ピラニル）、テトラヒドロピラニル（例、２－テトラヒドロピラニル、３－テトラヒドロピラニル、４－テトラヒドロピラニル）、チオピラニル（

例、４－チオピラニル）、テトラヒドロチオピラニル（例、２－テトラヒドロチオピラニル、３－テトラヒドロチオピラニル、４－テトラヒドロチオピラニル）、１－オキシドテトラヒドロチオピラニル（例、１－オキシドテトラヒドロチオピラン－４－イル）、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオピラニル（例、１，１－ジオキシドテトラヒドロチオピラン－４－イル）、テトラヒドロフリル（例、テトラヒドロフラン－３－イル、テトラヒドロフラン－２－イル）、ピラゾリジニル（例、ピラゾリジン－１－イル、ピラゾリジン－３－イル）、ピラゾリニル（例、ピラゾリン－１－イル）、テトラヒドロピリミジニル（例、テトラヒドロピリミジン－１－イル）、ジヒドロトリアゾリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）、テトラヒドロトリアゾリル（例、２，３，４，５－テトラヒドロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）、アゼパニル（例、アゼパン－３－イル、アゼパン－２－イル）、アゼチジニル（例、アゼチジン－１－イル、アゼチジン－２－イル）、ジヒドロピリジル（例、３，６－ジヒドロピリジン－１－イル、３，６－ジヒドロピリジン－２－イル）、テトラヒドロピリジル（例、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）、オキソテトラヒドロピリミジニル（例、オキソテトラヒドロピリミジン－１－イル）等の単環式非芳香族複素環基；

ジヒドロインドリル（例、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－１－イル）、ジヒドロイソインドリル（例、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イル）、ジヒドロベンゾフリル（例、２，３－ジヒドロ－１－ベンゾフラン－５－イル）、ジヒドロベンゾジオキシニル（例、２，３－ジヒドロ－１，４－ベンゾジオキシニル）、ジヒドロベンゾジオキセピニル（例、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，５－ベンゾジオキセピニル）、テトラヒドロベンゾフリル（例、４，５，６，７－テトラヒドロ－１－ベンゾフラン－３－イル）、クロメニル（例、４Ｈ－クロメン－２－イル、２Ｈ－クロメン－３－イル）、ジヒドロキノリル（例、１，２－ジヒドロキノリン－４－イル）、テトラヒドロキノリル（例、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－

４－イル）、ジヒドロイソキノリル（例、１，２－ジヒドロイソキノリン－４－イル、３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イル）、テトラヒドロイソキノリル（例、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－４－イル）、ジヒドロフタラジニル（例、１，４－ジヒドロフタラジン－４－イル）、オクタヒドロインドリジニル（例、オクタヒドロインドリジン－３－イル、オクタヒドロインドリジン－５－イル）、オクタヒドロキノリジニル（例、オクタヒドロ－２Ｈ－キノリジン－４－イル）、オクタヒドロピロロピラジニル（例、オクタヒドロピロロ[１，２－ａ]ピラジン－３－イル）、オクタヒドロインドリル（例、オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－２－イル）、オクタヒドロシクロペンタ[ｂ]ピロリル、デカヒドロイソキノリル（例、デカヒドロイソキノリン－１－イル）等の縮合非芳香族複素環基；が挙げられる。

また、本明細書中の「非芳香族複素環基」は、橋かけ式非芳香族複素環基、またはスピロ環式非芳香族複素環基であってもよい。

橋かけ式非芳香族複素環基としては、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル（例、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサ－１－イル）、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル（例、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イル、２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イル、２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－１－イル）、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（例、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－３－イル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－１－イル）、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル（例、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタ－３－イル、１－アザビシクロ［２．２．２］オクタ－２－イル）、アザビシクロ［２．２．１］ヘキサニル（例、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘキサ－１－イル）、アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル（例、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタ－４－イル）等が挙げられる。

スピロ環式非芳香族複素環基としては、１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナ－７－イル、テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキ

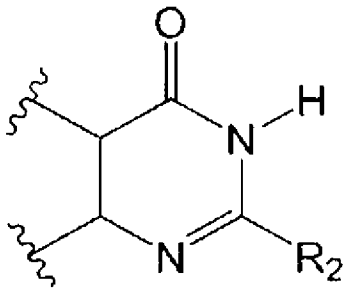
サゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－１’－イル、４－アザスピロ［２．４］ヘプター５－イル等が挙げられる。

[0050] 化合物（I）が互変異性体を有する場合には、いずれの異性体も化合物（I）に包含される。

[0051] 例えば、化合物（I）の部分構造、

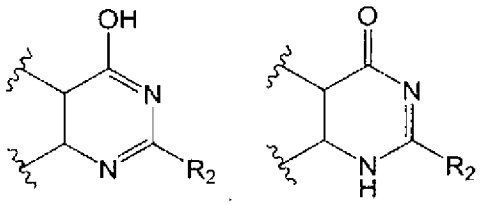
式

[0052] [化13]



[0053] ［式中、各記号は前記と同意義を示す。］が、式

[0054] [化14]

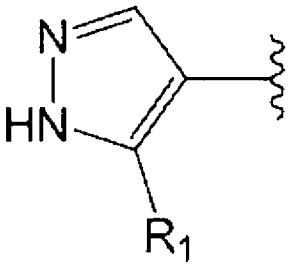


[0055] ［式中、各記号は前記と同意義を示す。］である化合物も化合物（I）に含まれる。

[0056] また、例えば、化合物（I）の部分構造、

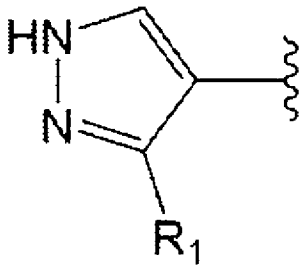
式

[0057] [化15]



[0058] ［式中、各記号は前記と同意義を示す。］が、式

[0059] [化16]



[0060] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]である化合物も化合物（I）に含まれる。

[0061] ＸおよびＹのいずれか一方は硫黄原子を、他方はＣＨを示す。

[0062] 好ましくは、Ｘが硫黄原子、ＹがＣＨである。

[0063] R_1は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基を示す。

[0064] R_1は、好ましくは、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等である。

[0065] R_1は、より好ましくは、メチル基、トリフルオロメチル基等である。

[0066] R_1は、さらに好ましくは、メチル基等である。

[0067] R_2は、置換基を示す。

[0068] R_2で示される「置換基」としては、例えば、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、後述の置換基Ａ群における(5)～(30)の基が挙げられる。

[0069] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基、C_{2-6}アルキニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、C_{3-8}シクロアルケニル基、C_{4-10}シクロアルカジエニル基およびC_{6-14}アリール基が挙げられる。

[0070] 前記のC_{3-8}シクロアルキル基、C_{3-8}シクロアルケニル基およびC_{4-10}シクロアルカジエニル基は、それぞれベンゼン環と縮合していてもよく、このような縮合環基としては、例えば、インダニル、ジヒドロナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニルが挙げられる。また、ノルボルナニル、アダマンチル等の橋かけ式炭化水素基も前記炭化水素基に含まれる。

[0071] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における炭化水素基は、好

ましくは、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、C_{3-8}シクロアルキル基(特に、シクロペンチル、シクロヘキシル)、C_{2-6}アルケニル基（例、エテニル）、C_{6-14}アリール基（例、フェニル）である。特に好ましくは、C_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル）、C_{6-14}アリール基（例、フェニル）である。

[0072] 前記「炭化水素基」として例示した、C_{1-6}アルキル基、C_{2-6}アルケニル基およびC_{2-6}アルキニル基は、置換可能な位置に１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基を有していてもよい。

[0073] このような置換基としては、例えば、以下の置換基Ａ群が挙げられる。置換基の数が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

（置換基Ａ群）

（1）アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）；

（2）(a) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、

(d) ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(e) C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル、ナフチル）；

（3）(a) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) ヒドロキシ基、

(c) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基、および

(d) ハロゲン原子

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピロリル）；

（4）(a)(i)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(ii)ヒドロキシ基、および

(iii)(aa)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(bb)ヒドロキシ基、

(cc)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(dd)１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(b)ヒドロキシ基、

(c)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

(d)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(e)オキソ基、

(f)１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(g)C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(h)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）若しくはC_{1-6}アルキルーカルボニル基（例、アセチル）、

(i)シアノ基、

(j)C_{6-14}アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）、

(k)カルボキシ基、

(l)C_{1-6}アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(m)オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、テトラヒドロピリミジニル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、３，４－ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドリル、１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナー７－イル、テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－１’－イル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサー３－イル）；

(5) (a)(i)ハロゲン原子、

(ii)１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(iii)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基(例、エトキシカルボニル)、

(iv)芳香族複素環基(例、ピリジル)、

(v)１ないし３個の芳香族複素環基（例、チエニル）で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）、および

(vi)ヒドロキシ基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(b)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(c)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(d)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、

(f)芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）、

(g)１ないし３個のC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）、

(h)１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、および

(i)C_{3-8}シクロアルキル基(例、シクロペンチル)

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基；

（6）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基；

（7）(a)ハロゲン原子、

(b)C_{1-6}アルコキシ基、

(c)C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、および

(d)複素環基（例、テトラヒドロフリル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、tert-ブトキシカルボニル）；

（8）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、イソプロピルスルホニル）；

（9）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基；

（10）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいチオカルバモイル基；

（11）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいスルファモイル基；

（12）カルボキシ基；

（13）ヒドロキシ基；

（14）(a)ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c)C_{1-6}アルコキシ基、

(d)１ないし３個のC_{6-14}アリール基（例、フェニル）で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(e)C_{1-6}アルキル基およびC_{1-6}アルコキシーカルボニル基から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(f)複素環基（例、テトラヒドロフリル）、および

(g)C_{3-8}シクロアルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）；

（15）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニルオキシ基（例、エテニルオキシ）；

（16）C_{7-13}アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）；

（17）C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）；

（18）C_{1-6}アルキルーカルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、ｔｅｒｔーブチルカルボニルオキシ）；

（19）(a)ハロゲン原子、および

(b)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{6-14}アリールーカルボニル基（例、ベンゾイル）；

（20）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい芳香族複素環カルボニル基（例、ピラゾリルカルボニル、ピラジニルカルボニル、イソキサゾリルカルボニル、ピリジルカルボニル、チアゾリルカルボニル）；

（21）１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環

カルボニル基（例、ピロリジニルカルボニル、モルホリニルカルボニル）；

（22）C_{7-13}アラルキルオキシーカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル）；

（23）メルカプト基；

（24）(a)ハロゲン原子、および

(b)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ）；

（25）C_{7-13}アラルキルチオ基（例、ベンジルチオ）；

（26）C_{6-14}アリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオ）；

（27）シアノ基；

（28）ニトロ基；

（29）ハロゲン原子（例、塩素原子）；

（30）(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、および

(b)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{3-10}シクロアルキルオキシ基（例、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ）；および

(31)オキソ基。

[0074] また、前記「炭化水素基」として例示した、C_{3-10}シクロアルキル基、C_{3-10}シクロアルケニル基、C_{4-10}シクロアルカジエニル基およびC_{6-14}アリール基は、置換可能な位置に１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基を有していてもよい。

[0075] このような置換基としては、例えば、以下の置換基Ｂ群が挙げられる。置換基の数が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

（置換基Ｂ群）

（1）前記置換基Ａ群として例示した基；

（2）(a)ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c)ヒドロキシ基、

(d)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(e)C_{1-6}アルコキシ基、

(f)C_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、および

(g)カルバモイル基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基；

(3) (a)ハロゲン原子、

(b)カルボキシ基、

(c)ヒドロキシ基、

(d)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(e)C_{1-6}アルコキシ基、および

(f)C_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（例、エテニル、１－プロペニル）；および

(4) (a)１ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b)ヒドロキシ基、

(c)C_{1-6}アルコキシ基、および

(d)ハロゲン原子

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル）。

[0076] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基の好ましい例として、

(1)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、

(3) (a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)ヒドロキシ基、

(c)ハロゲン原子（例、フッ素原子）およびヒドロキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(d)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、

(e)１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(f)C_{6-14}アリールオキシ基（例、フェノキシ）、

(g)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）

(h)C_{1-6}アルキルーカルボニル基（例、アセチル）、

(i)シアノ基、

(j)C_{6-14}アリールスルホニル基（例、フェニルスルホニル）、

(k)カルボキシ基、

(l)C_{1-6}アルキル基（例、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(m)オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、テトラヒドロピリミジニル）、および

(n)オキソ基

から選択される１ないし４個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基複（例、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホニル、ピペラジニル、アゼチジニル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドリル、１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナー７－イル、テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－１’－イル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサー３－イル）、

(4) (a) (i)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-}

$_{14}$アリール基(例、フェニル)、

(ii)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル）、

(iii)芳香族複素環基（例、ピリジル）、および

(iv)１ないし３個の芳香族複素環基（例、チエニル）で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル、エチル、イソプロピル）、

(b)１ないし３個のC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（例、ピロリジニル）、および

(c)１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(5)オキソ基、および

(6)５または６員芳香族複素環基（例、イミダゾリル）

が挙げられる。

[0077] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基のさらに好ましい例として、

(1)ハロゲン原子（例、塩素原子）、

(2)(a)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(b)ヒドロキシ基 、

(c)ハロゲン原子（例、フッ素原子）およびヒドロキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(d)C_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）、および

(e)C_{6-14}アリール基（例、フェニル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフリル、ジヒドロピリジル)、および

(3) C_{1-6}アルコキシ基（例、エトキシ）

が挙げられる。

[0078] 前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における置換基の特に好ましい例として、(1)ハロゲン原子（例、塩素原子）、および

(2)１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ジヒドロピリジル)

が挙げられる。

[0079] 前記「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基の好ましい例として非芳香族複素環基が挙げられる。該非芳香族複素環基は、単環式非芳香族複素環基であっても、縮合非芳香族複素環基であってもよい。

前記単環式非芳香族複素環基の好ましい例として、４ないし７員単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、ピペラジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジル、アゼチジニル、アゼパニル、チアゾリジニル）が挙げられる。

前記単環式非芳香族複素環基は、好ましくは、５または６員単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル）が挙げられる。５または６員単環式非芳香族複素環基は、さらに好ましくはピロリジニル、ピペリジル、モルホニル等である。５または６員単環式非芳香族複素環基の別の好ましい例としては、ピロリジニル、ピペリジル、テトラヒドロピリジルが挙げられる。

前記縮合非芳香族複素環基の好ましい例としては、８ないし１０員縮合非芳香族複素環基（例、オクタヒドロインドリジニル、オクタヒドロキノリジニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル）が挙げられる。

前記非芳香族複素環基は橋かけ式非芳香族複素環基またはスピロ環式非芳香族複素環基であってもよい。

該橋かけ式非芳香族複素環基の好ましい例として、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル（例、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル、２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イル）、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル（例、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタ－３－イル）、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（例、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－３－イル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－１－イル）、アザビシクロ［２．２．１］ヘキサニル（例、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘキサ－１－イル）、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル（例、１－アザビシクロ［２．２．２］オクタ－２－イル）、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル（例、２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサ－１－イル）が挙げられる。該橋かけ式非芳香族複素環基のさらに好ましい例として、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル（例、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタ－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクタ－２－イル）、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル（例、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－３－イル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタ－１－イル）等が挙げられる。

該スピロ環式非芳香族複素環基の好ましい例として、アザスピロ［２．４］ヘプチル（４－アザスピロ［２．４］ヘプタ－５－イル）等が挙げられる。

[0080] 前記「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基は、好ましくは、４ないし７員単環式非芳香族複素環基（例、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、アゼチジニル、アゼパニル）、８ないし１０員縮合非芳香族複素環基（例、オクタヒドロインドリニル）または橋かけ式非芳香族複素環基（例、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル）である。

[0081] R_2で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」は、置換可能な位置に１ないし５個（好ましくは１ないし３個）の置換基を有していてもよい。

[0082] このような置換基としては、例えば、上記の置換基Ｂ群として例示した基が挙げられる。置換基の数が２個以上である場合、各置換基は同一でも異なっていてもよい。

[0083] 前記「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基の好適な例として、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2) (a)ヒドロキシ基、

(b)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、および

(c)カルバモイル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基(例、メチル、エチル)、

(3)C_{1-6}アルコキシ基(例、メトキシ)、

(4)C_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(5)C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェノキシ)、

(6)C_{7-13}アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、

(7)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（例、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

(8)C_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(9)C_{1-6}アルキルーカルボニル基（例、アセチル）、

(10)１ないし３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（例、ベンジル）、

(11)ヒドロキシ基、

(12)カルバモイル基、および

(13) 非芳香族複素環基(例、ピペリジル)

が挙げられる。

[0084] 前記「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基のさらに好適

な例として、

(1)ハロゲン原子（例、フッ素原子）、

(2) C_{6-14}アリールオキシ基(例、フェノキシ)、および

(3) C_{1-6}アルキル基(例、メチル)

が挙げられる。

[0085] R_2は好ましくは、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基、または置換基を有していてもよい非芳香族複素環ーカルボニル基である。なかでも、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。上述した「置換基を有していてもよい非芳香族複素環ーカルボニル基」としては、前述の置換基Ａ群における（２１）の基が挙げられる。

R_2はさらに好ましくは、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、または置換基を有していてもよい５または６員非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、モルホリニル）である。なかでも

(1) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環ーC_{1-6}アルキル基；

(2) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；または

(3) (a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6}アルキル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましい。

[0086] R_2の好ましい具体例としては、

(1) 置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基(特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル)、

(2) 置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(3) 置換基を有していてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロリル、チアゾリジニル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザスピロ［２．４］ヘプチル)、

(4) 置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基（特に、エテニル）、

(5) 置換基を有していてもよい５または６員芳香族複素環基(特に、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル)、

(6) 置換基を有していてもよい非芳香族複素環－カルボニル基(特に、ピロリジニルカルボニル)、または

(7) 置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基(特に、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

が挙げられる。

[0087] R_2のより好ましい具体例としては、

(1) (a) (i)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(ii)ヒドロキシ基 、

(iii) (aa)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(bb)ヒドロキシ基、

(cc)C_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）、および

(dd)１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（特に、メチル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル）、

(iv)C_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）、

(v) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(vi) C_{6-14}アリールオキシ基（特に、フェノキシ）、

(vii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル）、

(viii) C_{1-6}アルキルーカルボニル基（特に、アセチル）、

(ix) シアノ基、

(x) C_{6-14}アリールスルホニル基（特に、フェニルスルホニル）、

(xi) カルボキシ基、

(xii) C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(xiii) オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、テトラヒドロピリミジニル）、および

(xiv) オキソ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホニル、ピペラジニル、アゼチジニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピリジル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドリル、１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナー７－イル、テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－１’－イル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル)、

(b) C_{1-6}アルコキシ基（特に、エトキシ）、

(c) (i) (aa) １ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(特に、フェニル)、

(bb) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル）、

(cc) 芳香族複素環基（特に、ピリジル）、

(dd) 芳香族複素環基（特に、チエニル）で置換されていてもよいC

$_{3-8}$シクロアルキル基（特に、シクロプロピル）、および

(ee)ヒドロキシ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル）、

(ii)１ないし３個のC_{7-13}アラルキル基（特に、ベンジル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル）、

(iii)１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、および

(iv)C_{3-8}シクロアルキル基（特に、シクロペンチル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(d)５または６員芳香族複素環基（特に、イミダゾリル、ピロリル）、

(e)C_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、および

(f)アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（特に、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、

(2)１ないし３個のハロゲン原子（特に、塩素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(3)(a)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(b)(i)ヒドロキシ基、

(ii)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、および

(iii)カルバモイル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、プロピル）、

(c)C_{6-14}アリールオキシ基（特に、フェノキシ）、

(d)C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）、

(e) C_{1-6}アルキルーカルボニル基（特に、アセチル）、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基（特に、メチルスルホニル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(特に、フェニル)、

(g) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（特に、ベンジル）、

(h)ヒドロキシ基、

(i)カルバモイル基、および

(j)非芳香族複素環基(特に、ピペリジル)

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロリル、チアゾリジニル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザスピロ［２．４］ヘプチル)、

(4) １ないし３個のC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（特に、エテニル）、

(5) ５または６員芳香族複素環基(特に、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル)、

(6) 非芳香族複素環ーカルボニル基(特に、ピロリジニルカルボニル)、または

(7) アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基(特に、シクロペンチル、シクロヘキシル)

が挙げられる。

[0088] R_2のさらに好ましい具体例としては、

(1) １ないしは２個のC_{1-6}アルキル基（特に、メチル基）で置換されていて

もよいアミノメチル基、

(2) C_{1-6}アルキル基（特に、メチル基）で置換されていてもよい5ないし６員非芳香族複素環ーメチル基(特に、ピロリジニルメチル、ジヒドロピリジルメチル)、または

(3) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル、アゼパニル、３ーアザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、７ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル、２ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル)

が挙げられる。

[0089] R_2の別の好ましい具体例としては、

(1) ５ないし６員非芳香族複素環ーメチル基(特に、ピロリジニルメチル)、または

(2) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、ピペリジニル、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル、７ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル)

が挙げられる。

[0090] R_2のさらに別の好ましい具体例としては、

１ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル、アゼパニル、３ーアザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、７ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル、２ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル)

が挙げられる。なかでも、１ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子

）でそれぞれ置換されていてもよいピロリジン－２－イル、ピペリジン－２－イル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター１－イル、２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル、１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イルが好ましい。

[0091] 化合物（I）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

[0092] ［化合物Ａ－２］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）であり；

R_2が、

(1) 置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基(特に、メチル、エチル)、

(2) 置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(3) 置換基を有していてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロリル、チアゾリジニル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザスピロ［２．４］ヘプチル)、

(4) 置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基（特に、エテニル）、

(5) 置換基を有していてもよい５または６員芳香族複素環基(特に、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル)、

(6) 置換基を有していてもよい非芳香族複素環－カルボニル基(特に、ピロリジニルカルボニル)、または

(7) 置換基を有していてもよいC_{3-8}シクロアルキル基(特に、シクロペンチル、シクロヘキシル)、

である、化合物またはその塩。

［化合物Ａ－１］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）であり；

R_2が、

(1) 置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基(特に、メチル、エチル)、

(2) 置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(3) 置換基を有していてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、テトラヒドロフリル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロインドリル、チアゾリジニル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサー２ーイル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３ーイル、アザビシクロ［２．２．２］オクター３ーイル）、

(4) 置換基を有していてもよいC_{2-6}アルケニル基（特に、エテニル）、または

(5) 置換基を有していてもよい５または６員芳香族複素環基(特に、ピリジル)

である、化合物またはその塩。

［化合物Ａ］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）であり；

R_2が、置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル）、置換基を有していてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、または置換基を有していてもよい５または６員非芳香族複素環基（特に、ピロリ

ジニル、モルホリニル）

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｂ－２］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、ハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル）であり；

R_2が、

(1) (a) (i) ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(ii) ヒドロキシ基 、

(iii) (aa) ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(bb) ヒドロキシ基、

(cc) C_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）、および

(dd) １ないし３個のC_{1-6}アルキル基（特に、メチル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル）、

(iv) C_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）、

(v) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(vi) C_{6-14}アリールオキシ基（特に、フェノキシ）、

(vii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル）

、

(viii) C_{1-6}アルキルーカルボニル基（特に、アセチル）、

(ix) シアノ基、

(x) C_{6-14}アリールスルホニル基（特に、フェニルスルホニル）、

(xi) カルボキシ基、

(xii) C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）でモノまたはジ置換されてい

てもよいアミノ基、

(xiii)オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、テトラヒドロピリミジニル）、および

(xiv)オキソ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホニル、ピペラジニル、アゼチジニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロピリジル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドリル、１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナ－７－イル、テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－１’－イル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル)、

(b)C_{1-6}アルコキシ基（特に、エトキシ）、

(c)(i)(aa)１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(特に、フェニル)、

(bb)C_{1-6}アルコキシ－カルボニル基（特に、エトキシカルボニル）、

(cc)芳香族複素環基（特に、ピリジル）、

(dd)芳香族複素環基（特に、チエニル）で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（特に、シクロプロピル）、および

(ee)ヒドロキシ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル）、

(ii)１ないし３個のC_{7-13}アラルキル基（特に、ベンジル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル）、

(iii)１ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、および

(iv)C_{3-8}シクロアルキル基（特に、シクロペンチル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(d) ５または６員芳香族複素環基（特に、イミダゾリル、ピロリル）、

(e) C_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、および

(f) アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（特に、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル）、

(2) １ないし３個のハロゲン原子（特に、塩素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(3) (a) ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(b) (i) ヒドロキシ基、

(ii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル）、および

(iii) カルバモイル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、プロピル）、

(c) C_{6-14}アリールオキシ基（特に、フェノキシ）、

(d) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、

(e) C_{1-6}アルキルーカルボニル基（特に、アセチル）、

(f) C_{1-6}アルキルスルホニル基（特に、メチルスルホニル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(特に、フェニル)、

(g) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{7-13}アラルキル基（特に、ベンジル）、

(h) ヒドロキシ基、

(i) カルバモイル基、および

(j) 非芳香族複素環基(特に、ピペリジル)

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジル、テト

ラヒドロフリル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロイソキノリル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロリル、チアゾリジニル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、アザビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザスピロ［２．４］ヘプチル)、

(4) １ないし３個のC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（特に、エテニル）、

(5) ５または６員芳香族複素環基(特に、ピリジル、ピラゾリル、チアゾリル)、

(6) 非芳香族複素環－カルボニル基(特に、ピロリジニルカルボニル)、または

(7) アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基(特に、シクロペンチル、シクロヘキシル)

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｂ－１］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）であり；

R_2が、

(1)(a)(i)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(ii)ヒドロキシ基 、

(iii)(aa)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(bb)ヒドロキシ基、

(cc)C_{1-6}アルコキシ（特に、メトキシ）、および

(dd)１ないし３個のC_{1-6}アルキル基（特に、メチル）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル）、

(iv) C_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）、

(v) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

(vi) C_{6-14}アリールオキシ基（特に、フェノキシ）、

(vii) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル）若しくはC_{1-6}アルキルーカルボニル基（特に、アセチル）、

(viii) シアノ基、

(ix) C_{6-14}アリールスルホニル基（特に、フェニルスルホニル）、

(x) カルボキシ基、

(xi) C_{1-6}アルキル（特に、メチル）でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(xii) オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、テトラヒドロピリミジニル）、および

(xiii) オキソ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、チオモルホニル、ピペラジニル、アゼチジニル、３，４－ジヒドロイソキノリル、ジヒドロピリジル、１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドリル、１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナー７－イル、テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジンー１，４’－ピペリジン］－１’－イル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサー３－イル)、

(b) C_{1-6}アルコキシ基（特に、エトキシ）、

(c) (i) (aa) １ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基(特に、フェニル)、

(bb) C_{1-6}アルコキシーカルボニル基（特に、エトキシカルボニル）、

(cc)芳香族複素環基（特に、ピリジル）、および

(dd)芳香族複素環基（特に、チエニル）で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基（特に、シクロプロピル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（特に、メチル、エチル、イソプロピル）、

（ｉｉ）１ないし３個のＣ$_{7-13}$アラルキル基（特に、ベンジル）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル）、および

（ｉｉｉ）１ないし３個のＣ$_{1-6}$アルコキシ基（特に、メトキシ）で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基（特に、フェニル）

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(d)５または６員芳香族複素環基（特に、イミダゾリル）、および

(e)Ｃ$_{6-14}$アリール基（特に、フェニル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（特に、メチル、エチル）；

(2)１ないし３個のハロゲン原子（特に、塩素原子）で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基（特に、フェニル）；

(3)(a)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(b)Ｃ$_{1-6}$アルキル基（特に、メチル）、

(c)Ｃ$_{6-14}$アリールオキシ基（特に、フェノキシ）、

(d)Ｃ$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基（特に、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）、

(e)Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基（特に、メチルスルホニル）で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基(特に、フェニル)、および

（f）１ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいＣ$_{7-13}$アラルキル基（特に、ベンジル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、テトラヒドロフリル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロピロロピラジニル、オクタヒド

ロインドリル、チアゾリジニル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサー２ーイル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３ーイル、アザビシクロ［２．２．２］オクター３ーイル）；

(4) １ないし３個のC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基（特に、エテニル）；または

(5) ５または６員芳香族複素環基(特に、ピリジル)

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｂ］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）であり；

R_2が、

(1) (a) (i)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、

(ii)ヒドロキシ基、

(iii)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）およびヒドロキシ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル）、

(iv) C_{1-6}アルコキシ基（特に、メトキシ）、および

(v) C_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、ピペリジル、モルホリニル、ピペラジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフリル)、および

(b) C_{1-6}アルコキシ基（特に、エトキシ）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル、エチル）、

(2) １ないし３個のハロゲン原子（特に、塩素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、または

(3) (a)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、および

(b) C_{6-14}アリールオキシ基（特に、フェノキシ）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい５または６員非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル)

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｃ－１］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）であり；

R_2が、

(1) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環－C_{1-6}アルキル基(特に、ピロリジニルメチル、ジヒドロピリジルメチル)、

(2) １ないし３個のハロゲン原子（特に、塩素原子）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（特に、フェニル）、または

(3) (a)ハロゲン原子（特に、フッ素原子）、および

(b) C_{1-6}アルキル基（特に、メチル）

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、アゼチジニル、アゼパニル、オクタヒドロインドリル、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサー２ーイル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３ーイル、アザビシクロ［２．２．２］オクター３ーイル)

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｄ－２］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

R_1が、１ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（特に、メチル基）であり；

R_2が、

(1) １ないしは２個のＣ$_{1-6}$アルキル基（特に、メチル基）で置換されていてもよいアミノメチル基、

(2) Ｃ$_{1-6}$アルキル基（特に、メチル基）で置換されていてもよい5ないし６員非芳香族複素環ーメチル基(特に、ピロリジニルメチル、ジヒドロピリジルメチル)、または

(3) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい非芳香族複素環基(特に、ピロリジニル、モルホリニル、ピペリジル、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル、アゼパニル、３ーアザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、７ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル、２ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル)

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｅ－２］

Ｘが硫黄原子であり；

ＹがＣＨであり；

Ｒ$_1$が、１ないし3個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基（特に、メチル基）であり；

Ｒ$_2$が、

(1) ５ないし６員非芳香族複素環ーメチル基(特に、ピロリジニルメチル)、または

(2) １ないし３個のハロゲン原子（特に、フッ素原子）で置換されていてもよい非芳香族複素環基（特に、ピロリジニル、ピペリジニル、１，２，３，６ーテトラヒドロピリジル、７ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、２ーアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタニル）

である、化合物またはその塩。

［化合物Ｆ－２］

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピロ

リジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（実施例１１）；

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（実施例８３）；

２－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター１－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（実施例１１６）；

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　（実施例１４５）；

２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　（実施例１６１）；

２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（実施例１７０）

またはそれらの塩。

[0093] 化合物（Ｉ）における塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩が挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン［トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン］、ｔｅｒｔ－ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジ

シクロヘキシルアミン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミンとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸との塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸との塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸との塩が挙げられる。

上記した塩の中でも無機酸（好ましくは塩酸）または有機酸（好ましくはトリフルオロ酢酸）との塩が好ましい。

[0094] 以下に、化合物（Ｉ）の製造法について述べる。

なお、以下の反応式中の化合物は、塩を形成している場合も含み、このような塩としては、例えば、化合物（Ｉ）における塩と同様のものが用いられる。

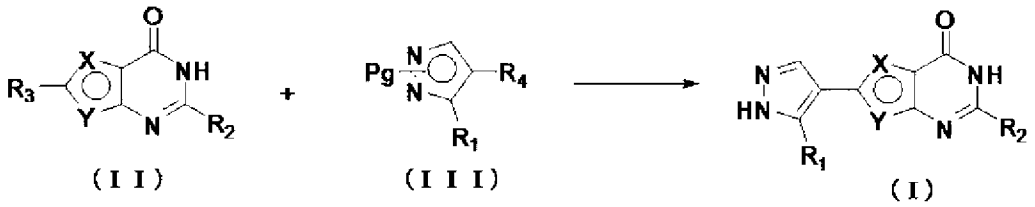
また、各工程で得られた化合物は、反応液のままか粗生成物として次の反応に用いることもできる。あるいは、該化合物は常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。

化合物（Ｉ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法により得られる。

（反応式１）

[0095]

[化17]



（ＩＩ） （ＩＩＩ） （Ｉ）

[0096] ［式中、Ｐｇはピラゾール窒素の保護基を示す。該保護基としては、例えばｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基やＮ，Ｎ－ジメチルアミノスルホニル基が挙げられる。$Ｒ_3$は、ハロゲン原子（例えば臭素原子、塩素原子またはヨウ素原子）を示し、$Ｒ_4$は、ホウ酸、ホウ酸エステル（例、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）、トリフルオロメタンスルホニル基、または置換基を有するスタニル基（例、トリブチルスタニル）を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。］

この反応では、化合物（ＩＩ）を一般に鈴木反応やＳｔｉｌｌｅ反応として知られる反応またはそれに類似した反応に付し、必要であれば脱保護反応に付して保護基を除去することにより、化合物（Ｉ）を製造することができる。

本反応は、パラジウム触媒存在下に行うことが好ましい。

化合物（ＩＩＩ）の使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、約１～３当量である。

本反応は、塩基の存在下に行うことができる。

塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムが上げられる。該塩基の使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、約２～２０当量である。

パラジウム触媒としては、例えば、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン複合体、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）が挙げられる。該パラジウム触媒の使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、約０．０１～１当量である。

本反応は溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、芳香族

炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド、水、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

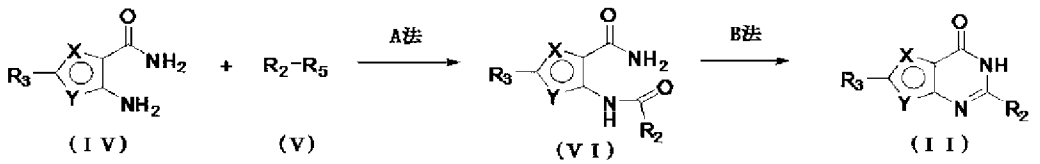
本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１５０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～５０時間、好ましくは約１～２０時間である。

化合物（ＩＩＩ）は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

[0097] 化合物（ＩＩ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法により得られる。

（反応式２）

[0098] [化18]



[0099] [式中、R_5は、塩化カルボニル基またはカルボキシ基を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

（Ａ法）

この反応では、化合物（ＩＶ）と化合物（Ｖ）を反応させることにより、化合物（ＶＩ）を製造することができる。

本反応における化合物（Ｖ）の使用量は、化合物（ＩＶ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～５当量である。

本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）、アセトニトリル、アミド類（例、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン）またはこれらの混合溶

媒が挙げられる。

R_5が塩化カルボニル基である化合物（Ｖ）を用いる場合、本反応は塩基存在下に行うことが好ましい。塩基としては、例えば、ピリジン、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン、トリエチルアミンおよびＮ－メチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミンが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（ＩＶ）に対して１～１００当量、好ましくは１～１０当量である。R_5がカルボキシ基である化合物（Ｖ）を用いる場合、本反応は公知の縮合反応条件下で行うことができる。公知の縮合反応条件としては、例えば、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミンとともにＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが共存する条件や、また一般に混合酸無水物法として知られる条件、例えば２－メチルプロピル　クロロカルボナートとトリエチルアミンおよびテトラヒドロフランが共存する条件が挙げられる。

本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１５０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～５０時間、好ましくは約１～５時間である。

化合物（ＩＶ）および化合物（Ｖ）は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

（Ｂ法）

この反応において、化合物（ＩＩ）は、塩基の存在下、化合物（ＶＩ）を環化することにより得られる。

本反応における塩基としては、例えば水酸化ナトリウムが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（ＶＩ）に対して１～１００当量、好ましくは１～１０当量である。

本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン等のエーテル類；等の有機溶媒、水、もしくはそ

れらの混合溶媒が挙げられる。

本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～４時間である。

[0100] R_2が、

(a) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、

(b) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルーカルボニル基、

(c) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルコキシーカルボニル基、

(d) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

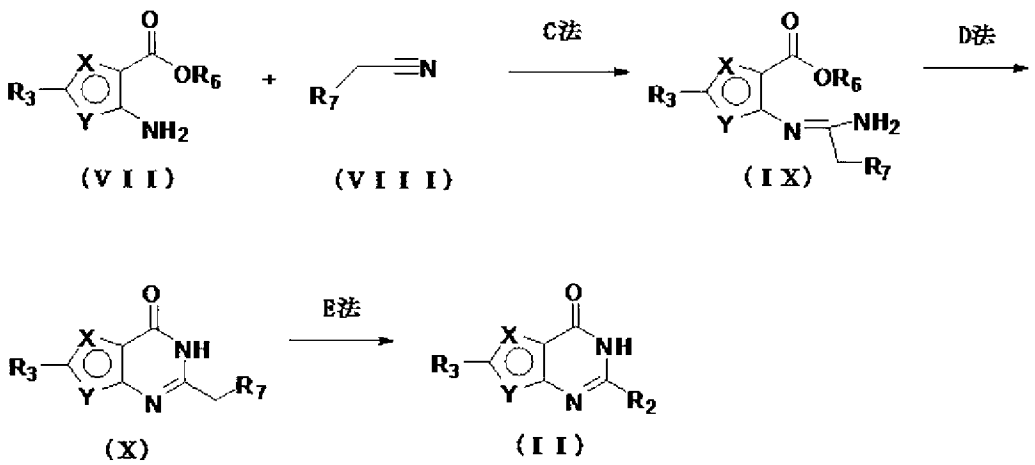
(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基で置換されたメチル基を示す化合物（ＩＩ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することもできる。

（反応式３）

[0101]

[化19]



[0102] [式中、R_6はC_{1-6}アルキル基を示し、R_7はハロゲン原子（例えば塩素原子）を示し、その他の各記号は前記と同意義を示す。]

（Ｃ法）

この反応では、酸存在下、化合物（ＶＩＩ）と化合物（ＶＩＩＩ）を反応させることにより化合物(ＩＸ)を製造することができる。

本反応における化合物(ＶＩＩＩ)の使用量は、化合物(ＶＩＩ)に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～５当量である。本反応における酸としては、例えば、塩酸／シクロペンチルメチルエーテル溶液が挙げられる。酸の使用量は、化合物（ＶＩＩ）に対して、通常１～１００当量、好ましくは１～１０当量である。

本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）が挙げられる。

本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～４時間である。

（Ｄ法）

この反応において、化合物（Ｘ）は、化合物（ＩＸ）を減圧下、加熱することにより、製造することができる。

本反応は、加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は

、通常約１～８時間、好ましくは約１～４時間である。該反応は、減圧下（約４－１０Ｔｏｒｒ）で行う。化合物（ＶＩＩ）および化合物（ＶＩＩＩ）は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

（Ｅ法）

この反応では、化合物(Ｘ)のＲ$_7$を、

(a) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、

(b) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルーカルボニル基、

(c) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基、

(d) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル）、

(e) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいカルバモイル基、および

(f) 芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル）

から選ばれる置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基に対応する一級アミン、二級アミン、アミド、カルバマート、スルホンアミドまたはウレア類で置換させることにより、化合物（ＩＩ）を製造することができる。

本反応における一級アミン、二級アミン、アミド、カルバマート、スルホンアミドまたはウレア類での使用量は、化合物（Ｘ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～３当量である。

該反応は塩基存在下で行うことができる。

塩基としては、例えば炭酸カリウムが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（Ｘ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～５当量である。

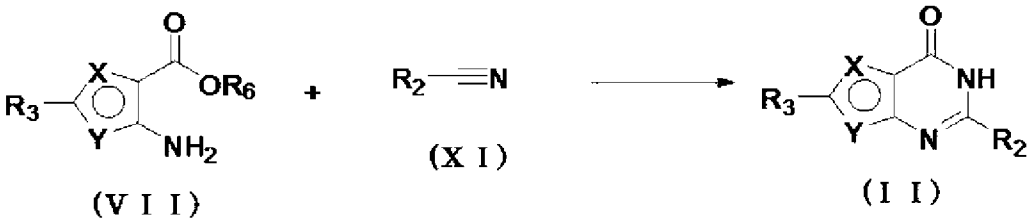
本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）、アセトニトリル、酢酸エチル、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、ジメチルスルホキシド、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

該反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約０．５～２０時間、好ましくは約０．５～４時間である。

[0103] 化合物（ＩＩ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することもできる。

（反応式４）

[0104] [化20]



（ＶＩＩ） （ＸＩ） （ＩＩ）

[0105] [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

[0106] この反応では、酸存在下、化合物（ＶＩＩ）と化合物（ＸＩ）を反応させることにより、化合物（ＩＩ）を製造することができる。

本反応における化合物（ＸＩ）の使用量は、化合物（ＶＩＩ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～５当量である。本反応における酸としては、例えば塩酸／シクロペンチルメチルエーテル溶液が挙げられる。酸の使用量は、化合物（ＶＩＩ）に対して、通常１～１００当量、好ましくは１～１０当量である。該反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該反応における溶媒としては、例えば、エーテル類（例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）が挙げられる。

本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～

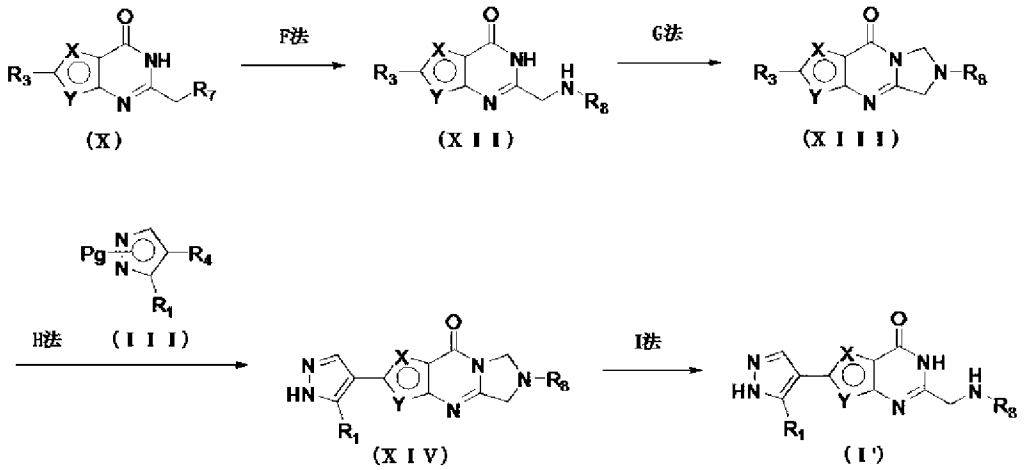
４時間である。

化合物（ＸＩ）は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

[0107] 化合物(Ｉ)は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することもできる。

（反応式５）

[0108] [化21]



[0109] [式中、

R_8は

(i) １ないし３個のC_{1-6}アルコキシ基（例、メトキシ）で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基（例、フェニル）、

(ii)芳香族複素環基(例、ピリジル)、および

(iii)芳香族複素環基（例、チエニル）で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基（例、シクロプロピル）

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基（例、メチル基、エチル基）を示し、

その他の各記号は前記と同意義を示す。]

（Ｆ法）

この反応では、反応式３に示すＥ法と同様の手法で、化合物（Ｘ）のR_7を、一級アミン類で置換することにより、化合物（ＸＩＩ）を製造することが

できる。該一級アミン類としては、例えば、ベンジルアミンが挙げられる。

（Ｇ法）

この反応では、化合物（ＸＩＩ）と、例えば、ホルムアルデヒド類を反応させることにより、化合物（ＸＩＩＩ）を製造することができる。該ホルムアルデヒド類としては、例えば、３７%ホルムアルデヒド水溶液が挙げられる。

本反応における該ホルムアルデヒド類の使用量は、化合物（ＸＩＩ）に対して、通常１０～１０００当量である。

本反応は溶媒中で行なうことが望ましい。該反応における溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類（例、ベンゼン、トルエン、キシレン）、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１５０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～５０時間、好ましくは約１～２０時間である。

（Ｈ法）

この反応では、反応式１に示す手法と同様の手法で、化合物（ＸＩＩＩ）と化合物（ＩＩＩ）から、化合物（ＸＩＶ）を製造することができる。

（Ｉ法）

この反応では、化合物（ＸＩＶ）をアルコール類の存在下、トリフルオロ酢酸中で加熱することにより、化合物（Ｉ’）を製造することができる。該アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。

本反応におけるトリフルオロ酢酸の使用量は、化合物（ＸＩＶ）に対して、通常１０～１０００当量である。

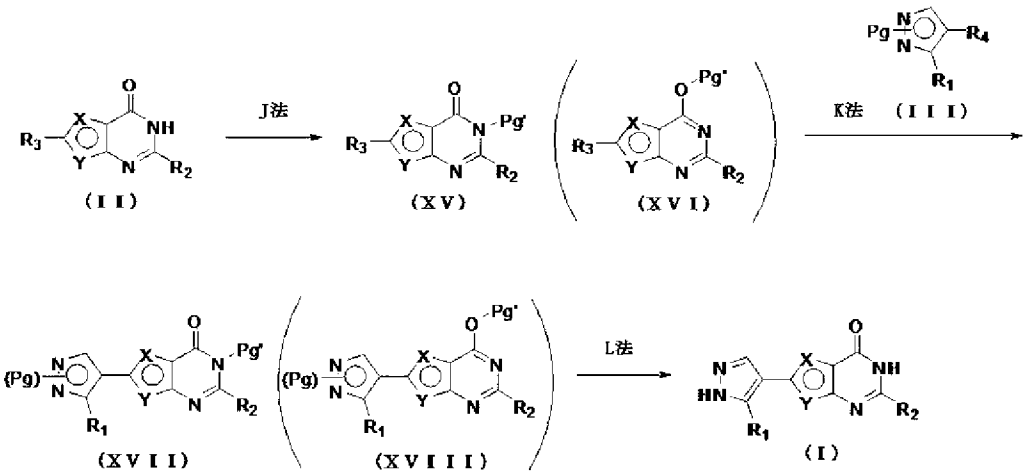
該反応は、加熱下（約４０～８０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～１０時間である。

[0110] 化合物（Ｉ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じ

た方法によって製造することもできる。

（反応式６）

[0111] [化22]



[0112] ［式中、Ｐｇ’はラクタム部位の保護基を示す。該保護基としては、例えば、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル基、２，４－ジメトキシベンジル基があげられる。その他の各記号は前記と同意義を示す。］

（Ｊ法）

この反応では、化合物（ＩＩ）のラクタム部位に、保護基を導入することにより、化合物（ＸＶ）、化合物（ＸＶＩ）、または化合物（ＸＶ）と化合物（ＸＶＩ）の混合物を製造することができる。

Ｊ法の一つの態様、すなわちラクタム部位に［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル基を導入する場合においては、例えば、化合物（ＩＩ）を、塩基存在下、［２－（クロロメトキシ）エチル］（トリメチル）シランと反応させることにより、化合物（ＸＶ）、化合物（ＸＶＩ）、または化合物（ＸＶ）と化合物（ＸＶＩ）の混合物を製造することができる。

本反応における塩基としては、例えば、水素化ナトリウムが挙げられる。塩基の使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、通常１～５当量、好ましくは１～２当量である。

本反応における［２－（クロロメトキシ）エチル］（トリメチル）シランの使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、通常１～５当量、好ましくは１～２

当量である。該反応は、冷却下（約０～１０℃）、室温下（約１５～３０℃）、または加熱下（約４０～８０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～３時間である。本反応は溶媒中で行うことが望ましい。該反応における溶媒としては、例えば、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）が挙げられる。

Ｊ法の別の態様、すなわちラクタム部位に２，４－ジメトキシベンジル基を導入する場合においては、例えば、化合物（ＩＩ）と、（２，４－ジメトキシフェニル）メタノールを、一般に光延反応として知られる反応、例えば、溶媒中、トリフェニルホスフィンとジエチル　（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボキシラートと反応させることにより、化合物（ＸＶ）か化合物（ＸＶＩ）、または化合物（ＸＶ）と化合物（ＸＶＩ）の混合物を製造することができる。

本反応におけるトリフェニルホスフィンの使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、約１～５当量である。

本反応におけるジエチル　（Ｅ）－ジアゼン－１，２－ジカルボキシラートの使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、約１～５当量である。

本反応における（２，４－ジメトキシフェニル）メタノールの使用量は、化合物（ＩＩ）に対して、約１～５当量である。

本反応における溶媒としては、例えば、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）が挙げられる。

該反応は、冷却下（約０～１０℃）、室温下（約１５～３０℃）、または加熱下（約４０～８０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～８時間である。

（Ｋ法）

この反応では、反応式１に示す方法と同様の方法で、化合物（ＸＶ）と化合物（ＩＩＩ）から、化合物（ＸＶＩＩ）を製造することができる。また、同様の方法で、化合物（ＸＶＩ）と化合物（ＩＩＩ）から、化合物（ＸＶＩ

Ｉ）を製造することができる。また、同様の方法で、化合物（ＸＶ）と化合物（ＸＶＩ）の混合物と化合物（ＩＩＩ）から、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、または化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物を製造することができる。化合物（ＸＶＩＩ）および化合物（ＸＶＩＩＩ）のピラゾール窒素上の保護基は、本反応中に除去される場合もある。

（Ｌ法）

この反応では、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、または化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物の保護基を、常法を用いて脱保護することにより、化合物（Ｉ）を製造することができる。

Ｌ法の一つの態様、すなわちピラゾール窒素上の保護基がｔ－ブトキシカルボニル基である場合においては、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、または化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物を酸と反応させることにより、ｔ－ブトキシカルボニル基の脱保護は達成される。

本反応における酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、１０％　塩酸／メタノール溶液、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液が挙げられる。酸の使用量は、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、もしくは化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物に対して、約１０～５０００当量である。

本反応では溶媒を用いてもよい。該溶媒としては、例えば、アルコール類（例、メタノール、エタノール）が挙げられる。該反応は、室温下、または加熱下（約４０～８０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約０．５～２０時間、好ましくは約０．５～３時間である。

Ｌ法の別の態様、すなわちラクタム部位の保護基が、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル基である場合においては、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、もしくは化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物をフッ化物含有溶媒に付すか、酸と反応させることにより、［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル基の脱保護は達成される。

本反応におけるフッ化物含有溶媒としては、例えば、１Ｍ　Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリブチルブタン－１－アミニウム　フルオリド／テトラヒドロフラン溶液

が挙げられる。フッ化物の使用量は、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、もしくは化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物に対して、約５～５０当量である。該反応は、加熱下（約４０～８０℃）に行うことが望ましい。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～８時間である。本反応における酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸、１０％塩酸／メタノール溶液、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液が挙げられる。酸の使用量は、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、もしくは化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物に対して、約１０～５０００当量である。該反応は、室温下、または加熱下（約４０～８０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～３時間である。

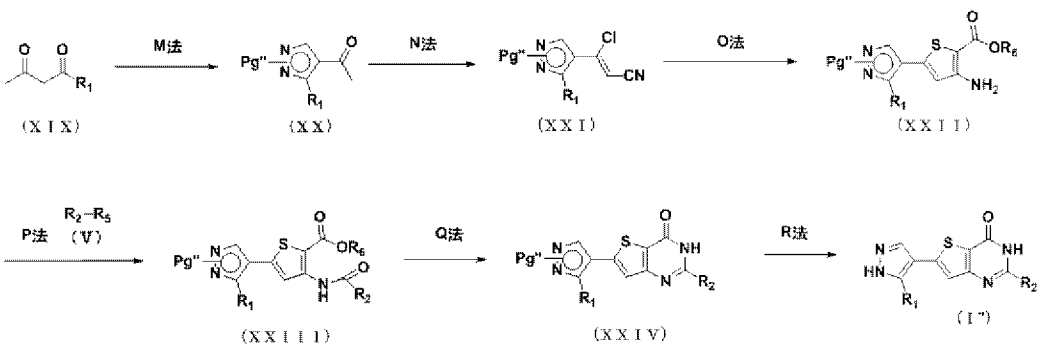
Ｌ法のさらにまた別の態様、すなわちラクタム部位の保護基が、２，４－ジメトキシベンジル基である場合においては、酸と反応させることにより、２，４－ジメトキシベンジル基の脱保護は達成される。本反応における酸としては、例えば、トリフルオロ酢酸が挙げられる。酸の使用量は、化合物（ＸＶＩＩ）、化合物（ＸＶＩＩＩ）、もしくは化合物（ＸＶＩＩ）と化合物（ＸＶＩＩＩ）の混合物に対して、約１０～５０００当量である。本反応では、溶媒を用いてもよい。該溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、水が挙げられる。該反応は、加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～２０時間、好ましくは約１～８時間である。

[0113] 化合物（Ｉ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することもできる。

（反応式７）

[0114]

[化23]



[0115] [式中、Ｐｇ’’はピラゾール窒素上の保護基を示す。該保護基としては、例えばベンジル基、ｔｅｒｔ－ブチル基および４－メトキシベンジル基が挙げられる。その他の各記号は前記と同意義を示す。]

