明　細　書

発明の名称 ： 含硫黄二環式化合物

技術分野

[0001] 本発明は医薬組成物、殊に、統合失調症、統合失調症に伴う認知障害(CIAS)、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病等の治療用医薬組成物の有効成分として有用な含硫黄二環式化合物に関する。

背景技術

[0002] γ－アミノ酪酸(GABA)は、イオンチャネル型$GABA_A$及び代謝調節型$GABA_B$受容体の双方を活性化する代表的な抑制性神経伝達物質である。$GABA_B$受容体は哺乳類の脳の大部分のシナプス前終末とシナプス後部の双方に発現し、抑制性のシナプス伝達を調整することで生理学的及び精神病理学的に幅広い作用を有している。$GABA_B$受容体はGタンパク質共役型受容体(GPCR)であり、7回膜貫通ドメインを有し、構造的にClass Cに分類される。このClass C GPCRは特に大きな細胞外領域を持ち、ホモもしくはヘテロ二量体を形成して機能する（Neuropharmacology, 2011年, Jan, vol.60(1), p.82-92)。$GABA_B$受容体は$GABA_{B1}$及び$GABA_{B2}$のヘテロ二量体を形成し、サブユニット同士が協働して受容体としての機能を発揮する。すなわち$GABA_{B1}$のみがオルソステリックな$GABA_B$受容体のリガンドが結合するための機能を有し、$GABA_{B2}$のGタンパク質のカップリング及び活性化機能を促す。活性化された$GABA_B$受容体はアデニル酸シクラーゼの抑制やGタンパクと共役したK^+チャネル(GIRK)や電位依存性カルシウムチャネルの開口を制御する。

[0003] 最近の研究から、認知障害等の精神疾患は、患者のGABA介在神経の機能低下により生じるとの報告がある(Trends in Neurosciences, 2012年, vol.35(1), p.57-67； Molecular Psychiatry, 2003年, vol.8(8), p.721-737, 715； Frontiers in Psychiatry, 2012年, vol.3, p.51；Neuroscience & Biobe

havioral Reviews, 2012年, Oct, vol.36(9), p.2044-2055)。

[0004] バクロフェンは$GABA_B$受容体選択的なアゴニストであり、臨床上使用されている。バクロフェンは、前臨床試験において、メタンフェタミン誘発マウスの認知機能障害(European Journal of Pharmacology, 2009年, vol.602(1), p.101-104)；メタンフェタミン及びMK-801誘発プレパルスインヒビション障害(Neuropsychopharmacology, 2008年, Dec, vol.33(13), p.3164-3175)；及び、NMDA受容体機能低下遺伝子改変マウスにおける、社会性行動障害、空間記憶障害、及びγ帯域の脳波障害(Translational Psychiatry, 2012年, Jul 17, vol.2, p.e142)；を改善したとの報告がある。R-バクロフェンは脆弱X症候群患者と自閉症スペクトラム症候群に有効であったとの報告がある(Science Translational Medicine, 2012年, Sep 19, vol.4(152), p.152ra127; Journal of Autism and Development Disorders., 2014年, Apr, vol.44(4), p.958-964)。なお、脆弱X症候群の原因遺伝子であるFMR1は自閉症スペクトラム症候群における多数の関連遺伝子の発現に影響を与えたとの報告がある(Nature, 2012年, Dec, vol.492, p.382-386; Cell, 2011年, Jul, vol.146(2), p.247-261)。

[0005] バクロフェンは、臨床上、脊髄小脳変性症、脊髄損傷、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、脳性麻痺、脳卒中又は頭部外傷等を原因とする、痙縮、拘縮又は固縮の治療に用いられている(Neurology, 2004年, Oct 26, vol.63(8), p.1357-1363)。またバクロフェンは、不安障害(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004年, vol.310, p.952-963)；物質依存症、例えば、ニコチン、コカイン及びモルヒネ等の薬物依存症やアルコール依存症(Advances in Pharmacology, 2010年, vol.58, p.373-396; Drug and Alcohol Dependence, 2002年, Feb 1, vol.65(3), p.209-220; Synapse, 2003年, Oct, vol.50(1), p.1-6)；疼痛、例えば神経因性疼痛(European Journal of Pain, 2004年, Aug, vol.8(4), p.377-383)；及び、逆流性食道炎(Neurogastroenterology and Motility, 2012年, Jun, vol.24(6), p.553-559, e253)；に有効であったとの報告がある。

[0006] $GABA_B$アゴニストであるγ－ヒドロキシ酪酸(GHB)が、線維筋痛症患者の疲労も改善し、線維筋痛症に有効であったとの報告がある(Pain, 2011年, vol.152, p.1007-1017)。線維筋痛症と慢性疲労症は疲労症状が類似する。$GABA_B$アゴニストは、慢性疲労症への有効性も期待される。

[0007] $GABA_B$シグナルを賦活すれば、シャルコー・マリー・トゥース病type1Aの原因であるPMP22遺伝子の過剰発現を抑制したとの報告がある(European Journal of Neuroscience, 2004年, May, vol.19(10), p.2641-2649; Nature Reviews Drug Discovery, 2012年, vol.11, p.589)。

[0008] $GABA_B$受容体は、脾臓、肺、肝臓、腸、胃、食道、又は膀胱等の末梢臓器にも存在するとの報告がある(Neuroscience, 2000年, vol.100(1), p.155-170; The Journal of Biological Chemistry, 2000年, Oct 13, vol.275(41), p.32174-32181)。よって、$GABA_B$受容体リガンドは末梢臓器における疾患の治療にも応用できると期待される。

[0009] 以上より、$GABA_B$受容体を活性化する化合物は殊に統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病等の予防又は治療に有用であると考えられる。

[0010] 一方、バクロフェンは鎮静及び筋力低下等の有害な副作用により治療濃度域が狭いため、その利用が制限される。運動協調性の低下及び体温の低下等もバクロフェン療法における副作用である。

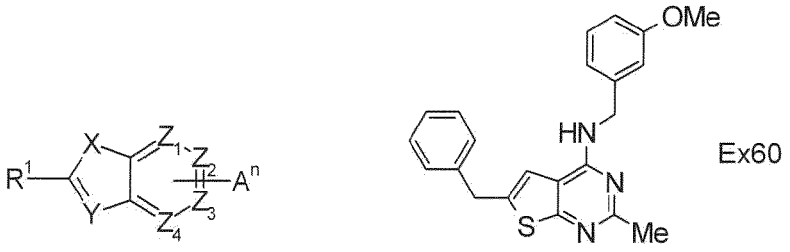
[0011] ポジティブアロステリックモジュレーター(PAM)の報告は、複数存在する(Molecular Pharmacology, 2001年, vol.60(5), p.963-971；Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004年, Sep, vol.310(3), p.952-963；Psychopharmacology (Berl), 2011年, May, vol.215(1), p.117-128)。$GABA_B$受容体のPAMは、内因性リガンドの結合部位とは異なる部位で受容体に結合し、受容体の機能を向上させる。$GABA_B$受容体のPAMは、単独ではアゴニスト活性を示さないが、内在性のGABAの受容体への親和性を高め、$GABA_B$受容体の効力及び効果を高める作用を有する。この特性により、$GABA_B$受容体のPAMは

、$GABA_B$アゴニストが有する副作用(例、上述のバクロフェンが有する副作用)を示すことがなく有用な治療効果を有すると考えられる。

[0012] 従って、$GABA_B$受容体のPAMは副作用が少なく、殊に統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病等の予防又は治療に有用であると期待される。

[0013] 特許文献１には、統合失調症治療薬として、Ex60として示す化合物を含む下記一般式

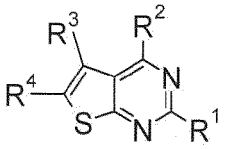
[化1]



(式中、R^1の定義は多数の基を含む。そのうちの一つとして、R^1は置換されていてもよいシクロアルキル基等が挙げられている。A^nの定義は多数の基を含む。そのうちの一つとして、A^nは置換されていてもよいアルキル基等が挙げられている。式中の他の記号は、特許文献1を参照のこと)の化合物が開示されている。

[0014] 特許文献２には、下記一般式

[化2]

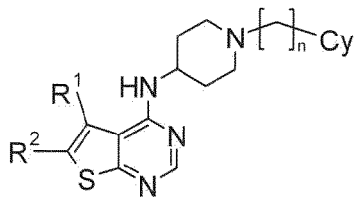


（式中、R^2は、$-N(R^{2a})R^{2b}$, $-O-R^{2a}$, $-S-R^{2a}$を示す。他の記号は特許文献２を参照のこと。）

で表わされるmGluR1阻害剤がパーキンソン病、偏頭痛等に有用であることが開示されている。

[0015] 特許文献３には、下記一般式

[化3]



(式中の記号は特許文献3を参照のこと。)

で示される5-HT拮抗剤が神経病理学的疾患の治療薬として有用であることが開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0016] 特許文献1：国際公開WO2006/030031号

特許文献2：国際公開WO02/062803号

特許文献3：国際公開WO2004/089312号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

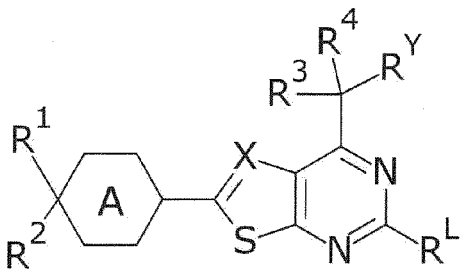
[0017] 本発明は医薬組成物、殊に、統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病等治療用医薬組成物の有効成分として有用な含硫黄二環式化合物を提供する。

課題を解決するための手段

[0018] 本発明者らは、$GABA_B$受容体のPAMについて鋭意検討した結果、含硫黄二環式化合物が$GABA_B$受容体のPAMであることを知見して本発明を完成した。