（Ｍ法）

この反応では、化合物（ＸＩＸ）を１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンと反応させ（Ｍ－１法）、その後、Ｐｇ’’基を有するヒドラジンまたはその塩と反応させることにより（Ｍ－２法）、化合物（ＸＸ）を製造することができる。化合物（ＸＩＸ）、１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン、およびＰｇ’’基を有するヒドラジンまたはその塩は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

（Ｍ－１法）

本反応における１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの使用量は、化合物（ＸＩＸ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～２当量である。該反応は、加熱下（約６０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～５０時間、好ましくは約１～５時間である。

（Ｍ－２法）

本反応におけるＰｇ’’基を有するヒドラジンまたはその塩の使用量は、化合物（ＸＩＸ）に対して、通常１～５当量、好ましくは１～２当量である。該反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン

）が挙げられる。本反応は、冷却下（約０～１０℃）、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３０分～５時間、好ましくは約３０分～１時間である。

（Ｎ法）

本反応では、化合物（ＸＸ）をＶｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬と反応させ（Ｎ－１法）、その後、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより（Ｎ－２法）、化合物（ＸＸＩ）を製造することができる。Ｎ－２法における反応中に、ピラゾール窒素上の保護基が除去される場合もあるが、その場合は、塩基存在下、Ｐｇ’’基を有するハライド類と反応させることにより（Ｎ－３法）、化合物（ＸＸＩ）を製造することができる。

（Ｎ－１法）

本反応におけるＶｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬の使用量は、化合物（ＸＸ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～５当量である。Ｖｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンから一般に知られる条件、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに対し、氷冷下、オキシ塩化リンを加え、室温で３０分～１時間撹拌することで調製することができる。

該反応は、室温下または加熱下（約４０～６０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３０分～２時間、好ましくは約３０分～１時間である。

（Ｎ－２法）

本反応におけるヒドロキシルアミン塩酸塩の使用量は、化合物（ＸＸ）に対して、通常５～２０当量、好ましくは５～１０当量である。ピラゾール窒素上の保護基は、本反応中に除去される場合もある。該反応は、加熱下（約５０～８０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約０．５～８時間、好ましくは約０．５～２時間である。

（Ｎ－３法）

本反応におけるＰｇ’’基を有するハライド類としては、例えば、（ブロモメチル）ベンゼンや１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼンが挙げ

られる。Ｐｇ’’基を有するハライド類の使用量は、化合物（ＸＸ）に対して、通常１～３当量、好ましくは１～２当量である。本反応における塩基としては、例えば、炭酸カリウムが挙げられる。炭酸カリウムの使用量は、通常１～５当量、好ましくは１～３当量である。本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、１－メチル－２－ピロリドン、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。該反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約２～４８時間、好ましくは約６～２４時間である。

（Ｏ法）

本反応では、塩基存在下、化合物（ＸＸＩ）をR_6基を有するスルファニルアセタート類と反応させることにより、化合物（ＸＸＩＩ）を製造することができる。

本反応におけるR_6基を有するスルファニルアセタート類の使用量は、化合物（ＸＸＩ）に対して、通常１～３当量、好ましくは１～２当量である。R_6基を有するスルファニルアセタート類は、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。本反応における塩基としては、例えば、無機塩基類（例、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム）および有機塩基類（例、トリエチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン）が挙げられる。本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドが挙げられる。該反応は、冷却下（約０～１０℃）、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３０分～５時間、好ましくは約３０分～２時間である。

（Ｐ法）

本反応では、反応式２に示したＡ法と同様の方法で、化合物（ＸＸＩＩ）と化合物（Ｖ）から化合物（ＸＸＩＩＩ）を製造することができる。

（Ｑ法）

本反応では、反応式２に示したＢ法と同様の方法で、化合物（ＸＸＩＩＩ）から化合物（ＸＸＩＶ）を製造することができる。

（Ｒ法）

本反応では、化合物（ＸＸＩＶ）をＰｇ’’基の脱保護反応に付すことにより、化合物（Ｉ’’）を製造することができる。例えば、Ｐｇ’’基としてベンジル基を有する化合物（ＸＸＩＶ）を、水素雰囲気下、蟻酸中で水酸化パラジウムー炭素と反応させることにより、化合物（Ｉ’’）を製造することができる。本反応における水酸化パラジウムー炭素の使用量は、化合物（ＸＸＩＶ）に対し、触媒量～同重量である。本反応における水素雰囲気は１～３気圧である。該反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約２～１２０時間、好ましくは約８～２４時間である。

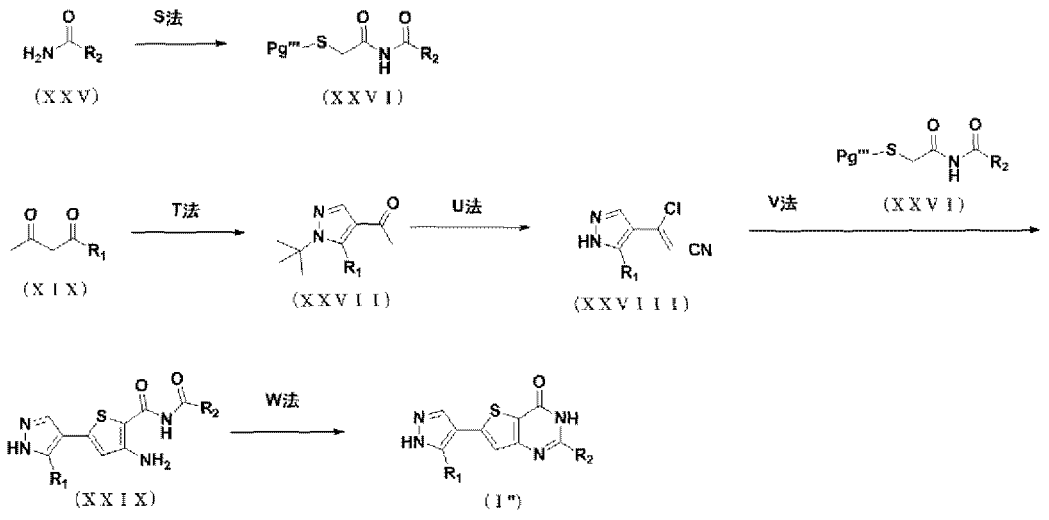
また、例えば、Ｐｇ’’基として４ーメトキシベンジル基を有する化合物（ＸＸＩＶ）を、メトキシベンゼン存在下、トリフルオロ酢酸中で加熱することにより、化合物（Ｉ’’）を製造することができる。該反応におけるメトキシベンゼンの使用量は１～５当量である。該反応は、加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約８～４８時間、好ましくは約８～２４時間である。

[0116] 化合物（Ｉ）は、例えば、以下の反応式で示される方法またはこれに準じた方法によって製造することもできる。

（反応式８）

[0117]

[化24]



[0118] [式中、Ｐｇ’’’は硫黄原子上の保護基を示す。該保護基としては、例えばアセチル基が挙げられる。その他の各記号は前記と同意義を示す。]

（Ｓ法）

本反応では、化合物（ＸＸＶ）とクロロアセチルクロリドを反応させ（Ｓ－１法）、その後、塩基存在下、Ｐｇ’’’基を有するチオール類と反応させることにより（Ｓ－２法）、化合物（ＸＸＶＩ）を製造することができる。

（Ｓ－１法）

本反応におけるクロロアセチルクロリドの使用量は、化合物（ＸＸＶ）に対して、通常２～１０当量、好ましくは２～４当量である。該反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３～２４時間、好ましくは約１２～１８時間である。

（Ｓ－２法）

本反応におけるＰｇ’’’基を有するチオール類の使用量は、化合物（ＸＸＶ）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．１当量である。本反応における塩基類（例、炭酸カリウム、トリエチルアミン）の使用量は、化合物（ＸＸＶ）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．１当量である。該反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、テ

トラヒドロフランが挙げられる。該反応は、氷冷下（約－５～５℃）または室温下（約１５～３０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約０．１～１時間、好ましくは約０．１～０．５時間である。

化合物（ＸＸＶ）およびクロロアセチルクロリドは、市販のものを使用するか、または自体公知の手段を適用して製造することができる。

（Ｔ法）

この反応では、化合物（ＸＩＸ）を１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンと反応させ（Ｔ－１法）、その後、ｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンまたはその塩と反応させることにより（Ｔ－２法）、化合物（ＸＸＶＩＩ）を製造することができる。化合物（ＸＩＸ）およびｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンまたはその塩は、市販のものを使用することができる。

（Ｔ－１法）

本反応における１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンの使用量は、化合物（ＸＩＸ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～２当量である。該反応は、加熱下（約６０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約１～５０時間、好ましくは約１～５時間である。

（Ｔ－２法）

本反応におけるｔｅｒｔ－ブチルヒドラジンまたはその塩の使用量は、化合物（ＸＩＸ）に対して、通常１～５当量、好ましくは１～２当量である。該反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、エーテル類（例、テトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン）が挙げられる。該反応は、冷却下（約０～１０℃）、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１００℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３０分～５時間、好ましくは約３０分～１時間である。

（Ｕ法）

この反応では、化合物（ＸＸＶＩＩ）をＶｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬と反応させ（Ｕ－１法）、その後、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより（Ｕ－２法）、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）を製造することができる。

（Ｕ－１法）

本反応におけるＶｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬の使用量は、化合物（ＸＸＶＩＩ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは１～５当量である。Ｖｉｌｓｍｅｉｅｒ試薬はＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドとオキシ塩化リンから一般に知られる条件（例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドに対し、氷冷下、オキシ塩化リンを加え、室温で３０分～１時間撹拌する）で調製することができる。

本反応は、室温下または加熱下（約４０～６０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３０分～２時間、好ましくは約３０分～１時間である。

（Ｕ－２法）

本反応におけるヒドロキシルアミン塩酸塩の使用量は、化合物（ＸＸＶＩＩ）に対して、通常５～２０当量、好ましくは５～１０当量である。本反応は、加熱下（約４０～６０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約３０分～２時間、好ましくは約３０分～１時間である。

（Ｖ法）

本反応では、塩基存在下、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）と化合物（ＸＸＶＩ）を反応させることにより、化合物（ＸＸＩＸ）を製造することができる。

本反応における化合物（ＸＸＶＩ）の使用量は、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）に対して、通常１～１．５当量、好ましくは１～１．１当量である。本反応における塩基類（例、炭酸カリウム、炭酸セシウム）の使用量は、化合物（ＸＸＶＩＩＩ）に対して、通常１～２当量、好ましくは１～１．２当量である。本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は、氷冷下（約－５～５℃）または室温下（約１５～３０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約０．５～５時間、好ましくは約０．５～２時間である。

（Ｗ法）

本反応では、化合物（ＸＸＩＸ）を酸類あるいは塩基類と反応させること

により、化合物（Ｉ’’）を製造することができる。

本反応における酸類としては、例えば、希塩酸、トリフルオロ酢酸が挙げられる。酸類の使用量は、化合物（ＸＸＩＸ）に対して、通常２～２０当量、好ましくは５～１０当量である。本反応における塩基類としては、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが挙げられる。塩基類の使用量は、化合物（ＸＸＩＸ）に対して、通常１～１０当量、好ましくは２～５当量である。本反応は、溶媒中で行うことが好ましい。該溶媒としては、例えば、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、またはこれらの混合溶媒が挙げられる。本反応は、室温下（約１５～３０℃）または加熱下（約４０～１２０℃）に行うことができる。反応時間は、通常約０．２～７２時間、好ましくは約０．２～５時間である。

[0119] 化合物（Ｉ）に、自体公知の手段を適用してさらに置換基変換、すなわち置換基の導入や官能基変換を行い、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

置換基変換の方法としては公知の一般的方法が用いられるが、例えば、エステルの加水分解によるカルボキシ基への変換、カルボキシ基のアミド化によるカルバモイル基への変換、カルボキシ基の還元によるヒドロキシメチル基への変換、カルボニル基の還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニル基の還元的アミノ化、カルボニル基のオキシム化、アミノ基のアシル化、アミノ基のウレア化、アミノ基のスルホニル化、アミノ基のアルキル化、アミンによる活性ハロゲンの置換またはアミノ化、ヒドロキシ基のアルキル化、ヒドロキシ基の置換またはアミノ化が挙げられる。

この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性部位が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性部位に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

例えば、原料化合物や中間体が、置換基としてアミノ基、カルボキシ基ま

たは水酸基を有する場合、これらの基は、ペプチド化学等で一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基、C_{1-6}アルコキシーカルボニル基、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、C_{7-14}アラルキルオキシーカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、９ーフルオレニルメトキシカルボニル）、トリチル基、フタロイル基、Ｎ，Ｎージメチルアミノメチレン基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔーブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔーブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、１ーアリル）が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、C_{7-11}アラルキル基（例、ベンジル）、フェニル基、トリチル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔーブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔーブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、１ーアリル）が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルコキシ基およびニトロ基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい。

水酸基の保護基としては、例えば、C_{1-6}アルキル基、フェニル基、トリチル基、C_{7-10}アラルキル基（例、ベンジル）、ホルミル基、C_{1-6}アルキルーカルボニル基、ベンゾイル基、C_{7-10}アラルキルーカルボニル基（例、ベンジルカルボニル）、２ーテトラヒドロピラニル基、２ーテトラヒドロフリル基、置換シリル基（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、ｔｅｒｔーブチルジメチルシリル、ｔｅｒｔーブチルジエチルシリル）、C_{2-6}アルケニル基（例、１ーアリル）が挙げられる。これらの基は、ハロゲン原子、C_{1-6}アルキル基、C_{1-6}アルコキシ基またはニトロ

基から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよい。上記した保護基の除去方法としては、自体公知の方法、例えば、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ編（１９８０）に記載の方法が挙げられる。具体的には、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、Ｎ－メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミド）等を使用する方法や還元法等が用いられる。

[0120] また、原料化合物の置換基の種類によっては、上記製造法によって製造された化合物を原料として、上記置換基変換によって置換基が異なる原料化合物を製造することができる。

[0121] 前記反応における生成物である化合物（Ｉ）は単一の化合物として、または混合物として製造されてもよい。

かくして得られた化合物（Ｉ）は、自体公知の分離手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィー等により単離、精製することができる。

化合物（I）が遊離体として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって目的とする塩に変換することができ、逆に塩として得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体または、目的とする他の塩に変換することができる。

[0122] 化合物（Ｉ）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体等の異性体を有する場合には、いずれか一方の異性体も混合物も化合物（Ｉ）に包含される。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、ラセミ体から分割された光学異性体も化合物（Ｉ）に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（例、濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶）によりそれぞれを単品として得ることができる。

[0123] 化合物（Ｉ）は、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても結晶形混

合物であっても化合物（Ｉ）に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

また、化合物（Ｉ）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質（例、構造、融点、融解熱、吸湿性、安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造することができる。

化合物（Ｉ）は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（Ｉ）に包含される。

同位元素（例、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ）等で標識された化合物も、化合物（Ｉ）に包含される。

[0124] 化合物（Ｉ）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（Ｉ）に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（Ｉ）に変化する化合物をいう。化合物（Ｉ）のプロドラッグとしては、化合物（Ｉ）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（Ｉ）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフリル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、ｔｅｒｔ－ブチル化された化合物）；化合物（Ｉ）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（Ｉ）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物）；化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（Ｉ）のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエ

ステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物）等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（Ｉ）から製造することができる。

また、化合物（Ｉ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件で化合物（Ｉ）に変化するものであってもよい。

[0125] 化合物（Ｉ）またはそのプロドラッグ（明細書中、「本発明化合物」と略記することがある）は、Ｃｄｃ７阻害活性を有し、癌の予防または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤として有用である。

本発明化合物は、Ｃｄｃ７に対し強い阻害活性を示し、かつ、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態（例、吸収性、分布、代謝、排泄）、溶解性（例、水溶性）、他の医薬品との相互作用（例、薬物代謝酵素阻害作用）、安全性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性）、安定性（例、化学的安定性、酵素に対する安定性）の点でも優れているので、医薬として有用である。

本発明化合物は、Ｃｄｃ７以外のプロテインキナーゼに対する阻害活性が低いことから、正常細胞への毒性が軽減された、癌の予防・治療剤として有用である。

従って、本発明化合物は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）に対して、過剰（異常）なＣｄｃ７作用を阻害するために用いることができる。

本発明化合物は、Ｃｄｃ７により影響される可能性のある疾患、例えば、癌［例、大腸癌（例、結腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍）、肺癌（例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、中皮腫、膵臓癌（例、膵管癌、膵内分泌腫瘍）、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌（例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌）、十二指腸癌、小腸癌、乳癌（例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌

）、卵巣癌（例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、精巣腫瘍、前立腺癌（例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌）、肝臓癌（例、肝細胞癌、原発性肝癌、肝外胆管癌）、甲状腺癌（例、甲状腺髄様癌）、腎臓癌（例、腎細胞癌、腎盂と尿管の移行上皮癌）、子宮癌（例、子宮頚部癌、子宮体部癌、子宮肉腫）、脳腫瘍（例、髄芽細胞腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫）、網膜芽細胞腫、皮膚癌（例、基底細胞腫、悪性黒色腫）、肉腫（例、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部肉腫）、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌（例、多発性骨髄腫、白血病、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患）、原発不明癌］の予防剤または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤、アポトーシス促進剤等の医薬として用いられる。

なかでも、本発明化合物は、血液癌、乳癌、大腸癌、肺癌、膵臓癌等に有効である。

[0126] 本発明化合物は、そのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、医薬として、前記した哺乳動物に経口的または非経口的に投与することができる。

以下、本発明化合物を含有してなる医薬（「本発明の医薬」と略記する場合がある）について詳述する。本発明化合物を経口投与する場合の本発明の医薬の剤形としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、バッカル錠、口腔内速崩錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤（例、口腔粘膜貼付フィルム）等の経口剤が挙げられる。また、非経口投与する場合の本発明の医薬の剤形としては、例えば、注射剤、注入剤、点滴剤、経皮剤（例、イオントフォレシス経皮剤）、坐剤が挙げられる。また、本発明化合物を適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸－グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル）と組み合わせて

徐放性製剤とすることも有効である。

[0127] 本発明の医薬は、製剤技術分野で一般的に用いられている公知の製造方法（例、日本薬局方に記載の方法）により製造することができる。また、本発明の医薬には、必要に応じて、製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等の添加剤を適宜、適量含有させることができる。

前記した薬理学的に許容される担体としては、これらの添加剤が挙げられる。

[0128] 例えば、錠剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を用いて製造することができ、丸剤及び顆粒剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤を用いて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤は賦形剤等を、シロップ剤は甘味剤等を、乳剤または懸濁剤は懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を用いて製造することができる。

[0129] 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

結合剤の例としては、５ないし１０重量%デンプンのり液、１０ないし２０重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、１ないし５重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリンが挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウムが挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルクが挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップが挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート８０、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシル４０が挙げら

れる。　懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイトが挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート８０が挙げられる。

[0130] 例えば、本発明の医薬が錠剤である場合、該錠剤は、自体公知の方法に従い、本発明化合物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウム）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール６０００）を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造することができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン８０、プルロニックＦ６８、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン）が用いられる。このようにして得られる錠剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

[0131] 前記注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤等が含まれる。

[0132] かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明化合物を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例、Ｄ－ソルビトール、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウム）等が挙げられる。該水性液は適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポ

リアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート８０、ＨＣＯ－５０）を含んでいてもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられる。該油性液は適当な溶解補助剤を含んでいてもよい。該溶解補助剤としては、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等が挙げられる。また、該注射剤には緩衝剤（例、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール）、保存剤（例、ベンジルアルコール、フェノール）等を配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

[0133] 本発明の医薬中の本発明化合物の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量%、好ましくは約２ないし８５重量%、さらに好ましくは約５ないし７０重量%である。

[0134] 本発明の医薬中の添加剤の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約１ないし９９．９重量%、好ましくは約１０ないし９０重量%である。

[0135] 本発明化合物は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。本発明化合物の１日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌の治療目的で患者に経口投与する場合には、成人（体重約６０ｋｇ）１日当りの投与量は、本発明化合物として約１ないし１０００ｍｇ、好ましくは約３ないし３００ｍｇ、さらに好ましくは約１０ないし２００ｍｇであり、これらを１回または２ないし３回に分けて投与することができる。

[0136] 本発明化合物を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例、注射剤）の形で投与する。本発明化合物の１回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、通常体重１ｋｇあたり約０．０１ないし約１００ｍｇ、好ましくは約０．０１ないし約５０ｍｇ、より好ましくは約０．０１ないし約２０ｍｇの本発明化合物を静脈注射により投与することが好ましい。

[0137] 本発明化合物は、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

[0138] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、ＬＨ－ＲＨアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリン）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド）、５α－レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリド）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロン）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾール）、甲状腺ホルモン、およびそれらのＤＤＳ（Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍ）製剤が用いられる。

[0139] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤が用いられる。

[0140] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタードＮ－オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエ

チレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンおよびそれらのＤＤＳ製剤が用いられる。

[0141] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、６－メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、５－ＦＵ系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフール、ＵＦＴ、ドキシフルリジン、カルモフール、ガロシタビン、エミテフール、カペシタビン）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフール、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチンおよびそれらのＤＤＳ製剤が用いられる。

[0142] 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンＤ、アクチノマイシンＣ、マイトマイシンＣ、クロモマイシンＡ３、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンおよびそれらのＤＤＳ製剤が用いられる。

[0143] 「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビノレルビンおよびそれらのＤＤＳ製剤が

用いられる。

[0144] 「免疫療法剤」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、ＢＣＧワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドＫ、プロコダゾール、抗ＣＴＬＡ４抗体が用いられる。

[0145] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が２０，０００以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、（１）ＥＧＦ（ｅｐｉｄｅｒｍａｌ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、ＴＧＦα〕、（２）インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、ＩＧＦ（ｉｎｓｕｌｉｎ－ｌｉｋｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）－１、ＩＧＦ－２〕、（３）ＦＧＦ（ｆｉｂｒｏｂｌａｓｔ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性ＦＧＦ、塩基性ＦＧＦ、ＫＧＦ（ｋｅｒａｔｉｎｏｃｙｔｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）、ＦＧＦ－１０〕、（４）その他の細胞増殖因子〔例、ＣＳＦ（ｃｏｌｏｎｙ ｓｔｉｍｕｌａｔｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ）、ＥＰＯ（ｅｒｙｔｈｒｏｐｏｉｅｔｉｎ）、ＩＬ－２（ｉｎｔｅｒｌｅｕｋｉｎ－２）、ＮＧＦ（ｎｅｒｖｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）、ＰＤＧＦ（ｐｌａｔｅｌｅｔ－ｄｅｒｉｖｅｄ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）、ＴＧＦβ（ｔｒａｎｓｆｏｒｍｉｎｇ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ β）、ＨＧＦ（ｈｅｐａｔｏｃｙｔｅ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）、ＶＥＧＦ（ｖａｓｃｕｌａｒｅｎｄｏｔｈｅｌｉａｌ ｇｒｏｗｔｈ ｆａｃｔｏｒ）、ヘレグリン、アンジオポエチン〕が用いられる。

[0146] 「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、ＥＧＦ受容体

、ヘレグリン受容体（例、ＨＥＲ３）、インシュリン受容体、ＩＧＦ受容体－１、ＩＧＦ受容体－２、ＦＧＦ受容体－１またはＦＧＦ受容体－２、ＶＥＧＦ受容体、アンジオポエチン受容体（例、Ｔｉｅ２）、ＰＤＧＦ受容体等が用いられる。

[0147] 「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、ＥＧＦ阻害剤、ＴＧＦα阻害剤、ハーレギュリン阻害剤、インシュリン阻害剤、ＩＧＦ阻害剤、ＦＧＦ阻害剤、ＫＧＦ阻害剤、ＣＳＦ阻害剤、ＥＰＯ阻害剤、ＩＬ－２阻害剤、ＮＧＦ阻害剤、ＰＤＧＦ阻害剤、ＴＧＦβ阻害剤、ＨＧＦ阻害剤、ＶＥＧＦ阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、ＥＧＦ受容体阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＨＥＲ４阻害剤、インシュリン受容体阻害剤、ＩＧＦ－１受容体阻害剤、ＩＧＦ－２受容体阻害剤、ＦＧＦ受容体－１阻害剤、ＦＧＦ受容体－２阻害剤、ＦＧＦ受容体－３阻害剤、ＦＧＦ受容体－４阻害剤、ＶＥＧＦ受容体阻害剤、Ｔｉｅ－２阻害剤、ＰＤＧＦ受容体阻害剤、Ａｂｌ阻害剤、Ｒａｆ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｃ－Ｋｉｔ阻害剤、Ｓｒｃ阻害剤、ＰＫＣ阻害剤、Ｔｒｋ阻害剤、Ｒｅｔ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、Ａｕｒｏｒａ阻害剤、ＰＬＫ阻害剤、ＭＥＫ（ＭＥＫ１／２）阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ＣＤＫ阻害剤、Ａｋｔ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤等が用いられる。より具体的には、抗ＶＥＧＦ抗体（例、Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、抗ＨＥＲ２抗体（例、Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ、Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、抗ＥＧＦＲ抗体（例、Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ、Ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ、Ｍａｔｕｚｕｍａｂ、Ｎｉｍｏｔｕｚｕｍａｂ）、抗ＶＥＧＦＲ抗体、、抗ＨＧＦ抗体、Ｉｍａｔｉｎｉｂ ｍｅｓｙｌａｔｅ、Ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ、Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ、Ｓｏｒａｆｅｎｉｂ、Ｓｕｎｉｔｉｎｉｂ、Ｄａｓａｔｉｎｉｂ、Ｌａｐａｔｉｎｉｂ、Ｖａｔａｌａｎｉｂ、４－（４－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－５－イルオキシ）－６－メトキシ－７－［３－（１－ピロリジニル）プロポキシ］キナゾリン（ＡＺＤ－２１７１）、Ｌｅｓｔａｕｒｔｉｎｉｂ、Ｐａｚｏｐａｎｉｂ、Ｃａｎｅｒｔｉｎｉｂ、Ｔａｎｄｕｔｉｎｉｂ、３－（４－ブロモ－２，６－ジフルオロベンジルオキシ）－５－［

３－［４－（１－ピロリジニル）ブチル］ウレイド］イソチアゾール－４－カルボキサミド（ＣＰ－５４７６３２）、Ａｘｉｔｉｎｉｂ、Ｎ－（３，３－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－６－イル）－２－（ピリジン－４－イルメチルアミノ）ピリジン－３－カルボキサミド（ＡＭＧ－７０６）、Ｎｉｌｏｔｉｎｉｂ、６－［４－（４－エチルピペラジン－１－イルメチル）フェニル］－Ｎ－［１（Ｒ）－フェニルエチル］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（ＡＥＥ－７８８）、Ｖａｎｄｅｔａｎｉｂ、Ｔｅｍｓｉｒｏｌｉｍｕｓ、Ｅｖｅｒｏｌｉｍｕｓ、Ｅｎｚａｓｔａｕｒｉｎ、Ｎ－［４－［４－（４－メチルピペラジン－１－イル）－６－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イルアミノ）ピリミジン－２－イルスルファニル］フェニル］シクロプロパンカルボキサミド（ＶＸ－６８０）、リン酸　２－［Ｎ－［３－［４－［５－［Ｎ－（３－フルオロフェニル）カルバモイルメチル］－１Ｈ－ピラゾール－３－イルアミノ］キナゾリン－７－イルオキシ］プロピル］－Ｎ－エチルアミノ］エチル　エステル（ＡＺＤ－１１５２）、４－［９－クロロ－７－（２，６－ジフルオロフェニル）－５Ｈ－ピリミド［５，４－ｄ］［２］ベンズアゼピン－２－イルアミノ］安息香酸（ＭＬＮ－８０５４）、Ｎ－［２－メトキシ－５－［（Ｅ）－２－（２，４，６－トリメトキシフェニル）ビニルスルホニルメチル］フェニル］グリシン　ナトリウム塩（ＯＮ－１９１０Ｎａ）、４－［８－シクロペンチル－７（Ｒ）－エチル－５－メチル－６－オキソ－５，６，７，８－テトラヒドロプテリジン－２－イルアミノ］－３－メトキシ－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ベンズアミド（ＢＩ－２５３６）、５－（４－ブロモ－２－クロロフェニルアミノ）－４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－６－カルボヒドロキサム酸　２－ヒドロキシエチルエステル（ＡＺＤ－６２４４）、Ｎ－［２（Ｒ），３－ジヒドロキシプロポキシ］－３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）ベンズアミド（ＰＤ－０３２５９０１）、エベロリムス（ＲＡＤ００１）等が用いられる。

[0148] 上記の薬物の他に、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼＩ阻害薬（例、イリノテカン、トポテカン）、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬（例、ソブゾキサン）、分化誘導剤（例、レチノイド、ビタミンＤ類）、他の血管新生阻害薬（例、フマギリン、さめ抽出物、ＣＯＸ－２阻害薬）、α－ブロッカー（例、塩酸タムスロシン）、ビスホスホン酸（例、パミドロネート、ゾレドロネート）、サリドマイド、５アザシチジン、デシタビン、プロテアソーム阻害薬（例、ボルテゾミブ）、抗ＣＤ２０抗体等の抗腫瘍性抗体、毒素標識抗体等も併用薬物として用いることができる。

[0149] 本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、

（１）本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量を軽減することができる、

（２）患者の症状（軽症、重症等）に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択することができる、

（３）治療期間を長く設定することができる、

（４）治療効果の持続を図ることができる、

（５）本発明化合物と併用薬物とを併用することにより、相乗効果が得られる、等の優れた効果を得ることができる。

[0150] 以下、本発明化合物と併用薬物を併用する場合を「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後１分ないし３日以内、好ましくは１０分ないし１日以内、より好ましくは１５分ないし１時間以内に本発明化合物を投与すればよい。本発明化合物を先に投与する場合、本発明

化合物を投与した後、１分ないし１日以内、好ましくは１０分ないし６時間以内、より好ましくは１５分から１時間以内に併用薬物を投与すればよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。

[0151] 本発明化合物と併用薬物を併用する場合の投与形態としては、例えば、

（１）本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、

（２）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での同時投与、

（３）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、

（４）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での同時投与、

（５）本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる２種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）

が挙げられる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物１重量部に対し、併用薬物を０．０１ないし１００重量部用いればよい。

[0152] 本発明の併用剤は、毒性が低く、例えば、本発明化合物または（および）上記併用薬物を自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体と混合して医薬組成物、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤とした後に、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）に対して、経口的また

は非経口的（例、局所、直腸内、静脈内）に安全に投与することができる。注射剤は、静脈内、筋肉内、皮下または臓器内投与あるいは直接病巣に投与することができる。

[0153] 本発明の併用剤の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、前記した本発明の医薬の製造に用いられる薬理学的に許容される担体と同様のものが挙げられる。

[0154] 本発明の併用剤における本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

例えば、本発明の併用剤における本発明化合物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし１００重量%、好ましくは約０．１ないし５０重量%、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量%程度である。

本発明の併用剤における併用薬物の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約０．０１ないし９０重量%、好ましくは約０．１ないし５０重量%、さらに好ましくは約０．５ないし２０重量%程度である。

本発明の併用剤における添加剤の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常製剤全体に対して約１ないし９９．９９重量%、好ましくは約１０ないし９０重量%程度である。

また、本発明化合物および併用薬物をそれぞれ別々に製剤化する場合も同様の含有量でよい。

[0155] 本発明の併用剤は、製剤技術分野において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

[0156] 本発明化合物は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）等の経口投与用製剤に成型するか、坐剤等の直腸投与用製剤に成型するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

併用薬物は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができる。

[0157] 本発明の併用剤の投与量は、本発明化合物の種類；患者の年齢、体重、症

状；剤形、投与方法、投与期間等により異なるが、例えば、癌患者（成人、体重約６０ｋｇ）一人あたり、通常、本発明化合物および併用薬物として、それぞれ１日約０．０１ないし約１０００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．０１ないし約１００ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．１ないし約１００ｍｇ／ｋｇ、とりわけ約０．１ないし約５０ｍｇ／ｋｇを、なかでも約１．５ないし約３０ｍｇ／ｋｇを１日１回から数回に分けて静脈投与される。もちろん、前記したように投与量は種々の条件で変動するので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

[0158] 併用薬物は、副作用が問題とならない範囲でどのような量を設定することも可能である。併用薬物としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類等によって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、例えば経口投与で哺乳動物１ｋｇ体重あたり約０．０００１ないし２０００ｍｇ、好ましくは約０．０１ないし５００ｍｇ、さらに好ましくは、約０．１ないし１００ｍｇ程度であり、これを通常１日１ないし４回に分けて投与する。

[0159] さらに、本発明化合物または本発明の併用剤は、非薬剤療法と併用することができる。具体的には、本発明化合物または本発明の併用剤は、例えば、（１）手術、（２）アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法、（３）遺伝子療法、（４）温熱療法、（５）凍結療法、（６）レーザー焼灼法、（７）放射線療法の非薬剤療法と組み合わせることもできる。

[0160] 例えば、本発明化合物または本発明の併用剤を前記手術等の前または後に、あるいはこれら２、３種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期（Ｄｉｓｅａｓｅ－Ｆｒｅｅ Ｓｕｒｖｉｖａｌ）の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得られる。

[0161] また、本発明化合物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔（ｉ）各種感染病の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリン等のβ－ラク

タム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系）の投与、（ｉｉ）栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、（ｉｉｉ）疼痛緩和のためのモルヒネ投与、（ｉｖ）悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、ＤＩＣ、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与および（ｖ）癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等〕を組み合わせることもできる。

[0162] 前記支持療法の前または施した後に、本発明化合物または本発明の併用剤を経口投与（徐放性を含む）、静脈内投与（ボーラス（ｂｏｌｕｓ）、輸液（ｉｎｆｕｓｉｏｎ）、包接体を含む）、皮下および筋注（ボーラス（ｂｏｌｕｓ）、輸液（ｉｎｆｕｓｉｏｎ）、徐放性を含む）、経皮、腫瘍内および近位投与によって投与することが好ましい。

[0163] 手術等の前に本発明化合物または本発明の併用剤を投与する場合、例えば、手術等の約３０分ないし２４時間前に本発明化合物または本発明の併用剤を１回投与することもできるし、あるいは手術等の約３ヶ月ないし６ヶ月前に本発明化合物または本発明の併用剤を１ないし３回に分けて投与することもできる。このように、手術等の前に本発明化合物または本発明の併用剤を投与することにより、例えば、癌組織を縮小させることができるので、手術等がしやすくなる。

[0164] 手術等の後に本発明化合物または本発明の併用剤を投与する場合、手術等の約３０分ないし２４時間後に、本発明化合物または本発明の併用剤を例えば、数週間ないし３ヶ月単位で反復投与することができる。このように、手術等の後に本発明化合物または本発明の併用剤を投与することにより、手術等の効果を高めることができる。

実施例

[0165] 本発明は、更に以下の実施例、試験例および製剤例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「室温」は通常約１０℃ないし約３５℃を示す。混合溶

媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。%は、特に断らない限り重量%を示す。

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲルを用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（プロトン核磁気共鳴スペクトル）はフーリエ変換型ＮＭＲで測定した。水酸基やアミノ基等のプロトンが非常に緩やかなピークであった場合は記載していない。

[0166] 実施例および試験例中の略号は、本技術分野で現在通常用いられている用例に従うものであり、例えば、次のような意味である。

ｓ　：シングレット（ｓｉｎｇｌｅｔ）

ｄ　：ダブレット（ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｔ　：トリプレット（ｔｒｉｐｌｅｔ）

ｑ　：カルテット（ｑｕａｒｔｅｔ）

ｄｄ　：ダブル　ダブレット（ｄｏｕｂｌｅ　ｄｏｕｂｌｅｔ）

ｍ　：マルチプレット（ｍｕｌｔｉｐｌｅｔ）

ｂｒｓ　：ブロード　シングレット（ｂｒｏａｄ　ｓｉｎｇｌｅｔ）

Ｊ　：カップリング定数（ｃｏｕｐｌｉｎｇ　ｃｏｎｓｔａｎｔ）

ＤＭＳＯ　：ジメチルスルホキシド

Ｈｚ　：ヘルツ

$CDCl_3$　：重水素化クロロホルム

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　：プロトン核磁気共鳴

ＳＤＳ　：ドデシル硫酸ナトリウム

ＰＡＧＥ　：ポリアクリルアミドゲル電気泳動

ＰＶＤＦ　：ポリフッ化ビニリデン

ＨＲＰ　：Ｈｏｒｓｅｒａｄｉｓｈ　Ｐｅｒｏｘｉｄａｓｅ

[0167] 本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

（配列番号：１）試験例１で使用したプライマーの塩基配列を示す。

（配列番号：２）試験例１で使用したプライマーの塩基配列を示す。

（配列番号：３）試験例１で使用したプライマーの塩基配列を示す。

（配列番号：４）試験例１で使用したプライマーの塩基配列を示す。

[0168] 実施例１

２－（２－クロロフェニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0169] Ａ）メチル　３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラートの製造

メチル　３－アミノチオフェン－２－カルボキシラート（５０ｇ）のアセトニトリル溶液（６５０ｍＬ）に、氷冷下で撹拌しながら、ピリジン（３１ｍＬ）とトリフルオロ酢酸無水物（５８．６ｍＬ）を加えた。０℃で５分間撹拌した後、反応系を室温に昇温させた。１０分後、氷水（６Ｌ）に注ぎ込んだ。２０分間撹拌した後、析出物をろ取し、水で洗浄することにより、標題化合物（８０ｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．８６（３Ｈ，ｓ），７．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），８．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ），１１．１７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0170] Ｂ）メチル　５－ブロモ－３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラートの製造

ジイソプロピルアミン（２０ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（２００ｍＬ）に、氷冷下で撹拌しながら、１．６Ｍ　ｎ－ブチルリチウム／ヘキサン溶液（８２．４ｍＬ）を加えた。０℃で１５分間撹拌した後、反応系を－７８℃に冷却し、メチル　３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラート（１０ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）を滴下した。滴下終了後、同温度で１時間撹拌した後、１，２－ジブロモエタン（２０．６ｍＬ）を加えた。同温度で３０分間撹拌した後、反応系を室温に昇温させて、さらに３０分間撹拌した。反応系を飽和重曹水（６００ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣

をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（５．３ｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ３．９４（３Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），１１．１５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0171] Ｃ）メチル　３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキシラートの製造

メチル　５－ブロモ－３－［（トリフルオロアセチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキシラート（５．３ｇ）、炭酸カリウム（１０ｇ）、メタノール（１００ｍＬ）および水（２５ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応系を減圧下で濃縮し、酢酸エチルと水を注ぎ込んだ。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（３．３ｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ３．７０（３Ｈ，ｓ），６．６８（２Ｈ，ｂｒｓ），６．７５（１Ｈ，ｓ）．

[0172] Ｄ）３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミドの製造

メチル　３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキシラート（５．７６ｇ）、水酸化ナトリウム（２．９４ｇ）、水（２５ｍＬ）およびメタノール（１００ｍＬ）の混合物を７０℃で終夜撹拌した。反応系を氷冷し、６Ｍ塩酸（８．１７ｍＬ）を加えた後、減圧下で濃縮した。残留物に塩化アンモニウム（２６．３ｇ）、トリエチルアミン（４９．７ｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２３０ｍＬ）を加え、室温で５分間撹拌した。反応系に１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２８．２ｇ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１９．９ｇ）を加え、室温で５日間撹拌した。反応系を飽和重曹水（７００ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（７００ｍＬ）で抽出し、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した

。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（４．１ｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ６．５６（２Ｈ，ｂｒｓ），６．７０（１Ｈ，ｓ），６．９１（２Ｈ，ｂｒｓ）．

[0173] Ｅ）６－ブロモ－２－（２－クロロフェニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ）、２－クロロベンゾイルクロリド（５７μＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（５５ｍｇ）、ピリジン（１．０ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）の混合物を７０℃で１．５時間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加え、１２０℃に加温した。１時間後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を１Ｍ塩酸で中和した。析出物をろ取し、水で洗浄することにより、標題化合物（１２０ｍｇ）を濃橙色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．４４－７．６７（４Ｈ，ｍ），７．６９（１Ｈ，ｓ），１３．０４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0174] Ｆ）２－（２－クロロフェニル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

６－ブロモ－２－（２－クロロフェニル）チエノ［３．２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１５７ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４２５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１３８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン　（４．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３８ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で１時間撹拌した後、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加えた。１００℃

で３０分間撹拌した後、酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出し、抽出液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた淡黄色固体をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（４３ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４３（３Ｈ，ｂｒｓ），７．４３－７．６９（５Ｈ，ｍ），７．９２（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．３０（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．７８（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0175] 実施例２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0176] Ａ）６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｃで製造したメチル　３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキシラート（１５ｇ）、クロロアセトニトリル（１２ｍＬ）および４Ｍ塩酸／シクロペンチルメチルエーテル溶液（１００ｍＬ）の混合物を室温で２時間、７０℃で１時間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、析出物をろ取し、水で洗浄した。得られた固体を減圧下８０℃にて８時間乾燥させることにより、標題化合物（１８ｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ４．５１（２Ｈ，ｓ），７．５６（１Ｈ，ｓ），１３．００（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0177] Ｂ）６－ブロモ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

ピロリジン（２．２ｍＬ）、炭酸カリウム（２．５ｇ）、ヨウ化ナトリウム（１３４ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）の混合液に、６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２．５ｇ）を加えた後、混合物を７０℃で３０分間撹

拌した。不溶物をろ過して除去した後、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を少量の酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物（１．５ｇ）を淡黄色固体として得た。ろ液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（０．８７ｇ）を淡黄色固体として得た。標題化合物の総収量（２．３７ｇ）。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６５－１．７７（４Ｈ，ｍ），２．５２－２．６０（４Ｈ，ｍ），３．５７（２Ｈ，ｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．２４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0178] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

６－ブロモ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１００ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２９４ｍｇ）、炭酸ナトリウム（９５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で３時間撹拌した後、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加えた。１００℃で３０分間撹拌した後、酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた淡黄色固体をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（４４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６５－１．７８（４Ｈ，ｍ），２．４

５（３Ｈ，ｓ），２．５３－２．５９（４Ｈ，ｍ），３．５７（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．８４－１３．１６（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１６．

[0179] 実施例３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－フェニルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0180] Ａ）６－ブロモ－２－フェニルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｅと同様にして、３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ）と塩化ベンゾイル（０．０６３ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（６６ｍｇ）、ピリジン（１．０ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）から標題化合物（１１１ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ７．５０－７．６１（３Ｈ，ｍ），７．７０（１Ｈ，ｓ），８．０７－８．１４（２Ｈ，ｍ），１２．８７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0181] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－フェニルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｆと同様にして、６－ブロモ－２－フェニルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１１０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３３１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１０７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２９ｍｇ）から標題化合物（５１ｍｇ）を淡黄色固体として得た

。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４９（３Ｈ，ｂｒｓ），７．４９（１Ｈ，ｓ），７．５１－７．６５（３Ｈ，ｍ），７．９４（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．１０－８．２０（２Ｈ，ｍ），８．２９（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．６５（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0182] 実施例４

２－｛［（３Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0183] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ）、（３Ｓ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩（２７０ｍｇ）、炭酸カリウム（４９４ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（１０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）から標題化合物（１９７ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－２．２８（２Ｈ，ｍ），２．４４－２．５４（１Ｈ，ｍ），２．６７－２．９８（３Ｈ，ｍ），３．６１（２Ｈ，ｓ），４．９６－５．４８（１Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｓ），１２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0184] Ｂ）２－｛［（３Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１９２ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル

）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３９２ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１３９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（４７ｍｇ）から、標題化合物（９３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－２．３０（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．４８－２．５５（１Ｈ，ｍ），２．６９－３．０４（３Ｈ，ｍ），３．６１（２Ｈ，ｓ），４．９７－５．４５（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．１９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0185] 実施例５

２－｛［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0186] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ）、（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン塩酸塩（２７０ｍｇ）、炭酸カリウム（４９４ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（１０ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）から標題化合物（１９２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－２．２６（２Ｈ，ｍ），２．４１－２．５１（１Ｈ，ｍ），２．６７－２．９７（３Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｓ），５．０３－５．３７（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．４４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0187] Ｂ）２－｛［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリ

ミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１９２ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３９２ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１３９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４７ｍｇ）から、標題化合物（６８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－２．２７（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．４８－２．５７（１Ｈ，ｍ），２．６９－３．０１（３Ｈ，ｍ），３．６１（２Ｈ，ｓ），５．０３－５．３８（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．１７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0188] 実施例６

２－｛［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0189] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（３Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．１６ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１２９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４０－１．６７（１Ｈ，ｍ），１．８

８－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．４９（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．８０（２Ｈ，ｍ），３．５８（２Ｈ，ｓ），４．１１－４．２２（１Ｈ，ｍ），４．８５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．２７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0190] Ｂ）２－｛［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１２５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２５７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（９１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３１ｍｇ）から、標題化合物（２０ｍｇ）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４８－１．６５（１Ｈ，ｍ），１．９２－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．４１－２．４９（５Ｈ，ｍ），２．６８－２．８２（２Ｈ，ｍ），３．５８（２Ｈ，ｓ），４．１１－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２２－１３．３６（２Ｈ，ｍ）．

[0191] 実施例７

２－｛［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0192] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ

－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（３Ｓ）－ピロリジン－３－オール（０．１６ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（９９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４９－１．６６（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．４９（２Ｈ，ｍ），２．６５－２．８２（２Ｈ，ｍ），３．５９（２Ｈ，ｓ），４．１０－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．８５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．１１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0193] Ｂ）２－｛［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（９５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１９５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（６９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（２．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（２４ｍｇ）から、標題化合物（３６ｍｇ）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４６－１．６７（１Ｈ，ｍ），１．９２－２．０９（１Ｈ，ｍ），２．４０－２．４８（５Ｈ，ｍ），２．６９－２．８３（２Ｈ，ｍ），３．５７（２Ｈ，ｓ），４．１１－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４９－１３．２０（２Ｈ，ｍ）．

[0194] 実施例８

２－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0195] Ａ）６－ブロモ－２－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、３，３－ジフルオロピロリジン塩酸塩（２７７ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１６２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．１３－２．３６（２Ｈ，ｍ），２．８３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．０４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ），３．６２（２Ｈ，ｓ），７．６２（１Ｈ，ｓ），１２．５１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0196] Ｂ）２－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６２ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３１４ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１１１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３８ｍｇ）から、標題化合物（１０３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．１８－２．３５（２Ｈ，ｍ），２．４

６（３Ｈ，ｂｒｓ），２．８５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），３．０６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ），３．６３（２Ｈ，ｓ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．９０（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２６（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0197] 実施例９

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピペリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0198] Ａ）６－ブロモ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、ピペリジン（０．１９ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１７５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３１－１．４２（２Ｈ，ｍ），１．４５－１．５６（４Ｈ，ｍ），２．３５－２．４６（４Ｈ，ｍ），３．４０（２Ｈ，ｓ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．２０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0199] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピペリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１７５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３６１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１２８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（４４ｍｇ）から、標題化合物（５６ｍｇ

）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３０－１．４４（２Ｈ，ｍ），１．４４－１．６０（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．４８（７Ｈ，ｍ），３．４２（２Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．６１（２Ｈ，ｂｒｓ）．

[0200] 実施例１０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（モルホリン－４－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0201] Ａ）６－ブロモ－２－（モルホリン－４－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、モルホリン（０．１７ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１１０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４４－２．４９（４Ｈ，ｍ），３．４４（２Ｈ，ｓ），３．５４－３．６４（４Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．４０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0202] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（モルホリン－４－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（モルホリン－４－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１１０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２２６ｍｇ）、炭酸ナトリウム（８０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド

ジクロロメタン錯体（１：１）（２７ｍｇ）から、標題化合物（３４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３９－２．４８（７Ｈ，ｍ），３．４５（２Ｈ，ｓ），３．５４－３．６４（４Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．８８（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２３（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．１１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0203] 実施例１１

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　トリフルオロ酢酸塩の製造

[0204] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３００ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリン（７００ｍｇ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．５５ｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．７１３ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）溶液を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（４０ｍＬ）および重曹水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシラートと原料である３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミドとの分離不能な混合物を黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２

Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシラートおよび３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミドの混合物のエタノール（６ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．０４ｍＬ）を加え、７０℃で４時間撹拌した。反応混合物に６Ｍ塩酸（１ｍＬ）、酢酸エチル（２０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１７５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１２（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３７（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．７３－２．０４（３Ｈ，ｍ），２．１８－２．３６（１Ｈ，ｍ），３．３２－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．５９（１Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．８Ｈｚ，ｍａｊｏｒ），４．６０－４．６６（１Ｈ，ｍ，ｍｉｎｏｒ），７．６０（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６３（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．６３（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍｉｎｏｒ），１２．７２（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍａｊｏｒ）．観測された異性体の比率は２：１。

[0205] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１７３ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２６６ｍｇ）、炭酸セシウム（２８２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１

，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７１ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートおよびｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－カルボキシラートの混合物を得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートおよびｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－カルボキシラートの混合物のトリフルオロ酢酸（１０ｍＬ）溶液を室温で１時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残渣をメタノール／酢酸エチル（１ｍＬ／４ｍＬ）より結晶化し、標題化合物（１２９ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９３－２．１５（３Ｈ，ｍ），２．３８－２．４４（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），３．３５－３．５０（２Ｈ，ｍ），４．６６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．８５－８．４８（１Ｈ，ｍ），８．９９（１Ｈ，ｂｒｓ），９．５２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８０（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０６（１Ｈ

，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３０２．

[0206] 実施例１２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン－トリフルオロ酢酸塩の製造

[0207] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３００ｍｇ）と１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｄ－プロリン（８７８ｍｇ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（２．０６ｇ）とＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．９５ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）から、標題化合物（１７６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１２（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３７（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．７７－２．０２（３Ｈ，ｍ），２．１９－２．３４（１Ｈ，ｍ），３．３４－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．４７－３．５９（１Ｈ，ｍ），４．５６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．８Ｈｚ，ｍａｊｏｒ），４．６２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．４Ｈｚ，ｍｉｎｏｒ），７．５９（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６２（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．７０（１Ｈ，ｂｒｓ）．観測された異性体の比率は２：１。

[0208] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１７３ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２６６ｍｇ）と炭酸セシウム（２８２ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７１ｍｇ）から標題化合物（１２１ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９４－２．１５（３Ｈ，ｍ），２．３９－２．４７（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．２７－３．４３（２Ｈ，ｍ），４．６６（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｂｒｓ），８．９８（１Ｈ，ｂｒｓ），９．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0209] 実施例１３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0210] Ａ）６－ブロモ－２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０８３ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）の混合物に、塩化３－クロロプロパノイル（０．０５７ｍＬ）を室温下、撹拌しながら加えた。１０分後、ピロリジン（０．２３ｍＬ）を加え、室温下で１０分間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）を加え、１２０℃にて１時間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸

ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（１３１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６３－１．７０（４Ｈ，ｍ），２．４３－２．４９（４Ｈ，ｍ），２．７８－２．８２（４Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１２．６１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0211] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｆと同様にして、６－ブロモ－２－（２－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１２５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５２ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１１４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３１ｍｇ）から、標題化合物（６６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５１－１．７８（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．４９（７Ｈ，ｍ），２．７５－２．８９（４Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．９３－１３．３６（２Ｈ，ｍ）．

[0212] 実施例１４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0213] Ａ）６－ブロモ－２－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ

－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、１－フェニルピペラジン（０．２９ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１８０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．６０－２．７０（４Ｈ，ｍ），３．０５－３．１９（４Ｈ，ｍ），３．５２（２Ｈ，ｓ），６．７２－６．８１（１Ｈ，ｍ），６．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），７．１３－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｓ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0214] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［（４－フェニルピペラジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４１０ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１３３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３６ｍｇ）から、標題化合物（８６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３９－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．７０（４Ｈ，ｍ），３．０８－３．２３（４Ｈ，ｍ），３．５３（２Ｈ，ｓ），６．７７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），６．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．１２－７．２６（２Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．８９（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２６（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．００（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0215] 実施例１５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（４－フェニルピペリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0216] Ａ）６－ブロモ－２－［（４－フェニルピペリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２４０ｍｇ）、４－フェニルピペリジン（４１５ｍｇ）、炭酸カリウム（２３７ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（１３ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）から標題化合物（２４１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５３－１．８２（４Ｈ，ｍ），２．１４－２．３２（２Ｈ，ｍ），２．４３－２．４８（１Ｈ，ｍ），２．９３－３．０３（２Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．３５（５Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｓ），１２．２４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0217] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（４－フェニルピペリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［（４－フェニルピペリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２４０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５４９ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１７８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４９ｍｇ）から、標題化合物（１３８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６１－１．８３（４Ｈ，ｍ），２．１

４－２．３３（２Ｈ，ｍ），２．４０－２．５０（４Ｈ，ｍ），２．９０－３．０８（２Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．３４（５Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．９６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．０８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0218] 実施例１６

２－｛［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0219] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（２Ｓ）－ピロリジン－２－イルメタノール（０．１９ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１１２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４９－１．９２（４Ｈ，ｍ），２．２１－２．４１（１Ｈ，ｍ），２．５９－２．７２（１Ｈ，ｍ），２．８２－３．００（１Ｈ，ｍ），３．１９－３．５４（３Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），４．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．０４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0220] Ｂ）２－｛［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１１２ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メ

チルー４－（４，４，５，５－テトラメチルー１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールー１－カルボキシラート（３００ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２７ｍｇ）から、標題化合物（９０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６７－２．２２（４Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），３．３３－３．５０（１Ｈ，ｍ），３．６３－３．９１（４Ｈ，ｍ），４．３７－４．５１（１Ｈ，ｍ），４．６５－４．７８（１Ｈ，ｍ），７．４１（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），１０．２７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0221] 実施例１７

２－｛［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0222] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（２Ｒ）－ピロリジン－２－イルメタノール（０．１９ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１２２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５３－１．９１（４Ｈ，ｍ），２．２３－２．３８（１Ｈ，ｍ），２．６１－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．８３－２．９８（１Ｈ，ｍ），３．２０－３．５５（３Ｈ，ｍ），４．０１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ），４．３３－５．６７（１Ｈ，ｍ），７．６０（

１Ｈ，ｓ），１１．１３－１２．６８（１Ｈ，ｍ）．

[0223] Ｂ）２－｛［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（２Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１２２ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３２７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（８５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２９ｍｇ）から、標題化合物（９６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６９－２．２３（４Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），３．３１－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．６３－３．９４（４Ｈ，ｍ），４．３５－４．５４（１Ｈ，ｍ），４．６２－４．８２（１Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），１０．２９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0224] 実施例１８

２－｛［（３Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0225] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（３Ｓ）－３－メトキシピロリジン塩酸塩（２６５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）および

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１５２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５９－１．７６（１Ｈ，ｍ），１．９０－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．５２－２．５９（２Ｈ，ｍ），２．６０－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．８５（１Ｈ，ｍ），３．１５（３Ｈ，ｓ），３．５５（２Ｈ，ｓ），３．８２－３．９５（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0226] Ｂ）２－｛［（３Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４０３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１０５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３６ｍｇ）から、標題化合物（５６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６０－１．７４（１Ｈ，ｍ），１．９２－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５２－２．６１（２Ｈ，ｍ），２．６３－２．７３（１Ｈ，ｍ），２．７７－２．８７（１Ｈ，ｍ），３．１６（３Ｈ，ｓ），３．５６（２Ｈ，ｓ），３．８１－４．０２（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．９７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0227] 実施例１９

２－｛［（３Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジ

ン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0228] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（３Ｒ）－３－メトキシピロリジン塩酸塩（２６５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１５０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５７－１．７４（１Ｈ，ｍ），１．９１－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．５２－２．５９（２Ｈ，ｍ），２．６１－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．８５（１Ｈ，ｍ），３．１５（３Ｈ，ｓ），３．５５（２Ｈ，ｓ），３．８１－３．９６（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0229] Ｂ）２－｛［（３Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４０３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１０５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３６ｍｇ）から、標題化合物（７１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６０－１．７４（１Ｈ，ｍ），１．９２－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５２－２．６１（

２Ｈ，ｍ），２．６２－２．７２（１Ｈ，ｍ），２．７７－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．１６（３Ｈ，ｓ），３．５６（２Ｈ，ｓ），３．８１－３．９７（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0230] 実施例２０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0231] Ａ）６－ブロモ－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１５ｍＬ）とテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）の混合物に、２－ブロモプロパノイルクロリド（０．１１ｍＬ）を室温下、撹拌しながら加えた。１０分後、ピロリジン（０．４２ｍＬ）を加え、７０℃にて１時間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）を加え、１２０℃にて２時間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（２７６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．６９（４Ｈ，ｂｒｓ），２．４０－２．４８（２Ｈ，ｍ），２．５５－２．６６（２Ｈ，ｍ），３．４９（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｓ），１２．１４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0232] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（１－ピロリジン－１

ーイルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２７０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（７６１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１９８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（６．０ｍＬ）と水（３．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（６７ｍｇ）から、標題化合物（１４５ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．６４－１．７５（４Ｈ，ｍ），２．４０－２．４８（５Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（２Ｈ，ｍ），３．４９（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．００－１３．０９（２Ｈ，ｍ）．

[0233] 実施例２１

６－（５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0234] Ａ）Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

水素化ナトリウム（５０％，８．４６ｇ）をピラゾール（１２ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２００ｍＬ）に０℃で撹拌しながら加えた。２０分後、塩化ジメチルスルファモイル（１７ｍＬ）を滴下して加え、１時間同温度で撹拌した後、１時間かけて室温まで昇温させた。反応系を飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（２５．３ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．９５（６Ｈ，ｓ），６．４０（１Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｍ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７

Ｈｚ）．

[0235] Ｂ）５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

１．６Ｍ　ｎ－ブチルリチウム／ヘキサン溶液（９９ｍＬ）をＮ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（２５．３ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（２００ｍＬ）に－７８℃で撹拌しながら滴下した。滴下が完了してから３０分後、ヨードエタン（１２．８ｍＬ）を滴下した。同温度で３０分間撹拌後、反応系を室温まで昇温させた。１時間後、反応系の撹拌を容易にするため、テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）を加え、さらに２時間撹拌した。反応系を飽和重曹水（６００ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（４００ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）に付し、目的画分を減圧濃縮することにより、標題化合物（１９．８ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．３０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．９４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ），３．０３（６Ｈ，ｓ），６．１３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0236] Ｃ）４－ブロモ－５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（１９．８ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３００ｍＬ）を室温で撹拌しながら、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（２０．８ｇ）を加えた。反応系を５０℃に加温し、２時間撹拌した後、減圧下濃縮した。残留物を飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（２６．２ｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．

５Ｈｚ），２．９７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，７．８Ｈｚ），３．０６（６Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，ｓ）．

[0237] Ｄ）５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

フラスコに４－ブロモ－５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（１３．０ｇ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（１２．３ｇ）、酢酸カリウム（１３．６ｇ）と１，２－ジメトキシエタン（３００ｍＬ）を加え、アルゴン置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３．７６ｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴン置換し、９０℃で終夜撹拌した。反応系を室温まで冷却し、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルとヘキサンの混合液（１：１）を加え、不溶物を再度ろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（６．３２ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），１．３１（１２Ｈ，ｓ），３．０３（６Ｈ，ｓ），３．１７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｓ）．

[0238] Ｅ）６－（５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

フラスコに６－ブロモ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１００ｍｇ）、５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（２１０ｍｇ）、炭酸セシウム（３１１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍ

Ｌ）と水（１ｍＬ）を加え、アルゴン置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６．０ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴン置換し、９０℃で３時間撹拌した。反応系を室温まで冷却後、炭酸ナトリウム（１６９ｍｇ）、５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（２１０ｍｇ）、水（１ｍＬ）と［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６．０ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴン置換し、９０℃で終夜撹拌した。反応系を飽和食塩水に注ぎ込み、酢酸エチルとテトラヒドロフランの混合液（３：１）で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）に付し、目的画分を減圧濃縮した。残渣に１Ｍ塩酸／ジエチルエーテル溶液（５ｍＬ）とメタノール（５ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応系を室温まで冷却後、析出物をろ取することにより、標題化合物（９５．９ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），１．９９（４Ｈ，ｍ），２．８４－２．９２（２Ｈ，ｍ），３．１７－３．２５（２Ｈ，ｍ），３．６４－３．７７（２Ｈ，ｍ），４．５１（２Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），１０．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0239] 実施例２２

２－［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0240] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４，４－ジフル

オロピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）と１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロ－Ｌ－プロリン（５６８ｍｇ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．２９ｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．５９２ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）から、標題化合物（２８６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１４（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３９（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），２．５５－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．８６－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．８０－４．０３（２Ｈ，ｍ），４．７４－４．９０（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６３（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．８４（１Ｈ，ｂｒｓ）．観測された異性体の比率は３：２。

[0241] Ｂ）２－［（２Ｓ）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシラート（２８６ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４０４ｍｇ）と炭酸セシウム（４２７ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（７ｍＬ）と水（０．７ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１０７ｍｇ）から標題化合物（１６３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４６（３Ｈ，ｓ），２．７５－２．９５（１Ｈ，ｍ），３．０１－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．８９（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ），５．０５（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．４１（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），１０．３２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0242] 実施例２３

２－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0243] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）と（４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－フルオロ－Ｌ－プロリン（５６８ｍｇ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．２９ｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．５９２ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）から、標題化合物（２３９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１１（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３７（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），２．０９－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．５４－２．６７（１Ｈ，ｍ），３．６３－３．８６（２Ｈ，ｍ），４．６４－４．７６（１Ｈ，ｍ），５．３８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５３．４Ｈｚ），７．５８（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６１（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．７９（１Ｈ，ｂｒｓ）．　観測された異性体の比率は２：１。

[0244] Ｂ）２－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジ

ン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシラート（２３７ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３４８ｍｇ）と炭酸セシウム（３６８ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９２．３ｍｇ）から標題化合物（１３９ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．２９－２．４５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．７６－２．９３（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．７０（２Ｈ，ｍ），４．８０－４．９６（１Ｈ，ｍ），５．４５－５．６９（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），９．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0245] 実施例２４

２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0246] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）と（４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－フルオロ－Ｌ－プロリン（５６８ｍｇ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．２９ｇ

）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．５９２ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）から、標題化合物（１０６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１８（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．４２（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），２．１９－２．３８（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．８２（１Ｈ，ｍ），３．５７－３．８３（２Ｈ，ｍ），４．７１－４．８６（１Ｈ，ｍ），５．１６－５．４１（１Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６２（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．６１（１Ｈ，ｂｒｓ）．観測された異性体の比率は２：１。

[0247] Ｂ）２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２６５ｍｇ）と炭酸セシウム（２８１ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７０．３ｍｇ）から標題化合物（１０２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４６（３Ｈ，ｓ），２．７１－２．９６（１Ｈ，ｍ），３．４７－３．７７（３Ｈ，ｍ），４．８７（１Ｈ，ｂｒｓ），５．３７－５．６１（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），９．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．３４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0248] 実施例２５

２－［（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0249] 実施例２の工程Ｂおよび工程Ｃと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６０ｍｇ）と３，３－ジフルオロアゼチジン塩酸塩（２００ｍｇ）と炭酸カリウム（１５８ｍｇ）とヨウ化ナトリウム（８．６ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４．０ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５３ｍｇ）と炭酸セシウム（３７３ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（１ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６ｍｇ）から、標題化合物（９３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．４２－２．４７（３Ｈ，ｍ），３．７１－３．８２（６Ｈ，ｍ），７．３６－７．３８（１Ｈ，ｍ），７．８８（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２５（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．２８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0250] 実施例２６

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（３Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0251] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（３Ｒ）－３－メチルピロリジン塩酸塩（２３５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ

，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１７１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．１７－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．８５－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．２６（２Ｈ，ｍ），２．５３－２．６１（１Ｈ，ｍ），２．６２－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．７７－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｓ），７．５９（１Ｈ，ｓ），１２．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0252] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（３Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｒ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１７０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４７９ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１２４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４２ｍｇ）から、標題化合物（３６ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．２１－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．８７－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．０６－２．２６（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．５３－２．６１（１Ｈ，ｍ），２．６２－２．７３（１Ｈ，ｍ），２．７７－２．８９（１Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．１３－１２．９１（２Ｈ，ｍ）．

[0253] 実施例２７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（３Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン

－４（３Ｈ）－オンの製造

[0254] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（３Ｓ）－３－メチルピロリジン塩酸塩（２３５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１８６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．２１－１．３６（１Ｈ，ｍ），１．８６－２．０３（１Ｈ，ｍ），２．０５－２．２５（２Ｈ，ｍ），２．５３－２．６１（１Ｈ，ｍ），２．６１－２．７４（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．８８（１Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｓ），７．５９（１Ｈ，ｓ），１２．１９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0255] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（３Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（３Ｓ）－３－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５０７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１３２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４５ｍｇ）から、標題化合物（３７ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９８（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．２０－１．３７（１Ｈ，ｍ），１．８８－２．０３（１Ｈ，ｍ），２．

０５－２．２５（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５３－２．６２（１Ｈ，ｍ），２．６２－２．７２（１Ｈ，ｍ），２．７８－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．５５（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．９７－１３．０６（２Ｈ，ｍ）．

[0256] 実施例２８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0257] Ａ）６－ブロモ－２－｛［３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ）と３－トリフルオロメチルピロリジン塩酸塩（３７７ｍｇ）とトリエチルアミン（０．５９５ｍＬ）とヨウ化ナトリウム（１０．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）から標題化合物（２２０ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７０－１．８４（１Ｈ，ｍ），１．９５－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．７２（３Ｈ，ｍ），２．９１（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ），３．０２－３．１９（１Ｈ，ｍ），３．５８（２Ｈ，ｓ），７．５８（１Ｈ，ｓ），１２．３７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0258] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２１８ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５１ｍｇ）、炭酸セ

シウム（３７１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５．０ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９３ｍｇ）から、標題化合物（５７．３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７１－１．８６（１Ｈ，ｍ），１．９６－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５７－２．７８（３Ｈ，ｍ），２．９３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ），３．０１－３．２１（１Ｈ，ｍ），３．６０（２Ｈ，ｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．７０－８．３９（１Ｈ，ｍ），１２．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0259] 実施例２９

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0260] Ａ）６－ブロモ－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ）と２－トリフルオロメチルピロリジン（０．２４７ｍＬ）とトリエチルアミン（０．２９８ｍＬ）とヨウ化ナトリウム（１０．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）から標題化合物（３５．８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６８－１．８９（３Ｈ，ｍ），２．０２－２．１７（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．０３－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．８７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0261] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［２－（ト

リフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［２－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３４ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５４．８ｍｇ）、炭酸セシウム（５８．０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（０．３ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１４．５ｍｇ）から、標題化合物（８．３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６６－１．９２（３Ｈ，ｍ），２．０６－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．７５－２．８７（１Ｈ，ｍ），３．０６－３．１６（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．８９（１Ｈ，ｍ），３．９０（２Ｈ，ｓ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．８５－８．３２（１Ｈ，ｍ），１２．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0262] 実施例３０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フェノキシピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0263] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フェノキシピロリジン－１－カルボキシラートの製造

（４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－フェノキシ－Ｌ－プロリン（１．０４ｇ）、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．２９ｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２

ーアミン（０．６９２ｍＬ）のＮ，Ｎージメチルホルムアミド（５ｍＬ）溶液を室温で３０分間撹拌した。反応混合物に実施例１の工程Ｄで製造した３ーアミノー５ーブロモチオフェンー２ーカルボキサミド（２５０ｍｇ）を加え、９０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、得られた残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ｔｅｒｔーブチル　（２Ｓ，４Ｒ）ー２ー［（５ーブロモー２ーカルバモイルチオフェンー３ーイル）カルバモイル］ー４ーフェノキシピロリジンー１ーカルボキシラートと構造未決定の不純物との分離不能な混合物を淡黄色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔーブチル　（２Ｓ，４Ｒ）ー２ー［（５ーブロモー２ーカルバモイルチオフェンー３ーイル）カルバモイル］ー４ーフェノキシピロリジンー１ーカルボキシラートと構造未決定の不純物との分離不能な混合物のエタノール（５ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７０ｍＬ）を加え、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物に６Ｍ塩酸（０．６０ｍＬ）を加え、析出した固体をろ取し、水（５ｍＬ）、エタノール（５ｍＬ）およびジエチルエーテル（５ｍＬ）で順次洗浄し、標題化合物（４４０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．１１（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３４（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），２．２４－２．３７（１Ｈ，ｍ），２．４３－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．５６－３．６７（１Ｈ，ｍ），３．７９－３．９１（１Ｈ，ｍ），４．６７－４．８１（１Ｈ，ｍ），５．０７－５．１５（１Ｈ，ｍ），６．９３－７．０２（３Ｈ，ｍ），７．２７－７．３７（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６３（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．７７（１Ｈ，ｂｒｓ）．観測された異性体の比率は２：１。

[0264] Ｂ）６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）ー２ー［（２Ｓ，４

Ｒ）－４－フェノキシピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フェノキシピロリジン－１－カルボキシラート（４５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５６４ｍｇ）、炭酸セシウム（５９６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１４９ｍｇ）から、標題化合物（３１０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３６－２．４６（１Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．０，６．８Ｈｚ），３．４２－３．５４（１Ｈ，ｍ），３．７８－３．９２（１Ｈ，ｍ），４．８４－４．９７（１Ｈ，ｍ），５．２８（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ），６．９９－７．０８（３Ｈ，ｍ），７．３２－７．３８（２Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．６７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0265] 実施例３１

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－モルホリン－４－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0266] Ａ）６－ブロモ－２－モルホリン－４－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｃで製造したメチル３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ）、モルホリン－４－カルボニトリル（０．１７ｍＬ）および４Ｍ塩酸／シクロペンチルメチルエーテル溶液（３．０ｍＬ）の混合物を１１０℃で４時間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残

渣に飽和重曹水を加え、析出物をろ取し、水で洗浄した。得られた薄褐色固体を酢酸エチル／ヘキサン混合溶媒（１：１）で洗浄することにより、標題化合物（１４４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ３．５１－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．６１－３．７１（４Ｈ，ｍ），７．２９（１Ｈ，ｓ），１１．５０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0267] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－モルホリン－４－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－モルホリン－４－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１４０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４１０ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１０６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３６ｍｇ）から、標題化合物（８１ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３３－２．４７（３Ｈ，ｍ），３．５０－３．６１（４Ｈ，ｍ），３．６１－３．７２（４Ｈ，ｍ），７．１１（１Ｈ，ｓ），７．８３（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．１９（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１１．３５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７９－１３．０７（１Ｈ，ｍ）．

[0268] 実施例３２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（テトラヒドロフラン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0269] Ａ）テトラヒドロフラン－２－カルボニルクロリドの製造

テトラヒドロフラン－２－カルボン酸（０．１９ｍＬ）とエタンジオイルジクロリド（０．４２ｍＬ）の混合物を室温で１８時間撹拌した。反応系を

減圧下濃縮し、標題化合物（２４１ｍｇ）を淡黄色液体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ２．１４－２．４６（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．６３（１Ｈ，ｍ），３．７７－４．０６（３Ｈ，ｍ），４．０６－４．１６（１Ｈ，ｍ）．

[0270] Ｂ）６－ブロモ－２－（テトラヒドロフラン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０８３ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）の混合物に、テトラヒドロフラン－２－カルボニルクロリド（８０ｍｇ）を室温下、撹拌しながら加えた。反応液を１０分間撹拌した後、反応系を減圧下濃縮し、残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．０ｍＬ）を加え、１２０℃にて２時間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（１６０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０４－２．３３（２Ｈ，ｍ），３．２２－３．３４（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．８９（３Ｈ，ｍ），３．９３－４．０１（１Ｈ，ｍ），７．３２（１Ｈ，ｓ）．

[0271] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（テトラヒドロフラン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（テトラヒドロフラン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４９１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１２８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリ

ド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４３ｍｇ）から、標題化合物（５９ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．１８－２．３１（２Ｈ，ｍ），２．３８－２．４８（３Ｈ，ｍ），３．３８－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．９４（３Ｈ，ｍ），３．９９－４．０６（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．８９（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２５（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８７－１３．０６（１Ｈ，ｍ）．

[0272] 実施例３３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0273] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、（２Ｒ）－２－メチルピロリジン塩酸塩（２３５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（２０５ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０４（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．２８－１．４２（１Ｈ，ｍ），１．５６－１．７４（２Ｈ，ｍ），１．８０－１．９７（１Ｈ，ｍ），２．２１－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．５２－２．５７（１Ｈ，ｍ），２．８８－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．３２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），３．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．２Ｈｚ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．１８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0274] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２００ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５６４ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１４６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５０ｍｇ）から、標題化合物（１３ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０６（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ），１．２７－１．４７（１Ｈ，ｍ），１．５７－１．７６（２Ｈ，ｍ），１．８５－２．００（１Ｈ，ｍ），２．２４－２．３７（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５２－２．６０（１Ｈ，ｍ），２．９３－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．３３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），３．８１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．９２－１３．２０（２Ｈ，ｍ）．

[0275] 実施例３４

２－（エトキシメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0276] Ａ）エトキシアセチルクロリドの製造

エトキシ酢酸（０．１９ｍＬ）とエタンジオイルジクロリド（０．４２ｍＬ）の混合物を室温で１８時間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、標題化合物（２２０ｍｇ）を淡黄色液体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．６５（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），４．４１（２Ｈ，ｓ）．

[0277] Ｂ）６－ブロモ－２－（エトキシメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例３２の工程Ｂと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミ

ノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１２０ｍｇ）と、トリエチルアミン（０．０８３ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）およびエトキシアセチルクロリド（７４ｍｇ）から、標題化合物（１４０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），３．５３（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），４．３０（２Ｈ，ｓ），７．４８（１Ｈ，ｓ），１２．６０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0278] Ｃ）２－（エトキシメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（エトキシメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１４０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４４８ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１１６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４０ｍｇ）から、標題化合物（５９ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），２．３８－２．５０（３Ｈ，ｍ），３．５６（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ），４．３８（２Ｈ，ｓ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．８９（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２６（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．３４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７７－１３．１８（１Ｈ，ｍ）．

[0279] 実施例３５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例２の工程Ｂおよび工程Ｃと同様にして、実施例２の工程Ａで製造し

た６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１４０ｍｇ）と（Ｓ）－２－メチルピロリジン塩酸塩（１８２ｍｇ）と炭酸カリウム（２７６ｍｇ）とヨウ化ナトリウム（７．５ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４．０ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３０８ｍｇ）と炭酸ナトリウム（２６５ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（１ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６ｍｇ）から、標題化合物（１０４ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４１－１．４３（３Ｈ，ｍ），１．６２－１．７４（１Ｈ，ｍ），１．９３－２．０３（２Ｈ，ｍ），２．１７－２．２７（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．２８－３．３８（３Ｈ，ｍ），４．２５－４．６４（２Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），１０．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0280] 実施例３６

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの光学分割

[0281] ６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１０６ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール／ジエチルアミン（５００／５００／１）、流速：６０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）

－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの光学活性体５３ｍｇ（保持時間１０．６ｍｉｎ，９９．３％ｅｅ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．６３－１．７７（４Ｈ，ｍ），２．３８－２．４８（５Ｈ，ｍ），２．５５－２．６５（２Ｈ，ｍ），３．４９（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．０９－１２．９３（２Ｈ，ｍ）．

また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮して６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの光学活性体３９ｍｇ（保持時間１２．１ｍｉｎ，＞９９．９％ｅｅ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３９（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．６０－１．７５（４Ｈ，ｍ），２．３７－２．４８（５Ｈ，ｍ），２．５４－２．６６（２Ｈ，ｍ），３．４９（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．１２－１３．００（２Ｈ，ｍ）．

分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール／ジエチルアミン（５００／５００／１）、流速：０．５ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0282] 実施例３７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

[0283] 後述の実施例８３の工程Ｃと同様にして、実施例１１の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カル

ボキシラート（２．２７ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２．９４ｇ）、炭酸セシウム（３．１１ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７７９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５０ｍＬ）、水（５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）およびメタノール（５０ｍＬ）から標題化合物（１．３９ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９３－２．１６（３Ｈ，ｍ），２．３７－２．４７（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．２３－３．４８（２Ｈ，ｍ），４．６１－４．７４（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），８．９８（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．０５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0284] 実施例３８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３－フェノキシピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0285] Ａ）６－ブロモ－２－［（３－フェノキシピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、３－フェノキシピロリジン塩酸塩（３８５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（２１２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７２－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．２０－２．３７（１Ｈ，ｍ），２．５４－２．６４（１Ｈ，ｍ），２．６９－２．７７（１Ｈ，ｍ），２．７７－２．８７（１Ｈ，ｍ），２．９６－３．

０６（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．６７（２Ｈ，ｍ），４．８３－４．９３（１Ｈ，ｍ），６．８２－６．９５（３Ｈ，ｍ），７．１９－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．４５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0286] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３－フェノキシピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［（３－フェノキシピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２１０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４７８ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１２４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４２ｍｇ）から、標題化合物（４６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７３－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．３７（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．５５－２．６７（１Ｈ，ｍ），２．７０－２．７９（１Ｈ，ｍ），２．７９－２．９０（１Ｈ，ｍ），２．９６－３．１１（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．６９（２Ｈ，ｍ），４．８１－４．９８（１Ｈ，ｍ），６．８０－６．９７（３Ｈ，ｍ），７．２０－７．３３（２Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．９０（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２２（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0287] 実施例３９

２－（１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナ－７－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0288] Ａ）１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸

ベンジルの製造

３－オキソピロリジン－１－カルボン酸ベンジル（２．００ｇ）、エタン－１，２－ジオール（２．８５ｍＬ）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１０ｍｇ）とトルエン（２０ｍＬ）の混合物を、ディーン・スターク装置を用いて１２０℃にて６時間加熱撹拌した。混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ×２）および飽和食塩水（５ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（２．１ｇ）を淡黄色液体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ２．００－２．１３（２Ｈ，ｍ），３．４２－３．４９（２Ｈ，ｍ），３．５１－３．６２（２Ｈ，ｍ），３．９３－４．０２（４Ｈ，ｍ），５．１３（２Ｈ，ｓ），７．２８－７．４１（５Ｈ，ｍ）．

[0289] Ｂ）１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナンの製造

１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナン－７－カルボン酸ベンジル（１．１ｇ）のメタノール溶液（３０ｍＬ）に水酸化パラジウム（ＩＩ）（１００ｍｇ）を室温下で加えた。混合物を水素雰囲気下（０．４ＭＰａ）にて２．５時間撹拌した。不要物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮することにより、標題化合物（５４０ｍｇ）を濃橙色液体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），２．７１（２Ｈ，ｓ），２．８１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），３．８１（４Ｈ，ｓ）．

[0290] Ｃ）６－ブロモ－２－（１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナ－７－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オ

ン（３９０ｍｇ）、１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナン（５４０ｍｇ）、炭酸カリウム（３８４ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（２１ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（４２２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８７－１．９７（２Ｈ，ｍ），２．６３－２．７１（４Ｈ，ｍ），３．５３（２Ｈ，ｓ），３．７３－３．８７（４Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１１．６３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0291] Ｄ）２－（１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナー７－イルメチル）－６－（５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（１，４－ジオキサー７－アザスピロ［４．４］ノナー７－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）－オン（４２２ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチルー４－（４，４，５，５－テトラメチルー１，３，２－ジオキサボロランー２－イル）－１Ｈ－ピラゾールー１－カルボキシラート（１．０５ｇ）、炭酸ナトリウム（２７１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５．０ｍＬ）と水（２．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９２ｍｇ）から、標題化合物（２０３ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．６３－２．７５（４Ｈ，ｍ），３．５４（２Ｈ，ｓ），３．７４－３．８８（４Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．８９（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．１９（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．１７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0292] 実施例４０

６－（５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－フェニルピロリジンー２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0293] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－５－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）と（５Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フェニル－Ｌ－プロリン（９８８ｍｇ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．２８ｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．６９２ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）から、標題化合物（４３４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１１（９／２Ｈ，ｂｒｓ），１．２４（９／２Ｈ，ｂｒｓ），１．６９－１．８６（１Ｈ，ｍ），２．０１（１Ｈ，ｂｒｓ），２．１３－２．４２（２Ｈ，ｍ），４．２８－４．４５（１Ｈ，ｍ），４．６４－４．９６（１Ｈ，ｍ），７．１６－７．２５（１Ｈ，ｍ），７．２５－７．３４（２Ｈ，ｍ），７．５６（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），７．７４（２Ｈ，ｂｒｓ），８．１３（１Ｈ，ｓ），

１１．５１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊１：１の回転異性体の混合物として観測された。

[0294] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｒ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－５－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（４３０ｍｇ）のエタノール（５ｍＬ）溶液に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．３１ｍＬ）を加え、７０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物に氷冷下、６Ｍ塩酸（０．４５ｍＬ）で中和した後、水（４ｍＬ）を室温で滴下した。析出した固体をろ取し、標題化合物

（３４２ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９４－１．２２（９Ｈ，ｍ），１．７８－２．１２（２Ｈ，ｍ），２．１７－２．４１（２Ｈ，ｍ），４．６２－４．９８（２Ｈ，ｍ），７．１７－７．２７（１Ｈ，ｍ），７．３７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），７．６８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．７４－７．８６（２Ｈ，ｍ），１２．７６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0295] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，５Ｒ）－５－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

後述の実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，５Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（３４０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４４０ｍｇ）、炭酸セシウム（４６６ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１１７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）からｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ，５Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フェニルピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートを無色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ，５Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フェニルピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートのメタノール（１０ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を加え、５０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した後、得られた残渣をメタノール／水（１

０ｍＬ／１０ｍＬ）から結晶化し、標題化合物（１２６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．２０－２．４７（３Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｂｒｓ），２．５３－２．６２（１Ｈ，ｍ），４．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．８，６．６Ｈｚ），４．８８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．２Ｈｚ），７．４２（１Ｈ，ｓ），７．４３－７．５６（３Ｈ，ｍ），７．６２－７．７０（２Ｈ，ｍ），７．８６－８．４４（１Ｈ，ｍ），８．８０（１／２Ｈ，ｂｒｓ），１０．９１（１／２Ｈ，ｂｒｓ），１２．４６－１３．３５（２Ｈ，ｍ）．

[0296] 実施例４１

２－［（ジメチルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0297] 実施例２の工程Ｂおよび工程Ｃと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１４０ｍｇ）とＮ－メチルメタンアミン塩酸塩（２０３ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３８０ｍｇ）と炭酸ナトリウム（２６５ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４１ｍｇ）から、標題化合物（６６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４７（３Ｈ，ｓ），２．９５（６Ｈ，ｓ），４．４０（２Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），１０．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0298] 実施例４２

２－［（ジエチルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール

－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0299] 炭酸カリウム（３３．２ｍｇ）に０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）、０．１５Ｍヨウ化ナトリウム／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．２ｍＬ）、０．１２Ｍ　６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（１．０ｍＬ）を順次加えた後、混合物を７０℃で２．５時間撹拌した。不溶物をろ過して除去した後、ろ液を高速液体クロマトグラフィー｛カラム：ＹＭＣ　ＣｏｍｂｉＰｒｅｐ　Ｐｒｏ　Ｃ１８　ＲＳ（２０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５０ｍｍ　Ｌ）、移動相：アセトニトリル／１０％ギ酸アンモニウム水溶液｝にて精製した。得られた化合物を１，２－ジメトキシエタン（０．５ｍＬ）に溶解し、０．４８Ｍ　ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート／ＤＭＥ溶液（０．５ｍＬ）、０．９６Ｍ炭酸カルシウム水溶液（０．５ｍＬ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１０ｍｇ）を加え、窒素雰囲気下、１００℃で４時間撹拌した。不溶物をろ過して除去した後、ろ液を高速液体クロマトグラフィー｛カラム：ＹＭＣ　ＣｏｍｂｉＰｒｅｐ　Ｐｒｏ　Ｃ１８　ＲＳ（２０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５０ｍｍ　Ｌ）、移動相：アセトニトリル／１０％ギ酸アンモニウム水溶液｝にて精製し、標題化合物（８．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１８．

[0300] 実施例４３

２－［（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0301] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジ

メチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍピペリジン－４－オール／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４６．

[0302] 実施例４４

２－［（３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0303] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍピペリジン－３－オール／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（２０．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４６．

[0304] 実施例４５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（チオモルホリン－４－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0305] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍチオモルホリン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（９．７ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４８．

[0306] 実施例４６

２－｛［（２Ｒ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ

］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0307] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ （２Ｒ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１７．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６０．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３６０．

[0308] 実施例４７

２－｛［（２Ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0309] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ （２Ｓ）－２－（メトキシメチル）ピロリジン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１７．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６０．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３６０．

[0310] 実施例４８

２－（１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イソインドール－２－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0311] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ ２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イソインドール／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１２．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３６４．

[0312] 実施例４９

２－｛［ベンジル（メチル）アミノ］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0313] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ Ｎ－メチル－１－フェニルメタンアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１４．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３６６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３６６．

[0314] 実施例５０

２－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0315] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ １，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（３．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３７８．

[0316] 実施例５１

エチル １－｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝ピペリジン－３－カルボキシラートの製造

[0317] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ エチル ピペリジン－３－カルボキシラート／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（２３．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４０２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４０２．

[0318] 実施例５２

１－｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝－４－フェニルピペリジン－４－カルボニトリルの製造

[0319] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　４－フェニルピペリジン－４－カルボニトリル　一塩酸塩／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４３１．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４３１．

[0320] 実施例５３

２－［（４－アセチル－４－フェニルピペリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0321] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－（４－フェニルピペリジン－４－イル）エタノン　一塩酸塩／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１３．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４４８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４４８．

[0322] 実施例５４

１－｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝－Ｌ－プロリンの製造

[0323] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍベンジル　Ｌ

ープロリナート　ー塩酸塩／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（２０．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］＋３６０．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３６０．

[0324] 実施例５５

２－｛［３－（ジメチルアミノ）ピロリジンー１ーイル］メチル｝－６－（５－メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0325] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　Ｎ，Ｎージメチルピロリジンー３ーアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１０．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］＋３５９．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３５９．

[0326] 実施例５６

６－（５－メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）－２－［（４－（ピロリジンー１ーイル）ピペリジンー１ーイル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0327] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　４－（ピロリジンー１ーイル）ピペリジン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（２２．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］＋３９９．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３９９．

[0328] 実施例５７

２－｛［（１ーベンジルピロリジンー３ーイル）（メチル）アミノ］メチル｝－６－（５－メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0329] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－ベンジル－Ｎ－メチルピロリジン－３－アミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１６．２ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４３５．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４３５．

[0330] 実施例５８

２－｛［４－（２－フルオロフェニル）ピペラジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0331] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－（２－フルオロフェニル）ピペラジン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２５．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４２５．

[0332] 実施例５９

エチル　Ｎ－｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝－Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）グリシナートの製造

[0333] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍエチル　Ｎ－（ピリジン－２－イルメチル）グリシナート／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４３９．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４３９．

[0334] 実施例６０

２－｛［ビス（ピリジン－３－イルメチル）アミノ］メチル｝－６－（５－

メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0335] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－（ピリジンー３ーイル）ーＮー（ピリジンー３ーイルメチル）メタンアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（４．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４４４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４４４．

[0336] 実施例６１

２－｛［４－（ジフェニルメチル）ピペラジンー１ーイル］メチル｝－６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0337] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－（ジフェニルメチル）ピペラジン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（７．３ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４９７．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４９７．

[0338] 実施例６２

２－｛［（３，５ージメトキシフェニル）アミノ］メチル｝－６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0339] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　３，５ージメトキシアニリン／Ｎ，Ｎージメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１．４ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３９８．

[0340] 実施例６３

２－｛［（２，４－ジメトキシフェニル）アミノ］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0341] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　２，４－ジメトキシアニリン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（２．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３９８．

[0342] 実施例６４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２－フェニルチオモルホリン－４－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0343] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　２－フェニルチオモルホリン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１０．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４２４．

[0344] 実施例６５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２－フェニルピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0345] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　２－フェニルピロリジン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて

、標題化合物（１０．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］＋３９２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３９２．

[0346] 実施例６６

２－｛［３－（４－メチルベンジル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0347] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　３－（４－メチルベンジル）ピロリジン　一塩酸塩／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（３．５ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］＋４２０．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４２０．

[0348] 実施例６７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［４－（２－オキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0349] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－（ピペリジン－４－イル）テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１０．６ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］＋４２８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４２８．

[0350] 実施例６８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（｛［（１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル）メチル］アミノ｝メチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0351] Ａ）１－（チオフェン－２－イル）シクロプロパンカルボニトリルの製造

水素化ナトリウム（１９．１ｇ）のＤＭＳＯ（２００ｍＬ）懸濁液に、チオフェン－２－イルアセトニトリル（２５ｇ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下０℃にて滴下して加え、０．５時間攪拌した。得られた反応混合物に１－ブロモ－２－クロロエタン（２５ｍＬ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）溶液を窒素雰囲気下０℃にて滴下して加えた後、室温にて３日間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、標題化合物を淡茶色油状物（２９．２ｇ）として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．３９－１．４６（２Ｈ，ｍ），１．７１－１．７８（２Ｈ，ｍ），６．９４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．６Ｈｚ），７．０６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．６，１．１Ｈｚ），７．１９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．２Ｈｚ）．

[0352] Ｂ）１－［１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル］メタンアミン一塩酸塩

１－（チオフェン－２－イル）シクロプロパンカルボニトリル（１４．９ｇ）のテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）溶液に１．１Ｍボラン・テトラヒドロフラン錯体（１００ｍＬ）を室温にて加え、６０℃にて終夜撹拌した。反応混合物に注意深く６Ｍ塩酸水溶液（２０ｍＬ）を加え、６０℃にて０．５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、テトラヒドロフランを減圧下留去した。得られた残留物を水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水層に８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残留物を酢酸エチルに溶解し、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（３０ｍＬ）を加えた後、溶媒を減圧下留去した。得られた固体をエタノール－酢酸エチルより再結晶して標題化合物（１０．５ｇ）を白色針状晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９２－１．００（２Ｈ，ｍ），１．１

１－１．２２（２Ｈ，ｍ），３．０８（２Ｈ，ｓ），６．９８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，３．４Ｈｚ），７．０８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．５，１．２Ｈｚ），７．４０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝５．１，１．３Ｈｚ），８．０５（３Ｈ，ｓ）．

[0353] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（｛［１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル］メチル｝アミノ）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　１－［１－（チオフェン－２－イル）シクロプロピル］メタンアミン　一塩酸塩／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（１．９ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３９７．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３９７．

[0354] 実施例６９

７－メチル－１’－｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－３－オンの製造

[0355] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　４－メチルピペラジン－１－カルボキシラートの製造

１－メチルピペラジン（１５ｇ）とトリエチルアミン（２２．７ｍＬ）とテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）の混合物を０℃に冷却し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　ジカルボナート（２２ｇ）を撹拌しながら加えた。その後、反応系を室温下３時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に４Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出した。抽出液を水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーで精製し、標題化合物（２５．５ｇ）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．４０（９Ｈ，ｓ），２．２５（３Ｈ，ｓ），２．３１（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），３．４０（４Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ）．

[0356] Ｂ）１’－ベンジル－７－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－３－オンの製造

ｔｅｒｔ－ブチル　４－メチルピペラジン－１－カルボキシラート（２４．２ｇ）とＮ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルエタン－１，２－ジアミン（２１ｇ）とテトラヒドロフラン（５００ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下－７８℃に冷却し、ｓｅｃ－ブチルリチウム（１８４ｍＬ、１．３Ｍシクロヘキサン溶液）を撹拌しながら１．５時間かけて滴下した。さらに同温度で２時間撹拌後、反応系を３０℃まで昇温し、１．５時間撹拌した。その後、反応系を再び－７８℃まで冷却し、１－ベンジルピペリジン－４－オン（２８．３ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（５０ｍＬ）を１時間かけて滴下した。反応系を室温下、終夜撹拌した後、０℃まで冷却した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１００ｍＬ）を加え、室温下３０分間撹拌した。酢酸エチル（３００ｍＬ）で抽出し、抽出液を水（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物（１７．６ｇ）を茶色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．６２－１．８９（６Ｈ，ｍ），２．２１（３Ｈ，ｓ），２．３１－２．４０（２Ｈ，ｍ），２．６２（１Ｈ，ｍ），２．９６（１Ｈ，ｍ），３．３１（１Ｈ，ｍ），３．４２（２Ｈ，ｍ），３．６７（１Ｈ，ｍ），７．２０－７．２８（５Ｈ，ｍ）．

[0357] Ｃ）７－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－３－オン　一塩酸塩の製造

１’－ベンジル－７－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキ

サゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－３－オン（１４．６ｇ）と１０％Ｐｄ／Ｃ（２ｇ）とエタノール（１００ｍＬ）の混合物を、水素雰囲気下、室温で７２時間撹拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル（７５ｍＬ）に溶解し、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１５ｍＬ）を加え、４時間処理した。ろ取することにより、標題化合物（１０．４５ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（CD_3OD）δ２．１４－２．１８（２Ｈ，ｍ），２．１９－２．３１（２Ｈ，ｍ），３．０３（３Ｈ，ｓ），３．１９－３．３７（４Ｈ，ｍ），３．４８－３．５９（４Ｈ，ｍ），３．７５（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．１３（２Ｈ，ｍ）．

[0358] Ｄ）７－メチル－１’－｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝テトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－３－オンの製造

実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　７－メチルテトラヒドロ－５Ｈ－スピロ［１，３－オキサゾロ［３，４－ａ］ピラジン－１，４’－ピペリジン］－３－オン　一塩酸塩／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）を用いて、標題化合物（４．１ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４７０．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４７０．

[0359] 実施例７０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛［３－（フェニルスルホニル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0360] 実施例４２と同様の方法により、０．５７Ｍジエチルアミン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７ｍＬ）のかわりに０．５７Ｍ　３－（フェニルスルホニル）ピロリジン／Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド溶液（０．７

ｍＬ）を用いて、標題化合物（１１．８ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４５６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４５６．

[0361] 実施例７１

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピペリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0362] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－２－カルボン酸（５１８ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．３９２ｍＬ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３０９ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３０分間撹拌した。反応混合物に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシラートを淡黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシラートのエタノール（５ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７０ｍＬ）を加え、７０℃で４時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸（０．６ｍＬ）で中和した後、水（５ｍＬ）を室温で滴下した。析出した固体をろ取し、標題化合物（２４０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

＊光学純度は２．９％ｅｅであった。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１６－１．５８（３Ｈ，ｍ），１．３０（９Ｈ，ｂｒｓ），１．５９－１．８６（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．１３（１Ｈ，ｍ），３．３６－３．５３（１Ｈ，ｍ），３．７６－３．８８（１Ｈ，ｍ），４．９０－５．０７（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１２．６４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0363] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピペリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

後述の実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２３２ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３４５ｍｇ）、炭酸セシウム（３９５ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９１．５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（８ｍＬ）から標題化合物（９７．４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４７－１．９４（５Ｈ，ｍ），２．２３－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９６－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．４１（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２８（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．０７－９．２

６（１Ｈ，ｍ），９．３４－９．４６（１Ｈ，ｍ），１２．８２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0364] 実施例７２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（モルホリン－３－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0365] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）モルホリン－４－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）、（３Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－３－カルボン酸（５４８ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３０９ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３９２ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７０ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（２７１ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１２－１．５５（９Ｈ，ｍ），３．３９－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．５３－３．９５（３Ｈ，ｍ），３．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．３，４．２Ｈｚ），４．０９－４．２９（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５８（１Ｈ，ｓ），１２．７４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0366] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（モルホリン－３－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

後述の実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）モルホリン－４－カルボキシラート（２６８ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル

－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３９７ｍｇ）、炭酸セシウム（４２０ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１０５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から標題化合物（１０３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４６（３Ｈ，ｓ），３．１７－３．４２（２Ｈ，ｍ），３．６８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，１０．２Ｈｚ），３．７２－３．８５（１Ｈ，ｍ），３．９３－４．０４（１Ｈ，ｍ），４．３３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．４，３．３Ｈｚ），４．４４－４．５６（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．６９（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．００（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0367] 実施例７３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３－オキソピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0368] 実施例３９の工程Ｄで製造した２－（１，４－ジオキサ－７－アザスピロ［４．４］ノナ－７－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１５０ｍｇ）、６Ｍ塩酸（３ｍＬ）とプロパン－２－オール（３ｍＬ）の混合物を９０℃にて５時間加熱撹拌した。反応混合物に飽和重曹水（２０ｍＬ）を加え、析出した固体をろ取し、酢酸エチル（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）で順次洗浄した。得られた淡褐色固体をメタノール／プロパン－２－オール／ヘキサンから結晶化させることにより、標題化合物（１１５ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），２．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），３．０１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），３．

０８（２Ｈ，ｓ），３．７１（２Ｈ，ｓ），７．３９（１Ｈ，ｓ），７．８９（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２６（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．２２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0369] 実施例７４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［フェニル（ピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0370] Ａ）５－ブロモ－３－｛［フェニル（ピロリジン－１－イル）アセチル］アミノ｝チオフェン－２－カルボキサミドの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１５３ｍＬ）とテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）の混合物に、クロロ（フェニル）アセチルクロリド（０．１７４ｍＬ）を室温下、撹拌しながら加えた。反応液を１０分間撹拌した後、ピロリジン（０．４２ｍＬ）を加えた。反応液を７０℃にて１時間加熱撹拌した後、反応系を減圧下濃縮し、残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．５ｍＬ）を加え、１２０℃にて２時間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた黄色固体を酢酸エチル（２ｍＬ）で洗浄することにより、標題化合物（３３０ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６７－１．８０（４Ｈ，ｍ），２．３２－２．４４（２Ｈ，ｍ），２．４４－２．４９（２Ｈ，ｍ），３．９６（１Ｈ，ｓ），７．２６－７．４５（５Ｈ，ｍ），７．７０（２Ｈ，ｂｒｓ），７．９９（１Ｈ，ｓ），１２．２４（１Ｈ，ｓ）．

[0371] Ｂ）６－ブロモ－２－［フェニル（ピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

５－ブロモ－３－｛［フェニル（ピロリジン－１－イル）アセチル］アミ

ノ｝チオフェン－２－カルボキサミド（３２０ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）と１，２－ジメトキシエタン（１ｍＬ）の混合物を、マイクロウェーブ反応機を用いて１５０℃にて３０分間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（２９２ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６５－１．８５（４Ｈ，ｍ），２．３４－２．４７（４Ｈ，ｍ），４．３５（１Ｈ，ｓ），７．２２－７．４０（３Ｈ，ｍ），７．５５－７．６５（３Ｈ，ｍ），１２．４７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0372] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［フェニル（ピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［フェニル（ピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３２０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（７５８ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１９７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（６７ｍｇ）から、標題化合物（２３５ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６５－１．８５（４Ｈ，ｍ），２．３４－２．４８（７Ｈ，ｍ），４．３４（１Ｈ，ｓ），７．２０－７．４６（４Ｈ，ｍ），７．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），７．７８－８．２６（１Ｈ，ｍ），１２．２６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0373] 実施例７５

２－（３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0374] Ａ）６－ブロモ－２－（３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、１，２，３，６－テトラヒドロピリジン（０．１８ｍＬ）、炭酸カリウム（１７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１６９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０４－２．１６（２Ｈ，ｍ），２．５７－２．６５（２Ｈ，ｍ），２．９６－３．０４（２Ｈ，ｍ），３．５１（２Ｈ，ｓ），５．５４－５．７８（２Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0375] Ｂ）２－（３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６９ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４７９ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１２４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）、水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４２ｍｇ）から、標題化合物（８１ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０３－２．１８（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．６３（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ），２．９７－３．０９（２Ｈ，ｍ），３．５２（２Ｈ，ｓ），５．４７－５．９０（２Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0376] 実施例７６

２－［（２Ｓ）－５，５－ジメチルピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0377] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｓ）－５－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５，５－ジメチル－Ｌ－プロリン（５７７ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３２４ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３９２ｍＬ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８３ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（４３１ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１１（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３０－１．４３（６Ｈ，ｍ），１．５７（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．６６－１．８８（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．２５（２Ｈ，ｍ），４．６７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，３．６Ｈｚ，ｍａｊｏｒ），４．７０－４．７７（１Ｈ，ｍ，ｍｉｎｏｒ），７．５４（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．５７（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．６８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊７：４の回転異性体混合物として観測された。

＊＊キラル分析条件で単一のピークのみが観測された。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ

．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（８００／２００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0378] Ｂ）２－［（２Ｓ）－５，５－ジメチルピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（５Ｓ）－５－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，２－ジメチルピロリジン－１－カルボキシラート（４２３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（６１０ｍｇ）、炭酸セシウム（６４４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１６２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５，５－ジメチルピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートを淡黄色アモルファス状固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５，５－ジメチルピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートのメタノール（４ｍＬ）溶液へ、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加え５０℃で２時間撹拌した。反応混合物へ酢酸エチル（５０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、得られた残渣をメタノール／酢酸エチル

（０．５ｍＬ／４ｍＬ）から結晶化し、標題化合物（１７６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１７（３Ｈ，ｓ），１．１９（３Ｈ，ｓ），１．６０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ），１．９２－２．０５（１Ｈ，ｍ），２．２３－２．３８（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），４．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，６．３Ｈｚ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0379] 実施例７７

２－［（２Ｓ）－アゼチジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0380] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２６７ｍｇ）、（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－２－カルボン酸（５１０ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３４６ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１９ｍＬ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８３ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（３３５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０４－１．５１（９Ｈ，ｍ），２．２０－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．４４－２．５７（１Ｈ，ｍ），３．８４（１Ｈ，ｂｒｓ），３．９１－４．０２（１Ｈ，ｍ），５．０１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．６Ｈｚ），７．６４（１Ｈ，ｓ），１２．７４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊キラル分析条件で単一のピークのみが観測された。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３（４．６ｍｍ　ｉ．

ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0381] Ｂ）２－［（２Ｓ）－アゼチジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例７６の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼチジン－１－カルボキシラート（３２８ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５２３ｍｇ）、炭酸セシウム（５５４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１３９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）、水（１ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（４２．１ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４１－２．６１（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），３．３０－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．６１（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），４．７３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0382] 実施例７８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0383] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシラートの製造

（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－２－カルボン酸（６３８ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．３９２ｍＬ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３２４ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３０分間撹拌した。その後、反応系に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、６０℃で２６時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（３４５ｍｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０７－１．４９（１３Ｈ，ｍ），１．５３－１．６７（３Ｈ，ｍ），１．８５－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．０７－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．３６（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．８１（１Ｈ，ｍ），４．１４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．７，７．５Ｈｚ），７．７２（２Ｈ，ｂｒｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），１１．６１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0384] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシラートの製造

実施例４０の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシラート（３４０ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８３ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（２７３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ１．０６－１．４８（３H，m），１．０９（９H，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３４（９H，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．５３－１．７８（４H，m），１．９２－２．１８（２H，m），２．２９－２．４１（１H，m），３．４０－３．４９（１H，m，ｍａｊｏｒ），３．６７－３．７９（１H，m），４．３５（１H，ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，ｍｉｎｏｒ），４．５０－４．６２（１H，m），７．５５（１H，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６０（１H，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．７１（１H，ｂｒｓ）．

＊２：１の回転異性体の混合物として観測された。

[0385] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例７６の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３ａＳ，７ａＳ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシラート（２６３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５７ｍｇ）、炭酸セシウム（３７７ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９４．７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）、水（１ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（８４．０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ１．１０－１．６６（８H，m），１．７６－１．８８（１H，m），１．９５－２．１０（１H，m），２．２５－２．３９（１H，m），２．４５（３H，ｓ），３．２３（１H，ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ），４．１９（１H，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．５Ｈｚ），７．３８（１H，ｓ），７．８９－８．２９（１H，m）．

[0386] 実施例７９

２－（アゼパン－２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0387] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２３７ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼパン－２－カルボン酸（５４７ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３０６ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３７１ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］アゼパン－１－カルボキシラートを黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］アゼパン－１－カルボキシラートのエタノール（５ｍＬ）溶液へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．６８ｍＬ）を加え、７０℃で３時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）、６Ｍ塩酸（１ｍＬ）および水（５ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（４３８ｍｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１２－１．４６（１２Ｈ，ｍ），１．５８－１．９９（４Ｈ，ｍ），２．１１－２．３５（１Ｈ，ｍ），３．１６－３．２９（１Ｈ，ｍ），３．７７－３．８８（１Ｈ，ｍ，ｍｉｎｏｒ），３．９７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１４．８，５．２Ｈｚ，ｍａｊｏｒ），４．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．０，４．８Ｈｚ，ｍａｊｏｒ），４．８３（１

Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．１，５．９Ｈｚ，ｍｉｎｏｒ），７．５８（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６０（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．６１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊５：４の回転異性体の混合物として観測された。

[0388] Ｂ）２－（アゼパン－２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例７６の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラート（１５０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２１５ｍｇ）、炭酸セシウム（２２８ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５７．２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から、標題化合物（２１．８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４１－１．８９（７Ｈ，ｍ），２．０７－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７５－２．９７（２Ｈ，ｍ），３．７４－３．８７（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0389] 実施例８０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３－フェニルピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0390] Ａ）６－ブロモ－２－［（３－フェニルピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ

－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、３－フェニルピロリジン塩酸塩（３５５ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１８２ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７１－１．８５（１Ｈ，ｍ），２．１８－２．３２（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．６３（１Ｈ，ｍ），２．７５－２．８５（２Ｈ，ｍ），３．０４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．２６－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．６５（２Ｈ，ｓ），７．１４－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．２４－７．３４（４Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．３９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0391] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３－フェニルピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［（３－フェニルピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８２ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４３１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１１２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３８ｍｇ）から、標題化合物（１０６ｍｇ）を黄色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７２－１．８７（１Ｈ，ｍ），２．１９－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），２．５５－２．６４（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．８７（２Ｈ，ｍ），３．０２－３．１１（１Ｈ，ｍ），３．２７－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．６５（２Ｈ，ｓ），７．１３－７．２２（１Ｈ，ｍ），７．２５－７．３４（４Ｈ，ｍ），７．３

８（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．９２－１３．３４（２Ｈ，ｍ）．

[0392] 実施例８１

２－｛［３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0393] Ａ）３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－オールの製造

ｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソピロリジン－１－カルボキシラート（６００ｍｇ）、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（０．５７ｍＬ）、１Ｍ　Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリブチルブタン－１－アミニウム　フルオリド／テトラヒドロフラン溶液（０．５０ｍＬ）とテトラヒドロフラン（６ｍＬ）の混合物を室温で３０分間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）と１Ｍ　Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリブチルブタン－１－アミニウム　フルオリド／テトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を加え、反応液を室温で１時間撹拌した。酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、淡褐色固体を得た。得られた固体をメタノール（１ｍＬ）に溶解させた後、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を室温で加えた。反応液を室温で４時間撹拌した後、反応系を減圧下で濃縮した。残渣に飽和重曹水（１ｍＬ）を加え、酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（２６０ｍｇ）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．８０－１．９１（１Ｈ，ｍ），２．１４－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．９３－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．１２－３．２９（２Ｈ，ｍ）．

[0394] Ｂ）６－ブロモ－２－｛［３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ

）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－３－オール（２６０ｍｇ）、炭酸カリウム（３５６ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１６３ｍｇ）を褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７７－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．０４－２．１７（１Ｈ，ｍ），２．５９－２．６９（１Ｈ，ｍ），２．７１－２．８０（１Ｈ，ｍ），２．８１－２．９９（２Ｈ，ｍ），３．６２（２Ｈ，ｓ），６．２８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１２．３５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0395] Ｃ）２－｛［３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［３－ヒドロキシ－３－（トリフルオロメチル）ピロリジン－１－イル］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３７１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（９６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３３ｍｇ）から、標題化合物（１０２ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７９－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．０５－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），２．６０－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．７２－２．８３（１Ｈ，ｍ），２．８３－３．００（

２Ｈ，ｍ），３．６３（２Ｈ，ｓ），６．２８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．９０（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２６（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．１６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0396] 実施例８２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－メチルピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

[0397] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチルプロリン（４２５ｍｇ）、トリエチルアミン（０．４２５ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２ｍＬ）を室温下、撹拌しながら加えた。１時間後、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３３７ｍｇ）を加え、６０℃で終夜撹拌し、その後マイクロウェーブ反応装置を用いて１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和重曹水に注ぎ込んだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール（５ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．０４ｍＬ）を加え、６０℃で１時間および８０℃で１時間撹拌した。反応混合物にエタノール（４ｍＬ）を加え、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（１０９ｍｇ）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４１４．

[0398] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－メチルピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート（１０９ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１６２ｍｇ）、炭酸セシウム（４００ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２１ｍｇ）から標題化合物（６４ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５（３Ｈ，ｓ），１．８４－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．３０－３．４２（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），９．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），９．７５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0399] 実施例８３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0400] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－２－カルボン酸（５．００ｇ）およびトリエチルアミン（３．１６ｍＬ）のテトラヒドロフラン（４５ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート

（２．８４ｍＬ）を１０℃にて加え、室温で１時間撹拌した。その後、反応混合物に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２．１９ｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、室温で７日間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および重曹水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシラートを淡黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシラートのエタノール（５０ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２４．８ｍＬ）を加え、７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸（８．５ｍＬ）で中和した後、水（１０ｍＬ）を室温で滴下した。析出した固体をろ取し、標題化合物（３．０３ｇ）を淡黄色固体として得た。光学純度は７３．８％ｅｅであった。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０９－１．４５（１１Ｈ，ｍ），１．４６－１．５８（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．８６（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．１４（１Ｈ，ｍ），３．３８－３．５３（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．８９（１Ｈ，ｍ），４．８９－５．１０（１Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｓ），１２．６４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0401] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３．０３ｇ，７５．５％ｅｅ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ（５０ｍｍ ｉ．ｄ．×５００ｍｍ Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．５５ｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間６．１ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル （２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３３０ｍｇ，９９．２％ｅｅ，保持時間８．１ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0402] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン 二塩酸塩の製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．５５ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル ３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３．７９ｇ）、炭酸セシウム（４．０１ｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５０ｍＬ）および水（５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置

換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５０２ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（７５ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートを淡黄色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートのメタノール（５０ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）を加え、５０℃で４時間および室温で１時間撹拌後、析出した固体をろ取し、標題化合物（１．１８ｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４８－１．９２（５Ｈ，ｍ），２．２３－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９４－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．４１（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２９（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．０７－９．２５（１Ｈ，ｍ），９．４６－９．６０（１Ｈ，ｍ），１２．８４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１６．

[0403] Ｄ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オ

ン　二塩酸塩の製造

後述の実施例１７２の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（３．２５ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４．８３ｇ）、炭酸セシウム（５．１１ｇ）、１，２－ジメトキシエタン（８８ｍＬ）および水（８．８ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５７４ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートを白色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートにメタノール（５０ｍＬ）および４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１７ｍＬ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。メタノール（１７ｍＬ）と酢酸エチル（８５ｍＬ）を加え、５０℃でさらに１時間撹拌後、室温でさらに２時間撹拌した。減圧下濃縮した。残渣にメタノール（５０ｍＬ）を加え、５０℃で１時間、室温でさらに１時間撹拌した。析出した固体をろ取し、標題化合物（１．７７ｇ

）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４８－１．９１（５Ｈ，ｍ），２．２４－２．３２（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９７－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．４１（１Ｈ，ｍ），４．１４－４．２９（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．０７－９．２３（１Ｈ，ｍ），９．３６－９．４８（１Ｈ，ｍ），１２．８１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

母液を減圧下濃縮し、残渣にメタノール（２０ｍＬ）を加え、５０℃で１時間、室温でさらに１時間撹拌した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を加え、析出した固体をろ取し、標題化合物（２１５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５１－１．９１（５Ｈ，ｍ），２．２５－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９７－３．１０（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．４０（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２８（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．０７－９．２２（１Ｈ，ｍ），９．４５－９．５６（１Ｈ，ｍ），１２．８３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0404] 実施例８４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0405] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５０ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－カルボン酸（５１１ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３２３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３９２ｍＬ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化

ナトリウム水溶液（２．８３ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（３９６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４０（９Ｈ，ｓ），２．１２－２．３０（２Ｈ，ｍ），３．３９－３．５６（４Ｈ，ｍ），３．５９－３．６９（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ）．

[0406] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－３－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキシラート（３９０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（６０１ｍｇ）、炭酸セシウム（６３５ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１５９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）、水（１ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から標題化合物（２２８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０９－２．２４（１Ｈ，ｍ），２．２９－２．４３（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），３．２０－３．４０（２Ｈ，ｍ），３．４７－３．６６（３Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），９．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），９．３０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．５４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0407] 実施例８５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0408] 実施例８３の工程Ｃと同様にして、実施例８１の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル （２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１２０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル ３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１７９ｍｇ）、炭酸セシウム（１８９ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド ジクロロメタン錯体（１：１）（４７．３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から標題化合物（６０．８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４８－１．９４（５Ｈ，ｍ），２．２４－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９６－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．４１（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２７（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．０７－９．２５（１Ｈ，ｍ），９．３５－９．５０（１Ｈ，ｍ），１２．８２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0409] 実施例８６

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］ピロリジン－２－イル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0410] Ａ）６－ブロモ－２－｛１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］ピロリジン－２－イル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］プロリン（５１２ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．３１４ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル クロロカルボナート（０．２５９ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３０分間撹拌した。その後、反応系に実施例１の工程Ｄ

で製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）を加え、６０℃で１９時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］プロリンアミドを淡黄色アモルファス状固体として得た。上記で製造したＮ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］プロリンアミドのエタノール（５ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８３ｍＬ）を加え、７０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸（０．６ｍＬ）で中和した後、水（２ｍＬ）を室温で滴下した。析出した固体をろ取し、標題化合物（２０８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９６－２．１９（３Ｈ，ｍ），２．３５－２．４８（１Ｈ，ｍ），３．０３（３Ｈ，ｓ），３．３６－３．４７（１Ｈ，ｍ），３．７３－３．８３（１Ｈ，ｍ），４．７６（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．０Ｈｚ），６．６０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．６２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），１２．６９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0411] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－｛１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］ピロリジン－２－イル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造した６－ブロモ－２－｛１－［４－（メチルスルホニル）フェニル］ピロリジン－２－イル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２０３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２７５ｍｇ）、炭酸セシウム（２９

１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７３．０ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、８０℃でさらに２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および１Ｍ塩酸（３ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、得られた残渣をメタノール（５ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（１３０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９６－２．２２（３Ｈ，ｍ），２．３３－２．４７（４Ｈ，ｍ），３．０３（３Ｈ，ｓ），３．３７－３．４８（１Ｈ，ｍ），３．７３－３．８５（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．６Ｈｚ），６．６１（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．６３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．８０－８．３４（１Ｈ，ｍ），１２．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８３－１３．０９（１Ｈ，ｍ）．

[0412] 実施例８７

２－［（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0413] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートの製造

実施例８６の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミ

ノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（４５０ｍｇ）、（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸（９７４ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５８４ｍＬ）、トリエチルアミン（０．７０７ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０６ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（３５４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．４７－０．６２（１Ｈ，ｍ），０．７６－０．９２（１Ｈ，ｍ），１．０７（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３５（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．６２－１．７６（１Ｈ，ｍ），１．８６－１．９９（１Ｈ，ｍ），３．４７－３．５９（２Ｈ，ｍ），４．２７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，ｍｉｎｏｒ），４．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，ｍａｊｏｒ），７．６１（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６５（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．４４－１２．８０（１Ｈ，ｍ）．

＊３：２の回転異性体の混合物として観測された。

[0414] Ｂ）２－［（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２９９ｍｇ）、炭酸セシウム（３１６ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７９．２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（８ｍＬ）、水（０．８ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（

４ｍＬ）から標題化合物（３６．５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．５７－０．７３（２Ｈ，ｍ），１．８３－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．３８－３．４７（２Ｈ，ｍ），４．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３２（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），８．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0415] 実施例８８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0416] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例７８の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１．００ｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｌ－プロリン（２．０４ｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（１．２９ｍＬ）、トリエチルアミン（１．５７ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）から、標題化合物（１．６７ｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２５（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．４０（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．７９－１．９７（３Ｈ，ｍ），２．１２－２．３０（１Ｈ，ｍ），３．３５－３．５５（２Ｈ，ｍ），４．０９－４．２１（１Ｈ，ｍ），７．７２（２Ｈ，ｂｒｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），１１．６６（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１１．６８（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ）．

＊８：７の回転異性体の混合物として観測された。

[0417] Ｂ）Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－Ｌ－プロリンアミド　塩酸塩の製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピロリジン－１－カルボキシラート（１．６６ｇ）のメタノール／テトラヒドロフラン（２０ｍＬ／１０ｍＬ）溶液へ、４Ｍ塩酸／酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物へ酢酸エチル（１０ｍＬ）を加え、析出した固体をろ取し、標題化合物（１．２６ｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８６－２．０７（３Ｈ，ｍ），２．２８－２．４１（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．２９（２Ｈ，ｍ），４．５２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），７．８４（２Ｈ，ｂｒｓ），７．８８（１Ｈ，ｓ），９．１５（２Ｈ，ｂｒｓ），１１．４６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0418] Ｃ）６－ブロモ－２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造したＮ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－Ｌ－プロリンアミド　塩酸塩（１．０５ｇ）のメタノール（２５ｍＬ）溶液へホルマリン（１．１０ｍＬ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（５５８ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物へ２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７．４０ｍＬ）を加え、５０℃でさらに５時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸（２．５ｍＬ）で中和した後、容積が半分になるまで減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル（５０ｍＬ）および飽和食塩水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル（２０ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（８９２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６８－１．９９（３Ｈ，ｍ），２．１０－２．３９（２Ｈ，ｍ），２．２４（３Ｈ，ｓ），３．０８－３．１８（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．３２（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１

１．９０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0419] Ｄ）６－ブロモ－２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造した６－ブロモ－２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２５０ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液へ、水素化ナトリウム（６０％ ｉｎ ｏｉｌ、３８．２ｍｇ）を氷冷下加え、０℃で１５分間撹拌した。反応混合物へ、［２－（クロロメトキシ）エチル］（トリメチル）シラン（０．１６９ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物へ酢酸エチル（１５ｍＬ）および塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（１８０ｍｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－０．０３（９Ｈ，ｓ），０．８２－０．９１（２Ｈ，ｍ），１．７３－２．０６（３Ｈ，ｍ），２．１７－２．２９（１Ｈ，ｍ），２．２１（３Ｈ，ｓ），２．３５（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），３．０５－３．１５（１Ｈ，ｍ），３．６４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），３．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，７．１Ｈｚ），５．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），５．７２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｓ）．

[0420] Ｅ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造した６－ブロモ－２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］－３－｛［２－（トリメチルシ

リル）エトキシ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２２２ｍｇ）、炭酸セシウム（２３４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５８．８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートを淡黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（２－［（２Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル］－４－オキソ－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）溶液へ、１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（１．４４ｍＬ）を加え、９０℃で４時間撹拌した。反応混合物へ酢酸エチル（２０ｍＬ）および飽和食塩水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、目的画分を減圧下濃縮した。残渣のメタノール（１ｍＬ）溶液へ４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２ｍＬ）および酢酸エチル（１．５ｍＬ）を加え、析出物をろ取し、標題化合物（１５．６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．９２－２．２１（３Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．６０－２．７１（１Ｈ，ｍ），２．９６（３Ｈ，ｓ），３．２４－３．３８（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．７５（１Ｈ，ｍ），４

．４５－４．５７（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．０８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0421] 実施例８９

２－［２－（４－フルオロベンジル）ピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0422] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（４－フルオロベンジル）ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－（４－フルオロベンジル）プロリン（４６６ｍｇ）、トリエチルアミン（０．３３５ｍＬ）、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１５８ｍＬ）、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２６５ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）とエタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（５３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$５０８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：５０８．

[0423] Ｂ）２－［２－（４－フルオロベンジル）ピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－（４－フルオロベンジル）ピロリジン－１－カルボキシラート（５３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（６４ｍｇ）、炭酸セシウム（２００ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．２５ｍＬ）および［１，１’－

ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（８ｍｇ）から標題化合物（１３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－２．７３（７Ｈ，ｍ），３．３６－３．７９（４Ｈ，ｍ），７．０９－７．１２（４Ｈ，ｍ），７．１９（１Ｈ，ｓ），８．０７（１Ｈ，ｂｒｓ），９．２６（１Ｈ，ｂｒｓ），９．７０（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0424] 実施例９０

２－［（ベンジルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

[0425] Ａ）２－［（ベンジルアミノ）メチル］－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（５００ｍｇ）、１－フェニルメタンアミン（０．５８ｍＬ）、炭酸カリウム（４９５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（２７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）から標題化合物の粗生成物（２３４ｍｇ）を無色固体として得た。

[0426] Ｂ）６－ベンジル－２－ブロモ－６，７－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－９（５Ｈ）－オンの製造

２－［（ベンジルアミノ）メチル］－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの粗生成物（１８５ｍｇ）、３７％ホルムアルデヒド水溶液（１ｍＬ）とテトラヒドロフラン（２ｍＬ）の混合物を室温で１時間撹拌した。析出物をろ取し、水および酢酸エチルで順次洗浄することにより、標題化合物の粗生成物（１０４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

[0427] Ｃ）６－ベンジル－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－

９（５Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ベンジル－２－ブロモ－６，７－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－９（５Ｈ）－オンの粗生成物（１００ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２５５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（６６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２３ｍｇ）から、標題化合物の粗生成物（８９ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

[0428] Ｄ）２－［（ベンジルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

６－ベンジル－２－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６，７－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－９（５Ｈ）－オンの粗生成物（８０ｍｇ）、メタノール（２ｍＬ）とトリフルオロ酢酸（２ｍＬ）の混合物を７０℃にて５時間加熱撹拌した。反応系を減圧下で濃縮し、残渣をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（４３ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），４．２０（２Ｈ，ｓ），４．３１（２Ｈ，ｓ），７．４０（１Ｈ，ｓ），７．４２－７．５８（５Ｈ，ｍ），８．０５（１Ｈ，ｂｒｓ），９．１５－１０．２２（２Ｈ，ｍ），１３．０４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0429] 実施例９１

２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0430] Ａ）（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒ

ドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの製造

（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸（０．８９４ｇ）とトリエチルアミン（０．５４１ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（１５ｍＬ）に、氷冷下で撹拌しながら、クロロギ酸イソブチル（０．４８７ｍＬ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（０．７８ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３ｍＬ）を加えた。反応系を６０℃で４０時間加熱撹拌した。反応系に水を注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７．０６ｍＬ）とエタノール（１４ｍＬ）を加え、混合物を７０℃で５時間加熱撹拌した。氷冷下で撹拌しながら反応系を１Ｍ塩酸（４ｍＬ）で中和した後、不溶物をろ過して除去した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１．０６ｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０７－１．８３（１４Ｈ，ｍ），２．００－２．１２（１Ｈ，ｍ），２．５８－２．６７（１Ｈ，ｍ），４．１４（１Ｈ，ｂｒｓ），４．１７－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．５６－７．８１（１Ｈ，ｍ），１２．４５－１２．７９（１Ｈ，ｍ）．

[0431] Ｂ）（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの製造

（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．

２．１］ヘプタン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１．０３ｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１．４９ｇ）、炭酸ナトリウム（７６８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（８．０ｍＬ）および水（４．０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１９７ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で３時間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、抽出液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（６９０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．０４－１．８６（１４Ｈ，ｍ），２．０４－２．２０（１Ｈ，ｍ），２．３３－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．６７（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１７（１Ｈ，ｍ），４．１８－４．２６（１Ｈ，ｍ），７．３４－７．５４（１Ｈ，ｍ），７．８８（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２３（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．２３－１２．４８（１Ｈ，ｍ），１２．８２－１３．０９（１Ｈ，ｍ）．

[0432] Ｃ）２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９０ｍｇ）のメタノール溶液（１０ｍＬ）に、室温で撹拌しながら、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２．０ｍＬ）を加えた。反応系を５０℃で３０分間加熱撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣に飽和重曹水を加えて中和した後、不溶物をろ過して除去した。酢酸エチルで抽出し、無

水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた無色固体をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（２２０ｍｇ）を無色固体として得た。光学純度は８６％ｅｅであった。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＯＤ－Ｈ（４．６ｍｍｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：メタノール、流速：０．５ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２５４ｎｍ）で行なった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１７（１Ｈ，ｓ），１．２７－１．３８（１Ｈ，ｍ），１．４５－１．７３（４Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．６６－２．７２（１Ｈ，ｍ），３．５７（１Ｈ，ｓ），３．７３（１Ｈ，ｓ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３２８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３２８．

[0433] 実施例９２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0434] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

（４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－メチル－Ｌ－プロリン（４９１ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．３５３ｍＬ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２９２ｍＬ）を０℃にて加え、室温で１時間撹拌した。その後、反応系に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２５ｍｇ）を加え、６０℃で２４時間撹拌した。反応混

合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をエタノール（５ｍＬ）より結晶化した。得られた無色固体を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８５０／１５０）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画し標題化合物（３０２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９４－１．０３（３Ｈ，ｍ），１．２２（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３９（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．４１－１．５６（１Ｈ，ｍ），２．１３－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．３５－２．４８（１Ｈ，ｍ），２．８２－３．００（１Ｈ，ｍ），３．７０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．１，７．５Ｈｚ），４．１３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），７．７１（２Ｈ，ｂｒｓ），８．０３（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），８．０５（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１１．６５（１Ｈ，ｓ）．

＊３：２の回転異性体の混合物として観測された。

[0435] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例４０の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート（３００ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７３ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（２４０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９８－１．０５（３Ｈ，ｍ），１．０８（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３５（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．４５－１．６６（１Ｈ，ｍ），２．１８－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．３４－

２．４６（１Ｈ，ｍ），２．９７－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．５７－３．７１（１Ｈ，ｍ），４．４９－４．６０（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６４（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１２．７３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊２：１の回転異性体の混合物として観測された。

[0436] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート（２３８ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５４ｍｇ）、炭酸セシウム（３７４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９３．９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から標題化合物（１３７ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），１．５９－１．７５（１Ｈ，ｍ），２．３４－２．５０（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．６０－２．７６（１Ｈ，ｍ），２．８２－２．９９（１Ｈ，ｍ），３．４０－３．５３（１Ｈ，ｍ），４．５９－４．７６（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），９．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0437] 実施例９３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ピリジン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0438] Ａ）６－ブロモ－２－ピリジン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、トリエチルアミン（０．４２ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）の混合物に、ピリジン－２－カルボニルクロリド塩酸塩（２１４ｍｇ）を室温下、撹拌しながら加えた。室温で３０分間、５０℃で終夜撹拌した。反応混合物にトリエチルアミン（０．４２ｍＬ）とピリジン－２－カルボニルクロリド塩酸塩（２１４ｍｇ）を加えた。２時間後、反応混合物に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。分離した有機層を水および飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール（１０ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ）を加え、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物の粗生成物（３００ｍｇ）を淡橙固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３０９．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３０８，３１０．

[0439] Ｂ）６－ブロモ－２－ピリジン－２－イル－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例８８の工程Ｄと同様の方法で、上記で製造した６－ブロモ－２－ピリジン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２２３ｍｇ）、テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、水素化ナトリウム（６０％ｉｎ ｏｉｌ、７０ｍｇ）、［２－（クロロメトキシ）エチル］（トリメチル）シラン（０．３１ｍＬ）から、標題化合物の粗生成物（３０２ｍｇ）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４３９．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４３８，４１０．

[0440] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ピリジン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造した６－ブロモ－２－ピリジン－２－イル－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３０２ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４２５ｍｇ）、炭酸セシウム（１．３５ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２５．２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（６ｍＬ）および水（２ｍＬ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４－オキソ－２－ピリジン－２－イル－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートを淡橙色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４－オキソ－２－ピリジン－２－イル－３－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］メチル｝－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートに、１Ｍフッ化テトラブチルアンモニウム／テトラヒドロフラン溶液（３．０ｍＬ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物に水を加え、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣にトリフルオロ酢酸（３ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に重曹水を加え、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（１８．６ｍｇ）を淡黄色固体として

得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４１－２．４７（３Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｓ），７．６６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，４．７，１．１Ｈｚ），７．９５（０．６７Ｈ，ｂｒｓ），８．０８（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．５Ｈｚ），８．２９－８．３５（０．３３Ｈ，ｍ），８．４０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ），８．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ），１１．９４（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0441] 実施例９４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－フェニル－１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0442] Ａ）２－クロロ－３－フェニルプロパノイルクロリドの製造

２－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン酸（１．０ｇ）とトルエン（１０ｍＬ）の混合物に、塩化チオニル（１．３ｍＬ）を少しずつ加えた。反応系を４０℃で２時間加熱撹拌した後、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０９３ｍＬ）を加えた。反応系を４０℃で２０時間加熱撹拌した後、減圧下で濃縮し、トルエン（２０ｍＬ）を加えた。混合物を減圧下で濃縮し、トルエン（２０ｍＬ）を加えた。再度混合物を減圧下で濃縮し、標題化合物の粗生成物（１．２ｇ）を淡黄色液体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ３．１９－３．３１（１Ｈ，ｍ），３．３９－３．５７（１Ｈ，ｍ），４．６５－４．８０（１Ｈ，ｍ），７．０４－７．４６（５Ｈ，ｍ）．

[0443] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－フェニル－１－ピロリジン－１－イルエチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２１ｍＬ）とテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）の混合物に、２－クロロ－３－フェニルプロパ

ノイルクロリド（３０５ｍｇ）を室温下、撹拌しながら加えた。反応液を１０分間撹拌した後、ピロリジン（０．４２ｍＬ）を加えた。反応液を７０℃にて２時間加熱撹拌した後、ヨウ化ナトリウム（２．０ｍｇ）を添加し、反応液を７０℃にて１８時間加熱撹拌した。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、淡黄色固体（２８５ｍｇ）を得た。得られた淡黄色固体（２８５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４３５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１２６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５７ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で３０分間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、抽出液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、二種類の淡黄色固体を得た。溶出の早い方の固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、３－メチル－４－｛４－オキソ－２－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの粗生成物（５．０ｍｇ）を黄色固体として得た。溶出の遅い方の固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた淡黄色固体をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（１８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５４－１．７２（４Ｈ，ｍ），２．２

４－２．４９（７Ｈ，ｍ），２．８５－３．０３（１Ｈ，ｍ），３．３３－３．４０（１Ｈ，ｍ），３．９１－４．００（１Ｈ，ｍ），７．１４－７．３０（５Ｈ，ｍ），７．３２（１Ｈ，ｓ），７．７７－８．３８（１Ｈ，ｍ），１２．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0444] 実施例９５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－塩酸塩の製造

[0445] 実施例９４の工程Ｂで製造した３－メチル－４－｛４－オキソ－２－［（Ｅ）－２－フェニルエテニル］－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの粗生成物（５．０ｍｇ）のメタノール溶液（１．０ｍＬ）に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．５０ｍＬ）を加えた。反応系を室温で３０分間撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（１．７ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．４７（３Ｈ，ｓ），７．０４（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．４２－７．５１（３Ｈ，ｍ），７．６３－７．７０（２Ｈ，ｍ），７．９３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ），８．０６（１Ｈ，ｓ）．

[0446] 実施例９６

２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0447] Ａ）６－ブロモ－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、１Ｈ－イミダゾール（１３１ｍｇ）、炭酸カリウム（１

７８ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（８８ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ５．１９（２Ｈ，ｓ），６．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５９（１Ｈ，ｓ），７．７１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0448] Ｂ）２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（１Ｈ－イミダゾール－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（８８ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１７４ｍｇ）、炭酸ナトリウム（５１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（２．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２３ｍｇ）から、標題化合物（１．８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３７－２．４７（３Ｈ，ｍ），５．１９（２Ｈ，ｓ），６．９２（１Ｈ，ｓ），７．２３（１Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．７３（１Ｈ，ｓ），７．８８（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２５（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．６８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８８－１３．０４（１Ｈ，ｍ）．

[0449] 実施例９７

２－［（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0450] Ａ）６－ブロモ－２－［（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）メチル

］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、２，２－ジメチルピロリジン　一塩酸塩（２６１ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（１０９ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０２（６Ｈ，ｓ），１．５６－１．７６（４Ｈ，ｍ），２．６５－２．７２（２Ｈ，ｍ），３．５２（２Ｈ，ｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１１．９１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0451] Ｂ）２－［（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－［（２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）メチル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１０９ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１９６ｍｇ）、炭酸ナトリウム（５７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６ｍｇ）から、標題化合物（２２ｍｇ）を褐色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０３（６Ｈ，ｓ），１．６５（４Ｈ，ｓ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７１（２Ｈ，ｂｒｓ），３．５３（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），１１．５２－１３．００（２Ｈ，ｍ）．

[0452] 実施例９８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－プロピルピ

ロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0453] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－プロピルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－プロピルプロリン（５０３ｍｇ）とトリエチルアミン（０．４５４ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２１１ｍＬ）と実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３６０ｍｇ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４ｍＬ）とエタノール（１０ｍＬ）から、標題化合物（３３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４４２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４４２．

[0454] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（２－プロピルピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－プロピルピロリジン－１－カルボキシラート（３３ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４６ｍｇ）と炭酸セシウム（１４６ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）と水（０．２ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３ｍｇ）から標題化合物（１３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．７７－０．８９（３Ｈ，ｍ），０．９

０－１．０２（１Ｈ，ｍ），１．２３－１．３８（１Ｈ，ｍ），１．７４－１．８９（１Ｈ，ｍ），１．９３－２．４３（５Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．２５－３．４４（２Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｂｒｓ），９．３２（１Ｈ，ｂｒｓ），９．５５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0455] 実施例９９

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（８ａＲ）－オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0456] Ａ）Ｎ－ベンジル－５－オキソ－Ｄ－プロリンアミドの製造

５－オキソ－Ｄ－プロリン（５．０ｇ）、ベンジルアミン（４．６５ｍＬ）、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（８．５ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（６．３ｇ）を氷冷下、アセトニトリル（１００ｍＬ）中で混合し、室温まで昇温した後に３時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ塩酸（５０ｍＬ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。析出した固体をろ過により回収し、ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して標題化合物（４．０２ｇ）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８２－１．９６（１Ｈ，ｍ），２．０２－２．３６（３Ｈ，ｍ），３．９９－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．２９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ），７．１８－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．８５（１Ｈ，ｓ），８．５０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ）．

[0457] Ｂ）１－フェニル－Ｎ－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イルメチル］メタンアミンの製造

水素化リチウムアルミニウム（５．４０ｇ）のテトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下、Ｎ－ベンジル－５－オキソ－Ｄ－プロリンアミド（１１．０ｇ）のテトラヒドロフラン懸濁液（３５０ｍＬ）を滴下し、６

０℃で１４時間加熱攪拌した。反応混合物を０℃まで冷却した後、水（１０．８ｍＬ）、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５．４ｍＬ）および水（５．４ｍＬ）を加え、生じた不溶物を濾別した。濾液を減圧下で濃縮後、標題化合物（８．９５ｇ）を淡黄色油状物質として得た。この化合物はこれ以上の精製操作を行なわず、次の反応に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１８－１．３３（１Ｈ，ｍ），１．４８－１．８１（３Ｈ，ｍ），２．０９（２Ｈ，ｍ），２．３０－２．４４（２Ｈ，ｍ），２．６３－２．８０（２Ｈ，ｍ），３．００－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．６８（２Ｈ，ｓ），７．１３－７．３７（５Ｈ，ｍ）．

[0458] Ｃ）メチル　（３Ｓ，８ａＲ）－２－ベンジルオクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボキシラートの製造

１－フェニル－Ｎ－［（２Ｒ）－ピロリジン－２－イルメチル］メタンアミン（１３．６ｇ）のトルエン（１２０ｍＬ）懸濁液に、氷冷下、トリエチルアミン（２２．９ｍＬ）およびメチル　２，３－ジブロモプロパノアート（１３．４ｇ）を加え、９０℃で５時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、ジエチルエーテル（２００ｍＬ）および飽和食塩水（２００ｍＬ）で希釈した。有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥し、不溶物を濾別した。濾液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１０／８０→５０／５０）で精製し、標題化合物（６．８６ｇ）を淡黄色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１４－１．２８（１Ｈ，ｍ），１．５３－１．７７（３Ｈ，ｍ），１．８３－２．００（２Ｈ，ｍ），２．３１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，３．９Ｈｚ），２．６１－２．９５（３Ｈ，ｍ），３．２９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．０Ｈｚ），３．５３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝３．７，１．８Ｈｚ），３．６２（３Ｈ，ｓ），３．８９（２Ｈ，ｓ），７．１７－７．３７（５Ｈ，ｍ）．

[0459] Ｄ）２－ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル　（３Ｓ，８ａＲ）－ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２，３（１Ｈ）－ジカルボキシラートの製

造

メチル （３Ｓ，８ａＲ）－２－ベンジルオクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボキシラート（６．８０ｇ）の５－１０％塩化水素－メタノール溶液に１０％パラジウム－炭素（６８０ｍｇ，５０％ｗｅｔ）を加え、室温中、水素雰囲気下（１ａｔｍ）で１０時間攪拌した。不溶物をセライトパットで濾別した後、濾液を濃縮し、淡黄色油状物質を得た。得られたメチル （３Ｓ，８ａＲ）－オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボキシラート 二塩酸塩を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２５ｍＬ）とテトラヒドロフラン（５０ｍＬ）に溶解し、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（５．６８ｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。混合物を酢酸エチル（３００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）と飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１０／９０→２０／８０）で精製し、標題化合物（６．５０ｇ）を無色油状物質として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１８－１．３９（１Ｈ，ｍ），１．４２－１．５１（９Ｈ，ｍ），１．６１－１．９４（４Ｈ，ｍ），１．９７－２．１２（１Ｈ，ｍ），１．９９－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．６９－２．９１（１Ｈ，ｍ），２．９９－３．０９（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．７２－３．７８（２Ｈ，ｍ），３．９３－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．５６－４．８２（１Ｈ，ｍ）

．

[0460] Ｅ）ｔｅｒｔ－ブチル （８ａＲ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－カルボキシラートの製造

（８ａＲ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボン酸（２７０ｍｇ）とトリエチルアミン（０．１８ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物に、２－メ

チルプロピル　クロロカルボナート（０．１３ｍＬ）を室温下、撹拌しながら加えた。２時間後、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）を加え、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）を加え、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（６５ｍｇ）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４５５．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４５５．

[0461] Ｆ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（８ａＲ）－オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（８ａＲ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（６５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（８８ｍｇ）と炭酸セシウム（２７９ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）と水（１ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５ｍｇ）から標題化合物（３６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．５５－４．０６（１４Ｈ，ｍ），４．

５７－４．８５（１Ｈ，ｍ），７．４０（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），１２．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0462] 実施例１００

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

[0463] 実施例８３の工程Ｃで製造した６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩（１．０５ｇ）のテトラヒドロフラン（３５ｍＬ）懸濁液へ、トリエチルアミン（１．８７ｍＬ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（０．９３２ｍＬ）を加え、５０℃で１．５時間撹拌した。混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（５６０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１５－１．６０（１２Ｈ，ｍ），１．６０－１．８９（２Ｈ，ｍ），１．９９－２．１６（１Ｈ，ｍ），２．３７－２．４８（３Ｈ，ｍ），３．４１－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．８０－３．９１（１Ｈ，ｍ），５．０１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．８４－８．３７（１Ｈ，ｍ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0464] 実施例１０１

２－［（２Ｒ）－アゼパン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0465] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロ

チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラートの光学分割

実施例７９の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラート（７７２ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（５００／５００）、流速：６０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラート（３２５ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間１１．２ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラート（３２６ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間１３．７ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（５００／５００）、流速：０．５ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。なお、光学分割後の絶対立体配置は、保持時間１３．７ｍｉｎの分画のＸ線結晶構造解析によって決定した。

[0466] Ｂ）２－［（２Ｒ）－アゼパン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例７６の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラート（３２５ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－

カルボキシラート（４６８ｍｇ）、炭酸セシウム（４９５ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３１．０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（８ｍＬ）、水（０．８ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（６８．８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４２－１．８９（７Ｈ，ｍ），２．０７－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７４－２．９６（２Ｈ，ｍ），３．８２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．５，４．４Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0467] 実施例１０２

２－［（２Ｓ）－アゼパン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0468] 実施例７６の工程Ｂと同様にして、実施例１０１の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）アゼパン－１－カルボキシラート（３１０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４４６ｍｇ）、炭酸セシウム（４７２ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２９．６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（８ｍＬ）、水（０．８ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（９２．７ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４０－１．８９（７Ｈ，ｍ），２．０５－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７４－２．９７（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．８６（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８

．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0469] 実施例１０３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0470] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチル－Ｌ－プロリン（１．２ｇ）とトリエチルアミン（１．２１ｍＬ）とテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５６６ｍＬ）と実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（９６４ｍｇ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１０．９ｍＬ）とエタノール（２０ｍＬ）から、標題化合物の粗生成物（２４４ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４１４．

光学純度（１９．５ｍｉｎ，＞９９．９％ｅｅ）：分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0471] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－２－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート（２３９ｍ

ｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５６ｍｇ）と炭酸セシウム（１．１３ｇ）と１，２－ジメトキシエタン（６ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２１ｍｇ）から標題化合物（５４ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７４（３Ｈ，ｓ），１．８３－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），３．２７－３．４４（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），９．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），９．６２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0472] 実施例１０４

２－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0473] Ａ）２－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イルメチル）－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン　一塩酸塩（２３１ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から標題化合物（９０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．２４－０．３８（１Ｈ，ｍ），０．６６－０．７５（１Ｈ，ｍ），１．３１－１．４１（２Ｈ，ｍ），２．４３－２．４８（２Ｈ，ｍ），２．９０（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），３．５５（２Ｈ，ｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．２７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0474] Ｂ）２－（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イルメチル）－６

ー（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、２ー（３ーアザビシクロ［３．１．０］ヘキサー３ーイルメチル）ー６ーブロモチエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン（９０ｍｇ）とｔｅｒｔーブチル　３ーメチルー４ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）ー１Ｈーピラゾールー１ーカルボキシラート（１７０ｍｇ）、炭酸ナトリウム（５０ｍｇ）、１，２ージメトキシエタン（２．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）および［１，１’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２３ｍｇ）から、標題化合物（１６ｍｇ）を褐色結晶として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．２６－０．４１（１Ｈ，ｍ），０．６５－０．７８（１Ｈ，ｍ），１．３１－１．４６（２Ｈ，ｍ），２．３８－２．４９（５Ｈ，ｍ），２．９２（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），３．５６（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．８０－８．４２（１Ｈ，ｍ），１２．０１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0475] 実施例１０５

２－｛［（４ーメトキシベンジル）（１ーメチルエチル）アミノ］メチル｝ー６ー（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

[0476] 実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６ーブロモー２ー（クロロメチル）チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン（１８０ｍｇ）、Ｎー（４ーメトキシベンジル）プロパンー２ーアミンー塩酸塩（４１６ｍｇ）、炭酸カリウム（４４５ｍｇ）、ヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）およびＮ，Ｎージメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）から、６ーブロモー２ー｛［（４ーメトキシベンジル）（１ーメチルエチル）アミノ］メチル｝チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン（１２０ｍｇ）を黄色固体として得た。実施例２の工程Ｃと同様にして、得られた６

ーブロモー２－｛［（４ーメトキシベンジル）（１ーメチルエチル）アミノ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン（１２０ｍｇ）とｔｅｒｔーブチル　３ーメチルー４ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）－１Ｈーピラゾールー１ーカルボキシラート（１７５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（５１ｍｇ）、１，２ージメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（２３ｍｇ）から、標題化合物（８６ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０５（６Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ），２．４４（３Ｈ，ｂｒｓ），２．９１－３．０３（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．６４（４Ｈ，ｍ），３．６６（３Ｈ，ｓ），６．７９（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ），７．３２（１Ｈ，ｓ），７．７３－８．４２（１Ｈ，ｍ），１１．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0477] 実施例１０６

ｔｅｒｔーブチル　（３Ｓ）－３－［６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）－４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー２ーイル］－２ーアザビシクロ［２．２．２］オクタンー２ーカルボキシラートの製造

[0478] Ａ）ｔｅｒｔーブチル　（３Ｓ）－３－（６ーブロモー４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー２ーイル）－２ーアザビシクロ［２．２．２］オクタンー２ーカルボキシラートの製造

（３Ｓ）－２－（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）－２ーアザビシクロ［２．２．２］オクタンー３ーカルボン酸（０．５１１ｇ）とトリエチルアミン（０．３４８ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（５ｍＬ）に、氷冷下で撹拌しながら、クロロギ酸イソブチル（０．２６ｍＬ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、実施例１の工程Ｄで製造した３ーアミノー５ーブロモチオ

フェン－２－カルボキサミド（０．２２１ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（１ｍＬ）を加えた。反応系を６０℃で４日間加熱撹拌した。反応系に水を注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ）と１，２－ジメトキシエタン（６．０ｍＬ）を加え、混合物を、マイクロウェーブ反応装機を用いて１５０℃で１時間加熱撹拌した。不溶物をろ過して除去し、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１９３ｍｇ）を無色固体として得た。光学純度は７０％ｅｅであった。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８００／２００）、流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０７－１．８３（１６Ｈ，ｍ），２．０３－２．２３（２Ｈ，ｍ），３．９５－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．５６（１Ｈ，ｍ），７．６３（１Ｈ，ｓ），１２．５０－１２．７７（１Ｈ，ｍ）．

[0479] Ｂ）（３Ｓ）－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチルの製造

（３Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２６６ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３

．０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３５ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で３時間撹拌した後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、抽出液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた淡黄色固体をメタノール／酢酸エチルから結晶化させることにより、標題化合物（１４６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０８－１．８５（１６Ｈ，ｍ），２．０６－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．３９－２．４８（３Ｈ，ｍ），３．９７－４．０９（１Ｈ，ｍ），４．５２－４．５６（１Ｈ，ｍ），７．３９（０．４Ｈ，ｓ），７．４２（０．６Ｈ，ｓ），７．９２（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．２７（０．４Ｈ，ｂｒｓ），１２．２４－１２．４６（１Ｈ，ｍ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0480] 実施例１０７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ*，５Ｒ*）－５－フェニルピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0481] 実施例８６の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３２３ｍｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フェニルピペリジン－２－カルボン酸（５１１ｍｇ、ＣｈｅｍＩｍｐｅｘ社より購入、ジアステレオマー比不明）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．４１８ｍＬ）、トリエチルアミン（０．５０６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（８ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）からｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ*，５Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フェニルピペリ

ジン－１－カルボキシラートを淡黄色アモルファス状固体として得た。実施例７６の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ*，５Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フェニルピペリジン－１－カルボキシラート、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３２１ｍｇ）、炭酸セシウム（３３９ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２１．２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（１１９ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６６－１．８９（２Ｈ，ｍ），２．１５－２．３２（１Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．９９－３．１３（１Ｈ，ｍ），３．３４－３．４４（２Ｈ，ｍ），３．８５－４．０１（１Ｈ，ｍ），４．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．２３－７．３１（３Ｈ，ｍ），７．３１－７．４０（２Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｂｒｓ），９．２９－９．４３（１Ｈ，ｍ），９．７８－９．９３（１Ｈ，ｍ），１２．６７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0482] 実施例１０８

２－［（３Ｓ）－２－アザビシクロ［２．２．２］オクター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0483] 実施例１０６の工程Ｂで製造した（３Ｓ）－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸　ｔｅｒｔ－ブチル（１４３ｍｇ）のメタノール溶液（３．０ｍＬ）に、室温で撹拌しながら、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１．０

ｍＬ）を加えた。反応系を５０℃で１時間加熱撹拌した後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物（１２８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３１－２．１６（８Ｈ，ｍ），２．３１－２．３８（１Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），３．５１－３．６４（１Ｈ，ｍ），４．３９－４．５８（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），８．１９－８．４０（１Ｈ，ｍ），１０．０８－１０．３２（１Ｈ，ｍ），１２．８７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0484] 実施例１０９

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0485] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－メチル－Ｌ－プロリン（１．５ｇ）とトリエチルアミン（３．０ｍＬ）とテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．７０７ｍＬ）と実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１．２１ｇ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１３．６ｍＬ）とエタノール（２０ｍＬ）から、標題化合物（１９９ｍｇ）を淡茶色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$４１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４１４．

[0486] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチ

エノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート（１８０ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にて保持時間の小さい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮してｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート８８ｍｇ（９．２５ｍｉｎ，＞９９．９％ｅｅ）を得た。また、保持時間の大きい方の光学活性体を含有する分画液を濃縮してｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート８５ｍｇ（１９．３ｍｉｎ，＞９９．９％ｅｅ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：１．０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。絶対配置は実施例１０３の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラートと比較して決定した。

[0487] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ）－２－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１１の工程Ｂと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート（８８ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル

－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１３１ｍｇ）と炭酸セシウム（４１５ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７．８ｍｇ）から標題化合物（５６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５（３Ｈ，ｓ），１．８１－２．４０（４Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．３０－３．４３（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），９．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），９．７７（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0488] 実施例１１０

２－［（１Ｓ*，２Ｓ*，５Ｒ*）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0489] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ*，２Ｓ*，５Ｒ*）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートの製造

実施例７８の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３３８ｍｇ）、（１Ｓ*，２Ｓ*，５Ｒ*）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸（６９５ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３９８ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４２４ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）から、標題化合物（４００ｍｇ）を淡黄色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．４６－０．６０（１Ｈ，ｍ），０．６０－０．７２（１Ｈ，ｍ），１．１１－１．４８（９Ｈ，ｍ），１．６３－１．７３（１Ｈ，ｍ），１．８６－１．９７（１Ｈ，ｍ），３．４０－３．４７（１Ｈ，ｍ），３．４８－３．５７（１Ｈ，ｍ），４．２７（１Ｈ，ｄ

，Ｊ＝４．９Ｈｚ），７．６９（２Ｈ，ｂｒｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），１１．５１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0490] Ｂ）２－［（１Ｓ*，２Ｓ*，５Ｒ*）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ*，２Ｓ*，５Ｒ*）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（４００ｍｇ）のエタノール（４ｍＬ）溶液へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４．６２ｍＬ）を加え、７０℃で５４時間撹拌した。反応混合物に氷冷下６Ｍ塩酸（１．５ｍＬ）で中和した後、酢酸エチル（３０ｍＬ）を加え、分離した有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，２Ｓ，５Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートを淡黄色固体として得た。実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ*，２Ｓ*，５Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５７２ｍｇ）、炭酸セシウム（６０５ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３８．０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（７ｍＬ）、水（０．７ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から標題化合物（１３０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．５６－０．７３（２Ｈ，ｍ），１．８

２－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．３８－３．５４（２Ｈ，ｍ），４．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３３（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．７３（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．５０（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0491] 実施例１１１

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（４Ｒ）－１，３－チアゾリジン－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0492] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（４Ｒ）－４－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，３－チアゾリジン－３－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（５００ｍｇ）、（４Ｒ）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，３－チアゾリジン－４－カルボン酸（１．１６ｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．６４７ｍＬ）、トリエチルアミン（０．６９４ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５．６５ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（７７４ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１７（９Ｈ，ｂｒｓ，ｍａｊｏｒ），１．４１（９Ｈ，ｂｒｓ，ｍｉｎｏｒ），３．１８（１Ｈ，ｂｒｓ），３．５１（１Ｈ，ｂｒｓ），４．６０（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．９０（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍａｊｏｒ），５．０５（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍｉｎｏｒ），７．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊３：２の回転異性体の混合物として観測された。

[0493] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（４Ｒ）－１，３－チアゾリジン－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン

実施例７６の工程Ｂと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（４Ｒ）－４－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，３－チアゾリジン－３－カルボキシラート（２５０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３６９ｍｇ）、炭酸セシウム（３８９ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２４．４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から、標題化合物（９４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４７（３Ｈ，ｂｒｓ），３．０３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，７．０Ｈｚ），３．２１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．６Ｈｚ），３．５８（１Ｈ，ｂｒｓ），４．１１（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ），４．１９－４．３３（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．９０（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍａｊｏｒ），８．２６（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍｉｎｏｒ），１２．２８（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

＊３：２の互変異性体の混合物として観測された。

[0494] 実施例１１２

２－［（１Ｓ，２Ｒ，５Ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0495] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートの製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、実施例８７の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３

，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２９３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４３７ｍｇ）、炭酸セシウム（４６３ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２９．０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（７ｍＬ）および水（０．７ｍＬ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートを淡黄色アモルファス状固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートのテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および１Ｍ塩酸（２ｍＬ）を加え、分離した有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（１５６ｍｇ）を無色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ０．５０－０．６３（１Ｈ，ｍ），０．７９－０．９６（１Ｈ，ｍ），１．０７（９Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），１．３６（９Ｈ，ｓ，ｍｉｎｏｒ），１．６３－１．７６（１Ｈ，ｍ），１．８９－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），３．４７－３．６３（２Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ），７．３８（１Ｈ，ｂｒｓ，ｍｉｎｏｒ），７．４２（１Ｈ，ｓ，ｍａｊｏｒ），７．７７－８．４３（１Ｈ，ｍ），１２．３６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）

.