即ち、本発明は、式(I)の化合物又はその塩、並びに、式(I)の化合物又はその塩、及び賦形剤を含有する医薬組成物に関する。

[化4]



(I)

(式中、

Xは、CH、

R^1は、低級アルキル、

R^2は、低級アルキル、

ここで、R^1及びR^2は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロアルカンを形成してもよく、

R^3は、－H、

R^4は、－H、

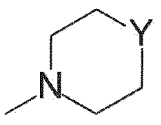
A環は、シクロヘキサン環、

R^Yは、$-NR^AR^B$、

R^A及びR^Bは、結合する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成し、

ここで環状アミノは、下式(III)

[化5]



(III)

で示される基、

Yは、NH、O、S、$S(=O)_2$、又は、CH_2、

R^Lは、低級アルキルである。)

なお、特に記載がない限り、本明細書中のある化学式中の記号が他の化学式においても用いられる場合、同一の記号は同一の意味を示す。

[0019] また、本発明は、

(1) 式(I)の化合物又はその塩を含有する、統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病治療用医薬組成物；

なお、当該医薬組成物は、式(I)の化合物又はその塩を含有する、統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病の治療薬を包含する。

(2)統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病の治療用医薬組成物の製造のための式(I)の化合物又はその塩の使用；

(3) 統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病の治療のための式(I)の化合物又はその塩の使用；

(4) 統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病の治療のための式(I)の化合物又はその塩；

(5) 式(I)の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病の治療方法；に関する。

なお、「対象」とは、その予防又は治療を必要とするヒト又はその他の動物であり、ある態様としては、その予防又は治療を必要とするヒトである。

発明の効果

[0020] 式(I)の化合物又はその塩は、$GABA_B$受容体のPAM作用を有し、統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安

障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病等の予防及び／又は治療剤として使用できる。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、本発明を詳細に説明する。

「低級アルキル」とは、直鎖又は分枝状の炭素数が1から6(以下C_{1-6}ともいう。以下炭素数を同様に表記する。)のアルキル、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等である。別の態様としては、C_{1-4}アルキルであり、さらに別の態様としては、メチルである。

[0022] 「低級アルキレン」とは、直鎖又は分枝状のC_{1-6}のアルキレン、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、メチルメチレン、エチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1,1,2,2-テトラメチルエチレン等である。別の態様としては、C_{1-4}アルキレンであり、さらに別の態様としては、エチレンである。

[0023] 「ハロ低級アルキル」とは、１個以上のハロゲンで置換されたC_{1-6}アルキルである。別の態様としては、１～５個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、さらに別の態様としては、１～３個のハロゲンで置換された低級アルキルであり、またさらに別の態様としては、$-CF_3$である。

[0024] 「ハロゲン」は、F、Cl、Br、又は、Iを意味する。

[0025] 「シクロアルカン」とは、C_{3-8}の飽和炭化水素環である。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、シクロオクタンである。別の態様としては、C_{5-6}シクロアルカンであり、他の態様としては、シクロヘキサンであり、別の態様としては、シクロプロパンである。

[0026] 「シクロアルキル」とは、C_{3-8}の飽和炭化水素環基である。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、シクロオクチルである。別の態様としては、C_{5-6}シクロアルキルであり、他の態様としては、シクロヘキシルであり、別の態様としては、シクロプロ

ピルである。

[0027] 本明細書において、「置換されていてもよい」とは、無置換、若しくは置換基を1～5個、有していることを意味する。また別の態様としては無置換、若しくは置換基を1～3個、有していることを意味する。なお、複数個の置換基を有する場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なっていてもよい。

[0028] 本明細書において、

「R^A及びR^Bが、結合する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成し」において、環状アミノに置換されていてもよい置換基としては、下記のZ群より選択される基が挙げられる。

Z群：

(1) ＝O、

(2) －OH、

(3) －O－低級アルキル、

(4) ハロゲン、

(5) －CN、

(6) 低級アルキル、

(7) ハロ低級アルキル、

(8) 低級アルキレン－OH、

(9) 低級アルキレン－O－低級アルキル、

(10) －C(＝O)－低級アルキル、

(11) －C(＝O)－低級アルキレン－OH、

(12) －C(＝O)－低級アルキレン－CN、及び、

(13) シクロアルキル

[0029] 「Z群より選択される基」のある態様としては、下記Z1群より選択される基が挙げられる。

Z1群：

(1) －OH、

(2) 低級アルキル、

(3) －C(＝O)－低級アルキレン－OH、

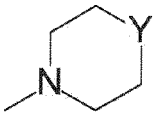
[0030] 本発明のある態様を以下に示す。

[1] R^Yが、－NR^AR^B、

R^A及びR^Bが、結合する窒素原子と一体となって、R^0で置換されていてもよい環状アミノを形成し、

ここで環状アミノは、下式(III)

[化6]



(III)

で示される基であり、

R^0が、下記のZ群、

Z群：

(1) ＝O、

(2) －OH、

(3) －O－低級アルキル、

(4) ハロゲン、

(5) －CN、

(6) 低級アルキル、

(7) ハロ低級アルキル、

(8) 低級アルキレン－OH、

(9) 低級アルキレン－O－低級アルキル、

(10) －C(＝O)－低級アルキル、

(11) －C(＝O)－低級アルキレン－OH、

(12) －C(＝O)－低級アルキレン－CN、及び、

(13) シクロアルキル

より選択される基である式(I)に記載の化合物又はその塩。

[2]

Z群より選択される基が、

Z1群：

(1) －OH、

(2) 低級アルキル、

(3) －C(＝O)－低級アルキレン－OH、

より選択される基である[1]に記載の化合物又はその塩。

[3] Yが、O、S、又は$S(=O)_2$である式(I)の化合物又はその塩。

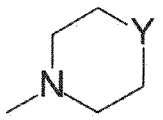
[4] R^LがCH_3である式(I)の化合物又はその塩。

[5] 上記の態様[1]～[4]に記載の基のうち二以上の組み合わせである化合物又はその塩。

[0031] 本発明の上記組み合わせの例を以下に示す。

[6] XがCH、A環がシクロヘキサン環、R^1が低級アルキル、R^2が低級アルキル、R^3が－H、R^4が－H、R^Yが置換されていてもよい下式(III)

[化7]



(III)

であり、Yが、O、S、又は$S(=O)_2$であり、R^Lが低級アルキル、である式(I)の化合物又はその塩。

[0032] 本発明に包含される具体的化合物の例として、以下の化合物又はその塩が挙げられる。

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(1,1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン、

トランス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-3,4-ジオール、

1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-オール、

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチル-4-(チオモルホリン-4-イルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン、

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(3,3-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン、又は

1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-2,2-ジメチルピペリジン-4-オール。

なお、「1,1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イル」は、「1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル」と同じ基を意味する。

[0033] 本明細書において「PAM」とは、内因性リガンドの結合部位とは異なる部位で受容体に結合し、受容体の機能を向上させる化合物である。単独ではアゴニスト活性を示さないが、受容体の効力及び効果を高める作用を有する化合物である。

本明細書において「PAM作用」とは、上述のPAMの有する作用である。例えば、試験例1において、横軸を用量、縦軸を反応としたGABA用量反応曲線を左方シフト及び上方シフトさせる作用を意味する。被験薬物に「効力」があればGABA用量反応曲線を左方シフトし、被験薬物に「効果」があればGABA用量反応曲線を上方シフトする。

本明細書中の疾患は、それぞれの症状が完全に独立せず、相互に重複していてもよい。例えば、統合失調症、CIAS、認知機能障害は、それぞれの症状が互いに重複していてもよい。

なお、本明細書中の疾患名は、WHO(世界保健機関)の国際疾病分類である「ICD10」、米国精神医学会(APA)の精神診断の統計の手引第4版(DSM-4)及び第5版(DSM-5)、及び／又は、日本神経学会ガイドライン等も参考にしている。

[0034] 式(I)の化合物には、置換基の種類によって、互変異性体や幾何異性体が存在しうる。本明細書中、式(I)の化合物が異性体の一形態のみで記載されることがあるが、本発明は、それ以外の異性体も包含し、異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

また、式(I)の化合物には、不斉炭素原子や軸不斉を有する場合があり、こ

れに基づく光学異性体が存在しうる。本発明は、式(I)の化合物の光学異性体の分離されたもの、あるいはそれらの混合物も包含する。

[0035] さらに、本発明は、式(I)で示される化合物の製薬学的に許容されるプロドラッグも包含する。製薬学的に許容されるプロドラッグとは、加溶媒分解により又は生理学的条件下で、アミノ基、水酸基、カルボキシル基等に変換されうる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、例えば、Progress in Medicine, 1985年, p.2157-2161や、「医薬品の開発」(廣川書店)1990年, 第7巻, 分子設計 p.163-198に記載の基が挙げられる。

[0036] また、式(I)の化合物の塩とは、式(I)の化合物の製薬学的に許容される塩であり、置換基の種類によって、酸付加塩との塩を形成する場合がある。具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジトルオイル酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられる。

[0037] さらに、本発明は、式(I)の化合物及びその塩の各種の水和物や溶媒和物、及び結晶多形の物質も包含する。また、本発明は、種々の放射性又は非放射性同位体でラベルされた化合物も包含する。

[0038] (製造法)

式(I)の化合物及びその塩は、その基本構造あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料から中間体へ至る段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。このような保護基としては、例えば、ウッツ(P. G. M. Wuts)及びグリーン(T. W. Greene)著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis(第4版), 2006年」に記載の保護基等を挙げることができ、これらの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。このような方

法では、当該保護基を導入して反応を行なったあと、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

また、式(I)の化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様、原料から中間体へ至る段階で特定の基を導入、あるいは得られた式(I)の化合物を用いてさらに反応を行なうことで製造できる。反応は通常のエステル化、アミド化、脱水等、当業者に公知の方法を適用することにより行うことができる。