＊５：２の回転異性体の混合物として観測された。

[0496] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，２Ｓ*，５Ｓ*）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（２０５ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍＬ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，２Ｒ，５Ｒ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（８０ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間２０．２ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（７７ｍｇ，９９．８％ｅｅ，保持時間３０．２ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－３（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８５０／１５０）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。なお、光学分割後の絶対立体配置は、保持時間２０．２ｍｉｎの分画のＸ線結晶構造解析によって決定した。

[0497] C）２－［（１Ｓ，２Ｒ，５Ｒ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，２Ｒ，５Ｒ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（７５．０ｍｇ）のメタノール（５ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加え、５０℃で２時間撹拌後、酢酸エチル（４ｍＬ）を加え、析出した固体をろ取し、標題化合物（５３．９ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．５５－０．７４（２Ｈ，ｍ），１．８２－１．９４（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．３７－３．５６（２Ｈ，ｍ），４．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３３（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），８．７３（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0498] 実施例１１３

２－［（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0499] 実施例１１０の工程Ｃと同様にして、実施例１１２の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシラート（７５．０ｍｇ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（５６．９ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．５７－０．７３（２Ｈ，ｍ），１．８２－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．４６（

３Ｈ，ｓ），３．３６－３．５６（２Ｈ，ｍ），４．９１（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３２（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），８．７３（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0500] 実施例１１４

２－［（２，５－ジメチルピロリジン－１－イル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂおよび工程Ｃと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）と２，５－ジメチルピロリジン（０．１７０ｍＬ）と炭酸カリウム（１７８ｍｇ）とヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２５２ｍｇ）と炭酸ナトリウム（１３０ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３３ｍｇ）から、標題化合物（４５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９６－１．０６（６Ｈ，ｍ），１．２８－１．４３（２Ｈ，ｍ），１．７５－１．９１（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７２－２．８５（２Ｈ，ｍ），３．６７（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．８４－８．１９（１Ｈ，ｍ），１１．４８－１２．２１（１Ｈ，ｍ），１２．５８－１３．１８（１Ｈ，ｍ）．

[0501] 実施例１１５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0502] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロ

チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２６５ｍｇ）、（３Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－カルボン酸（６９９ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３２７ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．００ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（１８２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０７－１．５３（９Ｈ，ｍ），２．９７－３．２８（２Ｈ，ｍ），４．４３－５．１８（３Ｈ，ｍ），７．０６－７．３２（４Ｈ，ｍ），７．４３－７．６６（１Ｈ，ｍ），１２．７７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0503] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－３－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（１５０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２００ｍｇ）、炭酸セシウム（２１１ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１３．３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物（６５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４８（３Ｈ，ｓ），３．２０（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１６．８，１１．９Ｈｚ），３．４８－３．６２（１Ｈ，ｍ），４．３５－４．５２（２Ｈ，ｍ），４．６２－４．７８（１Ｈ，ｍ），５．９５－７．５５（７Ｈ，ｍ），８．１４（１Ｈ，ｓ），９．９２－１０．１７（１Ｈ，ｍ），１０．４０（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0504] 実施例１１６

２－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター１－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0505] Ａ）メチル　２－［（フェニルカルボニル）アミノ］プロパー２－エノアートの製造

ジクロロメタン（４００ｍＬ）にメチルセリナートヒドロクロリド（４５．０ｇ）とトリエチルアミン（１３２ｍＬ）を加え、ベンゾイルクロリド（７７．０ｍＬ）を滴下した。室温で終夜撹拌後、反応系を飽和重曹水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をジクロロメタン（３００ｍＬ）に溶解し、２，３，４，６，７，８，９，１０－オクタヒドロピリミド［１，２－ａ］アゼピン（５２．０ｇ）を加えた。混合物を室温で４時間撹拌後、反応系を水および飽和重曹水で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮することで、標題化合物の粗生成物（６７．０ｇ）を褐色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ３．８８（３Ｈ，ｓ），５．９９（１Ｈ，ｓ），６．７９（１Ｈ，ｓ），７．４５－７．５６（３Ｈ，ｍ），７．８３（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），８．５３（１Ｈ，ｓ）．

[0506] Ｂ）メチル　４－オキソ－１－［（フェニルカルボニル）アミノ］シクロヘキサンカルボキシラートの製造

上記で製造したメチル　２－［（フェニルカルボニル）アミノ］プロパー

２－エノアートの粗生成物（６７．０ｇ）のジクロロメタン溶液（３００ｍＬ）に、亜鉛ヨージド（１０４ｇ）を加えた。混合物にトリメチル［（１－メチリデンプロパー２－エン－１－イル）オキシ］シラン（１７３ｍＬ）を加え、２４時間加熱還流させた。反応系を室温まで冷却した後、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去した。ろ液に、１Ｍ塩酸とテトラヒドロフランの混合液（１：４，４０ｍＬ）を加え、室温で５時間撹拌した。反応混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（５６．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ２．４９－２．５７（８Ｈ，ｍ），３．７９（３Ｈ，ｓ），６．４３（１Ｈ，ｓ），７．４４－７．４８（２Ｈ，ｍ），７．５３－７．５７（１Ｈ，ｍ），７．７８－７．８０（２Ｈ，ｍ）．

[0507] Ｃ）Ｎ－（３－オキソ－２－オキサビシクロ［２．２．２］オクター４－イル）ベンズアミドの製造

上記で製造したメチル　４－オキソ－１－［（フェニルカルボニル）アミノ］シクロヘキサンカルボキシラート（５６．０ｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３００ｍＬ）を－７８℃に冷却し、１Ｍ水素化トリ（ｓｅｃ－ブチル）ホウ素リチウム／テトラヒドロフラン溶液を滴下し、同温度で１５時間撹拌後、室温まで終夜かけて昇温させた。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチした後、減圧下、大部分のテトラヒドロフランを留去した。残留物から酢酸エチルで有機物を抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（２６．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．７２－１．８１（２Ｈ，ｍ），１．９３－２．００（２Ｈ，ｍ），２．１４－２．２０（２Ｈ，ｍ），３．２５－３．３３（２Ｈ，ｍ），４．８０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ），７．４３－７．５４（４Ｈ，ｍ），７．８０－７．８２（２Ｈ，ｍ）．

[0508] Ｄ）メチル　ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－１－［（フェニルカルボニル）アミノ］シクロヘキサンカルボキシラートの製造

上記で製造したＮ－（３－オキソ－２－オキサビシクロ［２．２．２］オクター４－イル）ベンズアミド（２６．０ｇ）のメタノール溶液（２００ｍＬ）に４－メチルベンゼンスルホン酸（１．９０ｇ）を加え、混合物を終夜加熱還流させた。反応混合物を濃縮することにより、標題化合物（２７．０ｇ）を得た。得られた化合物は、これ以上精製せずに次の反応に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．７３－１．８５（４Ｈ，ｍ），１．９４－２．００（２Ｈ，ｍ），２．３９－２．４７（２Ｈ，ｍ），３．７６（３Ｈ，ｓ），３．９８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ），６．３０（１Ｈ，ｓ），７．４２－７．５４（４Ｈ，ｍ），７．７２－７．８０（２Ｈ，ｍ）．

[0509] Ｅ）メチル　７－（フェニルカルボニル）－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボキシラートの製造

上記で製造したメチル　ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシ－１－［（フェニルカルボニル）アミノ］シクロヘキサンカルボキシラート（２７．０ｇ）のジクロロメタン溶液（２００ｍＬ）に、Ｎ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（３３．８ｍＬ）を加えた。メタンスルホニルクロリド（１５．２ｍＬ）を滴下し、混合物を室温で終夜撹拌した。反応系を飽和重曹水と飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解し、－７８℃に冷却した。１Ｍカリウム２－メチルプロパン－２－オラート／テトラヒドロフラン溶液（１５０ｍＬ）を滴下し、同温度で１時間撹拌した後、反応系を室温まで昇温させた。終夜撹拌後、１Ｍ塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで有機物を抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（４．０ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．５３－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．７８－

１．８５（２Ｈ，ｍ），１．８９－１．９６（２Ｈ，ｍ），２．３２－２．３９（２Ｈ，ｍ），３．８１（３Ｈ，ｓ），４．２７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ），７．３８－７．５０（３Ｈ，ｍ），７．０２－７．２３（２Ｈ，ｍ）．

[0510] Ｆ）７－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸の製造

上記で製造したメチル　７－（フェニルカルボニル）－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボキシラート（８．０ｇ）と濃塩酸（１００ｍＬ）の混合物を２４時間加熱還流させた後、減圧下濃縮した。残渣に水（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチルで２回洗浄した。得られた水層に炭酸ナトリウムを加えて塩基性にした後、さらに炭酸ナトリウム（９．８０ｇ）およびベンジルクロロカルボナート（５．４０ｍＬ）の１，４－ジオキサン溶液（３０ｍＬ）を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで２回洗浄後、２Ｍ塩酸を加えて水層をｐＨ３に調整した。有機物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）で３回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することで、標題化合物（２．４５ｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４９－１．５６（２Ｈ，ｍ），１．８５－１．９５（４Ｈ，ｍ），２．１６－２．２０（２Ｈ，ｍ），４．４７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ），５．１４（２Ｈ，ｓ），７．３２－７．３７（５Ｈ，ｍ）．

[0511] Ｇ）ベンジル　１－（クロロカルボニル）－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－カルボキシラートの製造

上記で製造した７－［（ベンジルオキシ）カルボニル］－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルボン酸（５５０ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（０．０２ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物に、エタンジオイルジクロリド（０．８０ｍＬ）を室温で滴下した。混合物を室温で３０分間撹拌後、反応系を減圧下濃縮した。残渣に少量のテト

ラヒドロフランを加え、再度減圧下濃縮することで標題化合物の粗生成物（２．０ｍｍｏｌ）を得た。得られた標題化合物の粗生成物は、これ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

[0512] Ｈ）ベンジル　１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－カルボキシラートの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）と上記で製造したベンジル　１－（クロロカルボニル）－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－カルボキシラートの粗生成物（２．０ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物に、Ｎ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．７０ｍＬ）を室温で加えた。１時間撹拌後、反応系を飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣にエタノール（１０ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム（２．５ｍＬ）を加え、１００℃で終夜撹拌した。反応系を室温まで冷却後、飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（３１３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５０－１．６４（２Ｈ，ｍ），１．７８－１．９３（４Ｈ，ｍ），２．１６－２．２９（２Ｈ，ｍ），４．３７－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．９０（２Ｈ，ｓ），７．０６－７．２７（５Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１２．５２（１Ｈ，ｓ）．

[0513] Ｉ）２－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター１－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

上記で製造したベンジル　１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－７－アザビシクロ［２

．２．１］ヘプタン－７－カルボキシラート（３１３ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４１９ｍｇ）、炭酸セシウム（１．３３ｇ）、１，２－ジメトキシエタン（８ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２５ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ込み、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ベンジル　１－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－カルボキシラート（２４０ｍｇ）を得た。上記で製造したベンジル　１－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－７－カルボキシラート（２４０ｍｇ）をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、１０％パラジウム－炭素（１００ｍｇ，５０％ｗｅｔ）を加え、室温中、水素雰囲気下（１ａｔｍ）で２時間攪拌した。反応系をセライトパットでろ過し、セライトパットから化合物が十分溶出されるまで、セライトパットに蟻酸を流した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加え、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に１０％塩酸／メタノール溶液（５．０ｍＬ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮後、残渣に加熱した２０：１エタノー

ル／水（１５ｍＬ）を加え、不溶物をろ別した。ろ液を室温で１時間放置し、析出物をろ取することにより、標題化合物（１０３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７９－２．１４（６Ｈ，ｍ），２．３７－２．４７（５Ｈ，ｍ），４．１６－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．９１－８．４０（１Ｈ，ｍ），９．７１（２Ｈ，ｂｒｓ），１２．６６－１３．１５（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$３２８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３２８．

[0514] 実施例１１７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0515] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３６１ｍｇ）と（４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－フェニル－Ｌ－プロリン（５００ｍｇ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２２５ｍＬ）とトリエチルアミン（０．２３９ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）とエタノール（５ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．２７ｍＬ）から、標題化合物（５１５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１５（５．５Ｈ，ｓ），１．３９（３．５Ｈ，ｓ），２．２２－２．４８（２Ｈ，ｍ），３．３３－３．３９（１Ｈ，ｍ），３．５４－３．７４（１Ｈ，ｍ），３．８９－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．７１－４．８７（１Ｈ，ｍ），７．１８－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．５６－７．６５（１Ｈ，ｍ），１２．７２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0516] B）ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル ３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３２３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１６７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド ジクロロメタン錯体（１：１）（４３ｍｇ）から、標題化合物（２３１ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１７（６Ｈ，ｓ），１．４０（３Ｈ，ｓ），２．２１－２．４８（５Ｈ，ｍ），３．３３－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．７９（１Ｈ，ｍ），３．９３－４．０６（１Ｈ，ｍ），４．７６－４．９１（１Ｈ，ｍ），７．１８－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．４３－７．５３（１Ｈ，ｍ），７．７９－８．４５（１Ｈ，ｍ），１２．３２－１２．５９（１Ｈ，ｍ），１２．８４－１３．０９（１Ｈ，ｍ）．

[0517] C）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン 二塩酸塩の製造

実施例１０８と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｓ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（２３０ｍｇ）とメタノール（３．０ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１．０ｍＬ）から、標題化合物（１８６ｍｇ

）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４２－２．５７（４Ｈ，ｍ），２．５８－２．７０（１Ｈ，ｍ），３．２６－３．４４（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．７１（１Ｈ，ｍ），３．８３－３．９７（１Ｈ，ｍ），４．９３－５．０５（１Ｈ，ｍ），７．２４－７．４５（６Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．２１（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．５９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．６６－１３．０９（１Ｈ，ｍ）．

[0518] 実施例１１８

２－（６，６－ジメチルモルホリン－３－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0519] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　５－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，２－ジメチルモルホリン－４－カルボキシラートの製造

４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６，６－ジメチルモルホリン－３－カルボン酸（１．００ｇ）とトリエチルアミン（１．０８ｍＬ）のテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ）に、氷冷下で撹拌しながら、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５０ｍＬ）を加えた。室温で３０分間撹拌した後、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（５６８ｍｇ）のテトラヒドロフラン溶液（３ｍＬ）を加えた。反応系を６０℃で３時間加熱撹拌した。反応系に水を注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（７．７ｍＬ）とエタノール（２０ｍＬ）を加え、混合物を８０℃で５時間加熱撹拌した。反応系に飽和食塩水を注ぎ込み、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチ

ル）で精製し、標題化合物（６３０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０５－１．５０（１５Ｈ，ｍ），３．３０－３．５９（２Ｈ，ｍ），３．８６－４．０３（２Ｈ，ｍ），４．６８－４．８７（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0520] Ｂ）２－（６，６－ジメチルモルホリン－３－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾ－ル－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　５－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２，２－ジメチルモルホリン－４－カルボキシラート（１１１ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾ－ル－１－カルボキシラート（１５４ｍｇ）、炭酸セシウム（４８９ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（９．１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．７５ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）から標題化合物（７５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２８（３Ｈ，ｓ），１．３４（３Ｈ，ｓ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９６－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．２５－３．３６（１Ｈ，ｍ），３．８７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．８，９．４Ｈｚ），４．１２－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．３２－４．４４（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0521] 実施例１１９

２－［（１Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾ－ル－４－イル）チエノ［３，

２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0522] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２５５ｍｇ）、（１Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（５５０ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３１５ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３９９ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８８ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（２１５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．６４－０．９２（２Ｈ，ｍ），１．０６－１．４３（９Ｈ，ｍ），１．４９－１．６３（１Ｈ，ｍ），１．９２－２．０４（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．７７（１Ｈ，ｍ），３．３７－３．５２（１Ｈ，ｍ），４．８８－５．０８（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．６７（１Ｈ，ｍ），１２．６３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0523] Ｂ）２－［（１Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，３Ｓ，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキシラート（２００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１４９ｍｇ）、炭酸セシウム（３１６ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体

（１：１）（２０．０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（５６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．８３－１．１３（２Ｈ，ｍ），１．７７－１．９０（１Ｈ，ｍ），２．３４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１３．６，３．８Ｈｚ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．６１－２．７６（１Ｈ，ｍ），３．３５－３．４４（１Ｈ，ｍ），４．９７－５．１６（１Ｈ，ｍ），７．３０－７．４６（１Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．２２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．６４－１１．１１（１Ｈ，ｍ），１２．８６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0524] 実施例１２０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0525] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３６１ｍｇ）と（４Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－フェニル－Ｌ－プロリン（５００ｍｇ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２２５ｍＬ）とトリエチルアミン（０．２３９ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）とエタノール（５ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．２７ｍＬ）から、標題化合物（３１４ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１５（６Ｈ，ｓ），１．３７（３Ｈ，ｓ），２．０１－２．２１（１Ｈ，ｍ），２．５８－２．７１（１Ｈ，ｍ），３．４１－３．６１（２Ｈ，ｍ），３．８５－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．６４－４．７５（１Ｈ，ｍ），７．１９－７．４０（５Ｈ，ｍ），７．６０－７．６７（１Ｈ，ｍ），１２．８１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0526] B）ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｒ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル ３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３２３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１６７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド ジクロロメタン錯体（１：１）（４３ｍｇ）から、標題化合物（２１８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１２（６Ｈ，ｓ），１．３８（３Ｈ，ｓ），２．０６－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．３８－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．６０－２．７７（１Ｈ，ｍ），３．４２－３．６２（２Ｈ，ｍ），３．８７－３．９８（１Ｈ，ｍ），４．６４－４．７９（１Ｈ，ｍ），７．１８－７．４７（６Ｈ，ｍ），７．７９－８．３３（１Ｈ，ｍ），１２．４０－１２．６５（１Ｈ，ｍ），１２．８３－１３．０９（１Ｈ，ｍ）．

[0527] C）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，４Ｒ）－４－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン 二塩酸塩の製造

実施例１０８と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ，４Ｒ）－２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（２１０ｍｇ）とメタノール（３．０ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１．０ｍＬ）から、標題化合物（１７２ｍｇ

）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．１６－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．８９－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．４５（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．８６（２Ｈ，ｍ），４．７８－４．９３（１Ｈ，ｍ），７．２４－７．４４（６Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．３６（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．４８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0528] 実施例１２１

２－［アミノ（シクロヘキシル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

[0529] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）（シクロヘキシル）メチル］カルバマートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２６５ｍｇ）、（２Ｓ）－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］（シクロヘキシル）エタン酸（６４８ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３２７ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．００ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（６２０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．７３－１．８８（２１Ｈ，ｍ），３．７１－４．３４（１Ｈ，ｍ），６．８０－７．１６（１Ｈ，ｍ），１２．４９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0530] Ｂ）２－［アミノ（シクロヘキシル）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［

（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）（シクロヘキシル）メチル］カルバマート（４９９ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（６９７ｍｇ）、炭酸セシウム（７３７ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４６．５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物（１２５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９１－２．０３（１１Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），３．９８－４．１８（１Ｈ，ｍ），５．９９（２Ｈ，ｂｒｓ），７．３１－７．３９（１Ｈ，ｍ），８．１１（１Ｈ，ｓ），８．７１（３Ｈ，ｓ），１２．８０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0531] 実施例１２２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0532] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２６５ｍｇ）、（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－２－カルボン酸（６９９ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．３２７ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．００ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（２４５ｍｇ）を無色固

体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２２－１．３３（９Ｈ，ｍ），１．７３－１．９０（１Ｈ，ｍ），２．２４－２．４０（１Ｈ，ｍ），２．５５－２．７７（２Ｈ，ｍ），５．１０（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ），６．９２－７．０３（１Ｈ，ｍ），７．０８－７．２４（２Ｈ，ｍ），７．５６（１Ｈ，ｓ），７．７９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ），１２．８５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0533] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（２００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２６７ｍｇ）、炭酸セシウム（２８２ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１７．８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物（８６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．０９－２．２４（２Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．６３－２．８６（２Ｈ，ｍ），４．５４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ），６．４８－７．８３（１０Ｈ，ｍ），８．０９（１Ｈ，ｓ）．

[0534] 実施例１２３

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３ａＳ，６ａＳ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－イル］チエノ［３，

２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0535] Ａ）１－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノンの製造

ペンタン－２，４－ジオン（１０．０１ｇ）と１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１２．５１ｇ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）を加え、氷冷下でヒドラジン水和物（７．５１ｇ）を少量ずつ加えた後、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、１－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン（１２．４０ｇ）を無色油状物として得た。これをＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶解し、ブロモメチルベンゼン（１８．８０ｇ）と炭酸カリウム（１５．２０ｇ）を加えて６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製して、標題化合物（９．８０ｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３６（３Ｈ，ｓ），２．４９（３Ｈ，ｓ），５．２４（２Ｈ，ｓ），７．０４－７．４４（５Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｓ）．

[0536] Ｂ）（２Ｚ）－３－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－クロロプロパ－２－エンニトリルの製造

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１３．４ｇ）に氷冷下でオキシ塩化リン（２８．１ｇ）を少しずつ加え、室温で１５分間撹拌した。これに上記で製

造した１－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン（９．８０ｇ）を氷冷下で少しずつ加え、反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩の粉末（２５．４ｇ）を５０℃で少しずつ加え、反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。反応混合物に氷水（２００ｍＬ）を加え、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ジエチルエーテルで結晶化させて、標題化合物（５．７３ｇ）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３９（３Ｈ，ｓ），５．２２（２Ｈ，ｓ），５．６５（１Ｈ，ｓ），７．０２－７．４８（５Ｈ，ｍ），７．６４（１Ｈ，ｓ）．

[0537] Ｃ）メチル　３－アミノ－５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チオフェン－２－カルボキシラートの製造

上記で製造した（２Ｚ）－３－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－クロロプロパ－２－エンニトリル（５．７３ｇ）、メチルスルファニルアセタート（２．９５ｇ）、水素化ナトリウム（０．８０ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（６．５５ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３３（３Ｈ，ｓ），３．６５（３Ｈ，ｓ），５．２３（２Ｈ，ｓ），７．０４－７．４４（６Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｓ）．

[0538] Ｄ）２－ベンジル　１－ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３ａＳ，６ａＳ）－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１，２（２Ｈ）－ジカルボキシラートの製造

ベンジル　（２Ｓ，３ａＳ，６ａＳ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－カルボキシラート塩酸塩（１．００ｇ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１．１６ｇ）、トリエチルアミン（０．７２ｇ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物を、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１．２３ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２０－１．５７（１１Ｈ，ｍ），１．５７－２．０５（５Ｈ，ｍ），２．３０－２．５０（１Ｈ，ｍ），２．５８－２．７３（１Ｈ，ｍ），４．０８－４．５３（２Ｈ，ｍ），５．００－５．３０（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．４５（５Ｈ，ｍ）．

[0539] Ｅ）（２Ｓ，３ａＳ，６ａＳ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－カルボン酸の製造

上記で製造した２－ベンジル　１－ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３ａＳ，６ａＳ）－ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１，２（２Ｈ）－ジカルボキシラート（１．２３ｇ）、２０％水酸化パラジウム－炭素（２００ｍｇ）、メタノール（５ｍＬ）の混合物を水素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（０．９１ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４０－１．６５（１３Ｈ，ｍ），１．６５－２．００（３Ｈ，ｍ），２．１５－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．３５－２．４５（１Ｈ，ｍ），２．６０－２．７５（１Ｈ，ｍ），４．１２－４．２３（１Ｈ，ｍ），４．３７－４．４８（１Ｈ，ｍ）．

[0540] Ｆ）ｔｅｒｔ－ブチル　（３ａＳ，６ａＳ）－２－｛［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イル］カルバモイル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－カルボキシラートの製造

上記で製造した（２Ｓ，３ａＳ，６ａＳ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－カルボン酸（７６６ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（４１０ｍｇ）、トリエチルアミン（３０４ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）の混合物を、氷冷下で１時間撹拌し、得られた反応混合物に実施例１２３の工程Ｃで製造したメチル　３－アミノ－５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チオフェン－２－カルボキシラート（３２７ｍｇ）を氷冷下で加え、６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（３４０ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２０－１．６５（１２Ｈ，ｍ），１．６５－１．８５（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．２０（４Ｈ，ｍ），２．４８（３Ｈ，ｓ），２．６０－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．８５（３Ｈ，ｓ），４．２０－４．３５（１Ｈ，ｍ），５．２４（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．４０（６Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ）．

[0541] Ｇ）ｔｅｒｔ－ブチル　（３ａＳ，６ａＳ）－２－［６－（１－ベンジル－

３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－カルボキシラートの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル （３ａＳ，６ａＳ）－２－｛［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イル］カルバモイル｝ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－カルボキシラート（３４０ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）、およびメタノール（１０ｍＬ）の混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷下２Ｍ塩酸（２ｍＬ）で中和した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）に溶解し、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．１５ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（８１０ｍｇ）、塩化アンモニウム（１．２８ｇ）およびトリエチルアミン（０．７０５ｍＬ）を加え、８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をメタノール（１０ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を氷冷下１Ｍ塩酸で中和した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（２２０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３５－１．５５（１２Ｈ，ｍ），１．６０－１．８０（４Ｈ，ｍ），２．００－２．１０（２Ｈ，ｍ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．７０－２．８５（１Ｈ，ｍ），４．２０－４．８５（１Ｈ，ｍ），５．２７（２Ｈ，ｓ），７．１７（１Ｈ，ｓ），７．２３－７．４７（５Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ）．

[0542] Ｈ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（３ａＳ，６ａＳ）－オクタヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（３ａＳ，６ａＳ）－２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ヘキサヒドロシクロペンタ［ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－カルボキシラート（２２０ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）、２０％水酸化パラジウム－炭素（２０ｍｇ）を水素雰囲気下で６０℃で１８時間撹拌した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（６２ｍｇ）を無色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４５－１．８０（６Ｈ，ｍ），１．９５－２．０５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．６２－２．７８（１Ｈ，ｍ），２．８０－２．９５（１Ｈ，ｍ），４．０２（１Ｈ，ｂｒｓ），４．４１－４．５８（１Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0543] 実施例１２４

２－（１－アセチルピロリジン－２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0544] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イルカルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１２３の工程Ｆと同様にして、実施例１２３の工程Ｃで製造したメチル３－アミノ－５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チオフェン－２－カルボキシラート（１．００ｇ）、１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）プロリン（１．９７ｇ）、２－メチルプロピルクロロカルボナート（１．２５ｇ）、トリエチルアミン（０．９３ｇ）およびテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）から標題化合物（１．２０ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２５－１．５５（１０Ｈ，ｍ），１．８５－２．０５（２Ｈ，ｍ），２．１０－２．３５（２Ｈ，ｍ），２．４８（３Ｈ，ｓ），３．５５－３．７０（１Ｈ，ｍ），３．８７（３Ｈ，ｓ），４．２５－４．３５（１Ｈ，ｍ），５．２４（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．４０（６Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｓ）．

[0545] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１２３の工程Ｇと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル２－［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イルカルバモイル）ピロリジン－１－カルボキシラート（１．２０ｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）、および１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（４．３９ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３．１０ｇ）、塩化アンモニウム（４．９０ｇ）、トリエチルアミン（９．２７ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）、さらに２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（０．８５ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３０－１．５５（１３Ｈ，ｍ），１．９０－２．１０（２Ｈ，ｍ），２．５０（３Ｈ，ｓ），３．１５－３．２５（１Ｈ，ｍ），５．２７（１Ｈ，ｓ），５．３２－５．３８（１Ｈ，ｍ），

７．１８（１Ｈ，ｓ），７．２６－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ）．

[0546] Ｃ）６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－カルボキシラート（０．８５ｇ）とトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）の混合物を氷冷下で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（０．６７ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４５－１．９０（４Ｈ，ｍ），２．４９（３Ｈ，ｓ），３．０５－３．２０（２Ｈ，ｍ），４．３０－４．４０（１Ｈ，ｍ），５．２７（２Ｈ，ｓ），５．３５－５．４０（１Ｈ，ｍ），７．１０－７．２０（１Ｈ，ｍ），７．１７（１Ｈ，ｓ），７．２６－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ）．

[0547] Ｄ）２－（１－アセチルピロリジン－２－イル）－６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造した６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１９６ｍｇ）、無水酢酸（２５５ｍｇ）およびピリジン（５ｍＬ）の混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗

浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（２１６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９０－２．２０（４Ｈ，ｍ），２．１７（３Ｈ，ｓ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．７５－２．９０（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．７０（２Ｈ，ｍ），５．１５－５．４０（２Ｈ，ｍ），７．１７（１Ｈ，ｓ），７．２６－７．４０（５Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ）．

[0548] Ｅ）２－（１－アセチルピロリジン－２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１２３の工程Ｈと同様にして、上記で製造した２－（１－アセチルピロリジン－２－イル）－６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２１６ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）、２０％水酸化パラジウム－炭素（２０ｍｇ）から標題化合物（６５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９０－２．１０（４Ｈ，ｍ），２．２０（３Ｈ，ｂｒｓ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），３．５０－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．８０（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，３．６Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0549] 実施例１２５

２－［（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－アミノシクロヘキシル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0550] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロヘキシル］カルバマートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロヘキサンカルボン酸（３６５ｍｇ）とトリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１９５ｍＬ）と実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）とエタノール（１０ｍＬ）から、標題化合物の粗生成物（６３ｍｇ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４２８．

[0551] Ｂ）２－［（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－アミノシクロヘキシル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロヘキシル］カルバマートの粗生成物（６３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（９１ｍｇ）、炭酸セシウム（２８８ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５．４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．５０ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）から標題化合物（２０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８－１．８８（６Ｈ，ｍ），１．９３－２．１９（２Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．０４－３．１４（１Ｈ，ｍ），３．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．９９（３Ｈ，ｂｒｓ），８．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４０（１Ｈ，ｂｒｓ

）．

[0552] 実施例１２６

２－（６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキサミドの製造

[0553] Ａ）２－（６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキサミドの製造

実施例１２４の工程Ｃで製造した６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１９６ｍｇ）、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール（１６２ｍｇ）およびピリジン（５ｍＬ）の混合物を室温で１８時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を８Ｍアンモニア／メタノール溶液に溶解し、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１１０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８０－２．２５（４Ｈ，ｍ），２．２５－２．３５（１Ｈ，ｍ），２．３８（３Ｈ，ｓ），３．４５－３．５５（１Ｈ，ｍ），４．７３（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝７．９，３．２Ｈｚ），５．２８（２Ｈ，ｓ），５．９８（２Ｈ，ｓ），７．１５－７．４８（６Ｈ，ｍ），８．３７（１Ｈ，ｓ）．

[0554] Ｂ）２－（６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピロリジン－１－カルボキサミドの製造

実施例１２３の工程Ｈと同様にして、上記で製造した２－（６－（１－ベ

ンジルー３ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）ー４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー２ーイル）ピロリジンー１ーカルボキサミド（６０ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）、２０％水酸化パラジウムー炭素（２０ｍｇ）から標題化合物（２３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９０－２．１０（３Ｈ，ｍ），２．１５－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｂｒｓ），３．５０－３．６５（１Ｈ，ｍ），３．６５－３．８０（１Ｈ，ｍ），４．７７（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３，３．６Ｈｚ），７．３４（１Ｈ，ｓ），７．８９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0555] 実施例１２７

６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）ー２－（ピロリジンー１ーイルカルボニル）チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３ーアミノー５ーブロモチオフェンー２ーカルボキサミド（１００ｍｇ）とオキソ（ピロリジンー１ーイル）酢酸（６８ｍｇ）とＯ－（７ーアザベンゾトリアゾールー１ーイル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’ーテトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（２０６ｍｇ）とＮーエチルーＮ－（１ーメチルエチル）プロパンー２ーアミン（０．１５８ｍＬ）とＮ，Ｎージメチルホルムアミド（２ｍＬ）とエタノール（１ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．９１ｍＬ）から、６－ブロモ－２－（ピロリジンー１ーイルカルボニル）チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンを黄色固体として得た。実施例２の工程Ｃと同様にして、上記で製造した６－ブロモ－２－（ピロリジンー１ーイルカルボニル）チエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオンとｔｅｒｔーブチル　３ーメチルー４－（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）－１Ｈーピラゾールー１ーカルボキシラート（２６３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１３６ｍｇ）、１，２ージメトキシエタン（２．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）および［１，１’ービ

ス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（３５ｍｇ）から、標題化合物（３０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８２－１．９５（４Ｈ，ｍ），２．３９－２．４８（３Ｈ，ｍ），３．４４－３．５７（２Ｈ，ｍ），３．６４－３．７８（２Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｓ），７．８５－８．４５（１Ｈ，ｍ），１２．４７－１２．６７（１Ｈ，ｍ），１２．８７－１３．１１（１Ｈ，ｍ）．

[0556] 実施例１２８

２－［（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0557] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）と（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸（３５２ｍｇ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１７８ｍＬ）とトリエチルアミン（０．１９０ｍＬ）とテトラヒドロフラン（６ｍＬ）とエタノール（４ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．８１ｍＬ）から、標題化合物（３０３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０７－１．６７（１１Ｈ，ｍ），２．００－２．３３（２Ｈ，ｍ），２．９３－３．０６（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．２４（１Ｈ，ｍ），４．６３－４．７７（１Ｈ，ｍ），５．１８－５

．５１（１Ｈ，ｍ），７．５４－７．７９（１Ｈ，ｍ），１２．５９－１２．９８（１Ｈ，ｍ）．

[0558] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（３００ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４１６ｍｇ）、炭酸ナトリウム（２１５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５５ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で３時間撹拌した後、反応系を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、得られた淡黄色固体を高速液体クロマトグラフィー｛カラム：Ｌ－ｃｏｌｕｍｎ　２　ＯＤＳ（２０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５０ｍｍ　Ｌ）、移動相：０．１％トリフルオロ酢酸水溶液／０．１％トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液｝にて精製した。目的画分を飽和重曹水で中和し、混合物を減圧下濃縮した。残渣をろ取し、水（３ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（１０６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１２－１．６１（１１Ｈ，ｍ），２．０５－２．３４（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．９３－３．０７（１Ｈ，ｍ），４．０４－４．２８（１Ｈ，ｍ），４．５８－４．８３（１Ｈ，ｍ），５．１７－５．５３（１Ｈ，ｍ），７．３３－７．５

４（１Ｈ，ｍ），７．８１－８．３４（１Ｈ，ｍ），１２．３１－１２．６１（１Ｈ，ｍ），１２．８２－１３．１３（１Ｈ，ｍ）．

[0559] Ｃ）２－［（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１０８と同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（８０ｍｇ）とメタノール（１．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．１８ｍＬ）から、標題化合物（７１ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６６－１．７７（１Ｈ，ｍ），１．８１－２．０２（２Ｈ，ｍ），２．１６－２．３４（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．２５－３．３１（１Ｈ，ｍ），４．１３－４．２５（１Ｈ，ｍ），４．７７－４．８７（１Ｈ，ｍ），５．２３－５．５４（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），８．７９（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0560] 実施例１２９

２－［（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－アミノシクロヘキシル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0561] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロヘキシル］カルバマートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロヘキサンカルボン酸（３６５ｍｇ）とトリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）

と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１９５ｍＬ）と実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）と２M水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）とエタノール（１０ｍＬ）から、標題化合物の粗生成物（６１ｍｇ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４２８．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４２８．

[0562] Ｂ）２－［（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－アミノシクロヘキシル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロヘキシル］カルバマートの粗生成物（６１ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（８７ｍｇ）、炭酸セシウム（２７７ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５．２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．５０ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）から標題化合物（２７ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１６－１．５５（４Ｈ，ｍ），１．６９－１．８４（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７５－２．８７（１Ｈ，ｍ），３．５０－３．６４（１Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．９４（３Ｈ，ｂｒｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），１２．４５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0563] 実施例１３０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１Ｈ－ピロール

－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0564] 実施例２の工程Ｂおよび工程Ｃと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１８０ｍｇ）と２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール（０．１５０ｍＬ）と炭酸カリウム（１７８ｍｇ）とヨウ化ナトリウム（９．７ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３．０ｍＬ）とｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２４８ｍｇ）と炭酸ナトリウム（１２８ｍｇ）と１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３３ｍｇ）から、標題化合物（４６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３７－２．４８（３Ｈ，ｍ），５．０３（２Ｈ，ｓ），６．０２（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），６．８７（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ），７．３８（１Ｈ，ｓ），７．７９－８．３１（１Ｈ，ｍ），１２．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８７－１３．０６（１Ｈ，ｍ）．

[0565] 実施例１３１

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－モルホリン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0566] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）モルホリン－４－カルボキシラートの製造

実施例１１８の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－２－カルボン酸（３４７ｍｇ

）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１９５ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．０ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（２９０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４２（９Ｈ，ｓ），２．９１－３．０６（１Ｈ，ｍ），３．０９－３．２５（１Ｈ，ｍ），３．５３（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１１．４，２．７Ｈｚ），３．７２－３．８０（１Ｈ，ｍ），３．９２－４．００（１Ｈ，ｍ），４．００－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．３８（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．２，３．０Ｈｚ），７．６５（１Ｈ，ｓ），１２．５７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0567] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－モルホリン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）モルホリン－４－カルボキシラート（２９０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４２９ｍｇ）、炭酸セシウム（１．３４ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（６ｍＬ）、水（２ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（４ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から標題化合物（１０２ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４６（３Ｈ，ｓ），３．０４－３．６０（４Ｈ，ｍ），３．８３－４．１３（２Ｈ，ｍ），４．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１０．１，２．７Ｈｚ），７．４３（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），９．２９－９．５３（２Ｈ，ｍ），１２．５５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0568] 実施例１３２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ*，３Ｒ*）－３－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0569] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ*，３Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、（（２Ｒ*，３Ｒ*）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－フェニルプロリン（４３７ｍｇ）とトリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）と２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１９５ｍＬ）と実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）とエタノール（１０ｍＬ）から、標題化合物（２７ｍｇ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４７６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４７６．

[0570] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ*，３Ｒ*）－３－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ*，３Ｒ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（２７ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３５ｍｇ）、炭酸セシウム（１１１ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２．１ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（２ｍＬ）、水（０．１７ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）から標題化合物（

１１ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４１－２．５６（５Ｈ，ｍ），３．３６－３．５２（１Ｈ，ｍ），３．７１－３．８３（１Ｈ，ｍ），３．９５－４．０８（１Ｈ，ｍ），４．８８－４．９８（１Ｈ，ｍ），７．０７－７．２３（５Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），９．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．３４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0571] 実施例１３３

２－［（メチルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0572] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］メチルカルバマートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（４７３ｍｇ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－メチルグリシン（８５０ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５８３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．７４１ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５．３５ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（７８０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３１－１．４９（９Ｈ，ｍ），２．７７－２．８７（３Ｈ，ｍ），３．７９－３．９０（２Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．６３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0573] Ｂ）２－［（メチルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［

（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］メチルカルバマート（４００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（６５９ｍｇ）、炭酸セシウム（６９６ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４４．０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（５０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４７（３Ｈ，ｓ），２．６９（３Ｈ，ｂｒｓ），４．２３（２Ｈ，ｂｒｓ），７．３１－８．３０（５Ｈ，ｍ），９．５４（２Ｈ，ｂｒｓ）．

[0574] 実施例１３４

２－（２－アミノ－２－メチルプロピル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

[0575] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，１－ジメチルエチル］カルバマートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（４１２ｍｇ）、３－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］－３－メチルブタン酸（８５０ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５０７ｍＬ）、トリエチルアミン（０．６４６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４．６６ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（７８０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２４－１．４３（１５Ｈ，ｍ），２．９２（２Ｈ，ｓ），７．５１（１Ｈ，ｓ），１１．７７－１２．４７（２Ｈ

，ｍ）．

[0576] Ｂ）２－（２－アミノ－２－メチルプロピル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，１－ジメチルエチル］カルバマート（７００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１０７２ｍｇ）、炭酸セシウム（１１３４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７１．６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物（６３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３９（６Ｈ，ｓ），２．４８（３Ｈ，ｓ），３．０２（２Ｈ，ｓ），６．９５（３Ｈ，ｂｒｓ），７．３９－７．４４（１Ｈ，ｍ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．３７（３Ｈ，ｂｒｓ）．

[0577] 実施例１３５

２－（１－アミノ－１－メチルエチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0578] Ｎ－［（９Ｈ－フルオレン－９－イルメトキシ）カルボニル］－２－メチルアラニン（３．００ｇ）のトルエン（２０ｍＬ）溶液に、チオニルジクロリド（０．６７３ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１．７０ｇ）、ピリジン（７２９ｍｇ）、およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）を加え、１００℃で１５時間撹

拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル｛２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソエチル｝カルバマートを淡黄色油状物質として得た。

上記で製造した９Ｈ－フルオレン－９－イルメチル｛２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソエチル｝カルバマートのエタノール（５０ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１９．２ｍＬ）を加え、７０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を氷冷下１Ｍ塩酸（３８．４ｍＬ）で中和した後、減圧下濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）に溶解させ、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１．７８ｍＬ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　［１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１－メチルエチル］カルバマートを無色固体として得た。実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１－メチルエチル］カルバマート、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１．０３ｇ）、炭酸セシウム（１．０９ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（６８．９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物

（２４０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７４（６Ｈ，ｓ），２．４９（３Ｈ，ｓ），７．４１（１Ｈ，ｓ），７．５９－８．９９（７Ｈ，ｍ）．

[0579] 実施例１３６

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0580] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（６３６ｍｇ）、（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－カルボン酸（９８０ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５５９ｍＬ）、トリエチルアミン（１．２０ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（８．６ｍＬ）およびエタノール（３０ｍＬ）から標題化合物（６６３ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１９－１．４８（９Ｈ，ｍ），２．５３－２．６８（２Ｈ，ｍ），３．９３－４．１８（２Ｈ，ｍ），５．０６－５．３２（１Ｈ，ｍ），５．６１－５．８３（２Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｓ），１２．６５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0581] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシ

ラート（１００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１４９ｍｇ）、炭酸セシウム（４７４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（８．９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から標題化合物（５４ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．３５－２．４７（４Ｈ，ｍ），２．７０－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．８４（２Ｈ，ｍ），４．３５－６．０５（３Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．７１（２Ｈ，ｂｒｓ），１２．８６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0582] 実施例１３７

２－（２－アミノシクロペンチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0583] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロペンチル］カルバマートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１１６ｍｇ）、（１Ｒ*，２Ｓ*）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロペンタンカルボン酸（１８０ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１０２ｍＬ）、トリエチルアミン（０．２１９ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（６ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．５７ｍＬ）およびエタノール（６ｍＬ）から標題化合物の粗生成物（５１ｍｇ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４１４．

[0584] Ｂ）２－（２－アミノシクロペンチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロペンチル］カルバマート（５１ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（７６ｍｇ）、炭酸セシウム（２４１ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４．５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．３ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（２ｍＬ）から標題化合物（２１ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６１－２．３４（６Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，６Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），２．４５（３Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，３Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｓ），３．１３－３．２６（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｍ），３．２６－３．３７（１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），３．８２－３．９２（１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），４．０２－４．１５（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｍ），７．３５（１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｓ），７．３８（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｓ），７．９３（３Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｂｒｓ），８．０４（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｂｒｓ），８．１３（３Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｂｒｓ），１２．４７（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｂｒｓ）．＊観測された異性体の比率は２．５：１

[0585] 実施例１３８

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，３－チアゾール－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0586] Ａ）６－ブロモ－２－（１，３－チアゾール－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１９ｍＬ）、テトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）の混合物に、０℃で１，３－チアゾール－２－カルボニルクロリド（０．２２ｇ）を加えた後、混合物を室温で２時間撹拌した。反応系に水を注ぎ込み、析出物をろ取し、Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１，３－チアゾール－２－カルボキサミド（２９０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。上記で製造したＮ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１，３－チアゾール－２－カルボキサミドへ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７５ｍＬ）と１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。０℃で反応系に１Ｍ塩酸を加えて中和した。析出物をろ取し、標題化合物（２３６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．７３（１Ｈ，ｓ），８．０３－８．１８（２Ｈ，ｍ），１３．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0587] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（１，３－チアゾール－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－（１，３－チアゾール－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２３０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４５１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（２３３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（６０ｍｇ）から、標題化合物（６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４３－２．４９（３Ｈ，ｍ），７．５３（１Ｈ，ｓ），７．８１－８．５２（３Ｈ，ｍ），１２．６１－１３．２０（２Ｈ，ｍ）．

[0588] 実施例１３９

２－（２－アミノシクロペンチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0589] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロペンチル］カルバマートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（６６３ｍｇ）、（１Ｒ*，２Ｒ*）－２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］シクロペンタンカルボン酸（１．０３ｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５８４ｍＬ）、トリエチルアミン（１．２５ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（９．０ｍＬ）およびエタノール（３０ｍＬ）から標題化合物の粗生成物（６１０ｍｇ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$４１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４１４．

[0590] Ｂ）２－（２－アミノシクロペンチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）シクロペンチル］カルバマート（６１０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシ

ラート（９０７ｍｇ）、炭酸セシウム（２．８８ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（７ｍＬ）、水（３ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（６ｍＬ）およびメタノール（６ｍＬ）から標題化合物（２４２ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６６－１．８９（４Ｈ，ｍ），２．０７－２．３２（２Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），３．２０－３．３０（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．１５（１Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ，ｓ），８．０５（１Ｈ，ｓ），８．２８（３Ｈ，ｂｒｓ）．

[0591] 実施例１４０

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，３Ｓ）－３－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0592] Ａ）（３Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－Ｌ－プロリンの製造

（３Ｓ）－３－メチル－Ｌ－プロリン（２５０ｍｇ），テトラヒドロフラン（１０ｍＬ）および１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．９ｍＬ）の混合物に、室温下撹拌しながら、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（０．６７ｍＬ）を加えた。終夜撹拌後、反応混合物を氷冷し、１Ｍ塩酸（２．９ｍＬ）を滴下することで、ｐＨ４に調整した。有機物を酢酸エチル（８０ｍＬ）を用いて抽出し、得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル／ヘキサンを加え、析出した固体をろ取することにより、標題化合物（３２３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０６－１．１１（３Ｈ，ｍ），１．３３（９Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｓ），１．３９（９Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｓ），１．４１－１．５６（１Ｈ，ｍ），１．８７－２．０１（１Ｈ，ｍ），２．１３－２．２５（１Ｈ，ｍ），３．２０－３．２９（１Ｈ，ｍ），３．３

７－３．４７（１Ｈ，ｍ），３．５５－３．６２（１Ｈ，ｍ），１２．４９（１Ｈ，ｂｒｓ）．観測された回転異性体の比率は２：１。

[0593] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－メチルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２０８ｍｇ）、上記で製造した（３Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－Ｌ－プロリン（３２３ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１８３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．３９３ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．８ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物の粗生成物（２７６ｍｇ）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$４１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：４１４．

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０３－１．０７（３Ｈ，ｍ），１．０９（９Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｓ），１．３３－１．３８（９Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），１．４７－１．６２（１Ｈ，ｍ），１．９９－２．１１（１Ｈ，ｍ），２．２４－２．３８（１Ｈ，ｍ），３．４２－３．５７（２Ｈ，ｍ），４．０５－４．１５（１Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈｏｆｍｉｎｏｒ，ｓ），７．６３（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｓ），１２．７７（１Ｈ，ｂｒｓ）．観測された回転異性体の比率は５：２。

[0594] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ，３Ｓ）－３－メチルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ，３Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－メチルピロリジン－１－カルボ

キシラート（２７２ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４０５ｍｇ）、炭酸セシウム（１．２８ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（２ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から標題化合物（１２７ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１７（３Ｈ，ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ），１．６０－１．７５（１Ｈ，ｍ），２．１４－２．２８（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．５０－２．５９（１Ｈ，ｍ），３．３６－３．４８（２Ｈ，ｍ），４．１７－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），９．００（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．２５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0595] 実施例１４１

２－（４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0596] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１の工程Ｃで製造したメチル　３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキシラート（１．１４ｇ）のテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）溶液に、１Ｍヘキサメチルジシラザンリチウムテトラヒドロフラン溶液（４．８４ｍＬ）を０℃にて加え、３０分間撹拌した。反応混合物にｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，４Ｒ）－３－オキソ－１－フェニル－２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－カルボキシラート（７００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（５ｍＬ）溶液を加え、室温で１５時間撹拌した。反

応混合物を氷冷下１Ｍ塩酸で中和した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［５－ブロモ－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イル］カルバモイル｝－４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートを淡黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［５－ブロモ－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イル］カルバモイル｝－４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートのエタノール（１５ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（５．００ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸（１．７ｍＬ）で中和した後、減圧下濃縮した。残渣に塩化アンモニウム（１３７ｍｇ）、トリエチルアミン（０．５２０ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）を加え、室温で５分間撹拌した。反応系に１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（３９９ｍｇ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２７８ｍｇ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応系を水（１０ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去後、ろ液を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートを淡黄色油状物質として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートのエタノール（５ｍＬ）溶液に、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７１ｍＬ）を加え、７０℃で３時間撹拌した。反応混合物を氷冷下１Ｍ塩酸（３．４ｍＬ）で中和した後、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）

で精製し、標題化合物（６２ｍｇ）を茶色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１１－１．４３（９Ｈ，ｍ），２．２５－２．４１（１Ｈ，ｍ），２．７６－２．９１（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．８５（２Ｈ，ｍ），４．７２－４．８９（１Ｈ，ｍ），６．１８－６．４４（１Ｈ，ｍ），７．２１－７．４３（３Ｈ，ｍ），７．４９－７．５８（２Ｈ，ｍ），７．６２－７．７０（１Ｈ，ｍ），１２．２８－１２．５２（１Ｈ，ｍ）．

[0597] Ｂ）２－（４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－ヒドロキシ－４－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（５８ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（７２．６ｍｇ）、炭酸セシウム（７７．０ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４．８５ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物（２１ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４８（３Ｈ，ｓ），２．５６－５．１５（６Ｈ，ｍ），７．２７－７．６０（７Ｈ，ｍ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．１２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．６６（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0598] 実施例１４２

２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（

５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0599] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸（３４９ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．１９０ｍＬ）のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１７８ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３０分間撹拌した。その後、反応系に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を加え、６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、分離した水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた淡黄色アモルファス状固体（３０７ｍｇ）へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．８１ｍＬ）とエタノール（４．０ｍＬ）を加え、混合物を７０℃で５時間撹拌した。０℃で反応系に１Ｍ塩酸を加えて中和した。反応系に水（２ｍＬ）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル（２ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（２１１ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１３－１．４７（１１Ｈ，ｍ），１．８８－２．１５（２Ｈ，ｍ），２．５６－２．６３（１Ｈ，ｍ），３．９７－４．１０（１Ｈ，ｍ），４．２３－４．３４（１Ｈ，ｍ），４．７９－４．８８（１Ｈ，ｍ），５．０５－５．１４（１Ｈ，ｍ），７．４７－７．７

４（１Ｈ，ｍ），１２．２５－１２．７０（１Ｈ，ｍ）．

[0600] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（２１１ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８００／２００）およびヘキサン／エタノール（２００／８００）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１０１ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，ヘキサン／エタノール（８００／２００）溶出画分，保持時間６．３ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）　ｏｒ　（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１００ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，ヘキサン／エタノール（２００／８００）溶出画分，保持時間８．９ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８５０／１５０）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行った。

[0601] C）ｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ） ｏｒ （１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ） ｏｒ （１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１００ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，ヘキサン／エタノール（８００／２００）溶出画分，保持時間６．３ｍｉｎ）とｔｅｒｔ－ブチル ３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１３９ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド ジクロロメタン錯体（１：１）（１８ｍｇ）から、標題化合物（９１ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．３２－２．０１（１１Ｈ，ｍ），２．０５－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．４２－２．６４（３Ｈ，ｍ），２．９５－３．２０（１Ｈ，ｍ），４．１４－４．３９（１Ｈ，ｍ），４．５１－４．６３（１Ｈ，ｍ），５．０８－５．２５（１Ｈ，ｍ），７．１１－７．２３（１Ｈ，ｍ），７．７３－７．８９（１Ｈ，ｍ）．

[0602] D）２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ） ｏｒ （１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン 二塩酸塩の製造

実施例１０８と同様にして、実施例１４２の工程Ｃで製造したｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ） ｏｒ （１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－

５－ヒドロキシ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（９０ｍｇ）とメタノール（２．０ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．４５７ｍＬ）から、標題化合物（５９ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４１－１．５２（１Ｈ，ｍ），１．６２－１．７２（１Ｈ，ｍ），１．７７－１．８６（１Ｈ，ｍ），２．０１－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９１－３．０１（１Ｈ，ｍ），４．０１－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．２８－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．９２－５．０２（１Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｓ），８．５７－８．６８（１Ｈ，ｍ），９．６０－９．７２（１Ｈ，ｍ），１２．９７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0603] 実施例１４３

２－（ピロリジン－１－イルメチル）－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0604] 実施例２の工程Ｂで製造した６－ブロモ－２－（ピロリジン－１－イルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３７２ｍｇ）、［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ボロン酸（６００ｍｇ）、炭酸ナトリウム（３１４ｍｇ）、エタノール（１０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（６８．４ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的

画分を減圧下濃縮し、２－（ピロリジン－１－イルメチル）－６－［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンを無色油状物として得た。上記で製造した２－（ピロリジン－１－イルメチル）－６－［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンに塩酸／メタノール溶液（５ｍＬ）を加え、６０℃で６時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および飽和重曹水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（３．８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６６－１．７８（４Ｈ，ｍ），２．５４－２．６０（４Ｈ，ｍ），３．５８（２Ｈ，ｓ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．５３（１Ｈ，ｓ）．

[0605] 実施例１４４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ*，３Ｓ*）－３－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0606] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ*，３Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－フェニルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、（２Ｒ*，３Ｓ*）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－フェニルプロリン（４３７ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１９５ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０

ｍＬ）、２M水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物の粗生成物（３４５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０９（９Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｓ），１．３８（９Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｓ），２．０３－２．３５（２Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，２Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），３．４６－３．７０（３Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，２Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），４．００－４．１３（１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），４．５４－４．６７（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），７．１９－７．３６（５Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，５Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），７．５９－７．６５（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），１２．７８（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｂｒｓ）．観測された回転異性体の比率は５：２。

[0607] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２*，３Ｓ*）－３－フェニルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ*，３Ｓ*）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－フェニルピロリジン－１－カルボキシラート（３４５ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４４６ｍｇ）、炭酸セシウム（１．４２ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２７ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（６ｍＬ）、水（２ｍＬ）、１０%塩酸／メタノール溶液（４ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から標題化合物（１８５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．１５－２．２９（１Ｈ，ｍ），２．４３－２．６０（４Ｈ，ｍ），３．４５－３．６６（２Ｈ，ｍ），３．７６－３．９０（１Ｈ，ｍ），４．６２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），７．２８

－７．３８（５Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｓ），７．８６－８．３９（１Ｈ，ｍ），９．１２－１０．４７（１Ｈ，ｍ），１３．０５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0608] 実施例１４５

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0609] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートの製造

（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－カルボン酸（１．１６ｇ）とトリエチルアミン（１．４２ｍＬ）とテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）の混合物に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．６６２ｍＬ）を室温下、撹拌しながら加えた。１時間後、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（７５２ｍｇ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、飽和重曹水に注ぎ込んだ。酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノール（１０ｍＬ）に溶解し、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１０．２ｍＬ）を加え、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷冷し、６Ｍ塩酸（３．３３ｍＬ）を滴下した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ込み、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（８５１ｍｇ）を白色固体として得た。光学純度は５１．１％ｅｅであった。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ

、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２１－１．４７（９Ｈ，ｍ），２．５３－２．６５（２Ｈ，ｍ），３．９２－４．１９（２Ｈ，ｍ），５．０９－５．３１（１Ｈ，ｍ），５．６２－５．８１（２Ｈ，ｍ），７．５４（１Ｈ，ｓ），１２．６５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0610] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（０．８６ｇ，５１．１％ｅｅ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．５４ｇ，９９．８％ｅｅ，保持時間１０．１６ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（０．２０ｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間７．３１ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＩＣ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（９００／１００）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0611] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－

１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（９００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１．３５ｇ）、炭酸セシウム（４．２７ｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１２ｍＬ）および水（４ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（８０ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ込み、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフラン混合液で抽出した。得られた有機層を飽和重曹水および飽和食塩水（２０ｍＬ）で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートを白色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートのメタノール（１５ｍＬ）溶液に１０％塩酸／メタノール溶液（１４ｍＬ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。室温まで冷却後、析出した固体をろ取し、標題化合物（６２０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３７－２．５３（４Ｈ，ｍ），２．７１－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．８３（２Ｈ，ｍ），４．３４－４．５１（１Ｈ，ｍ），５．７４－６．０２（２Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｂｒｓ），９．７４（１Ｈ，ｂｒｓ），９．８５－９．９６（１Ｈ，ｍ），１２．８９（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１４．

[0612] 実施例１４６

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｒ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１４５の工程Ｃと同様にして、実施例１４５の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１１７ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１７５ｍｇ）、炭酸セシウム（５５５ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（１ｍＬ）、１０％塩酸／メタノール溶液（２ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から標題化合物（８８ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３８－２．４８（４Ｈ，ｍ），２．７２－２．８７（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．８５（２Ｈ，ｍ），４．３６－４．４９（１Ｈ，ｍ），５．７６－６．０２（２Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．６２－９．９４（２Ｈ，ｍ），１２．８８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0613] 実施例１４７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピペラジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　ニトリフルオロ酢酸塩の製造

[0614] Ａ）ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イル］カルバモイル｝ピペラジン－１，４－ジカルボキシラートの製造

実施例１２３の工程Ｆと同様にして、実施例１２３の工程Ｃで製造したメチル　３－アミノ－５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チオフェン－２－カルボキシラート（３２７ｍｇ）、１，４－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－２－カルボン酸（４９６ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（２０５ｍｇ）、トリエチルアミン（３０４ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）から標題化合物（２５０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４１（９Ｈ，ｓ），１．５７（９Ｈ，ｓ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．９２－３．１０（２Ｈ，ｍ），３．３０－３．４５（４Ｈ，ｍ），３．８０－３．９０（１Ｈ，ｍ），３．８５（３Ｈ，ｓ），５．２４（２Ｈ，ｓ），７．１０－７．２０（１Ｈ，ｍ），７．２６－７．４０（４Ｈ，ｍ），７．５９（１Ｈ，ｓ），８．０７（１Ｈ，ｓ），１０．７６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0615] Ｂ）ジ－ｔｅｒｔ－ブチル　２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１，４－ジカルボキシラートの製造

実施例１２３の工程Ｇと同様にして、上記で製造したジ－ｔｅｒｔ－ブチル　２－｛［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（メトキシカルボニル）チオフェン－３－イル］カルバモイル｝ピペラジン－１，４－ジカルボキシラート（２５０ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）、メタノール（５ｍＬ）、および１－エチル－３－

（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．９２ｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．３５ｇ）、塩化アンモニウム（２．１４ｇ）、トリエチルアミン（４．０５ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）、さらに２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）、メタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（１５０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４１（９Ｈ，ｓ），１．５８（９Ｈ，ｓ），２．４９（３Ｈ，ｓ），３．２０－３．５０（４Ｈ，ｍ），３．８５－４．００（２Ｈ，ｍ），５．０７－５．１７（１Ｈ，ｍ），５．２７（２Ｈ，ｓ），７．１２－７．２０（２Ｈ，ｍ），７．２５－７．４０（４Ｈ，ｍ），７．６１（１Ｈ，ｓ），１０．００（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0616] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－ピペラジン－２－イルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二トリフルオロ酢酸塩の製造

実施例１２３の工程Ｈと同様にして、上記で製造したジ－ｔｅｒｔ－ブチル　２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピペラジン－１，４－ジカルボキシラート（１５０ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）、２０％水酸化パラジウム－炭素（２０ｍｇ）から６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピペラジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（９０ｍｇ）を無色固体として得た。これをトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）に溶解し、減圧下濃縮し、ジエチルエーテルで結晶化して標題化合物（３５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４７（３Ｈ，ｓ），３．０５－３．１２（１Ｈ，ｍ），３．９０－４．０１（４Ｈ，ｍ），４．２２－４．３２（１Ｈ，ｍ），５．２０－５．２５（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｓ），８．２６（１Ｈ，ｓ）．

[0617] 実施例１４８

２－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－イル）－６－（５－

メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン　一塩酸塩の製造

[0618] Ａ）ｔｅｒｔーブチル　１－（６ーブロモー４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー２ーイル）－２ーアザビシクロ［２．１．１］ヘキサンー２ーカルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３ーアミノー５ーブロモチオフェンー２ーカルボキサミド（３２７ｍｇ）、２－（ｔｅｒｔーブトキシカルボニル）－２ーアザビシクロ［２．１．１］ヘキサンー１ーカルボン酸（４５５ｍｇ）、２ーメチルプロピル　クロロカルボナート（２７３ｍｇ）、トリエチルアミン（２０２ｍｇ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、および、２M水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から標題化合物（１８０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０２（９Ｈ，ｂｒｓ），１．７０（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．７Ｈｚ），１．９７（２Ｈ，ｂｒｓ），２．６４（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝２．９Ｈｚ），３．３４－３．３８（２Ｈ，ｍ），７．１９（１Ｈ，ｓ）．

[0619] Ｂ）２－（２ーアザビシクロ［２．１．１］ヘキサンー１ーイル）－６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン　一塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔーブチル　１－（６ーブロモー４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー２ーイル）－２ーアザビシクロ［２．１．１］ヘキサンー２ーカルボキシラート（１５０ｍｇ）、ｔｅｒｔーブチル　３ーメチルー４－（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）－１Ｈーピラゾールー１ーカルボキシラート（２７０ｍｇ）、炭酸セシウム（２９０ｍｇ）、［１，１’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１８ｍｇ）

、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）、水（１ｍＬ）、さらに４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）から、標題化合物（９８ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８０－１．９２（２Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），２．６８－２．８２（２Ｈ，ｍ），２．９２－３．０２（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．４０（２Ｈ，ｍ），７．４２（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．９５（２Ｈ，ｂｒｓ）．

[0620] 実施例１４９

２－［（シクロペンチルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

[0621] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　［（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］シクロペンチルカルバマートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（４３１ｍｇ）、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－シクロペンチルグリシン（９９６ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５３１ｍＬ）、トリエチルアミン（０．６７６ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（４．８８ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）から標題化合物（６２０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０５－２．００（１７Ｈ，ｍ），３．６３－４．５２（３Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１２．４２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0622] Ｂ）２－［（シクロペンチルアミノ）メチル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［

（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］シクロペンチルカルバマート（７００ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１．０１ｇ）、炭酸セシウム（１．０７ｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（６７．２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）から、標題化合物（２４２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４６－１．６１（２Ｈ，ｍ），１．６６－１．８２（４Ｈ，ｍ），１．９１－２．０６（２Ｈ，ｍ），２．４７（３Ｈ，ｓ），３．５６－３．７３（１Ｈ，ｍ），４．２４（２Ｈ，ｑｄ），７．３９（１Ｈ，ｓ），８．１１（１Ｈ，ｓ），９．６３（２Ｈ，ｂｒｓ）

.

[0623] 実施例１５０

２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0624] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、実施例１４２の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］

ピリミジン－２－イル）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１００ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，ヘキサン／エタノール（２００／８００）溶出画分，保持時間８．９ｍｉｎ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１３９ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７２ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１８ｍｇ）から、標題化合物（８７ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１０－１．４９（１１Ｈ，ｍ），１．８８－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．３７－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．５７－２．６７（１Ｈ，ｍ），４．００－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．２４－４．４０（１Ｈ，ｍ），４．７８－４．９３（１Ｈ，ｍ），５．０１－５．１７（１Ｈ，ｍ），７．３２－７．５５（１Ｈ，ｍ），７．７７－８．３６（１Ｈ，ｍ），１１．９８－１２．４３（１Ｈ，ｍ），１２．８０－１３．１２（１Ｈ，ｍ）．

[0625] Ｂ）２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１０８と同様にして、実施例１５０の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｓ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｓ）－５－ヒドロキシ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（８６ｍｇ）とメタノール（２．０ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．４３６ｍＬ）から、標題化合物（５０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３９－１．５１（１Ｈ，ｍ），１．６２－１．７２（１Ｈ，ｍ），１．７８－１．８８（１Ｈ，ｍ），２．０１－２．１５（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．８９－２．９９（１Ｈ，ｍ），４．００－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．２９－４．４２（１Ｈ，ｍ），４．９３－５．０１（１Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０８（１Ｈ，ｓ），８．５３－８．７１（１Ｈ，ｍ），９．４６－９．６５（１Ｈ，ｍ），１２．９１－１３．０４（１Ｈ，ｍ）．

[0626] 実施例１５１

２－（シクロペンチルメチル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0627] Ａ）５－ブロモ－３－［（シクロペンチルアセチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキサミドの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）とシクロペンチル酢酸（０．１１３ｍＬ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（４１３ｍｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．３１６ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）から、標題化合物（２９０ｍｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１３－１．３０（２Ｈ，ｍ），１．６０（４Ｈ，ｓ），１．８１－１．９４（２Ｈ，ｍ），２．２４－２．３８（１Ｈ，ｍ），２．３９－２．４５（２Ｈ，ｍ），５．４２（２Ｈ，ｂｒｓ），８．２８（１Ｈ，ｓ），１０．８６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0628] Ｂ）６－ブロモ－２－（シクロペンチルメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

５－ブロモ－３－［（シクロペンチルアセチル）アミノ］チオフェン－２－カルボキサミド（２９０ｍｇ）へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．７５ｍＬ）とエタノール（３．０ｍＬ）を加え、混合物を７０℃で２時間撹拌

した。0℃で反応系に1M塩酸を加えて中和した。水（2mL）を加えた後、析出物をろ取し、標題化合物（165mg）を白色固体として得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ1．12－1．28（2H，m），1．42－1．75（6H，m），2．24－2．35（1H，m），2．60（2H，d，J＝7．6Hz），7．57（1H，s），12．52（1H，brs）．

[0629] C）2－（シクロペンチルメチル）－6－（5－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）チエノ［3，2－d］ピリミジン－4（3H）－オンの製造

実施例2の工程Cと同様にして、6－ブロモ－2－（シクロペンチルメチル）チエノ［3，2－d］ピリミジン－4（3H）－オン（160mg）とtert－ブチル 3－メチル－4－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ピラゾール－1－カルボキシラート（315mg）、炭酸ナトリウム（162mg）、1，2－ジメトキシエタン（3．0mL）と水（1．5mL）および［1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（II）ジクロリド ジクロロメタン錯体（1：1）（42mg）から、標題化合物（57mg）を白色固体として得た。

^{1}H－NMR（DMSO－d_6）δ1．09－1．32（2H，m），1．40－1．78（6H，m），2．25－2．40（1H，m），2．45（3H，brs），2．61（2H，d，J＝7．4Hz），7．34（1H，s），7．73－8．37（1H，m），12．26（1H，brs），12．95（1H，brs）．

[0630] 実施例152

エチル {2－［6－（5－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－4－オキソ－3，4－ジヒドロチエノ［3，2－d］ピリミジン－2－イル］ピロリジン－1－イル} アセタートの製造

[0631] A）エチル {2－［6－（1－ベンジル－3－メチル－1H－ピラゾール－4－イル）－4－オキソ－3，4－ジヒドロチエノ［3，2－d］ピリミ

ジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセタートの製造

実施例１２４の工程Ｃで製造した６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（ピロリジン－２－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３９１ｍｇ）、エチル　２－ブロモアセタート（１８４ｍｇ）、Ｎ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（２５８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１４０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），１．７３－２．１２（３Ｈ，ｍ），２．３５－２．５７（１Ｈ，ｍ），２．４９（３Ｈ，ｓ），２．８４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．２，６．６Ｈｚ），３．２８－３．４１（１Ｈ，ｍ），３．４１－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．０４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．５，４．１Ｈｚ），４．１８（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），５．２７（２Ｈ，ｓ），７．１６（１Ｈ，ｓ），７．２４－７．４７（５Ｈ，ｍ），７．６２（１Ｈ，ｓ），１０．５２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0632] Ｂ）エチル　｛２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセタートの製造

実施例１２３の工程Ｈと同様にして、上記で製造したエチル　｛２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセタート（４０ｍｇ）、水酸化パラジウム（１０ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）から標題化合物（１３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２７（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ），１．７３－２．１４（３Ｈ，ｍ），２．３９－２．５４（１Ｈ，ｍ），２．５５（３Ｈ，ｓ），２．８４（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝９．２，６．６Ｈｚ），３．３６（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝８．９，６．７，２．５Ｈｚ），３．４２－３．６４（２Ｈ，ｍ），４．０５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．４，４．１Ｈｚ），４．１９（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），７．２２（１Ｈ，ｓ），７．８３（１Ｈ，ｓ）．

[0633] 実施例１５３

２－（デカヒドロイソキノリン－１－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0634] 実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（０．２２ｇ）、２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－１－カルボン酸（０．５７ｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２７ｇ）、トリエチルアミン（０．２０ｇ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、および、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）からｔｅｒｔ－ブチル　１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）オクタヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシラート（１８０ｍｇ）を無色固体として得た。これとｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（２７０ｍｇ）、炭酸セシウム（２９０ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）、水（１ｍＬ）、さらに４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）から、実施例８３の工程Ｃと同様にして２－（デカヒドロイソキノリン－１－イル）－６－（５－

メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン塩酸塩を得た。これを塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（３６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２１－１．４６（８Ｈ，ｍ），１．４８－１．７０（２Ｈ，ｍ），１．８３－１．９３（１Ｈ，ｍ），２．１３－２．２３（１Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．６５－２．８５（２Ｈ，ｍ），３．８０－３．９０（１Ｈ，ｍ），７．３６（１Ｈ，ｓ），８．０２（１Ｈ，ｓ）．

[0635] 実施例１５４

２－［２－（１－アミノシクロプロピル）エチル］－６－（５－メチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン　二塩酸塩の製造

後述の実施例１５５の工程Ｇと同様にして、実施例１５５の工程Ｆで製造した２－（トリメチルシリル）エチル　｛１－［２－（６－ブロモ－４－オキソー３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）エチル］シクロプロピル｝カルバマート（５７ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチルー４－（４，４，５，５－テトラメチルー１，３，２－ジオキサボロランー２－イル）－１Ｈーピラゾールー１－カルボキシラート（７７ｍｇ）、炭酸セシウム（２４３ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４．６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３ｍＬ）、水（０．３ｍＬ）および１０％塩酸／メタノール溶液（５ｍＬ）から標題化合物（１８ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．７１－０．７９（２Ｈ，ｍ），０．８８－０．９６（２Ｈ，ｍ），２．００－２．１１（２Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．７７－２．８７（２Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｓ），８．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），８．３４（３Ｈ，ｂｒｓ），１２．３４（１Ｈ，

ｂｒｓ）．

[0636] 実施例１５５

２－（４－アザスピロ［２．４］ヘプター５－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0637] Ａ）エチル　２－（ジエトキシホスホリル）ヘキサー５－エノアートの製造

水素化ナトリウム（６０％ ｉｎ ｏｉｌ、６５．０ｇ）を窒素雰囲気下テトラヒドロフラン（８００ｍＬ）に懸濁させ、エチル　（ジエトキシホスホリル）アセタート（２００ｇ）を室温下３０分間かけて滴下した。滴下終了後メカニカルスターラーを用いて、さらに３０分間撹拌した。反応混合物に４－ブロモブター１－エン（２１７ｇ）を３０分間かけて滴下した。反応混合物を５時間加熱還流させた後、室温まで冷却し、１Ｍ塩化アンモニウム水溶液（３００ｍＬ）を加えてクエンチした。減圧下濃縮し、残渣に水（５００ｍＬ）とジエチルエーテル（５００ｍＬ）を加えて分液操作を行った。水層を食塩で飽和し、さらに二回ジエチルエーテル（５００ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することで、標題化合物の粗生成品（２４１．６ｇ）を黄色油状物として得た。これ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２１－１．３０（９Ｈ，ｍ），１．８０－２．１５（４Ｈ，ｍ），２．８８－２．９７（１Ｈ，ｍ），４．０５－４．２０（６Ｈ，ｍ），４．９１－５．０１（２Ｈ，ｍ），５．６５－５．７３（１Ｈ，ｍ）．

[0638] Ｂ）１－ブター３－エン－１－イルシクロプロパンカルボン酸の製造

水素化ナトリウム（６０％ ｉｎ ｏｉｌ、４２ｇ）を窒素雰囲気下トルエン（５００ｍＬ）に懸濁させ、上記で製造したエチル　２－（ジエトキシホスホリル）ヘキサー５－エノアート（２４１．６ｇ）のトルエン溶液（２００ｍＬ）を室温下１時間かけて滴下した。触媒量のエタノール（０．６ｍＬ

）を加えた後、反応混合物を氷浴下０℃に冷却した。反応混合物に、ドライアイス／エタノールで冷却したフラスコ内のオキシラン（１７６．６ｇ）を、カニュラーを用いて加えた。氷浴を除去し、反応混合物を６時間ゆるやかに加熱還流させた。反応混合物を０℃で１Ｍ塩化アンモニウム（５００ｍＬ）を注意深く加えることによりクエンチし、ジエチルエーテル（６００ｍＬ）で３回抽出した。合わせた抽出液を飽和重曹水（４００ｍＬ）、水（４００ｍＬ）および飽和食塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた油状物をエタノール（５００ｍＬ）に溶解し、水酸化ナトリウム（９０．３ｇ）の水溶液（５００ｍＬ）を加えた。混合物を撹拌し、１２時間加熱還流させた、室温まで冷却後、エタノールを減圧下留去した。残渣を冷却し、０℃を維持しながら濃塩酸を滴下し、ｐＨ１にした。得られた懸濁液から有機物を酢酸エチル（４００ｍＬ）で３回抽出し、合わせた抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することで、標題化合物の粗生成物（８８ｇ）を黄色油状物として得た。これ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．９２－２．３７（４Ｈ，ｍ），３．５３－４．２２（４Ｈ，ｍ），５．０２－５．０６（２Ｈ，ｍ），５．７５－５．８７（１Ｈ，ｍ），７．８１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0639] Ｃ）２－（トリメチルシリル）エチル　（１－ブター３－エン－１－イルシクロプロピル）カルバマートの製造

上記で製造した１－ブター３－エン－１－イルシクロプロパンカルボン酸の粗生成物（１３０．５ｇ）をテトラヒドロフラン（１３００ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下０℃に冷却した。トリエチルアミン（２６３ｍＬ）とエチルクロロカルボナート（１５２．０ｇ）を順に加え、混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物に、アジ化ナトリウム（１５２ｇ）の水溶液（５００ｍＬ）を加え、０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５００ｍＬ）と水（３００ｍＬ）を加え、分液操作を行った。有機層を分け取り、無

水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をトルエン（１０００ｍＬ）に溶解し、１時間加熱還流させた。反応混合物に２－（トリメチルシリル）エタノール（１１８ｇ）を加え、さらに６時間加熱還流させた。反応混合物を酢酸エチル（６００ｍＬ）で薄め、飽和重曹水、水および飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（１４８．０ｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．０９（９Ｈ，ｍ），０．６５－１．００（６Ｈ，ｍ），１．６６－１．６８（２Ｈ，ｍ），２．１８－２．２４（２Ｈ，ｍ），４．１４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ），４．９６－５．０７（３Ｈ，ｍ），５．８３－５．８７（１Ｈ，ｍ）．

[0640] Ｄ）２－（トリメチルシリル）エチル　５－（ヒドロキシメチル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシラートの製造

上記で製造した２－（トリメチルシリル）エチル　（１－ブタ－３－エン－１－イルシクロプロピル）カルバマート（１２０．０ｇ）のジクロロメタン溶液（１０００ｍＬ）に、３－クロロベンゼンカルボペルオキソ酸（１２２．０ｇ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（５００ｍＬ）で薄め、チオ硫酸ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）と飽和重曹水（５００ｍＬ）で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸に溶解し、室温で２４時間撹拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（１２７．０ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．０１（９Ｈ，ｓ），０．４６－１．７１（１１Ｈ，ｍ），３．６４－３．６９（１Ｈ，ｍ），４．０６－４．１０（３Ｈ，ｍ）．

[0641] Ｅ）４－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝－４－アザ

スピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボン酸の製造

上記で製造した２－（トリメチルシリル）エチル　５－（ヒドロキシメチル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシラート（４２．０ｇ）のアセトン溶液（６００ｍＬ）にジョーンズ試薬（２５７ｍＬ）を加え、得られた懸濁液を室温で３０分間撹拌した。２－プロパノール（３０ｍＬ）を加えてクエンチし、不溶物をろ別した。ろ液より有機層を分け取り、酢酸エチルで薄めた。水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物の粗生成物（２１．０ｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．０１－０．０５（９Ｈ，ｍ），０．４７－０．９６（４Ｈ，ｍ），１．７４－１．８７（２Ｈ，ｍ），２．０３－２．５１（４Ｈ，ｍ），４．０６－４．５０（３Ｈ，ｍ），９．６０（１Ｈ，ｓ）．

[0642] Ｆ）２－（トリメチルシリル）エチル　５－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２２１ｍｇ）、上記で製造した４－｛［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル｝－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボン酸の粗生成物（５７１ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２５９ｍＬ）、トリエチルアミン（０．４１８ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（１３３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－０．１５（９Ｈ，ｓ），０．４４－０．６８（４Ｈ，ｍ），１．２０－２．３７（６Ｈ，ｍ），３．７９－３．９５（２Ｈ，ｍ），４．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，３．６Ｈｚ），７

．６１（１Ｈ，ｓ），１２．７０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

また２－（トリメチルシリル）エチル　{１－［２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）エチル］シクロプロピル}カルバマート（５７ｍｇ）を得た。おそらく上記で製造した４－{［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル}－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－５－カルボン酸の粗生成物に、３－［１－（{［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル}アミノ）シクロプロピル］プロパン酸が含まれていたと考えられる。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ－０．０１（９Ｈ，ｓ），０．５８（４Ｈ，ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ），０．８０－０．９２（２Ｈ，ｍ），１．７９－１．９１（２Ｈ，ｍ），２．６２－２．７５（２Ｈ，ｍ），３．９１－４．０２（２Ｈ，ｍ），７．３３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５３（１Ｈ，ｓ），１２．５２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0643] Ｇ）２－（４－アザスピロ［２．４］ヘプター５－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

上記で製造した２－（トリメチルシリル）エチル　５－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシラート（１３３ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１７４ｍｇ）、炭酸セシウム（５５３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）および水（０．８ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１０ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、９０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不

溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、２－（トリメチルシリル）エチル　５－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシラートを淡黄白色固体として得た。上記で製造した２－（トリメチルシリル）エチル　５－｛６－［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝－４－アザスピロ［２．４］ヘプタン－４－カルボキシラートのメタノール（５ｍＬ）溶液に１０％塩酸／メタノール溶液（５ｍＬ）を加え、６０℃で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に２－プロパノール（５ｍＬ）を加え、８０℃で３０分間撹拌した。室温まで冷却後、析出した固体をろ取し、標題化合物（５５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．８２－０．９５（２Ｈ，ｍ），１．１９－１．３６（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．３２（３Ｈ，ｍ），２．４６－４．８９（５Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｓ），９．２２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．２２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．８６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0644] 実施例１５６

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－４－ピペリジン－１－イルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0645] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－ピペリジン－１－イルピロリジン－１－カルボキシラートの製造

実施例１１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）と１－（ｔ

ｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ピペリジン－１－イル－Ｌ－プロリン（２７０ｍｇ）とＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（４１３ｍｇ）およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．３１６ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－４－ピペリジン－１－イルピロリジン－１－カルボキシラートを薄褐色アモルファス状固体（１３２ｍｇ）として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］－４－ピペリジン－１－イルピロリジン－１－カルボキシラートへ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．５２ｍＬ）とエタノール（１．０ｍＬ）を加え、混合物を７０℃で２時間撹拌した。０℃で反応系に１Ｍ塩酸を加えて中和した。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（６３ｍｇ）を薄褐色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２３－２．０１（１６Ｈ，ｍ），２．２１－２．４３（１Ｈ，ｍ），２．４９－２．７４（４Ｈ，ｍ），３．１８－３．３２（１Ｈ，ｍ），３．８８－４．２５（３Ｈ，ｍ），７．２７（１Ｈ，ｓ）．

[0646] Ｂ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－４－ピペリジン－１－イルピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－４－ピペリジン－１－イルピロリジン－１－カルボキシラート（６０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－

テトラメチルー１，３，２ージオキサボロランー２ーイル）ー１Ｈーピラゾールー１ーカルボキシラート（７６ｍｇ）、炭酸ナトリウム（４０ｍｇ）、１，２ージメトキシエタン（１．５ｍＬ）と水（０．７５ｍＬ）および［１，１’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１０ｍｇ）から、ｔｅｒｔーブチル　（２Ｓ）ー２ー［６ー（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）ー４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー２ーイル］ー４ーピペリジンー１ーイルピロリジンー１ーカルボキシラートを薄褐色固体（５７ｍｇ）として得た。上記で製造したｔｅｒｔーブチル　（２Ｓ）ー２ー［６ー（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）ー４ーオキソー３，４ージヒドロチエノ［３，２ーｄ］ピリミジンー２ーイル］ー４ーピペリジンー１ーイルピロリジンー１ーカルボキシラートのメタノール溶液（１．０ｍＬ）に、室温で撹拌しながら、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．２６ｍＬ）を加えた。反応系を５０℃で３時間加熱撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル（１ｍＬ）および飽和重曹水（０．５ｍＬ）を加えた。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた淡黄色固体をメタノール／酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させることにより、標題化合物（１９ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０２－１．３７（２Ｈ，ｍ），１．５１－１．６４（１Ｈ，ｍ），１．６６－１．９１（４Ｈ，ｍ），２．０９－２．２５（１Ｈ，ｍ），２．２５－２．４８（６Ｈ，ｍ），２．５３－２．６４（１Ｈ，ｍ），２．７８－２．９８（２Ｈ，ｍ），３．１６－３．２５（１Ｈ，ｍ），３．７９－３．９１（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｓ）．

[0647] 実施例１５７

２－［（１Ｓ，５Ｒ）－２ーアザビシクロ［３．１．０］ヘキサー１ーイル

］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0648] Ａ）（４Ｓ）－４－（２－クロロエチル）－１，３，２－ジオキサチオラン２，２－ジオキシドの製造

（２Ｓ）－ブタン－１，２，４－トリオール（１０．０ｇ）およびピリジン（１５．２ｍＬ）のアセトニトリル（１００ｍＬ）溶液に、塩化チオニル（３４．４ｍＬ）を０℃にて加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および０．１Ｍ塩酸（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、（４Ｓ）－４－（２－クロロエチル）－１，３，２－ジオキサチオラン２－オキシドを茶色油状物として得た。上記で製造した（４Ｓ）－４－（２－クロロエチル）－１，３，２－ジオキサチオラン２－オキシド、過ヨウ素酸ナトリウム（１９．６ｇ）、塩化ルテニウム１水和物（１７２ｍｇ）、アセトニトリル（２００ｍＬ）、および水（４０ｍＬ）の混合物を室温で１５時間撹拌した。減圧下アセトニトリルを留去し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製後、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（１４．２ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８７－２．４３（２Ｈ，ｍ），３．６２－３．８７（２Ｈ，ｍ），４．２６－５．４０（３Ｈ，ｍ）．

[0649] Ｂ）エチル　（１Ｓ，５Ｒ）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－カルボキシラート　一塩酸塩の製造

水素化ナトリウム（３．２１ｇ）の１，２－ジメトキシエタン（１００ｍＬ）懸濁液に、上記で製造した（４Ｓ）－４－（２－クロロエチル）－１，

３，２－ジオキサチオラン２，２－ジオキシド（７．５０ｇ）およびエチル　Ｎ－（ジフェニルメチリデン）グリシナート（１０．７ｇ）を０℃にて加え、還流条件下１５時間撹拌した。反応混合物に水（１００ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテル（１００ｍＬ）に溶解し、１Ｍ塩酸（４８．２ｍＬ）を加え、室温で１５時間撹拌した。分離した水層を酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール（５０ｍＬ）に溶解し、炭酸カリウム（５．５５ｇ）を加え、室温で１５時間撹拌した。不溶物をろ過により除去し、ろ液に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１０ｍＬ）を加え溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチル（８ｍＬ）およびエタノール（２ｍＬ）を加え、析出固体をろ取後、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（２．５１ｇ）を茶色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２３（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ），１．４８－１．７３（２Ｈ，ｍ），１．９０－２．３７（３Ｈ，ｍ），２．８７－３．０２（１Ｈ，ｍ），３．２６－３．４０（１Ｈ，ｍ），４．１３－４．２６（２Ｈ，ｍ），１０．２２（２Ｈ，ｂｒｓ）．

[0650] Ｃ）（１Ｓ，５Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－カルボン酸の製造

エチル　（１Ｓ，５Ｒ）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－カルボキシラート　一塩酸塩（１．５０ｇ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１．９１ｍＬ）、トリエチルアミン（２．１８ｍＬ）のテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）溶液を室温で１５時間撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール（７ｍＬ）に溶解させ、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に氷冷下６Ｍ塩酸（１．５ｍＬ）を加え酸性にした後、析出固体をろ取し、標題化合物（１．２０ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．９９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．７２（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．９，４．７Ｈｚ），１．７７－１．９０（１Ｈ，ｍ），１．９５－２．０６（１Ｈ，ｍ），２．１０－２．２４（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．４６（１Ｈ，ｍ），３．６０（１Ｈ，ｄｄｄ，Ｊ＝１１．０，９．４，６．２Ｈｚ），１２．３５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0651] Ｄ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，５Ｒ）－１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキシラートの製造

実施例７１の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３２１ｍｇ）、上記で製造した（１Ｓ，５Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－１－カルボン酸（４９５ｍｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．２８３ｍＬ）、トリエチルアミン（０．５０３ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．００ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）から標題化合物（３３０ｍｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．００－１．５１（１０Ｈ，ｍ），１．８７－２．０５（３Ｈ，ｍ），２．１７－２．３５（１Ｈ，ｍ），３．２２－３．３１（１Ｈ，ｍ），３．７７（１Ｈ，ｔｄ，Ｊ＝１０．４，４．０Ｈｚ），７．５４（１Ｈ，ｓ），１２．６５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0652] Ｅ）２－［（１Ｓ，５Ｒ）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサ－１－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｓ，５Ｒ）－１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキシラート（３０１ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メ

チルー４ー（４，４，５，５ーテトラメチルー１，３，２ージオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾールー１－カルボキシラート（４４８ｍｇ）、炭酸セシウム（４７４ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２９．９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）から、標題化合物（１４５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ），２．０５－２．３０（２Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．６４－２．７６（１Ｈ，ｍ），２．９４－３．１４（１Ｈ，ｍ），３．３３－３．４８（１Ｈ，ｍ），７．３８（１Ｈ，ｓ），８．１２（１Ｈ，ｓ），９．８２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．５３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0653] 実施例１５８

２－［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－イル］－６－（５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0654] Ａ）６－（１－ベンジルー３－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）－２－［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１５２の工程Ａで製造したエチル｛２－［６－（１－ベンジルー３－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセタート（８０ｍｇ）、水素化ホウ素ナトリウム（６３ｍｇ）、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）およびエタノール（５ｍＬ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物に氷冷下で１Ｍ塩酸（２ｍＬ）を加え、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２ｍＬ）で中和し、酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾

燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、ジエチルエーテルで結晶化し、標題化合物（７３ｍｇ）を白色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５５－１．７４（２Ｈ，ｍ），１．８２－２．０６（１Ｈ，ｍ），２．０７－２．２６（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．４７（５Ｈ，ｍ），２．７４－２．９０（１Ｈ，ｍ），３．１７－３．３５（１Ｈ，ｍ），３．３９－３．５９（３Ｈ，ｍ），５．２０（２Ｈ，ｓ），７．０８（１Ｈ，ｓ），７．１８－７．３９（５Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｓ）．

[0655] Ｂ）２－［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１２３の工程Ｈと同様にして、上記で製造した６－［１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－２－［１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（７３ｍｇ）、２０％水酸化パラジウム－炭素（２０ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）から標題化合物（４０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６９－１．９８（３Ｈ，ｍ），２．１５－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．５８（３Ｈ，ｓ），３．４１（１Ｈ，ｂｒｓ），３．４５－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．６５（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．１Ｈｚ），３．９８－４．１７（４Ｈ，ｍ），４．７５（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３４（２Ｈ，ｓ）．

[0656] 実施例１５９

２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0657] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イ

ル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸（３５２ｍｇ）およびトリエチルアミン（０．１９０ｍＬ）のテトラヒドロフラン（４ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．１７８ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３０分間撹拌した。反応系に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を加え、６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、分離した水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた淡黄色固体（３２８ｍｇ）へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．８１ｍＬ）とエタノール（４．０ｍＬ）を加え、混合物を７０℃で５時間撹拌した。０℃で反応系に１Ｍ塩酸を加えて中和した。反応系に水（２ｍＬ）を加えた後、析出物をろ取し、標題化合物（２７４ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１３（５Ｈ，ｓ），１．３９（４Ｈ，ｓ），１．４７－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．２１（２Ｈ，ｍ），２．８４－２．９４（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．１１（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．３０（１Ｈ，ｍ），４．９１－５．２０（１Ｈ，ｍ），７．６４－７．７１（１Ｈ，ｍ），１２．６７（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0658] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル

）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（２７４ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ（５０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５００ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８００／２００）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１３０ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間５．４ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１２７ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間７．５ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＳ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８５０／１５０）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行った。

[0659] Ｃ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、実施例１５９の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１２５ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持

時間５．４ｍｉｎ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１７３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（８９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２３ｍｇ）から、標題化合物（１１６ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１４（５Ｈ，ｓ），１．４０（４Ｈ，ｓ），１．４８－１．８７（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｂｒｓ），２．８３－２．９５（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．１４（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．３２（１Ｈ，ｍ），４．８９－５．２１（１Ｈ，ｍ），７．３９－７．５１（１Ｈ，ｍ），７．７７－８．３７（１Ｈ，ｍ），１２．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0660] Ｄ）２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）　ｏｒ　（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１０８と同様にして、実施例１５９の工程Ｃで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）　ｏｒ　（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１１５ｍｇ）とメタノール（２．０ｍＬ）、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．５８１ｍＬ）から、標題化合物（６６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－１．９８（３Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．５３－２．６４（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２５（１Ｈ，ｍ），４．２０－４．３３（２Ｈ，ｍ），４．９３－５．１９（１Ｈ

，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．６２（１Ｈ，ｂｒｓ），１０．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0661] 実施例１６０

２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0662] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

実施例１５９の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１２５ｍｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間７．５ｍｉｎ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１７３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（８９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）および水（１．５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２３ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で３時間撹拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１０８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１４（５Ｈ，ｓ），１．４０（４Ｈ，

ｓ），１．５０－１．８７（２Ｈ，ｍ），２．０４－２．２３（２Ｈ，ｍ），２．３９－２．４８（３Ｈ，ｍ），２．８６－２．９５（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．１２（１Ｈ，ｍ），４．１８－４．３２（１Ｈ，ｍ），４．９２－５．１８（１Ｈ，ｍ），７．３７－７．４９（１Ｈ，ｍ），７．８２－８．３３（１Ｈ，ｍ），１２．２９－１２．４７（１Ｈ，ｍ），１２．８８－１３．０２（１Ｈ，ｍ）．

[0663] Ｂ）２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例１６０の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１０５ｍｇ）のメタノール溶液（２．０ｍＬ）に、室温で撹拌しながら、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（０．５３ｍＬ）を加えた。反応系を５０℃で３０分間加熱撹拌した後、析出物をろ取し、酢酸エチルで洗浄することにより、標題化合物（６５ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７１－２．００（３Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．５１－２．６１（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２７（１Ｈ，ｍ），４．１７－４．３３（２Ｈ，ｍ），４．９３－５．１９（１Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．６３（１Ｈ，ｂｒｓ），９．８８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４６．

[0664] 実施例１６１

２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］－６－［５－（トリフルオロメチ

ル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0665] 実施例８３の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１．４１ｇ）、［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ボロン酸（１．７２ｇ）、炭酸ナトリウム（９０２ｍｇ）、エタノール（１５ｍＬ）および水（３ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９７ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛４－オキソ－６－［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートを無色油状物として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛４－オキソ－６－［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートのメタノール（４ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）を加え、６０℃で１５時間撹拌後、析出した固体をろ取し、標題化合物（５３０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４７－１．９３（５Ｈ，ｍ），２．２３－２．３６（１Ｈ，ｍ），２．９５－３．１１（１Ｈ，ｍ），３．２８－３．３４（１Ｈ，ｍ），４．２２－４．３４（１Ｈ，ｍ），７．３９（１Ｈ

，ｓ），８．６４（１Ｈ，ｓ），９．１３（１Ｈ，ｂｒｓ），９．７８（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０４（１Ｈ，ｂｒｓ），１４．３０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３７０．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３７０．

[0666] 実施例１６２

６－（５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン二塩酸塩の製造

[0667] Ａ）Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

ピラゾール（１２ｇ）をテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下、水素化ナトリウム（６０％ ｉｎ ｏｉｌ、８．４６ｇ）を０℃で撹拌しながら加えた。２０分後、ジメチルスルファモイルクロリド（１７ｍＬ）を滴下し、同温度でさらに１時間撹拌後、室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水（４００ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（４００ｍＬ）で抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（２５．３ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２．９５（６Ｈ，ｓ），６．４０（１Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｍ），７．９９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ）．

[0668] Ｂ）５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

上記で製造したＮ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（２５．３ｇ）をテトラヒドロフラン（２００ｍＬ）に溶解し、－７８℃に冷却した。１．６Ｍｎ－ブチルリチウム／ヘキサン溶液（９９ｍＬ）を撹拌しながら滴下した。滴下終了後さらに３０分間撹拌した後、ヨードエタン（１２．８ｍＬ）を滴下した。反応混合物をさらに３０分間撹拌した後、室

温まで昇温させた。１時間後、析出物により撹拌が困難となったため、テトラヒドロフラン（２００ｍＬ）を加え、溶解させた。さらに２時間撹拌後、反応混合物を飽和重曹水（６００ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（４００ｍＬ）で２回抽出し、合わせた抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（１９．８ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．３０（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ），２．９４（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，７．５Ｈｚ），３．０３（６Ｈ，ｓ），６．１３（１Ｈ，ｂｒｓ），７．５５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0669] Ｃ）４－ブロモ－５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

上記で製造した５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミド（１９．８ｇ）をテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解し、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（２０．８ｇ）を加えた。混合物を５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を飽和重曹水に注ぎ込み、酢酸エチル（４００ｍＬ）で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（２６．２ｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２４（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），２．９７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，７．８Ｈｚ），３．０６（６Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，ｓ）．

[0670] Ｄ）５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－スルホンアミドの製造

上記で製造した４－ブロモ－５－エチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－ピラ

ゾールー１ースルホンアミド（１３．０ｇ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’ーオクタメチルー２，２’ービー１，３，２ージオキサボロラン（１２．３ｇ）、酢酸カリウム（１３．６ｇ）および１，２ージメトキシエタン（３００ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（３．７６ｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、９０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣に１：１酢酸エチル／ヘキサン溶液を加え、不溶物をろ別した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。目的画分を減圧下濃縮し、得られた残渣を室温で終夜放置した。析出物をろ取し、ヘキサンで洗浄することにより、標題化合物（６．３２ｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ），１．３１（１２Ｈ，ｓ），３．０３（６Ｈ，ｓ），３．１７（２Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１５．０，７．５Ｈｚ），７．７５（１Ｈ，ｓ）．

[0671] Ｅ）６－（５－エチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジンー２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

上記で製造した５－エチルーＮ，Ｎージメチルー４－（４，４，５，５－テトラメチルー１，３，２－ジオキサボロランー２－イル）－１Ｈ－ピラゾールー１－スルホンアミド（６５８ｍｇ）、実施例８３の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモー４－オキソー３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー２－イル）ピペリジンー１－カルボキシラート（４１４ｍｇ）、炭酸セシウム（１．９６ｇ）、１，２－ジメトキシエタン（６ｍＬ）および水（２ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１

：１）（３７ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ込み、３：１酢酸エチル／テトラヒドロフランで抽出した。得られた有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ジメチルスルファモイル）－５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートを白色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－｛６－［１－（ジメチルスルファモイル）－５－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル｝ピペリジン－１－カルボキシラートのメタノール溶液（１０ｍＬ）に１０％塩酸／メタノール溶液（８ｍＬ）を加え、５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた。析出した固体をろ取することで、標題化合物（１３６ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２５（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），１．５０－１．９２（５Ｈ，ｍ），２．２４－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．８７（２Ｈ，ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ），２．９６－３．１１（１Ｈ，ｍ），３．２９－３．４０（１Ｈ，ｍ），４．１５－４．２９（１Ｈ，ｍ），７．３２（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），９．０６－９．２２（１Ｈ，ｍ），９．４０－９．５２（１Ｈ，ｍ），１２．８２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0672] 実施例１６３

２－｛２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセトアミドの製造

[0673] Ａ）２－｛２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４

ーイル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセトアミドの製造

実施例１５２の工程Ａで製造したエチル　｛２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセタート（８０ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）およびメタノール（５ｍＬ）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に氷冷下で１Ｍ塩酸（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）に溶解し、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（６７５ｍｇ）、１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（３９７ｍｇ）、塩化アンモニウム（６２８ｍｇ）およびトリエチルアミン（１．１９ｇ）を加え、８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（６０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８１－２．０４（２Ｈ，ｍ），２．２６－２．６９（２Ｈ，ｍ），２．５０（３Ｈ，ｓ），２．９１－３．０４（１Ｈ，ｍ），３．１９（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），３．４８（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ），３．６２（１Ｈ，ｂｒｓ），３．８４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝９．０，６．２Ｈｚ），５．２８（２Ｈ，ｓ），５．５８（２Ｈ，ｂｒｓ），７．１２－７．２４（２Ｈ，ｍ），７．２４－７．４７（４Ｈ，ｍ），７．６５（１Ｈ，ｓ），８．１３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0674] Ｂ）２－｛２－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセトアミドの製造

実施例１２３の工程Ｈと同様にして、上記で製造した２－｛２－［６－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］ピロリジン－１－イル｝アセトアミド（６０ｍｇ）、２０％水酸化パラジウム－炭素（２０ｍｇ）、蟻酸（５ｍＬ）から標題化合物（２２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－２．０７（４Ｈ，ｍ），２．４３（３Ｈ，ｓ），２．５６－２．７０（１Ｈ，ｍ），２．８８－３．０５（１Ｈ，ｍ），３．１５－３．２５（２Ｈ，ｍ），３．７２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．１９（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３２－７．４１（２Ｈ，ｍ），７．８４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0675] 実施例１６４

２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

[0676] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

２－ピペリジン－４－イルエタノール（５．０ｇ）と水（１２ｍＬ）と２－メチルプロパン－２－オール（９ｍＬ）の混合溶液へ、０℃で水酸化ナトリウム（１．６ｇ）を加えた後、反応系を３０分間撹拌した。ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（８．５ｇ）を少しずつ加えた後、反応系を終夜室温で撹拌した。反応系を水（１００ｍＬ）へ注ぎ、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出し、抽出液を水および飽和食塩水で洗浄し、濃縮して、標題化合物（８．８ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１９－１．２３（２Ｈ，ｍ），１．５０（

９Ｈ，ｓ），１．５９－１．６１（６Ｈ，ｍ），２．６８－２．７２（２Ｈ，ｍ），３．６８－３．７３（２Ｈ，ｍ），４．０８（２Ｈ，ｓ）．

[0677] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

クロロクロム酸ピリジニウム（１２５．０ｇ）と酢酸ナトリウム（４８．０ｇ）のジクロロメタン（３００ｍＬ）溶液へｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（８９．０ｇ）のジクロロメタン（１５０ｍＬ）溶液を０℃で加えた。反応系を２５℃で３時間撹拌した後、ジエチルエーテル（３００ｍＬ）を加え、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで不溶物をろ取し、ジエチルエーテル（１０００ｍＬ）およびジクロロメタン／ジエチルエーテル（１０００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮し、標題化合物（６０．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１８－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．４６（９Ｈ，ｓ），１．６８－１．７２（２Ｈ，ｍ），２．０８－２．１０（１Ｈ，ｍ），２．３８－２．４２（２Ｈ，ｍ），２．７３－２．７７（２Ｈ，ｍ），４．０６－４．１０（２Ｈ，ｍ），９．７８（１Ｈ，ｓ）．

[0678] Ｃ）ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－シアノ－２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６０ｇ）のジエチルエーテル（１５０ｍＬ）溶液へ、０℃でシアン化ナトリウム（３２．４ｇ）水（１００ｍＬ）溶液と濃塩酸（５５ｍＬ）を少しずつ加えた。反応系を４時間撹拌した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮し、標題化合物（６７．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．２０－１．２４（２Ｈ，ｍ），１．５０（９Ｈ，ｓ），１．７９－１．８３（５Ｈ，ｍ），２．７０－２．７４（２Ｈ，ｍ），３．５０－３．５４（１Ｈ，ｍ），４．１１－４．１５（２Ｈ，ｍ），４．５６－４．６０（１Ｈ，ｍ）．

[0679] Ｄ）ｔｅｒｔ－ブチル　４－［２－シアノ－２－［（メチルスルホニル）オ

キシ］エチル｝ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

ｔｅｒｔ－ブチル　４－（２－シアノ－２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６７．０ｇ）とトリエチルアミン（３５．０ｇ）のジクロロメタン（５００ｍＬ）溶液に、メタンスルホニルクロリド（３６．３ｇ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液をゆっくり加えた。反応系を室温で２時間撹拌し、氷水（３００ｍＬ）へ加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を濃縮し、標題化合物（８０．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１８－１．２２（２Ｈ，ｍ），１．４８（９Ｈ，ｓ），１．７３－１．７７（３Ｈ，ｍ），１．９３－１．９７（１Ｈ，ｍ），２．０３－２．０７（１Ｈ，ｍ），２．７２－２．７６（２Ｈ，ｍ），３．２３（３Ｈ，ｓ），４．１３－４．１５（２Ｈ，ｍ），５．２７－５．２９（１Ｈ，ｍ）．

[0680] Ｅ）１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボニトリルの製造

ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－シアノ－２－［（メチルスルホニル）オキシ］エチル｝ピペリジン－１－カルボキシラート（８０．０ｇ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液へトリフルオロ酢酸（１３７．０ｇ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液を加え、反応系を室温で終夜撹拌した。反応系を濃縮し、残渣へアセトニトリル（２００ｍＬ）を加えた後、０℃でトリエチルアミン（９８．０ｇ）をゆっくり加えた。濃縮し、ジクロロメタンで薄め、混合物を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を濃縮した。残留物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（１３．０ｇ）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．５８－１．６２（３Ｈ，ｍ），１．８０－１．８４（３Ｈ，ｍ），２．００－２．０２（１Ｈ，ｍ），２．８８－２．９２（３Ｈ，ｍ），３．２３－３．２７（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．９０（１Ｈ，ｍ）．

[0681] Ｆ）（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸－塩酸塩の製造

文献（Ｍｉ，Ｙ．；Ｃｏｒｅｙ，Ｅ．Ｊ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２００６，４７，２５１５－２５１６）と同様に、ジアステレオマー塩法による光学分割を行い、標題化合物を合成した。すなわち、１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボニトリル（２０．０ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液に０℃で（＋）－酒石酸（２２．０ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液をゆっくり加えた。反応系を９０分間撹拌した後、濃縮し、得られた固体をメタノールから４回結晶化させた。析出物をろ別し、ろ液を濃縮し、残渣に水（１５０ｍＬ）を加えた後、ｐＨ８になるまで重曹を加えた。ジクロロメタンで抽出し（２００ｍＬ×３）、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた白色固体（１５．０ｇ）をメタノール（１００ｍＬ）に溶解し、０℃で（－）－酒石酸（１６．５ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液をゆっくり加えた。反応系を９０分間撹拌した後、濃縮し、得られた固体をメタノールから４回結晶化させて、（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボニトリルの（－）－酒石酸塩（４．０ｇ，＞９０％ｅｅ）を得た。得られた固体に水（５０ｍＬ）を加えた後、ｐＨ８になるまで重曹を加えた。ジクロロメタンで抽出し（１００ｍＬ×３）、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた白色固体（１．７５ｇ）を濃塩酸（５０ｍＬ）に溶解させて、反応液を終夜加熱還流した。濃縮した後、残渣に水酸化ナトリウム（１．０４ｇ）の水（１０ｍＬ）溶液を０℃でゆっくり加えた。濃縮した後、濃塩酸（５ｍＬ）を加えて、再度濃縮した。得られた白色固体をメタノール（１０ｍＬ）で抽出し、不溶物をろ別し、ろ液を濃縮し、標題化合物（０．８０ｇ）を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．６８－１．７２（４Ｈ，ｍ），１．８８－１．９２（１Ｈ，ｍ），２．１３－２．１７（２Ｈ，ｍ），３．３２－３．３６（４Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），９．８９（１Ｈ，ｓ），１４．１５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0682] G）２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）、（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸一塩酸塩（１７３ｍｇ）、およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（０．３９５ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．０ｍＬ）溶液へ０℃でＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（４１３ｍｇ）を加えた後、反応系を７０℃で２０時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、（２Ｒ）－Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドと標題化合物との混合物を得た。上記で製造した（２Ｒ）－Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドと標題化合物の混合物とエタノール（２．０ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１．８ｍＬ）の混合液を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物に０℃で１Ｍ塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（１１４ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３９－１．５２（２Ｈ，ｍ），１．５２－１．６６（２Ｈ，ｍ），１．７３－１．８５（１Ｈ，ｍ），１．８５－１．９４（１Ｈ，ｍ），２．１９－２．３２（１Ｈ，ｍ），２．５９－２．７７（２Ｈ，ｍ），２．８３－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．０３－３．１６（１Ｈ，ｍ），３．９３－４．０１（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ）．

[0683] Ｈ）２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１１０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１９９ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１０３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（２．０ｍＬ）および水（１．０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２６ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で２時間撹拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた薄褐色固体（９６ｍｇ）を酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させることにより、２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの粗生成物（５０ｍｇ）を淡褐色固体として得た。上記で製造した２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの粗生成物（５０ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）懸濁液に、トリエチルアミン（０．０２０ｍＬ）とジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（０．０３４ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（ピラゾール環上のＢｏｃの位置は未同定）を淡黄色固体（２２ｍｇ）として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｒ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートへ水（０．５０ｍＬ）とトリフルオロ酢酸（５１．６ｍｇ）を加えた後、反応系を９０℃で３０分間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣をメタノール（２ｍＬ）と酢酸エチル（２ｍＬ）で洗浄し、標題化合物（４．０ｍｇ）を橙色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７４－１．９７（４Ｈ，ｍ），２．０６－２．２９（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．４８（４Ｈ，ｍ），３．２２－３．２９（２Ｈ，ｍ），３．４２－３．７９（２Ｈ，ｍ），４．６７－４．８１（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｓ），７．８６－８．２９（１Ｈ，ｍ），９．８３（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．６８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0684] 実施例１６５

２－（２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサー１－イル）－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0685] 実施例１６１と同様にして、実施例１４８の工程Ａで製造したｔｅｒｔ－ブチル　１－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．１．１］ヘキサン－２－カルボキシラート（３５．０ｍｇ）、［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］ボロン酸（７１．７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（２２．５ｍｇ）、エタノール（５ｍＬ）、水（０．５ｍＬ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４．９０

ｍｇ）、メタノール（４ｍＬ）および４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１ｍＬ）から、標題化合物（１２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８４－１．９０（２Ｈ，ｍ），２．７２－２．８１（２Ｈ，ｍ），２．９４－２．９９（１Ｈ，ｍ），３．３０－３．３８（２Ｈ，ｍ），７．４３（１Ｈ，ｓ），８．６３（１Ｈ，ｓ），９．８８－１０．２６（３Ｈ，ｍ），１３．０３（１Ｈ，ｂｒｓ），１４．２６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0686] 実施例１６６

２－シクロヘキシル－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0687] Ａ）６－ブロモ－２－シクロヘキシルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１９ｍＬ）、テトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）の混合物液に、０℃でシクロヘキサンカルボニルクロリド（０．１８ｍＬ）を加えた後、混合物を室温で３０分間撹拌した。反応系に水を注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮し、５－ブロモ－３－［（シクロヘキシルカルボニル）アミノ］チオフェン－２－カルボキサミドを得た。上記で製造した５－ブロモ－３－［（シクロヘキシルカルボニル）アミノ］チオフェン－２－カルボキサミドへ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．９０ｍＬ）とエタノール（２．０ｍＬ）を加え、混合物を７０℃で２時間撹拌した。０℃で反応系に１Ｍ塩酸を加えて中和した。水（２ｍＬ）を加えた後、析出物をろ取し、標題化合物（２５２ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１４－１．３８（３Ｈ，ｍ），１．４４－１．６２（２Ｈ，ｍ），１．６３－１．９５（５Ｈ，ｍ），２．５５－２．６７（１Ｈ，ｍ），７．５７（１Ｈ，ｓ），１２．４５（１Ｈ，ｂｒｓ

）．

[0688] Ｂ）２－シクロヘキシル－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－シクロヘキシルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４９２ｍｇ）、炭酸ナトリウム（２５４ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）と水（２．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（６５ｍｇ）から、標題化合物（１５８ｍｇ）を淡黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．１１－１．９７（１０Ｈ，ｍ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５４－２．６８（１Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），７．９５（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．２０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0689] 実施例１６７

２－メチル－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0690] Ａ）６－ブロモ－２－メチルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１６６の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．１９ｍＬ）、テトラヒドロフラン（４．０ｍＬ）とアセチルクロリド（０．０９６ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．４５ｍＬ）とエタノール（２．０ｍＬ）から、標題化合物（１３１ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３６（３Ｈ，ｓ），７．５４（１Ｈ，

ｓ），１２．５５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0691] Ｂ）２－メチル－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－メチルチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１３０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（３２７ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１６９ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３．０ｍＬ）と水（１．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４３ｍｇ）から、標題化合物（７４ｍｇ）を白色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３６（３Ｈ，ｓ），２．４４（３Ｈ，ｓ），７．３１（１Ｈ，ｓ），７．９８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．３０（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0692] 実施例１６８

２－｛［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0693] 実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３００ｍｇ）と１－アミノ－２－メチルプロパン－２－オール（１９１ｍｇ）と炭酸カリウム（４４５ｍｇ）とヨウ化ナトリウム（１６ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）から、６－ブロモ－２－｛［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１６０ｍｇ）を白色固体として得た。上記で製造した６－ブロモ－２－｛［（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１３０ｍｇ）、トリエチルアミン（０．０６０ｍＬ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブ

チルジカルボナート（０．１００ｍＬ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（４．７８ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）の混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル［（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）カルバマート（ピラゾール環上のＢｏｃの位置は未同定）（９６ｍｇ）を白色固体として得た。実施例２の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル［（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）メチル］（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）カルバマート（９５ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１３５ｍｇ）、炭酸ナトリウム（７０ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（２．０ｍＬ）と水（１．０ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１８ｍｇ）から、ｔｅｒｔ－ブチル　（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝カルバマート（３０ｍｇ）を淡黄色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）｛［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］メチル｝カルバマート（３０ｍｇ）のメタノール（３．０ｍＬ）溶液に、室温で撹拌しながら、４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（１．０ｍＬ）を加えた。反応系を５０℃で５時間加熱撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、得られた淡黄色固体をメタノール／酢酸エチルから結晶化させること

により、標題化合物（１３ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０９（６Ｈ，ｓ），２．４１（２Ｈ，ｓ），２．４５（３Ｈ，ｓ），３．７０（２Ｈ，ｓ），４．３８（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），８．０１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0694] 実施例１６９

２－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0695] Ａ）６－ブロモ－２－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｂと同様にして、実施例２の工程Ａで製造した６－ブロモ－２－（クロロメチル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３００ｍｇ）と２－（メチルアミノ）エタノール（０．１７２ｍＬ）と炭酸カリウム（４４５ｍｇ）とヨウ化ナトリウム（１６ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）から、標題化合物（１２８ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．２２（３Ｈ，ｓ），２．５２－２．５７（２Ｈ，ｍ），３．５０（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ），３．５５（２Ｈ，ｓ），４．６３（１Ｈ，ｓ），７．６０（１Ｈ，ｓ），１２．１０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0696] Ｂ）２－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例２の工程Ｃと同様にして、６－ブロモ－２－｛［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］メチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２８ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５４ｍｇ）、炭酸ナトリウム（

２８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１．０ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（７ｍｇ）から、標題化合物（１０ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．２４（３Ｈ，ｓ），２．４５（３Ｈ，ｓ），２．５５（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．５１（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），３．５５（２Ｈ，ｓ），７．３６（１Ｈ，ｓ），７．９２（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９８（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0697] 実施例１７０