以下、式(I)の化合物の代表的な製造法を説明する。各製法は、当該説明に付した参考文献を参照して行うこともできる。なお、本発明の製造法は以下に示した例には限定されない。

[0039] 本明細書、実施例、製造例、及び、後記表において、以下の略号を用いることがある。

PAM＝ポジティブアロステリックモジュレーター、PAM作用＝ポジティブアロステリックモジュレート作用、CIAS＝統合失調症に伴う認知障害。

AcOH＝酢酸、BINAP＝2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル、brine＝飽和食塩水、CBB＝クマシーブリリアントブルー、CHAPS＝3-[(3-クロラミドプロピル)ジメチルアンモニオ]プロパンスルホネート、DABCO＝1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、DCE＝1,2-ジクロロエタン、DCM＝ジクロロメタン、CDI＝1,1'-カルボニルジイミダゾール、D-MEM＝ダルベッコ改変イーグル培地、DIBAL＝水素化ジイソブチルアルミニウム、DIBOC＝二炭酸ジ－tert－ブチル、DIPEA＝N,N-ジイソプロピルエチルアミン、DME＝ジメトキシエタン、DMF＝N,N-ジメチルホルムアミド、DMSO＝ジメチルスルホキシド、DPPA＝ジフェニルリン酸アジド、DPPF＝1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン、EGTA＝グリコールエーテルジアミン四酢酸、Et_2O＝ジエチルエーテル、EtOAc＝酢酸エチル、EtOH＝エタノール、GABA＝γ－アミノ酪酸、HATU＝1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-1-イウム3-オキシド・ヘキサフルオロホスファート、HCl/EtOAc＝塩化水素/EtOAc溶液、HCl/ジオキサン＝塩化水素/ジオキサン溶液、HBSS＝ハンクス平衡塩類溶液、Hepes＝4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸、HOBt

＝1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、IPE＝ジイソプロピルエチルエーテル、$KOBu^t$＝カリウム tert-ブトキシド、LAH＝リチウムアルミニウムハイドライド、MeCN＝アセトニトリル、MeOH＝メタノール、$MgSO_4$＝無水硫酸マグネシウム、Ms＝メタンスルホニル、MsCl＝メタンスルホニルクロリド、NaOEt＝ナトリウムエトキシド、Na_2SO_4＝無水硫酸ナトリウム、$NaBH(OAc)_3$＝トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、$NaOBu^t$＝ナトリウム tert-ブトキシド、NBS＝N-ブロモスクシンイミド、NCS＝N-クロロスクシンイミド、n-BuLi＝n-ブチルリチウム、NMO＝N-メチルモルホリン、NMP＝N-メチル-2-ピロリドン、ORF＝オープンリーディングフレーム、$Pd(OAc)_2$＝酢酸パラジウム(II)、Pd/C＝パラジウム担持炭素、Pd_2dba_3＝トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、$Pd(PPh_3)_4$＝テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、Red-Al＝水素化ビス(２－メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、TEA＝トリエチルアミン、THF＝テトラヒドロフラン、TTIP＝チタニウム(IV)イソプロポキシド、WSC＝1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、シリカゲルカラム＝シリカゲルカラムクロマトグラフィー、塩基性シリカゲルカラム＝塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー、超臨界クロマト＝超臨界クロマトグラフィー、飽和重曹水＝飽和$NaHCO_3$水溶液。

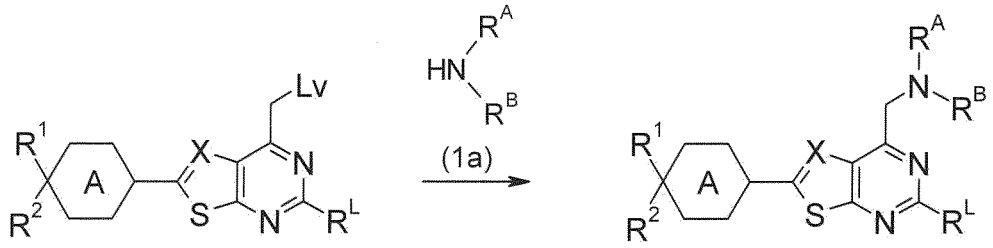
[0040] 構造式において下記の略号を用いることがある。

Ac＝アセチル、Bn＝ベンジル、Boc＝tert-ブトキシカルボニル、Et＝エチル、Me＝メチル、Ms＝SO_2CH_3、Ph＝フェニル、^{t}Bu又はBu^t＝tert-ブチル。

[0041] また、便宜上、濃度mol/LをMとして表す。例えば、1M NaOH水溶液は1mol/LのNaOH水溶液であることを意味する。

[0042] (第1製法)

[化8]



(1) (I-1)

(式中、Lvは脱離基を示す。以下同様。)

本発明化合物(I-1)は、化合物(1)と化合物(1a)から製造できる。

脱離基は、例えばハロゲン、OMs基等である。本反応は、化合物(1)と化合物(1a)を等量若しくは一方を過剰量用い、反応に不活性な溶媒中又は無溶媒で、冷却～加熱、好ましくは0℃～80℃で、通常0.1時間～5日間撹拌して行うことができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、Et_2O、THF、DME、ジオキサン等のエーテル類、DCM、DCE、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、EtOAc、MeCN及びこれらの混合溶媒等である。TEA、DIPEA若しくはNMO等の有機塩基、又は、K_2CO_3、Na_2CO_3若しくはKOH等の無機塩基が、反応をより円滑に進行させる場合がある。

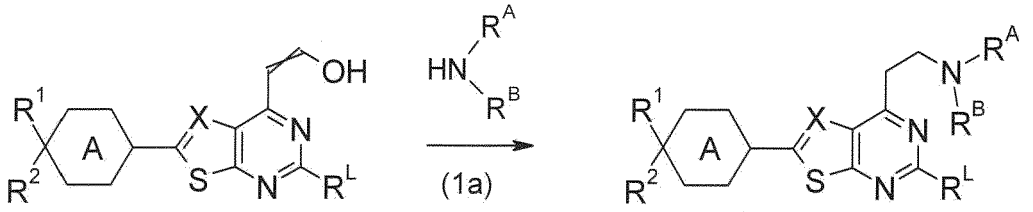
〔文献〕

S. R. Sandler及びW. Karo著, 「Organic Functional Group Preparations」, 第2版, 第1巻, Academic Press Inc., 1991年;

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0043] (第2製法)

[化9]



（式中、交差する二重結合はシス又はトランスであることを示す。）

本発明化合物(I-2)は、化合物(2)と化合物(1a)から製造できる。

本反応では、化合物(2)と化合物(1a)とを等量若しくは一方を過剰量用い、還元剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、-30℃～加熱還流、好ましくは0℃～室温で、通常0.1時間～5日間撹拌する。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、MeOH等のアルコール類、エーテル類、及びこれらの混合溶媒等である。還元剤としては、$NaBH(OAc)_3$、$NaBH_3CN$、$NaBH_4$等を使用できる。モレキュラーシーブス等の脱水剤、又はAcOH、塩酸、TTIP 錯体等を添加すると、反応がより円滑に進行する場合がある。化合物(2)と化合物(1a)との縮合によりイミンが生成し、安定な中間体として単離できる場合がある。このイミン中間体は還元により化合物(I-2)を製造できる。また、上記還元剤を用いる代わりに、MeOH、EtOH、EtOAc等の溶媒中、AcOH、塩酸等の酸の存在下又は非存在下で、常圧～50気圧の水素雰囲気下、還元触媒(例えば、Pd/C、ラネーニッケル等)を使用することができる。本反応は、冷却～加熱下で行うことができる。

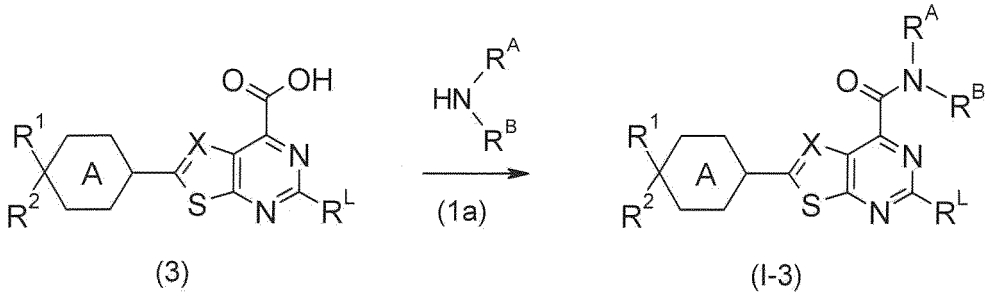
〔文献〕

A. R.Katritzky及びR.J.K.Taylor著, 「Comprehensive Organic Functional Group Transformations II」、第2巻, Elsevier Pergamon, 2005年;

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0044] (第3製法)

[化10]



(3) (1a) (I-3)

本発明化合物(I-3)は、化合物(3)と化合物(1a)から製造できる。

本反応では、化合物(3)と化合物(1a)を等量若しくは一方を過剰量用い、縮合剤の存在下、反応に不活性な溶媒中、冷却～加熱、好ましくは-20℃～60℃で、通常0.1時間～5日間撹拌する。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、芳香族炭化水素類、DCM等のハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF、DMSO、EtOAc、CH_3CN又は水、及びこれらの混合溶媒等である。縮合剤は、例えばWSC、CDI、DPPA、HATU、オキシ塩化リン等である。HOBt等の添加剤が反応を円滑に進行させる場合がある。ピリジン、TEA、DIPEA若しくはNMO等の有機塩基、又はK_2CO_3、Na_2CO_3若しくはKOH等の無機塩基が、反応を円滑に進行させる場合がある。

また、本発明化合物(I-3)は、カルボン酸(3)の反応性誘導体と化合物(1a)からも製造できる。反応性誘導体は、カルボン酸を例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応して得られる酸ハロゲン化物；クロロギ酸イソブチル等と反応して得られる混合酸無水物；HOBt等と縮合して得られる活性エステル；等が挙げられる。反応性誘導体と化合物(1a)との反応は、反応に不活性な溶媒中、ピリジン、TEA、DIPEA若しくはNMO等の有機塩基と、冷却～加熱、好ましくは、-20℃～60℃で、通常0.1時間～5日間撹拌することができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、ハロゲン化炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類等を使用できる。また、上記有機塩基が溶媒を兼ねることもできる。

〔文献〕

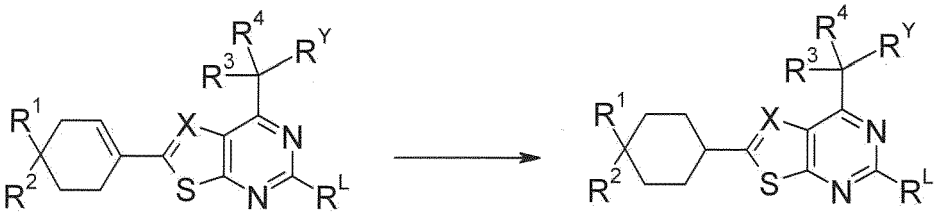
S. R. Sandler及びW. Karo著, 「Organic Functional Group Preparations」

、第2版, 第1巻, Academic Press Inc., 1991年;

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」16巻(2005年)(丸善)

[0045] (第4製法)

[化11]



(4) (I-4)

本発明化合物(I-4)は、化合物(4)の水素添加反応により製造できる。

本反応は、化合物(4)を　水素雰囲気中、反応に不活性な溶媒中、金属触媒と、冷却～加熱、好ましくは室温で、通常1時間～5日間撹拌する。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、アルコール類、エーテル類等である。金属触媒は、例えば$Pd(OH)_2$等のパラジウム触媒等である。水素源は、水素ガスの代わりに、化合物(4)に対し等量～過剰量のギ酸又はギ酸アンモニウムも使用できる。

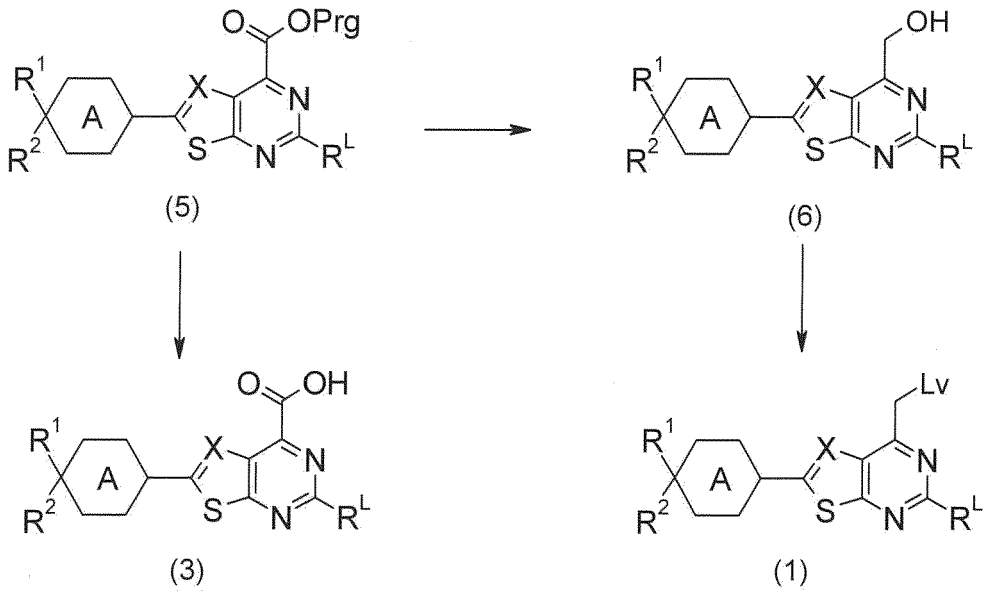
〔文献〕

M. Hudlicky著, 「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph : 188)」, ACS, 1996年;

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」19巻(2005年)(丸善)

[0046] (原料合成１)

[化12]



(式中、Prgは保護基を意味する。以下同様。)

[0047] 原料化合物(1)は、化合物(6)から製造できる。

(i) Lvがハロゲンである原料化合物(1)は、化合物(6)のハロゲン化により製造できる。本反応では、SO_2Cl_2又はオキシ塩化リン等のハロゲン化剤、及びDMFと、加熱～加熱還流で行うことができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、トルエン等を使用できる。ハロゲン化剤は、PBr_3、NBS等も使用できる。

(ii) LvがOMs基である原料化合物(1)は、化合物(6)を、反応に不活性な溶媒中、氷冷下、有機塩基とMsClを加え、0℃～室温で製造できる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、DCM等が使用できる。

[0048] 化合物(6)は、化合物(5)を還元して製造できる。

本反応は、反応に不活性な溶媒中、冷却～加熱、好ましくは-20℃～80℃で、化合物(5)を等量若しくは過剰量の還元剤で、通常0.1時間～3日間処理する。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、エーテル類、芳香族炭化水素類、アルコール及びこれらの混合溶媒等である。還元剤は、$NaBH_4$、ボラン(BH_3)、下記文献中の還元剤が用いられる。還元剤は、例えば$NaBH_4$を用いる場合、塩化カルシウムが反応をより円滑に進行させる場合がある。

〔文献〕

M. Hudlicky著, 「Reductions in Organic Chemistry, 2nd ed (ACS Monograph :188)」, ACS, 1996年

R. C. Larock著、「Comprehensive Organic Transformations」, 第2版, VCH Publishers, Inc., 1999年;

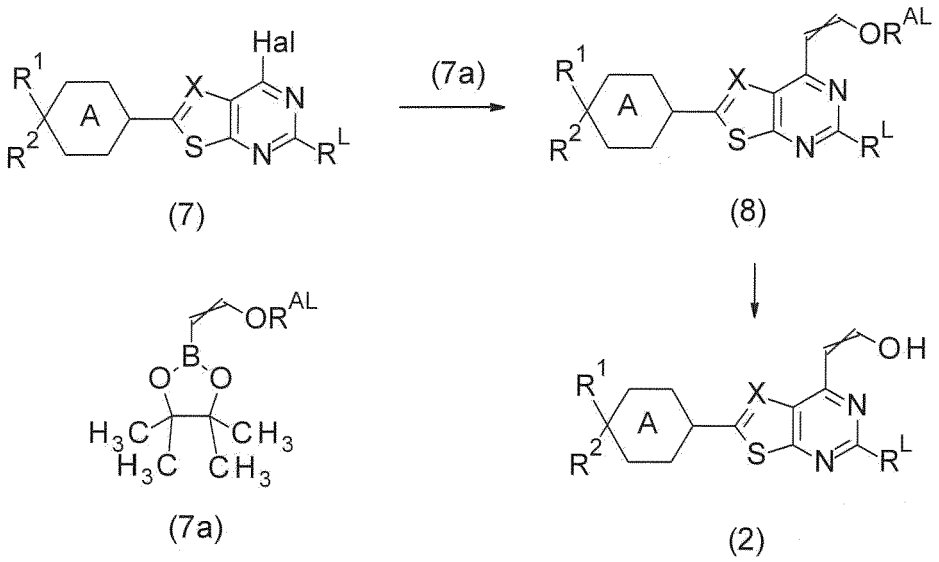
T. J. Donohoe著, 「Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)」, Oxford Science Publications, 2000年;

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」14巻(2005年)(丸善)

[0049] 原料化合物(3)は、化合物(5)の脱保護により製造できる。本反応は、グリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons Inc, 1999年を参照して実施できる。

[0050] (原料合成２)

[化13]



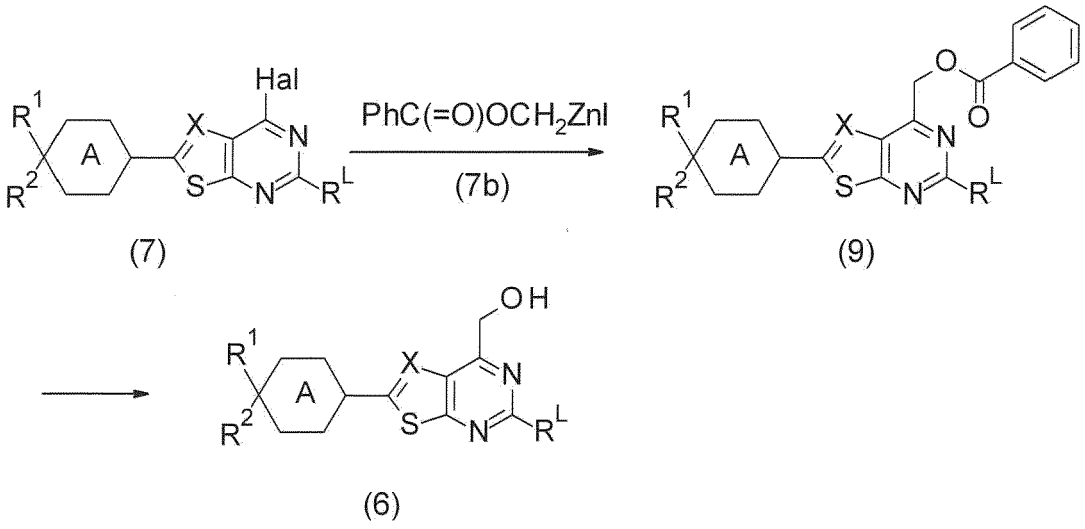
(式中、Halはハロゲン、R^{AL}は低級アルキル、$-OR^{AL}$は低級アルキルオキシを示す。以下同様。)