２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

[0698] Ａ）（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸－塩酸塩の製造

文献（Ｍｉ，Ｙ．；Ｃｏｒｅｙ，Ｅ．Ｊ．Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．２００６，４７，２５１５－２５１６）と同様に、ジアステレオマー塩法による光学分割を行い、標題化合物を合成した。すなわち、実施例１６４の工程Ｅで製造した１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボニトリル（２０．０ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液に０℃で（＋）－酒石酸（２２．０ｇ）のメタノール（１００ｍＬ）溶液をゆっくり加えた。反応系を９０分間撹拌した後、濃縮し、得られた固体をメタノールから４回結晶化させて、（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボニトリルの（＋）－酒石酸塩（３．０ｇ，＞９０％ｅｅ）を得た。得られた固体に水（５０ｍＬ）を加えた後、ｐＨ８になるまで重曹を加えた。ジクロロメタンで抽出し（１００ｍＬ×３）、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。得られた白色固体（１．４ｇ）を濃塩酸（５０ｍＬ）に溶解させて、反応液を終夜加熱還流した。濃縮した後、残渣に水酸化ナトリウム（０．８３ｇ）の水（１０ｍＬ）溶液を０℃でゆっくり加えた。濃縮

した後、濃塩酸（５ｍＬ）を加えて、再度濃縮した。得られた白色固体をメタノール（１０ｍＬ）で抽出し、不溶物をろ別し、ろ液を濃縮し、標題化合物（１．７ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８８－１．９２（５Ｈ，ｍ），２．１３－２．１７（２Ｈ，ｍ），３．３２－３．３６（４Ｈ，ｍ），４．４３（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ），１０．０１（１Ｈ，ｓ），１４．１０（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0699] Ｂ）２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（６００ｍｇ）、（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸　一塩酸塩（５２０ｍｇ）、およびＮ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（１．１９ｍＬ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）溶液へ０℃でＯ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（１．２４ｇ）を加えた後、反応系を７０℃で２０時間撹拌した。反応混合物に水を加え、分離した水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、（２Ｓ）－Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドと標題化合物との混合物を得た。上記で製造した（２Ｓ）－Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドと標題化合物の混合物のエタノール（４．０ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．７ｍＬ）の混合液を７０℃で２時間撹拌した。反応混合物に０℃で１Ｍ塩酸を加えて中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘ

キサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、標題化合物（２２０ｍｇ）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４０－１．６３（４Ｈ，ｍ），１．７３－１．９４（２Ｈ，ｍ），２．１８－２．３０（１Ｈ，ｍ），２．６０－２．７１（２Ｈ，ｍ），２．８３－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．０４－３．１７（１Ｈ，ｍ），３．８９－４．０１（１Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｓ）．

[0700] Ｃ）２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　－トリフルオロ酢酸塩の製造

２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（２１０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（５７１ｍｇ）、炭酸ナトリウム（１９６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（４．０ｍＬ）および水（２．０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２５２ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で２時間撹拌した後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの粗生成物（９６ｍｇ）を淡褐色固体として得た。上記で製造した２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの粗生成物（９

６ｍｇ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）懸濁液に、トリエチルアミン（０．０３９ｍＬ）とジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（０．０６５ｍＬ）を加えた。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートを淡黄色固体（４９ｍｇ）（ピラゾール環上のＢｏｃの位置は未同定）として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　４－｛２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル｝－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラートへ水（０．５０ｍＬ）とトリフルオロ酢酸（５０．６ｍｇ）を加えた後、反応系を９０℃で３０分間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体を高速液体クロマトグラフィー｛カラム：Ｌ－ｃｏｌｕｍｎ２　ＯＤＳ（２０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５０ｍｍ　Ｌ）、移動相：０．１％トリフルオロ酢酸水溶液／０．１％トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液｝にて精製した。目的画分を減圧下濃縮し、残渣を酢酸エチル／ヘキサンから結晶化させることにより、標題化合物（６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ１．７０－１．９５（４Ｈ，ｍ），２．０５－２．２５（２Ｈ，ｍ），２．３６－２．４８（４Ｈ，ｍ），３．２１－３．３１（２Ｈ，ｍ），３．４２－３．５６（１Ｈ，ｍ），３．５９－３．７８（１Ｈ，ｍ），４．５７－４．８４（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｓ），７．８１－８．４４（１Ｈ，ｍ），９．８１（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．４３－１３．２０（２Ｈ，ｍ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４２．

[0701] 実施例１７１

２－［（１Ｒ*，６Ｒ*）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプター４－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0702] Ａ）メチル　２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンター４－エノアートの製造

２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンター４－エン酸（２０．０ｇ）、炭酸カリウム（１３．２ｇ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）の混合物を１５分間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、ヨードメタン（９．２ｇ）を加えた後、室温で２時間撹拌した。反応混合物をろ過し、ろ取物を酢酸エチルで洗浄した。ろ液を５％塩酸と飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することにより、標題化合物（２１．０ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４５（９Ｈ，ｓ），２．４７－２．５８（２Ｈ，ｍ），３．７５（３Ｈ，ｓ），４．４０（１Ｈ，ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ），５．０７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），５．１３－５．１６（２Ｈ，ｍ），５．６６－５．７４（１Ｈ，ｍ）．

[0703] Ｂ）メチル　２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（プロパー２－エン－１－イル）アミノ］ペンター４－エノアートの製造

上記で製造したメチル２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ペンター４－エノアート（１０．５ｇ）のエタノール溶液（５０ｍＬ）を－２０℃に冷却し、３－ブロモプロパー１－エン（６．１ｇ）と水素化ナトリウム（６０％ ｉｎ ｏｉｌ、２．０ｇ）を加え、－２０℃で１．５時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）を加え、クエンチした。有機物をジエチルエーテルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することにより、標題化合物（９．９ｇ

）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．４７（９Ｈ，ｓ），２．５９－２．７５（２Ｈ，ｍ），３．７２（３Ｈ，ｓ），３．７９－４．１５（３Ｈ，ｍ），５．０８－５．３６（４Ｈ，ｍ），５．７４－５．８４（２Ｈ，ｍ）．

[0704] Ｃ）ｔｅｒｔ－ブチル　［１－（ヒドロキシメチル）ブター３－エン－１－イル］プロパー２－エン－１－イルカルバマートの製造

上記で製造したメチル　２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（プロパー２－エン－１－イル）アミノ］ペンター４－エノアート（５．０ｇ）とテトラヒドロフラン（１００ｍＬ）の混合物に、１Ｍ水素化ジイソブチルアルミニウム／トルエン溶液（６０ｍＬ）を０℃で加え、同温度で１５分間撹拌した。反応混合物を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で薄めた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮することで、標題化合物（３．７６ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．４５（９Ｈ，ｓ），２．３５－２．３７（２Ｈ，ｍ），３．４９－３．８４（５Ｈ，ｍ），５．０１－５．１８（４Ｈ，ｍ），５．６９－５．８７（２Ｈ，ｍ）．

[0705] Ｄ）２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（プロパー２－エン－１－イル）アミノ］ペンター４－エン－１－イル４－ニトロベンゾアートの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　［１－（ヒドロキシメチル）ブター３－エン－１－イル］プロパー２－エン－１－イルカルバマート（１５．０ｇ）、トリエチルアミン（１９．０ｇ）およびジクロロメタン（１５０ｍＬ）の混合物にＮ，Ｎ－ジメチルピリジン－４－アミン（０．７ｇ）を加えた。混合物に４－ニトロベンゾイルクロリド（１４．２ｇ）のジクロロメタン溶液（３０ｍＬ）を滴下し、０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を飽和重曹水で薄め、ジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（１４．１ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ１．４５（９H，ｓ）２．３３－２．３８（１H，ｍ）２．４２－２．４７（１H，ｍ），３．７３（１H，ｓ），３．８４（１H，ｓ），４．３８－４．５２（３H，ｍ），５．０１－５．１６（４H，ｍ），５．７２－５．７９（２H，ｍ），８．１９（２H，ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），８．２６－８．２８（２H，ｍ）．

[0706] Ｅ）ｔｅｒｔ－ブチル　２－（｛［（４－ニトロフェニル）カルボニル］オキシ｝メチル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートの製造

上記で製造した２－［（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（プロパ－２－エン－１－イル）アミノ］ペンタ－４－エン－１－イル４－ニトロベンゾアート（１４．０ｇ）のベンゼン溶液（３００ｍＬ）を窒素雰囲気下１５分間加熱還流させた後、１０℃に冷却した。Ｇｒｕｂｂｓ試薬（１．９ｇ）を１０℃で加え、反応混合物を３時間撹拌し、ジメチルスルホキシド（８．６ｍＬ）を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（１１．３ｇ）を得た。

^{1}H－NMR（$CDCl_3$）δ１．２５－１．３３（９H，ｍ），２．０１－２．０９（１H，ｍ），２．５１－２．５６（１H，ｍ），３．６０－３．６４（１H，ｍ），４．１４－４．４４（３H，ｍ），４．７５－４．７９（１H，ｍ），５．６９－５．７７（２H，ｍ），８．２０（２H，ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ），８．２５（２H，ｓ）．

[0707] Ｆ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－４－（｛［（４－ニトロフェニル）カルボニル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラートの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　２－（｛［（４－ニトロフェニル）カルボニル］オキシ｝メチル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（１０．０ｇ）を５％ジアゾメタン／ジエチルエーテル（１．４Ｌ）に溶解し、１０℃で酢酸パラジウム（６８９ｍｇ）を加え、同温度

で４０分間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　２－（｛［（４－ニトロフェニル）カルボニル］オキシ｝メチル）－３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートと標題化合物の混合物を得た。得られた混合物に対し、同様の反応操作を３回繰り返し、標題化合物（８．４ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．１２－０．１５（１Ｈ，ｍ），０．６９－０．７４（１Ｈ，ｍ），０．９５－１．０２（２Ｈ，ｍ），１．４０（９Ｈ，ｓ），１．８０－１．９７（２Ｈ，ｍ），３．３９－３．４３（１Ｈ，ｍ），３．８２－３．９１（１Ｈ，ｍ），４．２４－４．４８（３Ｈ，ｍ），８．１６－８．２０（２Ｈ，ｍ），８．２７－８．２９（２Ｈ，ｍ）．

[0708] Ｇ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－４－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラートの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－４－（｛［（４－ニトロフェニル）カルボニル］オキシ｝メチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（８．２ｇ）とテトラヒドロフラン（７０ｍＬ）とメタノール（７０ｍＬ）および水（３５ｍＬ）の混合物に水酸化リチウム一水和物（２．７ｇ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を飽和食塩水で薄め、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（３．５ｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．２４（１Ｈ，ｂｒｓ），０．６１－０．６４（１Ｈ，ｍ），０．８８－０．９２（２Ｈ，ｍ），１．２４－１．２９（１Ｈ，ｍ），１．４５（９Ｈ，ｍ），１．７３（２Ｈ，ｂｒｓ），１．８８（１Ｈ，ｂｒｓ），３．４７（１Ｈ，ｂｒｓ），３．５８－３．６１（１Ｈ，ｍ），３．６７－３．７２（１Ｈ，ｍ），４．００－４．１３（１Ｈ，ｍ

）．

[0709] Ｈ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－４－ホルミル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラートの製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－４－（ヒドロキシメチル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（２００ｍｇ）とＤｅｓｓ－Ｍａｒｔｉｎ ペルヨージナン（４５０ｍｇ）のジクロロメタン溶液（１０ｍＬ）を０℃で３時間撹拌した。水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（１６０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．１７－０．２７（１Ｈ，ｍ），０．６７－０．７２（１Ｈ，ｍ），０．８５－１．１４（２Ｈ，ｍ），１．４２－１．４８（９Ｈ，ｍ），１．６６－１．７７（１Ｈ，ｍ），２．２７－２．３９（１Ｈ，ｍ），３．４９－３．８９（２Ｈ，ｍ），３．９７－４．２５（１Ｈ，ｍ），９．５２（１Ｈ，ｓ）．

[0710] Ｉ）（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－４－カルボン酸の製造

上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－４－ホルミル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（７００ｍｇ）のｔ－ブタノール溶液（２０ｍＬ）に２－メチルブタ－２－エン（０．５ｍＬ）と亜塩素酸ナトリウム（３６７ｍｇ）および１．６７Ｍリン酸二水素一ナトリウム水溶液（１．６７ｍＬ）を加えた。酸化反応は室温下２時間で進行し、水でクエンチした。５％塩酸でｐＨ４に調整後、ジエチルエーテルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル）で精製し、標題化合物（５６２ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ０．０７－０．１７（１Ｈ，ｍ），０．５６－

０．６２（１Ｈ，ｍ），０．８８－０．９７（１Ｈ，ｍ），１．３１－１．３９（９Ｈ，ｍ），１．７２－１．７６（１Ｈ，ｍ），２．１６－２．３１（１Ｈ，ｍ），３．３３－３．３８（２Ｈ，ｍ），３．５２－３．６３（１Ｈ，ｍ），４．０２－４．２１（１Ｈ，ｍ）．

[0711] Ｊ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，６Ｒ*）－４－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラートの製造

実施例８２の工程Ａと同様にして、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（６６３ｍｇ）、上記で製造した（１Ｒ*，４Ｓ*，６Ｒ*）－３－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－４－カルボン酸（１．０９ｇ）、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（０．５８４ｍＬ）、トリエチルアミン（１．２５ｍＬ）およびテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（９ｍＬ）およびエタノール（１２ｍＬ）から標題化合物（３１０ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．１８－１．３７（１３Ｈ，ｍ），１．８７－２．３９（２Ｈ，ｍ），３．５２－４．５９（３Ｈ，ｍ），７．５７－７．６３（１Ｈ，ｍ），１２．６３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0712] Ｋ）２－［（１Ｒ*，６Ｒ*）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプター４－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｃと同様にして、上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，６Ｒ*）－４－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（３１０ｍｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４４８ｍｇ）、炭酸セシウム（７１１ｍｇ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィ

ノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（５３ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（７．５ｍＬ）、水（０．７５ｍＬ）、４Ｍ塩酸／シクロペンチルメチルエーテル溶液（２ｍＬ）およびメタノール（３ｍＬ）から標題化合物（１４８ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ０．５１－２．２７（６Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，６Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），２．４２－２．４７（３Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，３Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），３．０２－４．０３（３Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，３Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），７．３２（１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｓ），７．３４（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，ｓ），８．１１－８．１２（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），８．９９－９．７２（２Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，２Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ），１２．７１－１２．９１（１Ｈ ｏｆ ｍａｊｏｒ，１Ｈ ｏｆ ｍｉｎｏｒ，ｍ）．観測されたジアステレオマーの比は３：２。

[0713] 実施例１７２

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン一塩酸塩の製造

[0714] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートの製造

（２Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－２－カルボン酸（３７．８ｇ）のテトラヒドロフラン（３７５ｍＬ）溶液を氷浴下、内温１０℃に冷却した。トリエチルアミン（２３．０ｍＬ）を加え、同温度で１０分間撹拌した。混合物に２－メチルプロピル　クロロカルボナート（２１．４ｍＬ）を３０分間かけて滴下した（内温は８－１３℃）。氷浴を外し、混合物を室温でさらに１時間撹拌した。その後、反応混合物に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミ

ド（１６．６ｇ）を加え、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を室温で、さらに８時間撹拌後、酢酸エチル（７５０ｍＬ）および重曹水（７５０ｍＬ）を加えた。析出物をろ取し、水で洗浄し、ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシラートの粗生成物（１８．６ｇ）を白色固体として得た。母液から有機層を分け取り、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。得られた黄色油状残渣（３８ｇ）と上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－［（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）カルバモイル］ピペリジン－１－カルボキシラートの粗生成物（１８．６ｇ）を合わせ、エタノール（３７５ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１８８ｍＬ）を加えた。混合物を７５℃で２時間撹拌後、氷浴下で冷却し、水（１２５ｍＬ）を加えた。内温を４－８℃に保持しながら、６Ｍ塩酸（１１７ｍＬ）を加え、ｐＨ７に調整した。反応混合物を氷浴下、３０分間撹拌し、析出物をろ取することにより、標題化合物（２４．８ｇ）を白色固体として得た。光学純度は３８．７％ｅｅであった。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ　ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ　Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０９－１．４５（１１Ｈ，ｍ），１．４６－１．５８（１Ｈ，ｍ），１．６０－１．８６（２Ｈ，ｍ），１．９８－２．１４（１Ｈ，ｍ），３．３８－３．５３（１Ｈ，ｍ），３．７５－３．８９（１Ｈ，ｍ），４．８９－５．１０（１Ｈ，ｍ），７．５８（１Ｈ，ｓ），１２．６４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0715] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（１０．１ｇ，３８．７％ｅｅ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ（５０ｍｍ ｉ．ｄ．×５００ｍｍ Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル （２Ｓ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（６．５９ｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間６．３２ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル （２Ｒ）－２－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシラート（２．７１ｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間８．６ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／２－プロパノール／ジエチルアミン（７００／３００／１）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0716] Ｃ）６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン 一塩酸塩の製造

実施例８３の工程Ｄの結晶化工程で最終的に得られた母液を減圧下濃縮した。残渣にエタノール（７ｍＬ）を加え、撹拌しながら８０℃に加熱した。水（０．５ｍＬ）を加え、得られた溶液を撹拌しながら徐々に室温に冷却した。２時間後、析出した固体をろ取することにより、標題化合物（７５ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．５１－１．９２（５Ｈ，ｍ），２．２５－２．３３（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．９７－３．１０（

１Ｈ，ｍ），３．３５－３．３９（１Ｈ，ｍ），４．１６－４．２５（１Ｈ，ｍ），７．３４（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ），９．２３（１Ｈ，ｂｒｓ），１３．０２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１６．

[0717] 実施例１７３

２－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0718] 実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（３００ｍｇ）、トリエチルアミン（０．２０８ｍＬ）とテトラヒドロフラン（７．０ｍＬ）の混合物に、３－クロロプロパノイルクロリド（０．１４３ｍＬ）を、０℃で撹拌しながら加えた。反応液を室温で３０分間撹拌した後、２－（メチルアミノ）エタノール（０．５４２ｍＬ）を加えた。反応液を７０℃にて１８時間加熱撹拌した。反応混合物を０℃にて１Ｍ塩酸水溶液で中和した後、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、６－ブロモ－２－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４０５ｍｇ）を淡黄色固体として得た。実施例２の工程Ｃと同様にして、上記で製造した６－ブロモ－２－｛２－［（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ］エチル｝チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（５０ｍｇ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（９３ｍｇ）、炭酸ナトリウム（４８ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１．０ｍＬ）と水（０．５ｍＬ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（１２ｍｇ）から、標題化合物（２２

ｍｇ）を薄褐色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．２４（３Ｈ，ｓ），２．３９－２．４８（５Ｈ，ｍ），２．７０－２．８４（４Ｈ，ｍ），３．４６（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ），４．４２（１Ｈ，ｂｒｓ），７．３３（１Ｈ，ｓ），７．６７－８．３２（１Ｈ，ｍ），１２．１５－１３．１６（２Ｈ，ｍ）．

[0719] 実施例１７４

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0720] 実施例８３の工程Ｄで製造した６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩（２５５ｍｇ）をメタノール（７ｍＬ）に懸濁させ、トリエチルアミン（０．２８ｍＬ）を加え、溶液とした。混合物に塩基性シリカゲル（５ｇ）を加え、混ぜ合わせた後、減圧下溶媒を留去した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メタノール／酢酸エチル）で精製した。目的画分を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えた。析出物をろ取し、標題化合物（１８３ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３６－１．６２（４Ｈ，ｍ），１．７７－１．９４（２Ｈ，ｍ），２．４４（３Ｈ，ｓ），２．５９－２．６９（１Ｈ，ｍ），２．９８－３．０８（１Ｈ，ｍ），３．６０－３．６８（１Ｈ，ｍ），７．３１（１Ｈ，ｓ），８．００（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$３１６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１６．

[0721] 実施例１７５

２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン

－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0722] Ａ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートの製造

（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸（２．６５ｇ）およびトリエチルアミン（１．４２ｍＬ）のテトラヒドロフラン（３５ｍＬ）溶液に、２－メチルプロピル　クロロカルボナート（１．３４ｍＬ）を０℃にて加え、室温で３０分間撹拌した。反応系に実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（１．８８ｇ）のテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）溶液を加え、６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、分離した水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。得られた淡黄色固体へ、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３４ｍＬ）とエタノール（２００ｍＬ）を加え、混合物を８０℃で８時間撹拌した。０℃で反応系に１Ｍ塩酸を加えて中和した。反応系に水（２０ｍＬ）を加えた後、析出物をろ取し、標題化合物（２．８２ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．０６－１．４５（９Ｈ，ｍ），１．５０－１．８６（２Ｈ，ｍ），２．０１－２．２２（２Ｈ，ｍ），２．８３－２．９５（１Ｈ，ｍ），４．０３－４．１３（１Ｈ，ｍ），４．１５－４．３２（１Ｈ，ｍ），４．９１－５．２０（１Ｈ，ｍ），７．５７－７．７５（１Ｈ，ｍ），１２．５８－１２．７６（１Ｈ，ｍ）．

[0723] Ｂ）ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カル

ボキシラートの光学分割

ｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ*，３Ｓ，４Ｒ*，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（２７４ｍｇ）を高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ（５０ｍｍ ｉ．ｄ．×５００ｍｍ Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８００／２００）、流速：８０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃）を用いて分画した。上記の高速液体クロマトグラフィー条件にてｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ （１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１．３９ｇ，＞９９．９％ｅｅ，保持時間７．１ｍｉｎ）およびｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１．４０ｇ，９９．８％ｅｅ，保持時間１４．２ｍｉｎ）を得た。分析は高速液体クロマトグラフィー（カラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＤ－Ｈ（４．６ｍｍ ｉ．ｄ．×２５０ｍｍ Ｌ、ダイセル化学工業製）、移動相：ヘキサン／エタノール（８００／２００）、流速：１ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：３０℃、検出２２０ｎｍ）で行なった。

[0724] Ｃ）２－［（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター３－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン 一塩酸塩の製造

実施例１７５の工程Ｂで製造したｔｅｒｔ－ブチル （１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ） ｏｒ （１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－３－（６－ブロモ－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル）－５－

フルオロ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１．４０ｇ，９９．８％ｅｅ，保持時間１４．２ｍｉｎ）とｔｅｒｔ－ブチル　３－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１．９４ｇ）、炭酸ナトリウム（１．００ｇ）、１，２－ジメトキシエタン（３０ｍＬ）および水（１５ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（２５７ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。反応系を１００℃で１時間撹拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）　ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１．３９ｇ）を淡黄色固体として得た。上記で製造したｔｅｒｔ－ブチル　（１Ｒ，３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）ｏｒ（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ）－５－フルオロ－３－［６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－２－イル］－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１．３９ｇ）のメタノール溶液（１５ｍＬ）に、室温で撹拌しながら、５％塩酸／メタノール溶液（１５ｍＬ）を加えた。反応系を５０℃で３時間加熱撹拌した後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にエタノール（１５ｍＬ）を加えた後、１００℃で水（２ｍＬ）をゆっくり加えた。溶液を室温へ冷却し、析出物をろ取し、標題化合物（８２６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７５－１．９６（３Ｈ，ｍ），２．４

６（３Ｈ，ｓ），２．５３－２．６２（１Ｈ，ｍ），３．１８－３．２６（１Ｈ，ｍ），４．１９－４．３１（２Ｈ，ｍ），４．９３－５．１８（１Ｈ，ｍ），７．３５（１Ｈ，ｓ），８．０９（１Ｈ，ｓ），８．６４（１Ｈ，ｂｒｓ），９．９８（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．９４（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３４６．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４６．

[0725] 実施例１７６

２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0726] Ａ）１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノンの製造

ペンタン－２，４－ジオン（５．０１ｇ）と１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（６．２６ｇ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を加え、氷冷下でｔｅｒｔ－ブチルヒドラジン塩酸塩を少量ずつ加えた後、６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（７．４７ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６７（９Ｈ，ｓ），２．４２（３Ｈ，ｓ），２．７７（３Ｈ，ｓ），７．７６（１Ｈ，ｓ）．

[0727] Ｂ）（２Ｚ）－３－クロロ－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）プロパ－２－エンニトリルの製造

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１２．１ｇ）に氷冷下でオキシ塩化リン（２５．４ｇ）を少しずつ加え、室温で１５分間撹拌した。これに上記で製

造した１－（１－ｔｅｒｔ－ブチル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾ－ル－４－イル）エタノン（７．４７ｇ）を氷冷下で少しずつ加え、反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩の粉末（１１．５ｇ）を５０℃で少しずつ加え、反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。反応混合物に氷水（２００ｍＬ）を加え、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ジエチルエーテルで結晶化させて、標題化合物（３．０２ｇ）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．４８（３Ｈ，ｓ），５．６８（１Ｈ，ｓ），７．８２（１Ｈ，ｓ）．

[0728] Ｃ）メチル　３－アミノ－５－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾ－ル－４－イル）チオフェン－２－カルボキシラートの製造

上記で製造した（２Ｚ）－３－クロロ－３－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾ－ル－４－イル）プロパ－２－エンニトリル（３．０８ｇ）、メチルスルファニルアセタート（２．１５ｇ）、水素化ナトリウム（１．４７ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（３．５７ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３９（３Ｈ，ｓ），３．６８（３Ｈ，ｓ），６．５３（２Ｈ，ｓ），６．６５（１Ｈ，ｓ），７．４６－８．２６（１Ｈ，ｍ），１２．８３（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0729] Ｄ）メチル　３－アミノ－５－［１－（４－メトキシベンジル）－３－メチ

ルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル］チオフェン－２－カルボキシラートおよびメチル３－アミノ－５－［１－（４－メトキシベンジル）－５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル］チオフェン－２－カルボキシラートの製造

上記で製造したメチル　３－アミノ－５－（５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル）チオフェン－２－カルボキシラート（３．５０ｇ）、炭酸カリウム（２．４５ｇ）、１－（クロロメチル）－４－メトキシベンゼン（２．４３ｇ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）の混合物を、１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。析出した固体をろ取し、標題化合物（４．９８ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．２９（２Ｈ，ｓ），２．３９（１Ｈ，ｓ），３．６８－３．７５（６Ｈ，ｍ），５．１６（１．３３Ｈ，ｓ），５．２９（０．６７Ｈ，ｓ），６．５４（２Ｈ，ｓ），６．６１－６．６７（１Ｈ，ｍ），６．８６－６．９４（２Ｈ，ｍ），７．１０－７．１７（０．６７Ｈ，ｍ），７．２１－７．２９（１．３３Ｈ，ｍ），７．７２（０．３３Ｈ，ｓ），８．１５（０．６７Ｈ，ｓ）．

[0730] Ｅ）メチル　３－［（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イルカルボニル）アミノ］－５－［１－（４－メトキシベンジル）－３－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル］チオフェン－２－カルボキシラートおよびメチル　３－［（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イルカルボニル）アミノ］－５－［１－（４－メトキシベンジル）－５－メチルー１Ｈ－ピラゾールー４－イル］チオフェン－２－カルボキシラートの製造

１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸（４８８ｍｇ）、塩化チオニル（５ｍＬ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２３ｍｇ）の混合物を、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解し、上記で製造したメチル　３

ーアミノー５ー［１ー（４ーメトキシベンジル）ー３ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル］チオフェンー２ーカルボキシラートおよびメチル　３ーアミノー５ー［１ー（４ーメトキシベンジル）ー５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル］チオフェンー２ーカルボキシラートの混合物（７５０ｍｇ）、Ｎーエチルー Ｎー（１ーメチルエチル）プロパンー２ーアミン（０．９１６ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（５３４ｍｇ）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．３１－１．５９（４Ｈ，ｍ），１．７３－１．８７（３Ｈ，ｍ），２．３３（２Ｈ，ｓ），２．４３（１Ｈ，ｓ），２．５５－３．１１（４Ｈ，ｍ），３．５４－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．８５（６Ｈ，ｍ），５．１８（１．３３Ｈ，ｓ），５．３１（０．６７Ｈ，ｓ），６．８４－６．９５（２Ｈ，ｍ），７．１０－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．８２（０．３３Ｈ，ｓ），８．０９－８．１５（１Ｈ，ｍ），８．３２（０．６７Ｈ，ｓ），１１．２４（１Ｈ，ｓ）．

[0731] Ｆ）Ｎー｛２ーカルバモイルー５ー［１ー（４ーメトキシベンジル）ー３ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル］チオフェンー３ーイル｝ー１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタンー２ーカルボキサミドおよびＮー｛２ーカルバモイルー５ー［１ー（４ーメトキシベンジル）ー５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル］チオフェンー３ーイル｝ー１ーアザビシクロ［２．２．２］オクタンー２ーカルボキサミドの製造

上記で製造したメチル　３ー［（１ーアザビシクロ［２．２．２］オクターイルカルボニル）アミノ］ー５ー［１ー（４ーメトキシベンジル）ー３ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル］チオフェンー２ーカルボキシラートおよびメチル　３ー［（１ーアザビシクロ［２．２．２］オクターイルカルボニル）アミノ］ー５ー［１ー（４ーメトキシベンジル）ー３ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル］チオフェンー２ーカルボキシラートの混合物（７５０ｍｇ）、Ｎーエチルー Ｎー（１ーメチルエチル）プロパンー２ーアミン（０．９１６ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（５３４ｍｇ）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6）δ１．３１－１．５９（４Ｈ，ｍ），１．７３－１．８７（３Ｈ，ｍ），２．３３（２Ｈ，ｓ），２．４３（１Ｈ，ｓ），２．５５－３．１１（４Ｈ，ｍ），３．５４－３．６６（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．８５（６Ｈ，ｍ），５．１８（１．３３Ｈ，ｓ），５．３１（０．６７Ｈ，ｓ），６．８４－６．９５（２Ｈ，ｍ），７．１０－７．３２（２Ｈ，ｍ），７．８２（０．３３Ｈ，ｓ），８．０９－８．１５（１Ｈ，ｍ），８．３２（０．６７Ｈ，ｓ），１１．２４（１Ｈ，ｓ）．

イルカルボニル）アミノ］－５－［１－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チオフェン－２－カルボキシラートの混合物（５００ｍｇ）、８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）、およびエタノール（７ｍＬ）を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を氷冷下６Ｍ塩酸（１．４ｍＬ）で中和した後、減圧下濃縮した。残渣に塩化アンモニウム（１６２ｍｇ）、トリエチルアミン（０．７０５ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）を加え、室温で５分間撹拌した。反応系に１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（２３５ｍｇ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（２０５ｍｇ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応系を水（１０ｍＬ）に注ぎ込み、酢酸エチル（１０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去後、ろ液を減圧下濃縮し、標題化合物（３１６ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３１－１．５５（４Ｈ，ｍ），１．７１－１．８６（３Ｈ，ｍ），２．３３（１Ｈ，ｓ），２．４１－２．４５（２Ｈ，ｍ），２．５５－３．０５（４Ｈ，ｍ），３．５０－３．５９（１Ｈ，ｍ），３．７０－３．７６（３Ｈ，ｍ），５．１８（０．６７Ｈ，ｓ），５．３０（１．３３Ｈ，ｓ），６．８７－６．９６（２Ｈ，ｍ），７．１０－７．５０（４Ｈ，ｍ），７．７２（０．６７Ｈ，ｓ），８．０６－８．１１（１Ｈ，ｍ），８．１７（０．３３Ｈ，ｓ），１１．８５（１Ｈ，ｓ）．

[0732] Ｇ）２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［１－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンおよび２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［１－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造したＮ－｛２－カルバモイル－５－［１－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チオフェン－３－イル

}－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドおよびＮ－｛２－カルバモイル－５－［１－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チオフェン－３－イル｝－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドの混合物（２００ｍｇ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１ｍＬ）、およびエタノール（３ｍＬ）を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を氷冷下１Ｍ塩酸で中和した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。有機層を飽和食塩水（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮後、固体をろ取し、標題化合物（１４２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３８－３．１４（１４Ｈ，ｍ），３．７２－３．７５（３Ｈ，ｍ），３．９２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ），５．１９（１．８Ｈ，ｓ），５．３２（０．２Ｈ，ｓ），６．８８－６．９６（１．８Ｈ，ｍ），７．１７（０．２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．２７（２Ｈ，ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ），７．３８（０．９Ｈ，ｓ），７．４５（０．１Ｈ，ｓ），７．９２（０．１Ｈ，ｓ），８．３２（０．９Ｈ，ｓ）．

[0733] Ｈ）２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造した２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［１－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンおよび２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［１－（４－メトキシベンジル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの混合物（１２０ｍｇ）、トリフルオロ酢酸（３ｍＬ）、メトキシベンゼン（０．３ｍＬ）を７０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、飽和重曹水で中和し、酢酸エチル／テトラヒドロフランの混合溶媒（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し

、ろ液を減圧下濃縮後、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、標題化合物（５２ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．３５－１．６３（４Ｈ，ｍ），１．６９－１．８１（１Ｈ，ｍ），１．８３－１．９２（１Ｈ，ｍ），２．２２－２．３４（１Ｈ，ｍ），２．４６（３Ｈ，ｓ），２．５５－２．６７（２Ｈ，ｍ），２．７９－２．９３（１Ｈ，ｍ），３．０１－３．１５（１Ｈ，ｍ），３．８６－３．９７（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｓ），８．０４（１Ｈ，ｓ），１２．２１（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４２．

[0734] 実施例１７７

６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　一塩酸塩の製造

[0735] 実施例１４５の工程Ｃで製造した６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩（３５０ｍｇ）をエタノール（１２ｍＬ）に懸濁させ、撹拌しながら９０℃に加熱した。水（１．６ｍＬ）を加えて溶液とした後、室温まで冷却した。減圧下濃縮し、残留物にメタノール（８ｍＬ）を加え、撹拌しながら６５℃に加熱した。水（０．８ｍＬ）を加え、室温まで冷却した。析出物をろ取し、標題化合物（１６９ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３７－２．５３（４Ｈ，ｍ），２．７１－２．８６（１Ｈ，ｍ），３．６２－３．８４（２Ｈ，ｍ），４．４１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１１．１，４．５Ｈｚ），５．７７－５．８５（１Ｈ，ｍ），５．９２－６．０１（１Ｈ，ｍ），７．３７（１Ｈ，ｓ），７．９８（０．６Ｈ，ｂｒｓ），８．３１（０．４Ｈ，ｂｒｓ），９．７５（１Ｈ，ｂ

ｒｓ），１３．０６（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$３１４．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３１４．

[0736] 実施例１７８

２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン　二塩酸塩の製造

[0737] Ａ）１－（１－ベンジル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノンの製造

ペンタン－２，４－ジオン（１０．０１ｇ）と１，１－ジメトキシ－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１２．５１ｇ）の混合物を、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物にテトラヒドロフラン（２０ｍＬ）を加え、氷冷下でベンジルヒドラジン二塩酸塩（２１．４６ｇ）を少量ずつ加えた後、６０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を室温に戻し、酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（１３．５３ｇ）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．４４（３Ｈ，ｓ），２．５１（３Ｈ，ｓ），５．３１（２Ｈ，ｓ），７．０５－７．１５（２Ｈ，ｍ），７．１８－７．４０（３Ｈ，ｍ），７．８９（１Ｈ，ｓ）．

[0738] Ｂ）（２Ｚ）－３－（１－ベンジル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－クロロプロパ－２－エンニトリルの製造

Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１７．５５ｇ）に氷冷下でオキシ塩化リン（３６．８ｇ）を少しずつ加え、室温で１５分間撹拌した。これに上記で製造した１－（１－ベンジル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）エタノン（１２．８６ｇ）を氷冷下で少しずつ加え、反応混合物を５０℃で

３０分間撹拌した。これにヒドロキシルアミン塩酸塩の粉末（３３．４０ｇ）を５０℃で少しずつ加え、反応混合物を５０℃で３０分間撹拌した。反応混合物に氷水（２００ｍＬ）を加え、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、ジエチルエーテルで結晶化させて、標題化合物（６．７１ｇ）を淡黄色粉末として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３７（３Ｈ，ｓ），５．３３（２Ｈ，ｓ），５．５７（１Ｈ，ｓ），７．０３－７．１９（５Ｈ，ｍ），７．７３（１Ｈ，ｓ）．

[0739] Ｃ）メチル　３－アミノ－５－（１－ベンジル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チオフェン－２－カルボキシラートの製造

上記で製造した（２Ｚ）－３－（１－ベンジル－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－３－クロロプロパ－２－エンニトリル（５．７３ｇ）、メチルスルファニルアセタート（２．９５ｇ）、水素化ナトリウム（０．８０ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）の混合物を、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（６．５５ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３３（３Ｈ，ｓ），３．６５（３Ｈ，ｓ），５．２３（２Ｈ，ｓ），７．０４－７．４４（６Ｈ，ｍ），７．４９（１Ｈ，ｓ）．

[0740] Ｄ）メチル　３－｛［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イルカルボニル］アミノ｝－５－（１－ベンジル－５－メチル－１Ｈ－

ピラゾールー４ーイル）チオフェンー２ーカルボキシラートの製造

実施例１７０の工程Ａで製造した（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタンー２ーカルボン酸一塩酸塩（０．６２ｇ）の塩化チオニル（４．９３ｍＬ）溶液中へ、Ｎ，Ｎージメチルホルムアミド（０．０３８ｍＬ）を加え、室温で２４時間撹拌した。反応系を減圧下濃縮し、残渣に実施例１７８の工程Ｃで製造したメチル　３－アミノ－５－（１ーベンジルー５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チオフェンー２ーカルボキシラート（７０４ｍｇ）とテトラヒドロフラン（７．０ｍＬ）を加えた。反応液に０℃でＮーエチルーＮー（１ーメチルエチル）プロパンー２ーアミン（０．９３９ｍＬ）を加え、８０℃で１日撹拌した後、水を加えた。酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、標題化合物（４８１ｍｇ）を橙色アモルファス状固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ１．４３－１．６１（４Ｈ，ｍ），１．８６－１．９９（３Ｈ，ｍ），２．４２（３Ｈ，ｓ），２．７１－３．１８（４Ｈ，ｍ），３．４７－３．５８（１Ｈ，ｍ），３．８８（３Ｈ，ｓ），５．３４（２Ｈ，ｓ），７．０９－７．１６（２Ｈ，ｍ），７．２７－７．３８（３Ｈ，ｍ），７．７５（１Ｈ，ｓ），８．１８（１Ｈ，ｓ），１１．３５（１Ｈ，ｂｒｓ）．

[0741] Ｅ）２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２ーイル］－６－（５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジンー４（３Ｈ）ーオン　二塩酸塩の製造

メチル　３－｛［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２ーイルカルボニル］アミノ｝－５－（１ーベンジルー５ーメチルー１Ｈーピラゾールー４ーイル）チオフェンー２ーカルボキシラート（４８０ｍｇ）、メタノール（１５ｍＬ）、２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３．１ｍＬ）の混合溶媒を、６０℃で４時間撹拌した。反応混合物に０℃で１Ｍ塩酸を加えて

中和した後、減圧下濃縮した。残留物に塩化アンモニウム（２．２ｇ）、トリエチルアミン（５．７４ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）を加え、室温で５分間撹拌した。反応系に１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（１．９８ｇ）および１－ヒドロキシベンゾトリアゾール（１．３９ｇ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応系に水を注ぎ込み、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、（２Ｓ）－Ｎ－［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－カルバモイルチオフェン－３－イル］－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドの粗生成物（２２６ｍｇ）を黄色固体として得た。（２Ｓ）－Ｎ－［５－（１－ベンジル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－カルバモイルチオフェン－３－イル］－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドの粗生成物へ蟻酸（１０ｍＬ）と２０％水酸化パラジウム－炭素　（５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下８０℃で３時間撹拌した。更に２０％水酸化パラジウム－炭素　（５０ｍｇ）を加え、水素雰囲気下８０℃で３時間撹拌する操作を８回繰り返した（合計の反応時間は２７時間、使用した合計の水酸化パラジウム－炭素は４５０ｍｇ）。水酸化パラジウム－炭素をろ取して取り除き、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、淡黄色固体を得た。得られた淡黄色固体を高速液体クロマトグラフィー｛カラム：Ｌ－ｃｏｌｕｍｎ　２　ＯＤＳ（２０ｍｍ　ｉ．ｄ．×５０ｍｍ　Ｌ）、移動相：０．１％トリフルオロ酢酸水溶液／０．１％トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液｝にて精製し、目的画分を減圧下濃縮した。残渣（９１ｍｇ）へエタノール（１．０ｍＬ）と２Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（０．３８ｍＬ）を加え、７０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘ

キサンおよびメタノール／酢酸エチル）で精製し、白色固体を得た。得られた固体へメタノール（２ｍＬ）と４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（２ｍＬ）を加えて、室温で３０分間撹拌した。析出物をろ取し、標題化合物（５７ｍｇ）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７３－１．９２（４Ｈ，ｍ），２．０９－２．２９（２Ｈ，ｍ），２．３７－２．４７（４Ｈ，ｍ），３．２３－３．３９（２Ｈ，ｍ），３．４４－３．５６（１Ｈ，ｍ），３．６１－３．７６（１Ｈ，ｍ），４．７０－４．８１（１Ｈ，ｍ），７．４４（１Ｈ，ｓ），８．１０（１Ｈ，ｂｒｓ），９．９９（１Ｈ，ｂｒｓ），１２．７２（１Ｈ，ｂｒｓ）．

ＭＳ（ＥＳＩ＋）：［Ｍ＋Ｈ］$^+$３４２．

ＭＳ（ＥＳＩ＋），ｆｏｕｎｄ：３４２．

[0742] 実施例１７９

２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

[0743] Ａ）４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾールの製造

４－ブロモ－３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール（３．４５ｇ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ－１，３，２－ジオキサボロラン（５．７５ｇ）、酢酸カリウム（３．７０ｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（３０ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリドジクロロメタン錯体（１：１）（６２１ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル

（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（３．８１ｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．２３（１２Ｈ，ｓ），６．９９－７．０７（６Ｈ，ｍ），７．３６－７．４６（９Ｈ，ｍ），７．６０（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ）．

[0744] Ｂ）２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボン酸一塩酸塩（２．５７ｇ）、塩化チオニルド（１０ｍＬ）、およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１００ｍｇ）の混合物を、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン（３０ｍＬ）に溶解し、実施例１の工程Ｄで製造した３－アミノ－５－ブロモチオフェン－２－カルボキサミド（２．００ｇ）、Ｎ－エチル－Ｎ－（１－メチルエチル）プロパン－２－アミン（４．７４ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ過して除去し、ろ液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、Ｎ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドを得た。上記で製造したＮ－（５－ブロモ－２－カルバモイルチオフェン－３－イル）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－カルボキサミドのエタノール（１０ｍＬ）と８Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（３ｍＬ）の混合液を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物に０℃で１Ｍ塩酸を加えて中和した後、濃縮した。残渣にメタノール（５ｍＬ）を加え、不溶物をろ

別し、ろ液を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、標題化合物（４３０ｍｇ）を無色固体として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４０－１．６５（４Ｈ，ｍ），１．７３－１．９４（２Ｈ，ｍ），２．２４（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝１２．９，７．８Ｈｚ），２．５６－２．７４（２Ｈ，ｍ），２．８３－２．９７（１Ｈ，ｍ），３．０５－３．１７（１Ｈ，ｍ），３．９７（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ），７．６０（１Ｈ，ｓ）．

[0745] Ｃ）２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンの製造

上記で製造した２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－ブロモチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４００ｍｇ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール（８８９ｍｇ）、炭酸セシウム（７６６ｍｇ）、１，２－ジメトキシエタン（１０ｍＬ）および水（１ｍＬ）をフラスコに入れた後、フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換した。［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン錯体（１：１）（４８．４ｍｇ）を加え、再度フラスコ内雰囲気をアルゴンで置換し、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチル（２０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）およびシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン

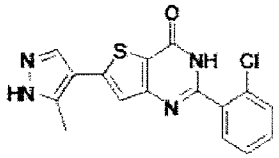
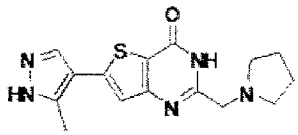
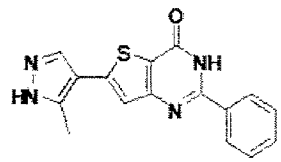
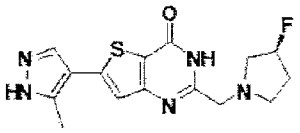
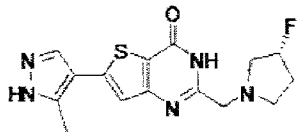
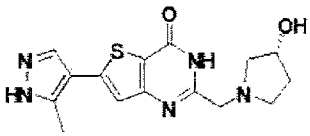
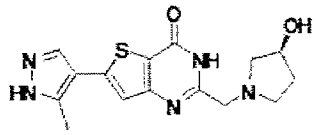
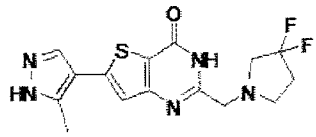
を無色油状物として得た。上記で製造した２－（１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル）－６－［３－（トリフルオロメチル）－１－トリチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オンのメタノール（４ｍＬ）溶液に４Ｍ塩酸／酢酸エチル溶液（４ｍＬ）を加え、６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に酢酸エチル（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を加え、分離した水層を酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。得られた水層を飽和重曹水で塩基性にした後、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）で精製し、目的画分を減圧下濃縮し、標題化合物（３．０ｍｇ）を無色固体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ０．７２－２．２０（７Ｈ，ｍ），２．４６－２．６４（１Ｈ，ｍ），２．７４－３．１８（３Ｈ，ｍ），３．８０－３．９２（１Ｈ，ｍ），７．４２－７．４８（１Ｈ，ｍ），７．９２（１Ｈ，ｓ）．

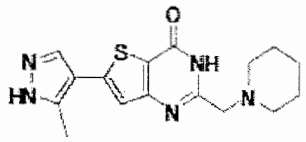
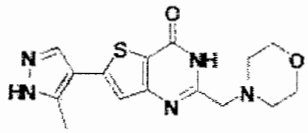
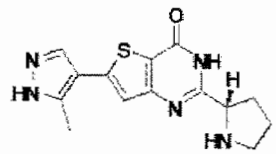
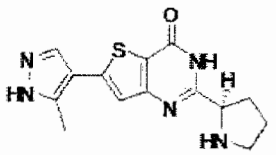
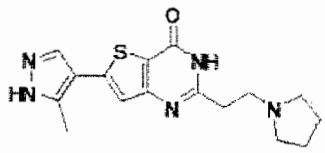
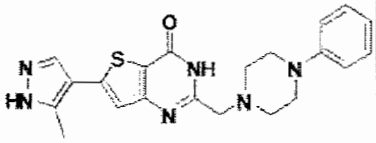
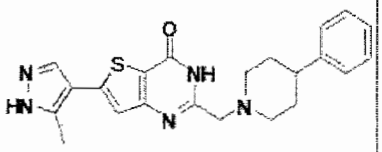
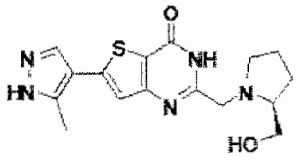
[0746] 実施例１～１７９に記載された化合物の構造式を以下に示す。

[0747]

[表1-1]

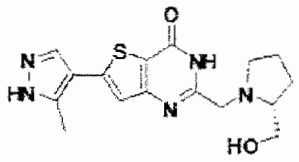
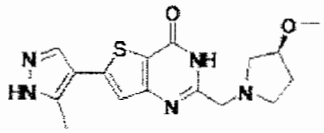
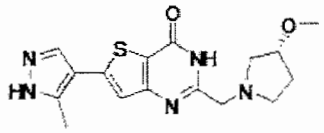
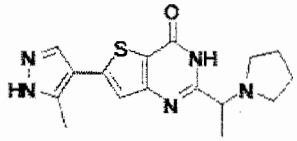
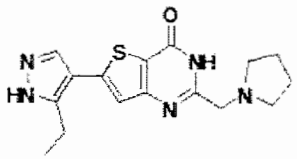
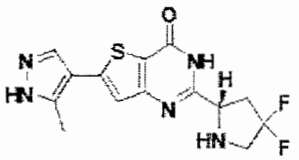
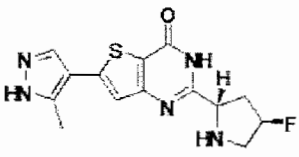
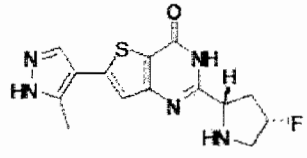
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
1	2-(2-クロロフェニル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
2	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
3	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フェニルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
4	2-{[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
5	2-{[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
6	2-{[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
7	2-{[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
8	2-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0748] [表1-2]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
9	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピペリジン-1-イルメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
10	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(モルホリン-4-イルメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
11	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一トリフルオロ酢酸塩
12	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2R)-ピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一トリフルオロ酢酸塩
13	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-ピロリジン-1-イルエチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
14	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(4-フェニルピペラジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
15	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
16	2-{[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

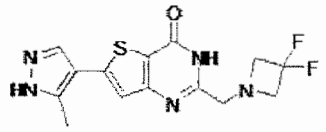
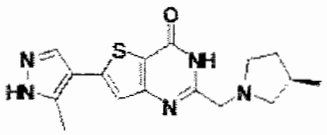
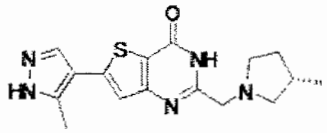
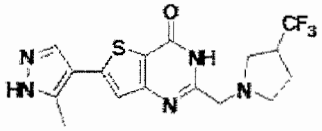
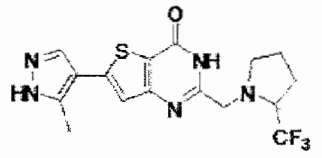
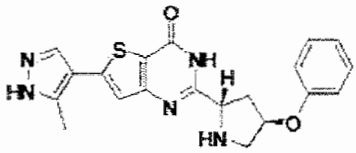
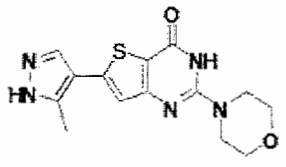
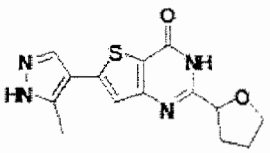
[0749]

[表1-3]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
17	2-{[(2R)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
18	2-{[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
19	2-{[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
20	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-ピロリジン-1-イルエチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
21	6-(5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
22	2-[(2S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
23	2-[(2S,4R)-4-フルオロピロリジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
24	2-[(2S,4S)-4-フルオロピロリジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

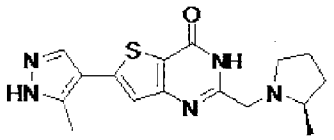
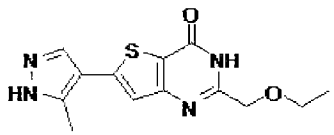
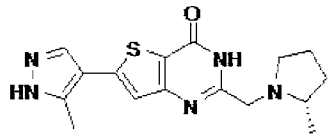
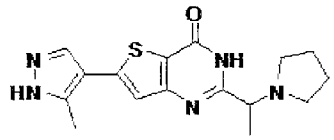
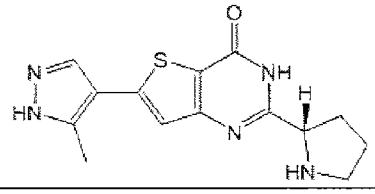
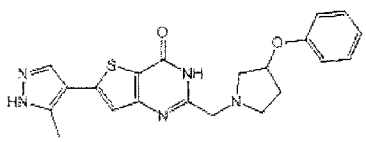
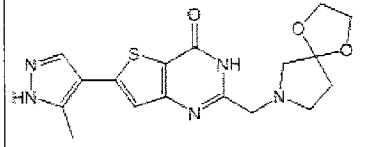
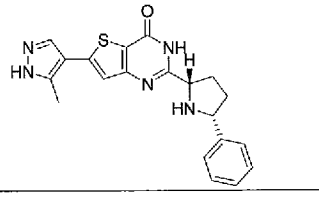
[0750]

[表1-4]

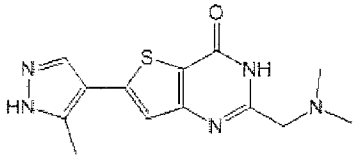
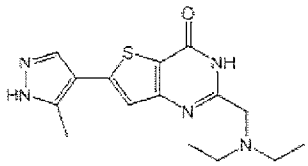
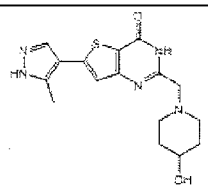
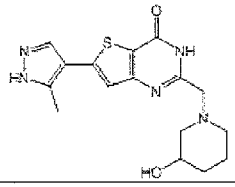
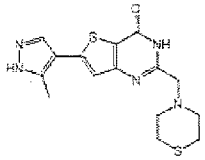
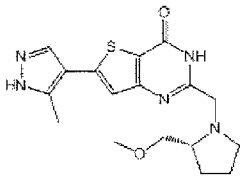
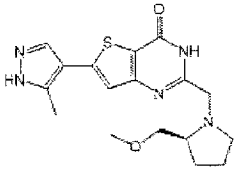
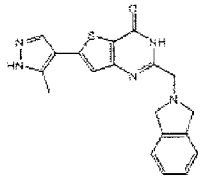
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
25	2-[(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
26	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
27	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
28	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
29	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[2-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
30	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,4R)-4-フェノキシピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
31	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-モルホリン-4-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
32	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(テトラヒドロフラン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0751]

[表1-5]