化合物(2)は、化合物(8)を脱保護して製造できる。本反応はグリーン(Greene)及びウッツ(Wuts)著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第3版、John Wiley & Sons Inc、1999年を参照できる。

化合物(8)は、化合物(7)と低級アルキルオキシエテンボロン酸 ピナコールエステル(7a)から製造できる。本反応は、化合物(7)とボロン酸化合物とのいわゆる鈴木カップリングである。本反応は、試薬として、パラジウム、ホスフィンリガンドおよび金属塩基を加え、室温～加熱還流で行うことができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、非プロトン性溶媒、AcOH等、反応に不活性な溶媒又は無溶媒を使用できる。パラジウムは、例えば$Pd(OAc)_2$やPd_2dba_3等を使用できる。ホスフィンリガンドは、例えばBINAP、DPPF、$P(Bu^t)_3$等を使用できる。金属塩基は、K_2CO_3、Cs_2CO_3、$NaOBu^t$等を使用できる。

[0051] (原料合成３)

[化14]



原料化合物(6)は化合物(9)の加水分解により製造できる。

化合物(9)は、化合物(7)と化合物(7b)から製造できる。本反応は根岸カップリングであり、有機亜鉛化合物と有機ハロゲン化物とをパラジウム又はニッケル触媒と縮合させ炭素炭素結合生成物を製造できる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、THF等を使用できる。触媒は例えば$Pd(PPh_3)_4$を使用できる。通常、反応は室温で行うことができる。

〔文献〕

Negishi, E. Acc. Chem. Res., 1982年, vol.15, p.340-348;

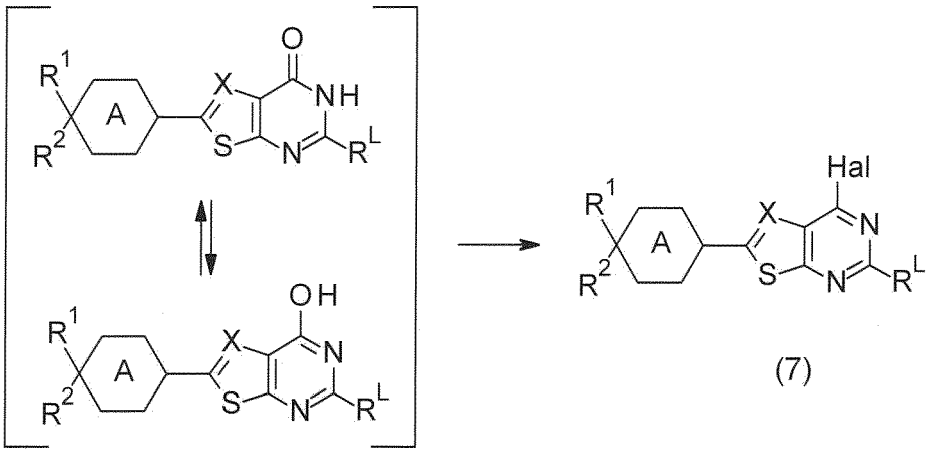
A. de Meijere及びF. Diederich編, 「Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions」, 第2版, VCH Publishers Inc., 2004年;

日本化学会編「実験化学講座(第5版)」13巻(2005年)(丸善);

Organic Letters , 2004年, p.3225; Synlett, 2008年, p.543

[0052] (原料合成４)

[化15]



(10) (7)

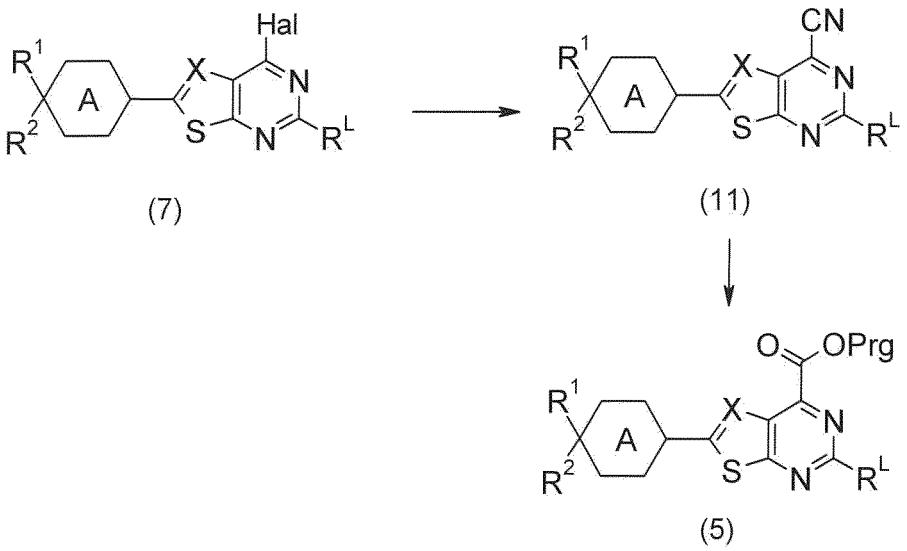
(化合物(10)は、上記のようにケトエノールの互変異性体として存在する。本明細書においては、化合物(10)及び後述の製造例化合物であるPr23等は、便宜上、ケト体、又は、エノール体のいずれかで表記される。)

化合物(7)は、化合物(10)のハロゲン化により製造できる。

本反応は、上記原料合成1に記載の方法と同様に行うことができる。

[0053] (原料合成５)

[化16]



(7) (11) (5)

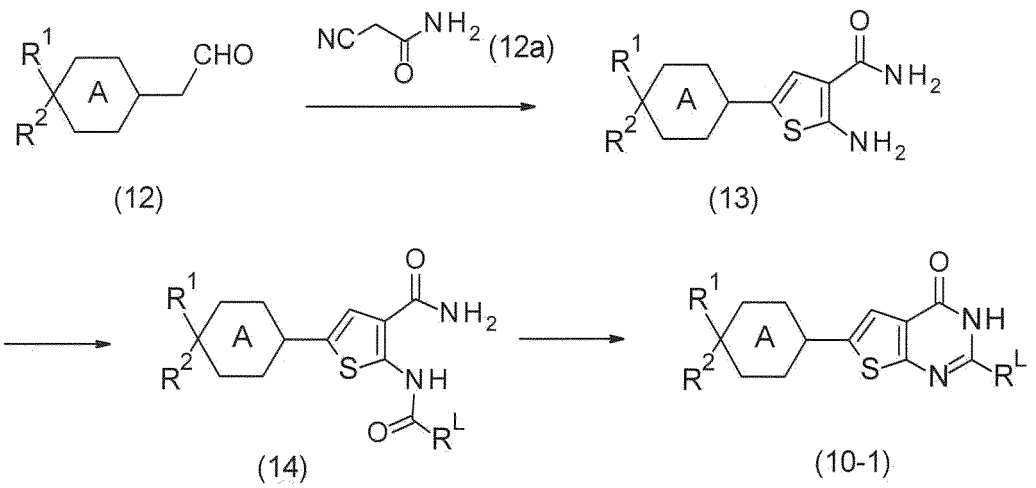
原料化合物(5)は化合物(11)から製造できる。Prgとは、Me、Et等の低級アルキルである。

本反応は、溶媒兼試薬としてアルコール(Prg-OH)を用い、化合物(11)とHCl/ジオキサン、HCl/EtOAc等の塩化水素と共に、室温～加熱、数時間～終夜撹拌して行うことができる。

化合物(11)は、化合物(7)のシアノ化により製造できる。本反応は、NaCNやKCN、又は$Zn(CN)_2$等のCN源と、CH_3SO_2Na等と、50～80℃で、数時間～終夜撹拌し行うことができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、DMF等を使用できる。

[0054] (原料合成６)

[化17]



原料化合物(10-1)は化合物(14)から製造できる。

本反応は、化合物(14)を、反応に不活性な溶媒中、NaOH水溶液等の無機塩基の水溶液と加熱撹拌を行うことができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、EtOH等のアルコール類を使用できる。

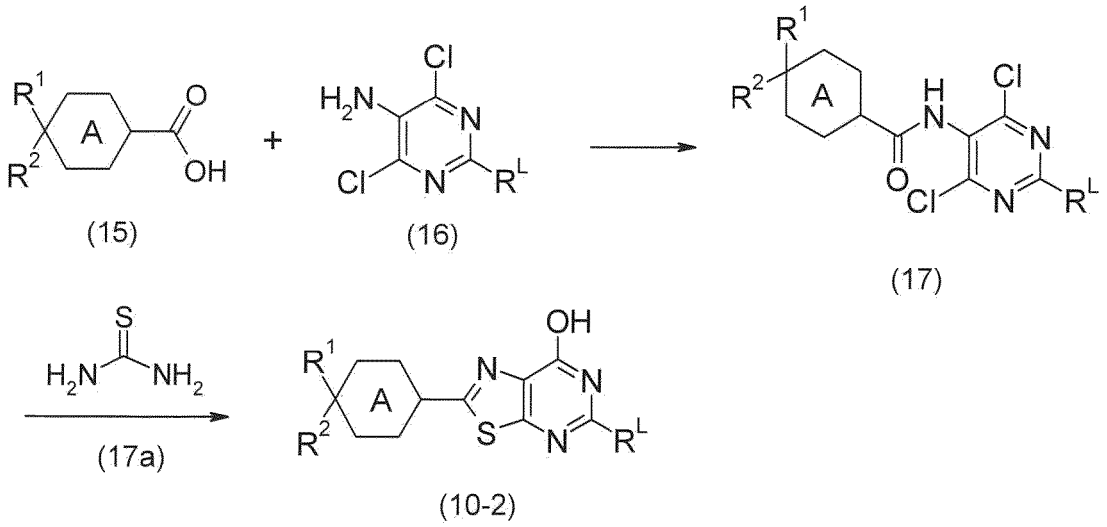
化合物(14)は化合物(13)より製造できる。

本反応は、化合物(13)に式R^L-C(C=O)-Halの酸ハロゲン化物を反応させるアミド化である。反応は上記第3製法と同様の方法を使用できる。

化合物(13)は、化合物(12)に2-シアノアセトアミド(12a)、硫黄、TEA等の有機塩基を、溶媒中、通常加熱し、製造できる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないがDMF等を使用できる。

[0055] (原料合成7)

[化18]



(15) (16) (17)

(17a)

(10-2)

原料化合物(10-2)は化合物(17)と化合物(17a)から製造できる。

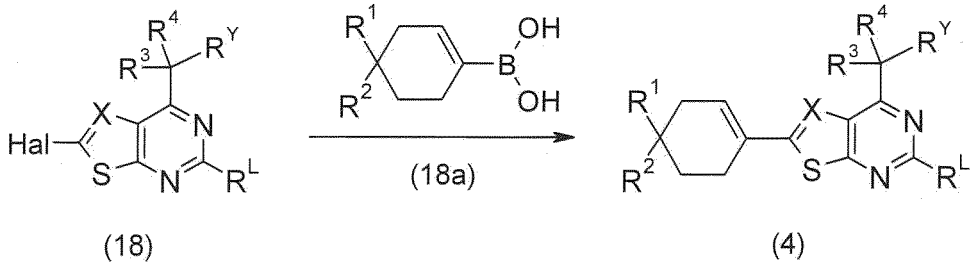
本反応は、化合物(17)及び化合物(17a)に、反応に不活性な溶媒中、ギ酸を加えて加熱撹拌により行うことができる。溶媒は、反応を妨げなければ特に限定はないが、アルコール等を使用できる。

化合物(17)は化合物(15)と化合物(16)のアミド化により製造できる。

本反応は、第3製法に記載した方法と同様に行うことができる。

[0056] (原料合成８)

[化19]



(18) (18a) (4)

[0057] 原料化合物(4)は、化合物(18)と化合物(18a)から製造できる。

本製法はいわゆる鈴木カップリングである。上述の原料合成２の化合物(8)から化合物(7)を製造する方法と同様にして製造できる。

[0058] 式(I)の化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは結晶多形の物質として単離され、精製される。式(I)の化合物の塩は、常法の造塩

反応に付すことにより製造することもできる。

単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等、通常の化学操作を適用して行なわれる。

各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより製造でき、あるいは異性体間の物理化学的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は、ラセミ体の一般的な光学分割法(例えば、光学活性な塩基又は酸とのジアステレオマー塩に導く分別結晶化や、キラルカラム等を用いたクロマトグラフィー等)により得られ、また、適当な光学活性な原料化合物から製造することもできる。

[0059] 式(I)の化合物又はその塩の薬理活性は、以下の試験により確認した。

[0060] (材料)

下記試験例に用いた培地組成及びバッファーの組成を以下に示す（各試薬の濃度は最終濃度を示す）。

KHバッファー(Krebs-Henseleit Buffer):119 mM NaCl、4.8 mM KCl、1.2 mM KH_2PO_4、1.2 mM $MgSO_4$、2.5 mM $CaCl_2$、25 mM $NaHCO_3$、10 mM Glucose、及び20 mM Tris-HCl(pH＝7.4)を含む水溶液。

Aバッファー：0.32 M sucrose、1 mM $MgCl_2$及び1 mM K_2HPO_4を含む水溶液。

Bバッファー：50 mM Tris－HCl(pH＝7.7)、100 mM NaCl、10mM $MgCl_2$、2 mM $CaCl_2$、0.2 mM EGTA及び30 μM GDPを含む水溶液。

Cバッファー：20 mM Tris－HCl(pH＝7.7)及び5 mM $MgCl_2$を含む水溶液。

Baseバッファー： 2.5 mMプロベネシド、20 mM Hepes－NaOH(pH＝7.5)、及び0.02% CHAPSを含むハンクス平衡塩類溶液(HBSS)を含む水溶液。

Fluo-4負荷溶液：1 μM Fluo-4 AM(株式会社同仁化学研究所)、0.067% DMSO及び0.0033% Pluronic F-127(life technologies株式会社)を含むBaseバッファー。

[0061] 試験例１：GTPγS結合試験によるPAM作用の確認

[^{35}S]GTPγS結合試験を用い、本発明化合物の$GABA_B$受容体に対する機能を評価した。本手法は$GABA_B$受容体に対する化合物のPAM作用の検出にも用いられて

いる(Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003年, vol.307(1), p.322-330; Molecular Pharmacology, 2001年, vol.60(5), p.963-971)。

[0062] (膜調製物)

マウス脳皮質膜は、ラット脳膜の調製方法(European Journal of Pharmacology, 1990年, vol.187(1), p.27-38)を参照して調製した。

皮質は90匹のddYマウス(日本SLC社)の脳から切り出した(約30 g)。皮質にAバッファーを加え(皮質/Aバッファー＝約1:3(wt/vol))、氷上ガラステフロン製ホモジナイザー(テフロン：登録商標)でホモジナイズした。ホモジネートを遠心(750 g, 10分間, 4℃)し、上清を得た。ペレットにAバッファー(90 mL)を加え、氷上でホモジナイズした後、遠心(750 g, 10分間, 4℃)し、上清を得た。本操作を繰り返し、上清を集めた。

上清を遠心(18000 g, 15分間, 4℃)した。ペレットに超純水(54 mL)を加え、氷上で30分間静置し、遠心(39000 g, 20分間, 4℃)した。ペレットをKHバッファー(54 mL)で懸濁し、凍結融解を繰り返し、遠心(18000 g, 15分間, 4℃)した。上記ペレットにバッファーを加えて凍結融解後、遠心するまでの操作を繰り返した。ペレットのKHバッファー懸濁液を、プロテインアッセイ(プロテインアッセイCBB溶液；ナカライテスク社)を用いたブラッドフォード法により、タンパク質濃度を10 mg/mLに調製した。

[0063] (GTPγS結合試験)

被験薬物のマウス脳皮質中の$GABA_B$受容体のPAM作用を評価した。96ウェルマイクロプレートの各ウェルに、Bバッファーで各濃度(3 nM～30 μM)に希釈した被験薬物、マウス脳皮質膜(4 μg)、[^{35}S]GTPγS(最終濃度0.34 nM, 室町薬品株式会社；Institute of Isotopes Co., Ltd.)、GABA(最終濃度0.3 μM；シグマ社)の順に加え、室温で1時間静置した。ハーベスター(Filtermate, Perkin-Elmer社)で、懸濁液をガラスフィルター(UniFilter 96-well GF/B filter plates, Perkin-Elmer社)を通し、吸引ろ過した。ガラスフィルターを、氷冷したCバッファーで洗浄した。ガラスフィルターを乾燥後、各ウェルに液

体シンチレーションカクテル(50 μL, MicroScinti-PS ; PerkinElmer社)を加えた。膜に結合した[^{35}S]GTPγSの量をプレートリーダー(TopCount, PerkinElmer社)で計測した。

[0064] (データ分析)

100 μM GABAの最大反応率を100%とした。GABA及び被験薬物の存在しない時の反応率を0%とした。被験薬物が無添加時に、0.3 μM GABAにより20%である反応率を、50%まで増加させる被験薬物の濃度を被験薬物の$GABA_B$のPAM効力(μM)とした。0.3 μM GABA存在下、最大30 μMまで被験薬物を投与したとき、$GABA_B$受容体の効果の最大反応率を被験薬物の$GABA_B$のPAM効果(%)とした。

[0065] 本発明のいくつかの代表的な実施例化合物の効力及び効果を下記表に示した(表中、Exは実施例化合物番号を示す。「効力」は被験薬物の$GABA_B$のPAM効力を示す。「効果」は、被験薬物の$GABA_B$のPAM効果(%)を示す。以下同様)。

[0066] [表1]

No.	効力(μM)	効果(%)	No.	効力(μM)	効果(%)
Ex2	0.11	207	Ex55	0.25	175
Ex4	0.20	161	Ex61	0.24	160
Ex5	0.24	176	Ex72	0.089	289
Ex7	0.24	139	Ex73	0.085	272
Ex12	0.23	377	Ex74	0.19	244
Ex31	0.11	300	Ex79	0.046	230
Ex31-1	0.18	191	Ex101	0.38	134
Ex39	0.42	165	Ex102	0.40	127
Ex40	0.53	203	Ex104	0.079	218
Ex43	0.26	118	Ex108	0.20	176
Ex44	0.27	119	Ex127	0.11	338
Ex45	0.44	134	Ex132	0.15	218
Ex46	0.18	188	Ex142	0.0071	214
Ex47	0.12	240	Ex143	1.2	182
Ex48	0.26	238	Ex144	0.31	182
Ex50	0.54	222	Ex146	0.10	258
Ex51	0.15	249	Ex151	0.12	168
Ex52	0.17	259	Ex153	0.059	180
Ex54	0.32	88	Ex155	0.046	159

[0067] 試験例２：$GABA_B$受容体安定発現細胞を用いたPAM作用の確認

天然の$GABA_B$レセプターは、$GABA_{B1}$および$GABA_{B2}$サブユニットという二種のサブユニットからなるヘテロ二量体構造である(Nature, 1997年, vol.386, p.239-246)。$GABA_{B1}$サブユニットには$GABA_{B1a}$及び$_{1b}$と称される2つの主要なスプライスバリアントが存在する。しかし、2つのバリアントは受容体下流シグナルへの薬理学的効果に差はない(Nature, 1998年, vol.396, p.683-687)。

$GABA_{B1b}$及び$GABA_{B2}$のヘテロ二量体を発現するHEK293細胞における、GABA存在下でのPAMの有効性を、RFU (relative fluorescence units) を指標に細胞内Ca^{2+}濃度の変化を経時的に測定し評価した。