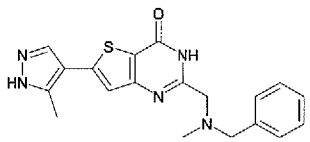
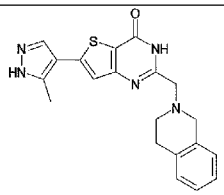
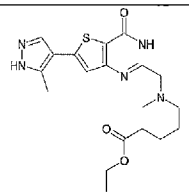
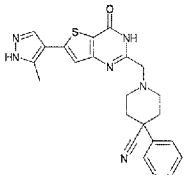
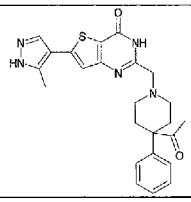
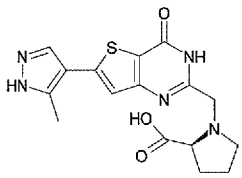
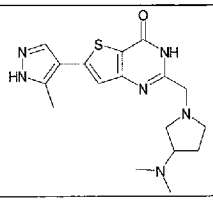
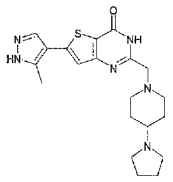
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
33	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
34	2-(エトキシメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
35	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
36	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1-ピロリジン-1-イルエチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
37	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
38	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(3-フェノキシピロリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
39	2-(1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-7-イルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
40	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,5R)-5-フェニルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩

[0752] [表1-6]

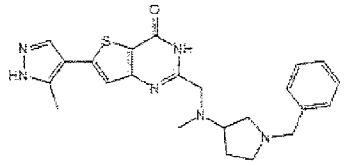
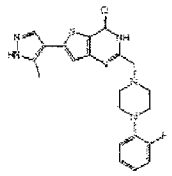
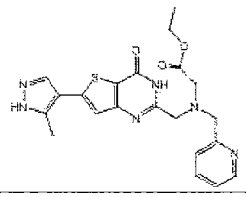
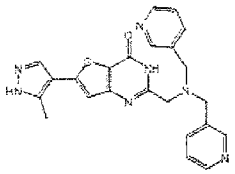
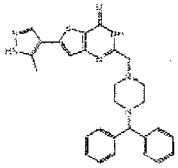
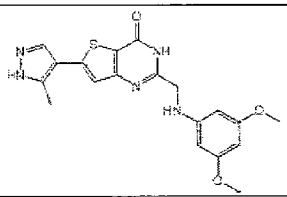
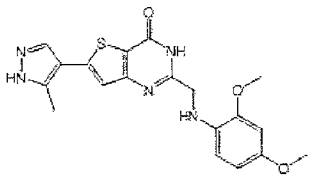
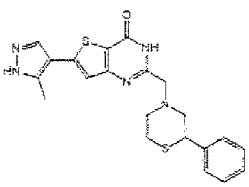
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
41	2-[(ジメチルアミノ)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
42	2-[(ジエチルアミノ)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
43	2-[(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
44	2-[(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
45	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(チオモルホリン-4-イルメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
46	2-{[(2R)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
47	2-{[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
48	2-(1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0753]

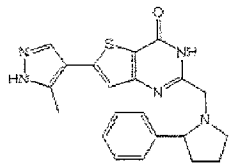
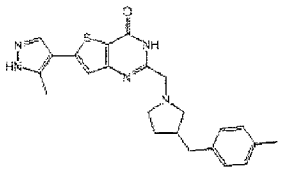
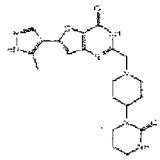
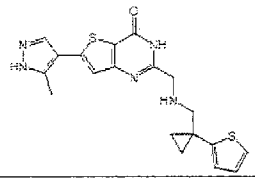
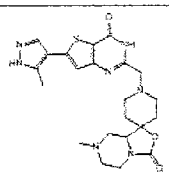
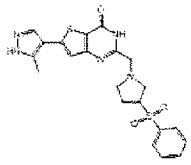
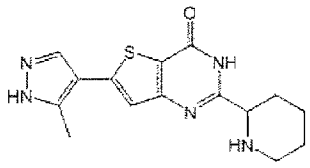
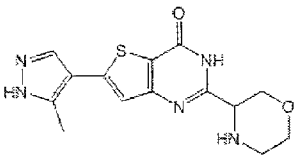
[表1-7]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
49	2-{[ベンジル(メチル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
50	2-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
51	エチル 1-{[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]メチル}ピペリジン-3-カルボキシラート		
52	1-{[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]メチル}-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル		
53	2-[(4-アセチル-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
54	1-{[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]メチル}-L-プロリン		
55	2-{[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
56	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0754] [表1-8]

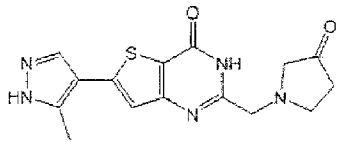
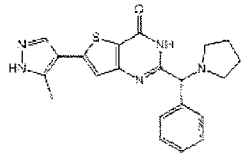
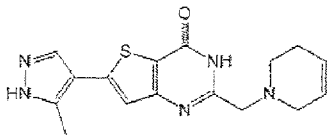
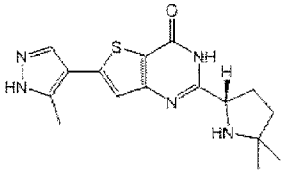
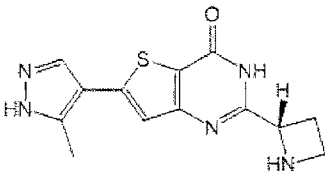
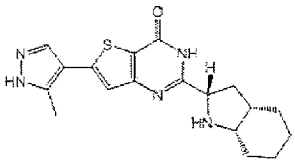
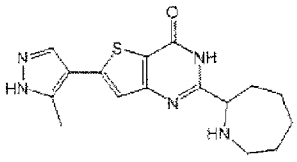
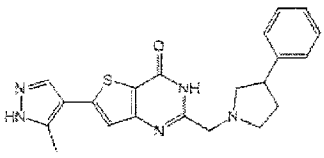
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
57	2-{[(1-ベンジルピロリジン-3-イル)(メチル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
58	2-{[4-(2-フルオロフェニル)ピペラジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
59	エチル N-{[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]メチル}-N-(ピリジン-2-イルメチル)グリシナート		
60	2-{[ビス(ピリジン-3-イルメチル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
61	2-{[4-(ジフェニルメチル)ピペラジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
62	2-{[(3,5-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
63	2-{[(2,4-ジメトキシフェニル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
64	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2-フェニルチオモルホリン-4-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0755] [表1-9]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
65	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2-フェニルピロリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
66	2-{[3-(4-メチルベンジル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
67	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[4-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
68	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-({[(1-(チオフェン-2-イル)シクロプロピル)メチル]アミノ}メチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
69	7-メチル-1'-{[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]メチル}テトラヒドロ-5H-スピロ[1,3-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-1,4'-ピペリジン]-3-オン		
70	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{[3-(フェニルスルホニル)ピロリジン-1-イル]メチル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
71	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピペリジン-2-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
72	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(モルホリン-3-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

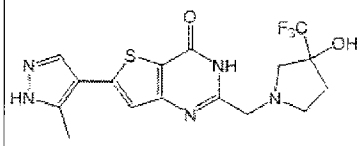
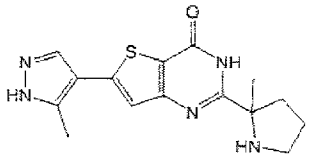
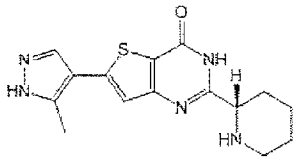
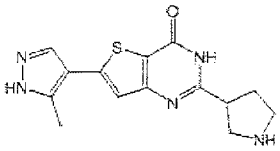
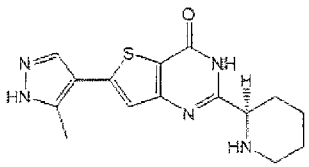
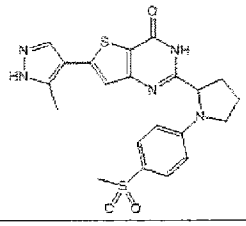
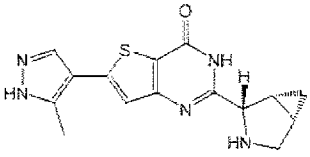
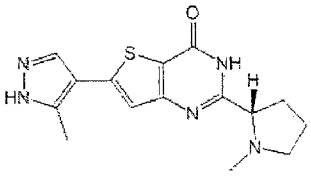
[0756]

[表1-10]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
73	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(3-オキソピロリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
74	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[フェニル(ピロリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
75	2-(3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
76	2-[(2S)-5,5-ジメチルピロリジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
77	2-[(2S)-アゼチジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
78	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,3aS,7aS)-オクタヒドロ-1H-インドール-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
79	2-(アゼパン-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
80	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

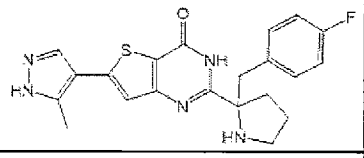
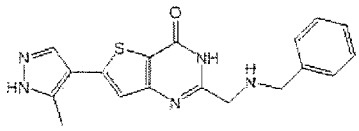
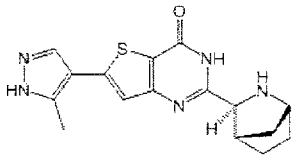
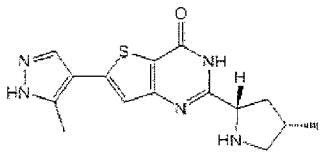
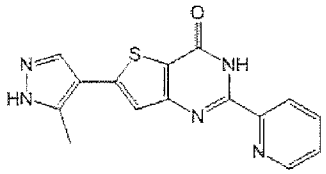
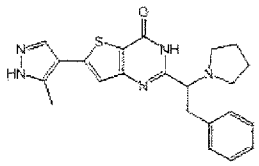
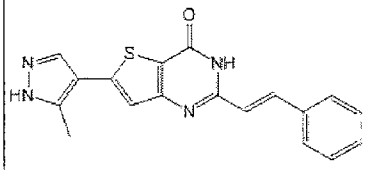
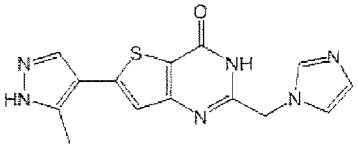
[0757]

[表1-11]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
81	2-{[3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
82	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-メチルピロリジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
83	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-ピペリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
84	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピロリジン-3-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
85	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2R)-ピペリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
86	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-{1-[4-(メチルスルホニル)フェニル]ピロリジン-2-イル}チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
87	2-[(1R*,2S*,5S*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
88	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

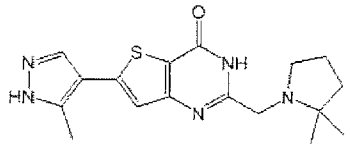
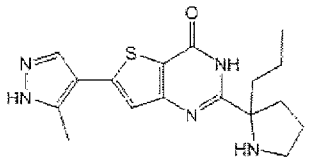
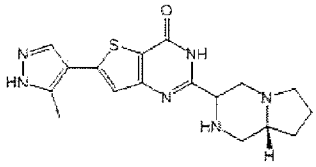
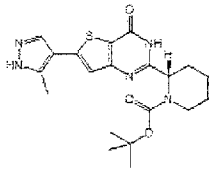
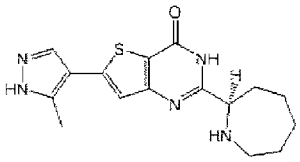
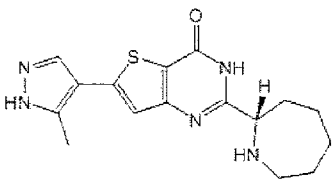
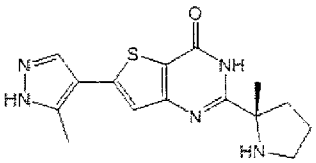
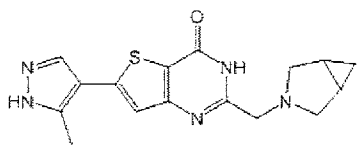
[0758]

[表1-12]

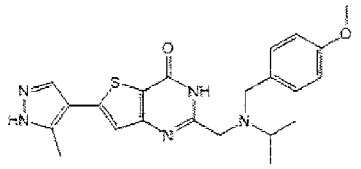
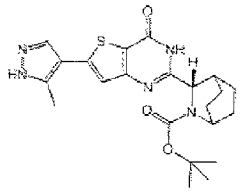
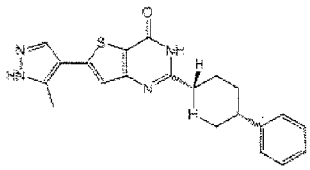
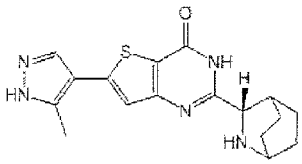
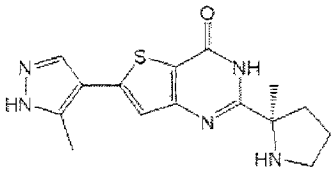
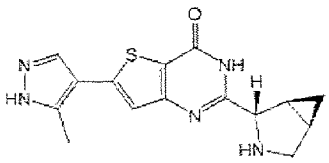
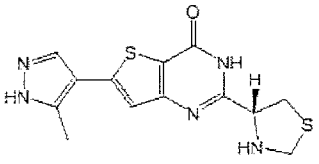
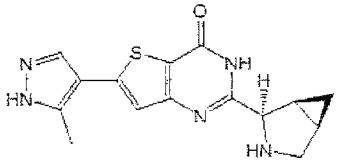
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
89	2-[2-(4-フルオロベンジル)ピロリジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
90	2-[(ベンジルアミノ)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一トリフルオロ酢酸塩
91	2-[(1R,3S,4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
92	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,4S)-4-メチルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
93	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリジン-2-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
94	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-フェニル-1-ピロリジン-1-イルエチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
95	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(E)-2-フェニルエテニル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
96	2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0759]

[表1-13]

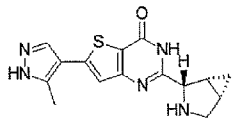
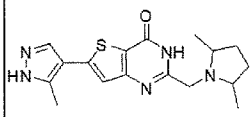
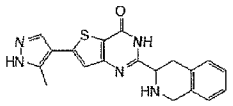
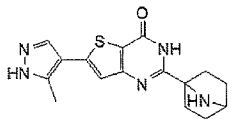
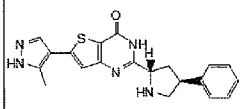
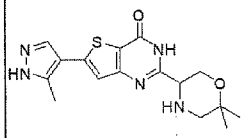
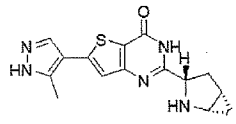
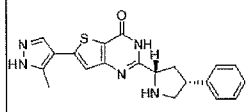
実施例番号	IUPAC名	構造	塩
97	2-[(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
98	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(2-プロピルピロリジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
99	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(8aR)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-3-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
100	tert-ブチル (2S)-2-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシラート		
101	2-[(2R)-アゼパン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
102	2-[(2S)-アゼパン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
103	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-2-メチルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
104	2-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0760] [表1-14]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
105	2-{[(4-メトキシベンジル)(1-メチルエチル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
106	tert-ブチル (3S)-3-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシラート		
107	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S*,5R*)-5-フェニルピペリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
108	2-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
109	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2R)-2-メチルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
110	2-[(1S*,2S*,5R*)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
111	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(4R)-1,3-チアゾリジン-4-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
112	2-[(1S,2R,5R)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

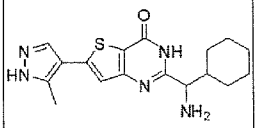
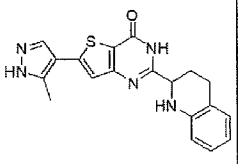
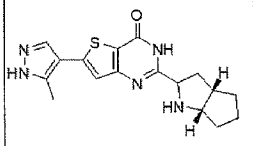
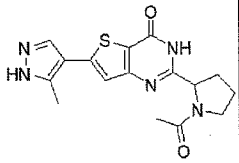
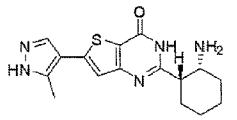
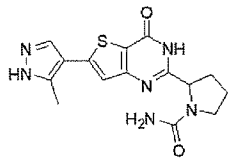
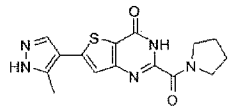
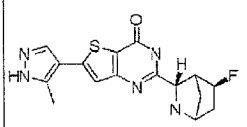
[0761]

[表1-15]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
113	2-[(1R,2S,5S)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
114	2-[(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
115	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
116	2-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-1-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
117	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,4S)-4-フェニルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
118	2-(6,6-ジメチルモルホリン-3-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
119	2-[(1S,3S,5S)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
120	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,4R)-4-フェニルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

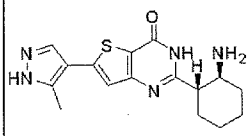
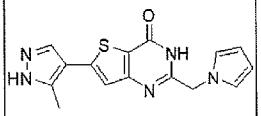
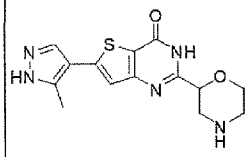
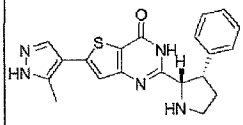
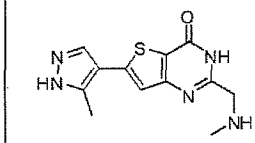
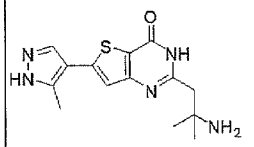
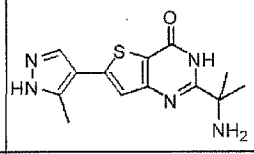
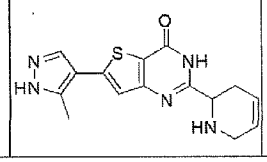
[0762]

[表1-16]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
121	2-[アミノ(シクロヘキシル)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
122	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
123	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(3aS,6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
124	2-(1-アセチルピロリジン-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
125	2-[(1R*,2S*)-2-アミノシクロヘキシル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
126	2-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]ピロリジン-1-カルボキサミド		
127	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(ピロリジン-1-イルカルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
128	2-[(1R*,3S,4R*,5S)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

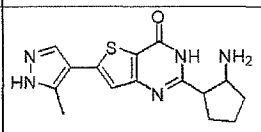
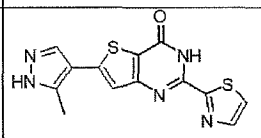
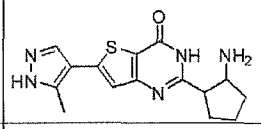
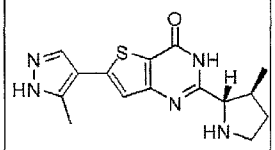
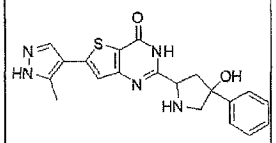
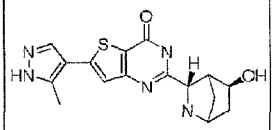
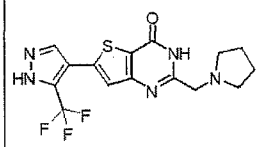
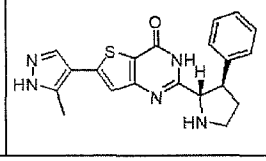
[0763]

[表1-17]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
129	2-[(1R*,2R*)-2-アミノシクロヘキシル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
130	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1H-ピロール-1-イルメチル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
131	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-モルホリン-2-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
132	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2R*,3R*)-3-フェニルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
133	2-[(メチルアミノ)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
134	2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
135	2-(1-アミノ-1-メチルエチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
136	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

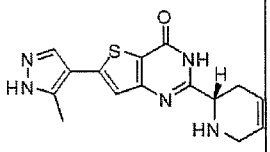
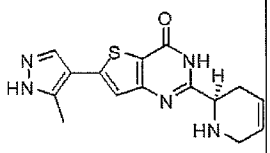
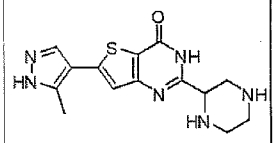
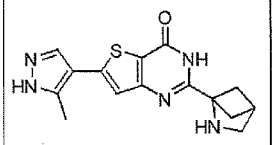
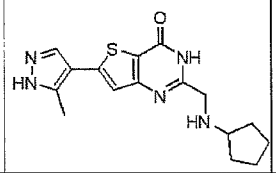
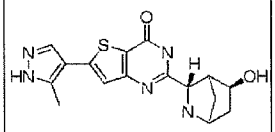
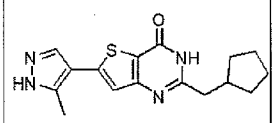
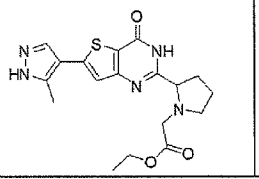
[0764]

[表1-18]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
137	2-(2-アミノシクロペンチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
138	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(1,3-チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
139	2-(2-アミノシクロペンチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
140	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S,3S)-3-メチルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
141	2-(4-ヒドロキシ-4-フェニルピロリジン-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
142	2-[(1R,3S,4R,5S) or (1S,3S,4S,5S)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
143	2-(ピロリジン-1-イルメチル)-6-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
144	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2R*,3S*)-3-フェニルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩

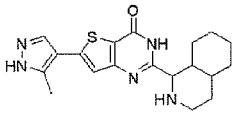
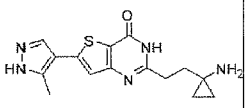
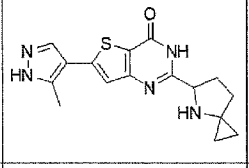
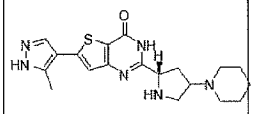
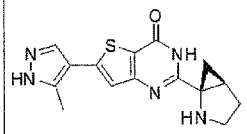
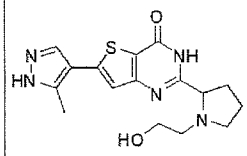
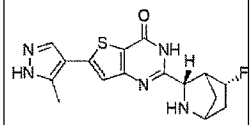
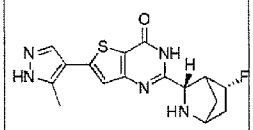
[0765]

[表1-19]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
145	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
146	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2R)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
147	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピペラジン-2-イルチエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		ニトリフルオロ酢酸塩
148	2-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサ-1-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
149	2-[(シクロペンチルアミノ)メチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
150	2-[(1R,3S,4R,5S)or(1S,3S,4S,5S)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
151	2-(シクロペンチルメチル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
152	エチル {2-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]ピロリジン-1-イル}アセタート		

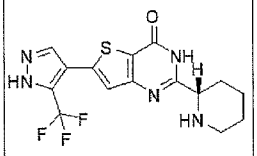
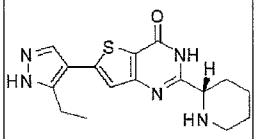
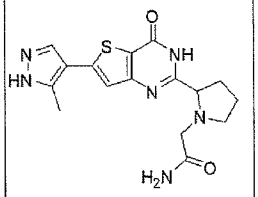
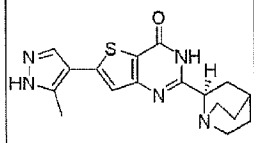
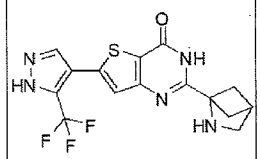
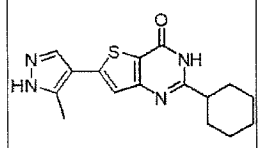
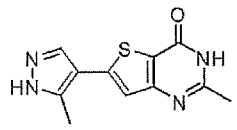
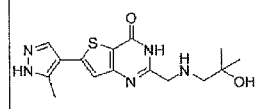
[0766]

[表1-20]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
153	2-(デカヒドロイソキノリン-1-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
154	2-[2-(1-アミノシクロプロピル)エチル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
155	2-(4-アザスピロ[2.4]ヘプタ-5-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
156	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-4-ピペリジン-1-イルピロリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
157	2-[(1S,5R)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-1-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
158	2-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
159	2-[(1R,3S,4R,5R)or(1S,3S,4S,5R)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
160	2-[(1R,3S,4R,5R)or(1S,3S,4S,5R)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩

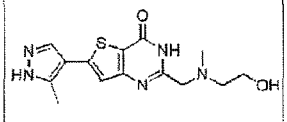
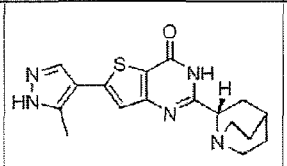
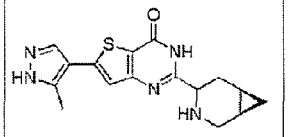
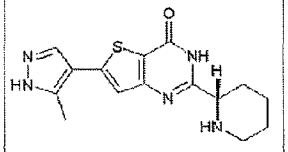
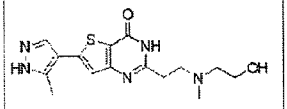
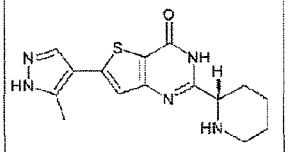
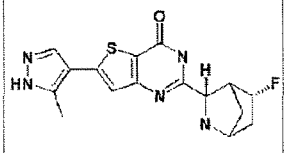
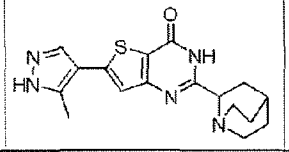
[0767]

[表1-21]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
161	2-[(2S)-ピペリジン-2-イル]-6-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
162	6-(5-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-ピペリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
163	2-{2-[6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル]ピロリジン-1-イル}アセトアミド		
164	2-[(2R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一トリフルオロ酢酸塩
165	2-(2-アザビシクロ[2.1.1]ヘキサ-1-イル)-6-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
166	2-シクロヘキシル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
167	2-メチル-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
168	2-{[(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

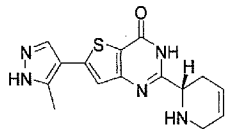
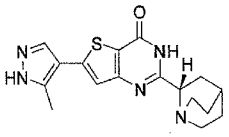
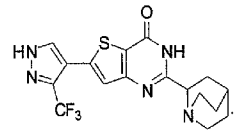
[0768]

[表1-22]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
169	2-{[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]メチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
170	2-[(2S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一トリフルオロ酢酸塩
171	2-[(1R*,6R*)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタ-4-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
172	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-ピペリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
173	2-{2-[(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ]エチル}-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
174	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-ピペリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		
175	2-[(1R,3S,4R,5R) or (1S,3S,4S,5R)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
176	2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0769]

[表1-23]

実施例番号	IUPAC名	構造	塩
177	6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-[(2S)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-2-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		一塩酸塩
178	2-[(2S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル]-6-(5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		二塩酸塩
179	2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-2-イル)-6-[5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル]チエノ[3,2-d]ピリミジン-4(3H)-オン		

[0770] 試験例１　ヒト由来ＭＣＭ２タンパク質の調製

以下に記載の遺伝子操作法は、成書（Ｍａｎｉａｔｉｓら、モレキュラー・クローニング、Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ、１９８９年）に記載されている方法または試薬の添付プロトコールに記載されている方法に従った。

Ｎ末端から１０～２９４番目のアミノ酸に相当するＮ末端Ｈｉｓタグ付組み換え型ヒトＭＣＭ２タンパク質は、大腸菌発現ベクターｐＥＴ－２１にクローニングした。ベクターｐＥＴ２１－ＨＨは、以下の６×Ｈｉｓタグの合成ＤＮＡ

５’－ＴＡＴＧＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＣＧＧＡＴＣＣＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＴＣＡＣＴＧＡＧＣ－３’（配列番号１）；および

５’－ＧＧＣＣＧＣＴＣＡＧＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＧＧＡＴＣＣＧＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＡＴＧＣＡ－３’（配列番号２）

をｐＥＴ－２１ａ（＋）（Ｎｏｖａｇｅｎ）のＮｄｅ Ｉ－Ｎｏｔ Ｉ部位に挿入して作製した。

ヒトＭＣＭ２タンパク質のＮ末端側から１０～２９４番目のアミノ酸をコードする遺伝子「Ｍｃｍ２（１０－２９４　ａ．ａ．）遺伝子」はＧｅｎＢ

ａｎｋ ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．：ＮＭ＿００４５２６に記載の塩基配列を参照して作製した合成ＤＮＡ
５’－ＣＧＣＧＧＡＴＣＣＡＴＧＧＣＡＴＣＣＡＧＣＣＣＧＧＣＣＣＡ－３’（配列番号３）；および
５’－ＡＴＴＣＴＴＡＴＧＣＧＧＣＣＧＣＴＣＡＣＡＧＣＴＣＣＴＣＣＡＣＣＡＧＡＧＧＣＡ－３’（配列番号４）
をプライマーセットとしＨｕｍａｎ ｔｅｓｔｉｓ ｃＤＮＡ ｌｉｂｒａｒｙ（タカラバイオ）を鋳型として用いたＰＣＲ法によりクローニングした。ＰＣＲ反応はＰｙｒｏｂｅｓｔ（タカラバイオ）を用いて添付のプロトコールに従って実施した。

得られた８８３ ｂｐの断片を制限酵素ＢａｍＨＩとＮｏｔＩで消化した後、ｐＥＴ２１－ＨＨのＢａｍＨＩ－ＮｏｔＩ部位に挿入し、挿入塩基配列を確認して、ｐＥＴ２１－ＨＨｈＭｃｍ２（１０－２９４）プラスミドを得た。ｐＥＴ２１－ＨＨｈＭｃｍ２（１０－２９４）プラスミドは、大腸菌ＢＬ２１（ＤＥ３）細胞株（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）に導入した。

上記プラスミドの導入を行った大腸菌細胞を５０ｍｇ／Ｌのアンピシリンを含むＬＢ培地（１％トリプトン，０．５％酵母エキス，０．５％塩化ナトリウム）で培養し、１ｍＭ ＩＰＴＧを６時間添加させることでＭＣＭ２の発現を誘導させた。ＭＣＭ２を発現した大腸菌細胞を遠心分離（６０００ｒｐｍ，１０ｍｉｎ）にて回収し、リン酸緩衝食塩水で洗浄し、－８０℃で凍結保存した。凍結保存した上記大腸菌細胞を氷上融解し、Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ＥＤＴＡ（Ｒｏｃｈｅ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ ＧｍｂＨ，Ｍａｎｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ）添加バッファーＡ（２５ｍＭ トリス－塩酸塩（ｐＨ７．４），２．７ｍＭ 塩化カリウム，１３７ｍＭ 塩化ナトリウム）で懸濁した。懸濁した上記大腸菌細胞を１ｍｇ／ｍＬ リゾチームで溶菌させ、氷水で冷却しながらＩｎｓｏｎａｔｏｒ ２０１Ｍ（Ｋｕｂｏｔａ）により１７０Ｗで３０秒間４回超音波処理した。この抽出液を１５０００ｒｐｍ、４

℃、２０分間超遠心して得られた上清を０．２２μｍフィルターで濾過し無大腸菌細胞細胞抽出液とした。この無大腸菌細胞抽出液をニッケルーＮＴＡＳｕｐｅｒｆｌｏｗ樹脂に通し、通した樹脂をバッファーＡで洗浄し、バッファーＢ（２５ｍＭ　トリスー塩酸塩（ｐＨ　７．４），２．７ｍＭ　塩化カリウム，１３７ｍＭ　塩化ナトリウム，１０％　グリセロール，２００ｍＭ　イミダゾール）で溶出させた。この溶出液をＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ　４（５Ｋ　ＭＷＣＯ，Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ，ＭＡ，Ｕ．Ｓ．Ａ．）を用いて濃縮し、バッファーＣ（２５ｍＭ　トリスー塩酸塩（ｐＨ　７．４），２．７ｍＭ　塩化カリウム，１３７ｍＭ　塩化ナトリウム，１０％　グリセロール，２００ｍＭ　イミダゾール）で平衡化したＨｉＬｏａｄ　１６／６０　Ｓｕｐｅｒｄｅｘ　２００ｐｇ（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ，　Ｃｈａｌｆｏｎｔ　Ｓｔ．Ｇｉｌｅｓ，ＵＫ）を用いたゲル濾過によって精製させた。ＭＣＭ２タンパクを含む画分を精製サンプルとして濃縮し、－８０℃にて凍結保存した。

[0771] 試験例２　Ｃｄｃ７キナーゼ阻害活性の測定

全長Ｄｂｆ４と共発現させた全長Ｃｄｃ７はカルナバイオサイエンス（神戸）にて購入した。Ｃｄｃ７／Ｄｂｆ４複合体の酵素活性の検出にはホモジニアス時間分解蛍光法Ｔｒａｎｓｃｒｅｅｎｅｒ　ＡＤＰ　ａｓｓａｙ（Ｃｉｓｂｉｏ　Ｉｎｃ．，ＭＡ，Ｕ．Ｓ．Ａ）を用いた。酵素反応は、１．０μＭ　ＡＴＰ，１０μｇ／ｍｌ　ＭＣＭ２（試験例１で調製），０．１μｇ／ｍｌを添加したカイネースバッファー（２０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ　７．５，１０ｍＭ酢酸マグネシウム，１ｍＭ　ジチオトレイトール）にて行った。ＡＴＰ加水分解で生じた遊離ＡＤＰを、ｄ２標識ＡＤＰと競合的にEu^{3+}－Ｃｒｙｐｔａｔｅ標識抗ＡＤＰモノクローナル抗体で検出し、その生成量を測定した。得られた時間分解蛍光共鳴エネルギー転移のシグナルはＥｎＶｉｓｉｏｎ（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ　Ｉｎｃ．，ＭＡ，Ｕ．Ｓ．Ａ）で測定した。試験化合物のＣｄｃ７に対する阻害率（％）は、下記の式にて算出した。

阻害率（%）＝（１－（試験化合物のカウントーブランク）÷（コントロールーブランク））×１００

化合物非添加条件のＣｄｃ７／Ｄｂｆ４反応液のカウントをコントロール、化合物非添加ならびにＣｄｃ７／Ｄｂｆ４非添加条件でのカウントをブランクと表記した。

本発明化合物のＣｄｃ７キナーゼ阻害率を表２に示す。

[0772]

[表2]

被験化合物	1μMにおける阻害率(%)
実施例1	97.0
実施例2	93.8
実施例4	102.5
実施例11	103.0
実施例23	98.4
実施例37	102.6
実施例71	108.7
実施例72	102.2
実施例75	107.4
実施例76	105.8
実施例77	107.6
実施例78	86.2
実施例79	93.3
実施例82	104.7
実施例83	125.5
実施例85	103.2
実施例87	106.8
実施例88	100.8
実施例91	105.6
実施例92	108.0
実施例101	96.2
実施例102	95.9
実施例103	96.7
実施例108	103.4
実施例110	100
実施例112	105
実施例113	124
実施例116	102
実施例123	97
実施例129	108
実施例133	107
実施例135	111
実施例136	91
実施例137	97
実施例139	106
実施例140	100
実施例143	122
実施例145	126
実施例146	108
実施例148	102
実施例157	92
実施例160	104
実施例161	102
実施例162	104
実施例164	101
実施例165	105
実施例170	95
実施例172	102
実施例174	104
実施例175	105

[0773] 本試験例より、本発明化合物が優れたＣｄｃ７阻害活性を有することが示された。

[0774] 試験例３　ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５の増殖阻害活性の測定

本発明化合物の結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５増殖抑制作用は以下のように測定することができる。

ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５（ＡＴＣＣより購入）の細胞懸濁液１００μｌ（３，０００細胞／穴）を９６穴プレートに播き、５％炭酸ガスインキュベーター中３７℃で１日培養した。２μＭの各被験化合物溶液を１００μｌ添加して３日間培養した。９６穴プレートに５０μｌのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－ＧｌｏTM Ｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ Ｃｅｌｌ Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ Ａｓｓａｙ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ社）を添加してルミノメーターにて発光量を計測し残存するＡＴＰ量を細胞量として測定した。細胞非播種ウェルの発光量をブランクとした。被験化合物の細胞増殖に対する阻害率（％）を以下の式で算出した。

阻害率（％）＝（１－（被験化合物の発光量－ブランク）÷（対照群の発光量－ブランク））×１００

各被験化合物の阻害率を表３に示す。

[0775] [表3]

被験化合物	１μＭにおける阻害率(%)
実施例2	44.1
実施例37	75.3
実施例83	76.6
実施例91	71.7
実施例116	60.5
実施例145	78.5
実施例160	73.3
実施例161	78.6
実施例170	69.7

[0776] 本試験例より、本発明化合物が優れた癌（結腸直腸癌）細胞増殖抑制作用を

有することが示された。

[0777] 試験例４　ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５におけるＭＣＭ２リン酸化阻害活性の測定

本発明化合物のヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５におけるＭＣＭ２リン酸化抑制作用は以下のように測定することができる。

ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５（ＡＴＣＣより購入）の細胞懸濁液５００μｌ（５，０００細胞／穴）を２４穴プレートに播き、５％炭酸ガスインキュベーター中３７℃で１日培養した。２μＭの各被験化合物溶液を５００μｌ添加して８時間培養した。ＰＢＳでプレートを洗浄後、Ｌａｅｍｍｌｉ　Ｓａｍｐｌｅ　Ｂｕｆｆｅｒ（ＢｉｏＲａｄ社）を加え細胞を溶解させ、９５℃で５分間処理した。その後ＳＤＳ－ＰＡＧＥを行い、ｉＢｌｏｔ™ゲルトランスファーシステム（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を用いタンパク質をＰＶＤＦメンブレンに転写した。ＳｔａｒｔｉｎｇＢｌｏｃｋ Ｔ２０（ＰＢＳ）Ｂｌｏｃｋｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）を用いてブロッキングを行い、Ｃａｎ Ｇｅｔ Ｓｉｇｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｒｅａｃｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ １（ＴＯＹＯＢＯ社）にて１０００倍に希釈した抗リン酸化ＭＣＭ２（Ｓｅｒ４０／Ｓｅｒ４１）（Ｂｅｔｈｙｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社Ａ３００－７８８Ａ）にて反応させた。Ｔｗｅｅｎ２０（Ｂｉｏ－Ｒａｄ社）を０．０５％含むトリス緩衝生理食塩水（ＢｉｏＲａｄ社）にてメンブレンを洗浄後、Ｃａｎ Ｇｅｔ Ｓｉｇｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｒｅａｃｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ ２（ＴＯＹＯＢＯ社）にて１００００倍に希釈したＨＲＰ標識ラビットＩｇＧポリクローナル抗体（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社ＮＡ９３４０）にて１時間室温下で反応させた。メンブレンを上記と同手順で洗浄後、抗体により標識したリン酸化ＭＣＭ２タンパク質をＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ Ｗｅｓｔ ＦｅｍｔｏＭａｘｉｍｕｍ Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を用いて化学発光させ、ルミノイメージアナライザーＬＡＳ－１０００（富士

フィルム）にて検出した。

抗ＭＣＭ２抗体（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚｕ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社ｓｃ－９８３９）およびＨＲＰ標識ゴートＩｇＧポリクローナル抗体（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚｕ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社ｓｃ－２０２０）を用い上記と同手順でＭＣＭ２タンパク質を検出した。

各サンプルのリン酸化ＭＣＭ２比活性を以下の式で計算した。

リン酸化ＭＣＭ２比活性＝（リン酸化ＭＣＭ２発光量－バックグラウンド）÷（ＭＣＭ２発光量－バックグラウンド）

被験化合物のリン酸化ＭＣＭ２タンパク質阻害率（％）を以下の式で計算し表に示す。

阻害率（％）＝（１－被験化合物のリン酸化ＭＣＭ２比活性÷対照群のリン酸化ＭＣＭ２比活性）×１００

各被験化合物の阻害率を表４に示す。

[0778] [表4]

被験化合物	1μMにおける阻害率(%)
実施例2	90.4
実施例37	98.4
実施例83	97.6
実施例91	98.4
実施例116	98.7
実施例145	95.8
実施例160	95.0
実施例161	96.2
実施例170	97.3

[0779] 本試験例より、癌（結腸直腸癌）細胞内において本発明化合物が優れたＭＣＭ２リン酸化阻害作用を有すること、すなわち本発明化合物が癌（結腸直腸癌）細胞内において優れたＣｄｃ７阻害作用を有することが示された。

[0780] 試験例５　ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５担癌マウス腫瘍内ＭＣＭ２リン酸化阻害活性の測定

本発明化合物のヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５担癌マウス腫瘍内リン酸化ＭＣＭ２阻害作用は以下のように測定することができる。

ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５を５０％マトリゲル溶液に懸濁し、６～７週齢ＢＡＬＢ／ｃ系雌ヌードマウス（日本クレア）に５．０×１０^{6}個ずつ皮下に注入移植した。移植７日後から１４日後に生着した腫瘍の腫瘍径を測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積＝長径×短径×短径×（１／２）

腫瘍体積が１５０～６００mm^{3}の個体に対し、被験化合物の０．５％メチルセルロース溶液（和光純薬）懸濁液を表に示す用量で経口投与した。被験化合物投与４時間後にエーテル麻酔下で腫瘍を採取し、腫瘍をＣｅｌｌ Ｌｙｓｉｓ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ社）中にてホモジナイズした。ＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ ａｓｓａｙ ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）を用い腫瘍溶解液中のタンパク質定量を行い、タンパク質量の調製を行った。上記タンパク質溶液についてＬａｅｍｍｌｉ Ｓａｍｐｌｅ Ｂｕｆｆｅｒ（ＢｉｏＲａｄ社）を加え９５℃にて５分間処理した。

その後ＳＤＳ－ＰＡＧＥを行い、ｉＢｌｏｔ（商標名）ゲルトランスファーシステム（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社）を用いタンパク質をＰＶＤＦメンブレンに転写した。ＳｔａｒｔｉｎｇＢｌｏｃｋ Ｔ２０（ＰＢＳ）Ｂｌｏｃｋｉｎｇ Ｂｕｆｆｅｒ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社）を用いてブロッキングを行い、Ｃａｎ Ｇｅｔ Ｓｉｇｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｒｅａｃｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ １（ＴＯＹＯＢＯ社）にて１０００倍に希釈した抗リン酸化ＭＣＭ２（Ｓｅｒ４０／Ｓｅｒ４１）（Ｂｅｔｈｙｌ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ社Ａ３００－７８８Ａ）にて反応させた。Ｔｗｅｅｎ２０（ＢｉｏＲａｄ社）を０．０５％含むトリス緩衝生理食塩水（Ｂｉｏ－Ｒａｄ社）にてメンブレンを洗浄後、Ｃａｎ Ｇｅｔ Ｓｉｇｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｒｅａｃｔｉｏｎ Ｅｎｈａｎｃｅｒ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ ２（ＴＯＹＯＢＯ社）にて１００００倍に希釈したＨＲＰ標識ラビットＩｇＧポリクローナル抗体（Ａｍｅｒｓｈａｍ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社ＮＡ９３４０

）にて１時間室温下で反応させた。メンブレンを上記と同手順で洗浄後、抗体により標識したリン酸化ＭＣＭ２タンパク質をＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ Ｗｅｓｔ ＦｅｍｔｏＭａｘｉｍｕｍ Ｓｅｎｓｉｔｉｖｉｔｙ Ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（Ｐｉｅｒｃｅ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を用いて化学発光させ、ルミノイメージアナライザーＬＡＳ－１０００（富士フィルム）にて検出した。

抗ＭＣＭ２抗体（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚｕ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社ｓｃ－９８３９）およびＨＲＰ標識ゴートＩｇＧポリクローナル抗体（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚｕ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社ｓｃ－２０２０）を用い上記と同手順でＭＣＭ２タンパク質を検出した。

各サンプルのリン酸化ＭＣＭ２比活性を以下の式で計算した。

リン酸化ＭＣＭ２比活性＝（リン酸化ＭＣＭ２発光量－バックグラウンド）÷（ＭＣＭ２発光量－バックグラウンド）

被験化合物のリン酸化ＭＣＭ２タンパク質阻害率（％）を以下の式で計算し表に示す。

阻害率（％）＝（１－被験化合物のリン酸化ＭＣＭ２比活性÷対照群のリン酸化ＭＣＭ２比活性）×１００

各被験化合物の阻害率を表５に示す。

[0781] [表5]

被験化合物	用量(mg/kg)	阻害率(%)
実施例83	100	71.8
実施例145	100	68.9
実施例161	100	80.9

[0782] 本試験例より、癌（結腸直腸癌）細胞担癌マウスにおいて本発明化合物が優れたＭＣＭ２リン酸化阻害作用を有すること、すなわち癌（結腸直腸癌）細胞担癌マウスにおいて本発明化合物が優れたＣｄｃ７阻害作用を有することが示された。

[0783] 試験例６　ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５担癌マウスにおける抗腫瘍活性の測定

本発明化合物のヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５担癌マウスに対する抗腫瘍作用は以下のように測定することができる。

ヒト結腸直腸癌細胞Ｃｏｌｏ２０５を５０％マトリゲル溶液に懸濁し、６～７週齢ＢＡＬＢ／ｃ系雌ヌードマウス（日本クレア）に５．０×１０^{6}個ずつ皮下に注入移植した。移植７日後から１４日後に生着した腫瘍の腫瘍径を測定し、以下の式で腫瘍体積を算出した。

腫瘍体積＝長径×短径×短径×（１／２）

腫瘍体積が２００ｍｍ^{3}前後の大きさに腫瘍が生着した個体を選び１群あたり５匹を実験に使用した。被験化合物の０．５％メチルセルロース溶液（和光純薬）懸濁液を表１の用量で１日２回、１４日間経口投与を行った。投与開始前日と投与終了翌日に腫瘍径を測定し腫瘍体積を算出した。

対照投与群と比較した試験化合物投与群の腫瘍増殖比率をＴ／Ｃ（％）とし以下の式で算出した。

Ｔ／Ｃ（％）＝（被験化合物投与群の投与終了後の腫瘍体積－被験化合物投与群の投与開始前日の腫瘍体積）／（対照投与群の投与終了後の腫瘍体積－対照投与群の投与開始前日の腫瘍体積））×１００

各被験化合物のＴ／Ｃを表６に示す。

[0784] [表6]

被験化合物	用量(mg/kg)	T/C (%)
実施例83	100	5.7
実施例145	100	-4.7
実施例161	100	-3.6
実施例175	50	40.3

[0785] 本試験例より、本願化合物が優れた抗腫瘍作用を有することが示された。

[0786] 製剤例１

本発明化合物を有効成分として含有する医薬は、例えば、次のような処方

によって製造することができる。

１．カプセル剤

（１）実施例１で得られた化合物　　４０ｍｇ

（２）ラクトース　　７０ｍｇ

（３）微結晶セルロース　　９ｍｇ

（４）ステアリン酸マグネシウム　　１ｍｇ

１カプセル　　１２０ｍｇ

（１）、（２）、（３）および（４）の１／２を混和した後、顆粒化する。これに残りの（４）を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

[0787] ２．錠剤

（１）実施例１で得られた化合物　　４０ｍｇ

（２）ラクトース　　５８ｍｇ

（３）コーンスターチ　　１８ｍｇ

（４）微結晶セルロース　　３．５ｍｇ

（５）ステアリン酸マグネシウム　　０．５ｍｇ

１錠　　１２０ｍｇ

（１）、（２）、（３）、（４）の２／３および（５）の１／２を混和した後、顆粒化する。残りの（４）および（５）をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

[0788] 製剤例２

日局注射用蒸留水５０ｍｌに実施例１で得られた化合物５０ｍｇを溶解した後、日局注射用蒸留水を加えて１００ｍｌとする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液１ｍｌずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

産業上の利用可能性

[0789] 本発明化合物は、ｃｄｃ７に対して優れた阻害作用を示すので、ｃｄｃ７関連疾患（例えば、癌）の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態、溶解性、他の医薬品との相互作用、安全性、

安定性の点でも優れているので、医薬として有用である。

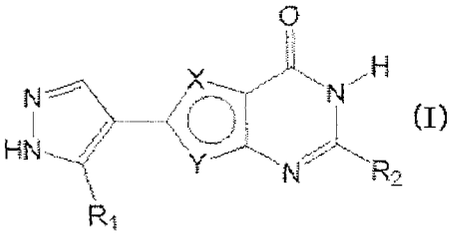
[0790] 以上、本発明の具体的な態様のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で様々な修正と変更をなすことは可能である。従って、そのような修正及び変更も、すべて後記の請求の範囲で請求される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。

[0791] 本出願は、特願２０１０－０３１８９９及び特願２０１０－１３１９５０を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 式：

[化1]



(I)

[式中、

XおよびYのいずれか一方は硫黄原子を、他方はCHを示し、

R_1は、ハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基を示し、

R_2は、置換基を示す。]

で表される化合物またはその塩。

[請求項2] Xが、硫黄原子であり；かつ

Yが、CHである、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項3] R_2が、

置換基を有していてもよい炭化水素基、

置換基を有していてもよい複素環基、または

置換基を有していてもよい非芳香族複素環—カルボニル基

である、請求項1記載の化合物またはその塩。

[請求項4] R_2が、

(1) (a) (i) ハロゲン原子、

(ii) ヒドロキシ基 、

(iii) (aa) ハロゲン原子、

(bb) ヒドロキシ基、

(cc) C_{1-6}アルコキシ基、および

(dd) 1ないし3個のC_{1-6}アルキル基で置換されていて

もよいC$_{6-14}$アリール基

から選ばれる１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC$_{1-6}$アルキル基、

(iv) C$_{1-6}$アルコキシ基、

(v) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC$_{6-14}$アリール基、

(vi) C$_{6-14}$アリールオキシ基、

(vii) C$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基、

(viii) C$_{1-6}$アルキルーカルボニル基、

(ix) シアノ基、

(x) C$_{6-14}$アリールスルホニル基、

(xi) カルボキシ基、

(xii) C$_{1-6}$アルキル基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(xiii) オキソ基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、および

(xiv) オキソ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(b) C$_{1-6}$アルコキシ基、

(c) (i) (aa) １ないし３個のC$_{1-6}$アルコキシ基で置換されていてもよいC$_{6-14}$アリール基、

(bb) C$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基、

(cc) 芳香族複素環基、

(dd) 芳香族複素環基で置換されていてもよいC$_{3-8}$シクロアルキル基、および

(ee) ヒドロキシ基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいC$_{1-6}$

アルキル基、

(ii) １ないし３個のＣ$_{7-13}$アラルキル基で置換されていてもよい非芳香族複素環基、

(iii) １ないし３個のＣ$_{1-6}$アルコキシ基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基、および

(iv) Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル基

から選択される置換基でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基、

(d) ５または６員芳香族複素環基、

(e) Ｃ$_{6-14}$アリール基、および

(f) アミノ基で置換されていてもよいＣ$_{3-8}$シクロアルキル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基；

(2) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基；

(3) (a) ハロゲン原子、

(b) (i) ヒドロキシ基、

(ii) Ｃ$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基、および

(iii) カルバモイル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基、

(c) Ｃ$_{6-14}$アリールオキシ基、

(d) Ｃ$_{1-6}$アルコキシーカルボニル基、

(e) Ｃ$_{1-6}$アルキルーカルボニル基、

(f) Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル基で置換されていてもよいＣ$_{6-14}$アリール基、

(g) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{7-13}$アラルキル基、

(h)ヒドロキシ基、

(i)カルバモイル基、および

(j)非芳香族複素環基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基；

(4) １ないし３個のC_{6-14}アリール基で置換されていてもよいC_{2-6}アルケニル基；

(5) ５または６員芳香族複素環基；

(6) 非芳香族複素環－カルボニル基；または

(7) アミノ基で置換されていてもよいC_{3-8}シクロアルキル基

である、請求項１記載の化合物またはその塩。

[請求項5] R_2が、

(1) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよい４ないし６員非芳香族複素環－C_{1-6}アルキル基；

(2) １ないし３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{6-14}アリール基；または

(3)(a)ハロゲン原子、および

(b) C_{1-6}アルキル基

から選択される１ないし３個の置換基で置換されていてもよい非芳香族複素環基

である、請求項１記載の化合物またはその塩。

[請求項6] Xが、硫黄原子であり；

Yが、ＣＨであり；かつ

R_1が、C_{1-6}アルキル基

である、請求項４記載の化合物またはその塩。

[請求項7] R_1が、C_{1-6}アルキル基である、請求項１記載の化合物またはその塩。

[請求項8] ６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ

）－ピロリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

[請求項9] ６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

[請求項10] ２－（７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター１－イル）－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

[請求項11] ６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－［（２Ｓ）－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－２－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

[請求項12] ２－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］－６－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル］チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

[請求項13] ２－［（２Ｓ）－１－アザビシクロ［２．２．２］オクター２－イル］－６－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－４（３Ｈ）－オン、またはその塩。

[請求項14] 請求項１記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[請求項15] Ｃｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７阻害剤である、請求項１４記載の医薬。

[請求項16] 癌の予防または治療剤である、請求項１４記載の医薬。

[請求項17] 哺乳動物に対し、請求項１記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるＣｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７阻害方法。

[請求項18] 哺乳動物に対し、請求項１記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。

[請求項19] Ｃｅｌｌ ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｃｙｃｌｅ ７阻害剤を製造するため

の、請求項１記載の化合物またはその塩の使用。

[請求項20] 癌の予防または治療剤を製造するための、請求項１記載の化合物またはその塩の使用。