[0068] ($GABA_B$受容体を発現する細胞株の樹立)

ヒト$GABA_{B1b}$(NM_021903.2)、$GABA_{B2}$(NM_005458.7)及びGαqoキメラをそれぞれ組み込んだ全ベクターをリポフェクション法により導入し、安定発現したヒト胎児腎由来株化細胞HEK293細胞(ATCC)を樹立した。

Gαqoキメラは以下の方法で作成した。ヒトGαq(NM_002072.3)をコードする遺伝子をクローニングし、GαqのORF (41-1121 bp)のC末端15塩基対(1107-1121 bp)をヒトGαo (NM_138736.2) のORF (898-1962 bp)のC末端15塩基対(1948-1962 bp)で置換してGαqoキメラとした。

[0069] ($GABA_B$受容体活性化に伴う細胞内カルシウム動員のFLIPRによる測定)

$GABA_B$受容体の活性化に伴い動員される細胞内カルシウム濃度の変化を蛍光イメージングプレートリーダー(Fluorometric Imaging Plate Reader(FLIPR), Molecular Devices社)で測定した。上述の樹立した安定発現細胞を選択剤(0.5 mg/mL G418二硫酸塩及び0.2 mg/mLハイグロマイシンB溶液)、1% ペニシリン/ストレプトマイシン、10% FCS を含むD-MEM培地で増殖させた。黒壁384ウェルのポリ－D－リジンコートプレート(Becton Dickinson社)に約1 x 10^4個/ウェルの細胞を、選択剤及び1% ペニシリン/ストレプトマイシンを含まない、10% FCS を含むD-MEM培地で希釈して播種した。24時間後、プレートから培地を除去し、各ウェルにFluo-4負荷溶液(20 μL)を加え、室温で2時間インキュベーションした。各ウェルから蛍光試薬負荷溶液を除去して、Baseバッファーで細胞を3回洗浄した後、Baseバッファー(20 μL)を加え、FLIPR TETR

A(Molecular Devices社)で分析した。最終濃度(1 nM～30 μM)となるように被験薬物のBaseバッファー(10 μL)溶液を加え、蛍光変化の測定を開始した。その後、GABA (1 μM, 20 μL)を加えて測定を継続した。蛍光変化は2秒又は5秒ごとに測定した。

[0070] (データ分析)

100 μM GABAの最大反応率を100%とした。GABA及び被験薬物が存在しない時の反応率を0%とした。被験薬物が無添加時に1 μM GABAによる5 %の反応率を、50%迄増加させる被験薬物の濃度を、被験薬物の$GABA_B$のPAM効力(μM)とした。1 μM GABA存在下に、被験薬物を最大30 μMまで投与した時、$GABA_B$受容体に対する効果の最大反応率を被験薬物の$GABA_B$のPAM効果(%)とした。

[0071] 本発明におけるいくつかの代表的な実施例化合物のFLIPRでの評価試験結果を下記表に示した。

[0072] [表2]

No.	効力(μM)	効果(%)
Ex2	0.059	470
Ex31	0.22	273

[0073] 試験例３：Y字迷路試験(Y-maze試験)：認知機能障害に対する改善効果

本発明化合物の短期記憶障害に対する改善効果を、自発交替行動の実験系であるY字迷路試験を用いて評価した。

[0074] (実験装置)

Y字迷路は一本のアームの長さが40 cm、壁の高さが13 cm、床の幅が3 cm、上部の幅が10 cmの3本の走路がそれぞれ120度でY字状に接合する迷路を用いた。

[0075] (試験方法)

5～6週齢のddY系雄性マウス(n＝8)に、Y字迷路試験開始の30分前に被験薬物を単回経口投与し、さらに、Y字迷路試験開始の20分前に認知機能障害を引き起こすNMDA受容体拮抗薬であるMK-801(Sigma社)を0.15 mg/kgの用量で腹腔内投与した。

なお、対照群のマウスには、被験薬物の代わりにvehicle(0.5%メチルセル

ロース)を用い、さらに、MK-801ではなく生理食塩水を用いた。

MK-801対照群のマウスには、被験薬物の代わりにvehicle(0.5%メチルセルロース)を用いた。

上述のマウスをY字迷路におけるいずれかの走路の末端に置いた後に8分間自由に探索させ、マウスが侵入した走路とその順序を記録した。マウスが測定時間内に進入した回数を数えて、これを総進入数とした。この内で異なる3本の走路に連続して侵入した組み合わせ(例えば、3本のアームをそれぞれa、b、cとした際に、進入したアームの順番がabccbacabの場合は重複も含めて4とカウントした)を自発交替行動数とした。自発交替行動率は、計算式：

自発交替行動率＝自発交替行動数／((総エントリー数) － 2) X 100

で算出した自発交替行動率を自発交替運動の指標とした。

この指標値が高い程、短期記憶が保持されていたことを示す。

[0076] (データ解析)

測定値は群毎に平均値±標準誤差で表した。対照群とMK-801対照群との有意差検定はスチューデント(Student)のt検定で行った。また、被験薬物投与群とMK-801対照群との有意差検定は、ダネット(Dunnett)型多重比較検定で行い、被験薬物の学習障害改善作用を判定した。各検定においてp<0.05であれば有意差があると判断した。

[0077] 本発明のいくつかの代表的な実施例化合物のMED(mg/kg)を下記表に示した。

[0078] [表3]

No.	MED (mg/kg)
Ex2	0.1
Ex31	1.0

[0079] 試験例4：レセルピン誘発筋痛モデルにおける圧痛閾値に対する効果

本モデルは線維筋痛症病態を模したモデルである。本試験は、Pain, 2009年, vol.146, p.26-33の記載に基づいて実施した。雄性SDラット(日本エスエルシー社)にレセルピン(1 mg/kg)を1日1回3日間皮下投与した。5日後に溶媒

又は被験薬を経口投与した。30分後に腓腹筋にてRandall-Selitto機器(室町機械株式会社)を用いて圧痛閾値を計測した。溶媒群と被験薬投与群の有意差検定はStudent's t-testあるいは、Dunnett多重比較検定を用いて群間比較で行った。ここで、レセルピンを投与していない正常ラットに溶媒を投与した値を100%、溶媒を投与したレセルピン群の値を0%とした。各検定においてp<0.05のとき有意差ありと判断した。

[0080] [表4]

No.	MED (mg/kg)
Ex2	0.03

[0081] 上記試験の結果、本発明化合物は$GABA_B$受容体のPAM作用を有することが確認された。従って、$GABA_B$受容体の関連する疾患・障害の予防又は治療、例えば統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、又はシャルコー・マリー・トゥース病等の予防又は治療に有用である。

[0082] 式(I)の化合物又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている賦形剤、即ち、薬剤用賦形剤や薬剤用担体等を用いて、通常使用されている方法によって調製することができる。

投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

[0083] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な賦形剤と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば滑沢剤や崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0084] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水性の溶剤としては、例えばEtOHのようなアルコール類がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0085] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を包含する。一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有する。

[0086] 吸入剤や経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤や増粘剤等が適宜添加されていてもよい。投与は、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のデバイスや噴霧器を使用して、化合物を単独で又は処方された混合物の粉末として、もしくは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを利用することができる。あるいは、適当な駆出剤、例えば、クロロフルオロアルカン又は二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0087] 通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001～100 mg/kg、好ましくは0.1～30 mg/kg、更に好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回であるいは2回～4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001～10 mg/kgが適当で、1日1回～複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001～100 mg/kgを1日1回～複数回に分けて投与する。投与量は症状、年令、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

[0088] 投与経路、剤形、投与部位、賦形剤や添加剤の種類によって異なるが、本発明の医薬組成物は0.01～100重量%、ある態様としては0.01～50重量%の有効成分である1種又はそれ以上の式(I)の化合物又はその塩を含有する。

[0089] 式(I)の化合物は、前述の式(I)の化合物が有効性を示すと考えられる疾患の種々の治療剤又は予防剤と併用することができる。当該併用は、同時投与、或いは別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

実施例

[0090] 以下、実施例に基づき、式(I)の化合物の製造法をさらに詳細に説明する。なお、本発明は、下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また、原料化合物の製法を製造例に示す。また、式(I)の化合物の製造法は、以下に示される具体的実施例の製造法のみに限定されるものではなく、式(I)の化合物はこれらの製造法の組み合わせ、あるいは当業者に自明である方法によっても製造されうる。

[0091] 上記の製造法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、後述の表に示す化合物を製造した。表には、これらの実施例化合物の構造と物理化学データ、及びその製造法を示す。なお、表中の記号は以下の意味を示す。

No.＝実施例番号又は製造例番号。

No./Inf＝（当該化合物の実施例番号又は製造例番号）/（当該化合物の塩情報）。/Infは、例えば、/HClとは当該実施例化合物が一塩酸塩であること

を示す。また/2HClと記載されている場合には、当該化合物が二塩酸塩であることを示す。さらに/FUMは当該化合物がフマル酸塩であることを示す。何も記載していない場合、当該化合物がフリー体であることを示す。表中、Chiralとはその化合物が光学活性体であることを示す。

Pr＝製造例番号、Ex＝実施例番号、Ref＝製造法(数字は、当該実施例化合物がその実施例化合物と同様の製造法で製造されたことを示す。なお、表中、例えばEx86において、Pr8+Ex85と記載されている場合には、製造例化合物8(Pr8)を製造するのと同様の方法で製造した物質を、その後、得られた物質を出発原料として、さらに実施例化合物85(Ex85)を製造するのと同様の方法で目的物を製造したことを示す。なお、表中、例えばPr26において、Pr8+Ex1と記載されている場合には、製造例化合物8(Pr8)を製造するのと同様の方法で製造し、その後、得られた物質を出発原料として、さらに実施例化合物1(Ex1)を製造するのと同様の方法で目的物を製造したことを示す。)

Str＝構造式、Data＝物理化学的データを示す。

NMR($CDCl_3$)＝$CDCl_3$を溶媒として測定した^{1}H-NMRのケミカルシフトδ値、NMR(DMSO-d_6)＝DMSO-d_6を溶媒として測定した^{1}H-NMRのケミカルシフトδ値、EI＝EI-MSで測定したm/z値、ESI＝ESI-MSで測定したm/z値、APCI＝APCI-MSで測定したm/z値、APCI/ESI＝APCIとESIの同時に測定したm/z値。CI＝CI-MSで測定したm/z値。なお、ESI等の接尾辞として＋又は－を記載している場合、＋はポジティブイオンモード、－はネガティブイオンモードで測定したMS値を意味する。

[0092] 製造例３

2-アセトアミド-5-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド(37.3 g)およびEtOH(200 mL)の混合物に、2M NaOH水溶液(200 mL)を加え、80℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物を室温まで放冷後、1M 塩酸(500 mL)を加え、室温で撹拌した。析出物をろ取し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(26.3 g)を得た。

[0093] 製造例４

6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(25.0 g)およびトルエン(300 mL)の混合物に、オキシ塩化リン(14 mL)およびDMF(200 μL)を加え、150℃で14時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム、水および飽和重曹水を加え撹拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄した。有機層を$MgSO_4$、活性炭(2 g)、シリカゲル(100 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、4-クロロ-6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(27.4 g)を得た。

[0094] 製造例４－１

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(30.0 g)およびトルエン(240 mL)の混合物に、オキシ塩化リン(40 mL)およびDMF(1.0 mL)を加え、130℃で2時間加熱還流した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムおよび飽和重曹水を加えて撹拌した。有機層を水およびbrineで順次洗浄した。有機層に$MgSO_4$、活性炭(10 g)、シリカゲル(100 mL)を加え撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、4-クロロ-6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(31.3 g)を得た。

[0095] 製造例４－６

2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-オール(16.2 g)とトルエン(160 mL)の混合物にDMF(10 mL)、オキシ塩化リン(11 mL)を加え、95℃で30分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加え、氷浴下、1M NaOH水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、7-クロロ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン(13.2 g)を得た。

[0096] 製造例５

4-クロロ-6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(31.1 g)およびDMF(220 mL)の混合物に、CH_3SO_2Na(11 g)およびKCN(10 g)

を加え、70℃で15時間加熱撹拌した。反応混合物を約半量まで減圧下濃縮し、水(300 mL)で希釈した後、撹拌した。析出物をろ取した。析出物にクロロホルムを加えて溶解し、$MgSO_4$、活性炭(10 g)およびシリカゲル(100 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニトリル(27.4 g)を得た。

[0097] 製造例６

6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニトリル(23.5 g)およびEtOH(100 mL)の混合物に、4M HCl/ジオキサン(100 mL)を加え、80℃で2日間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加えて溶解し、さらに活性炭(2 g)および塩基性シリカゲル(100 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(30.8 g)を得た。

[0098] 製造例６－１

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニトリル(27.4 g)およびEtOH(200 mL)の混合物に、4M HCl/ジオキサン(200 mL)を加え、80℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで放冷した後、減圧下濃縮し、残渣にEtOH(200 mL)と水(200 mL)を加えて撹拌した。析出物をろ取した。得られた析出物をクロロホルムに溶解させ、$MgSO_4$、活性炭(10 g)および塩基性シリカゲル(100 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(23.3 g)を得た。

[0099] 製造例７

6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(29.3 g)、塩化カルシウム(18 g)およびTHF(200 mL)の混合物に、室温で、$NaBH_4$(5.5 g)を小分けして加えた後、EtOH(200 mL)をゆっくりと5分間掛けて加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に氷水を加え撹拌し、懸濁液が溶液状態になるまで1M 塩酸を加えた後、EtOAcで抽出した。有機層を水、飽和重曹水およびbrineで順次洗浄した。有機層に$MgSO_4$、活性炭、塩基性シリカゲルを

加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/EtOAc)で精製し、(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノール(12.7 g)を得た。

[0100] 製造例７－１

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(13.0 g)、THF(150 mL)およびEtOH(150 mL)の混合物に、塩化カルシウム(6.6 g)を加え、室温で30分間撹拌後、氷冷下、$NaBH_4$(1.8 g)を小分けして15分間掛けて加えた。室温で4.5時間撹拌した後、反応混合物に氷冷下で水(100 mL)およびEtOAc(100 mL)を加え、さらに懸濁液が溶液になるまで1M 塩酸(100 mL)を加えた後、減圧下濃縮し、EtOAcで抽出した。有機層を、水、飽和重曹水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/EtOAc)で精製し、[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メタノール(9.35 g)を得た。

[0101] 製造例８

[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メタノール(16.0 g)、TEA(10 mL)およびDCM(200 mL)の混合物に、MsCl(5.0 mL)を0℃で15分間掛けて滴下し、同温で1時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和重曹水およびbrineで順次洗浄した。有機層を$MgSO_4$、活性炭(5 g)および塩基性シリカゲル(20 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(18.9 g)を得た。

[0102] 製造例８－７

[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メタノール(6.42 g)およびEtOAc(65 mL)の混合物に、氷冷下でTEA(4.5 mL)およびMsCl (2.1 mL)を滴下して加え、0℃で1時間撹拌した。反応混合物をろ過後、ろ液に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$

で乾燥後、減圧下濃縮し、メタンスルホン酸 [2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メチル(9.3 g)を得た。

[0103] 製造例９

N-(4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド(23.8 g)とEtOH(200 mL)の混合物に、チオウレア(6 g)とギ酸(900 μL)を加えて85℃で15時間加熱撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-オール(16.2 g)を得た。

[0104] 製造例１０

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末(7.5 g)のTHF(50 mL)懸濁液にジブロモエタン(200 μL)およびトリメチルシリルクロリド(200 μL)を加えた後に、安息香酸ヨードメチル(15 g)のTHF(50 mL)溶液を加え、室温で1時間撹拌後、7-クロロ-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン(10.9 g)のTHF(50 mL)溶液および$Pd(PPh_3)_4$ (4.25 g)を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧下濃縮した。残渣に1M NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層に$MgSO_4$および塩基性シリカゲルを加えて撹拌し、ろ過後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、安息香酸 [2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メチル(13.8 g)を得た。

[0105] 製造例１１

安息香酸[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メチル(13.8 g)およびMeOH(250 mL)の混合物に28% $NaOCH_3$のMeOH溶液(670 μL)を加え、室温で3時間撹拌した。反応混合物に4M HCl/EtOAc(870 μL)を加えて中和し、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層に$MgSO_4$と塩基性シリカゲルを加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、[

2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メタノール(7.9 g)を得た。

[0106] 製造例１２

2-アミノ-5-シクロヘキシルチオフェン-3-カルボキサミド(53.5 g)およびTHF(500 mL)の混合物に、塩化アセチル(18 mL)およびTEA(36 mL)を氷冷下で滴下した後、室温で17時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣にEtOH(500 mL)および1M NaOH水溶液(500 mL)を加え、80℃で24時間撹拌した。反応混合物を室温まで放冷後、1M 塩酸(500 mL)を加えて撹拌し、析出物をろ取し、水で洗浄した後に風乾し、6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(57.0 g)を得た。

[0107] 製造例１３

(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メタノール(1.28 g)およびDCM(20 mL)の混合物に、塩化チオニル(1 mL)およびDMF(50 μL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、トルエンで共沸し、乾燥した。残渣にEtOAcを加えた。有機層を飽和重曹水、brineで順次洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/EtOAc)で精製し、4-(クロロメチル)-6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(663 mg)を得た。

[0108] 製造例１４

4-クロロ-6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(1.0 g)およびDMF(40 mL)の混合物に、(E)-1-エトキシエテン-2-ボロン酸 ピナコールエステル(900 mg)およびK_3PO_4(4.3 g)を加えた後、アルゴン雰囲気下で$Pd(PPh_3)_4$ (500 mg)を加え、85℃で2時間加熱撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、6-シクロヘキシル-4-[(E)-2-エトキシビニル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(885 mg)を得た。

[0109] 製造例１５

4-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-

4-イル]メチル}-3,3-ジメチルピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(645 mg)およびジオキサン(6.45 mL)に4M HCl/EtOAc(1.66 mL)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た。残渣にEtOAcを加えて撹拌した。析出物をろ過後、減圧乾燥し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(422 mg)を得た。

[0110] 製造例１５－１

(1S,4S)-5-{[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メチル}-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(476 mg)およびDCM (10 mL)にトリフルオロ酢酸(2.0 mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで精製し、7-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルメチル]-2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン(332 mg)を得た。

[0111] 製造例１６

6-シクロヘキシル-4-[(E)-2-エトキシビニル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(300 mg)およびTHF(3 mL)の混合物に1M 塩酸(3 mL)を加えて室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、pH=8～9にした後、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、(Z)-2-(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)エテノール(248 mg)を得た。

[0112] 製造例１７

(Z)-2-(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)エテノール(430 mg)およびMeOH (10 mL)の混合物に、$NaBH_4$(65 mg)を小分けして加え、15分間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、EtOAcで抽出した。有機層を飽和NH_4Cl水溶液、brineで順次洗浄した後、Na_2SO_4で乾燥し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、2-(6-シクロヘキシル-2-メチルチエ

ノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)エタノール(315 mg)を得た。

[0113] 製造例１８

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸エチル(1.0 g)およびEtOH(10 mL)の混合物に、氷冷下で1M NaOH水溶液(3.9 mL)を加え、同温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、1M塩酸を加え、30分撹拌した。析出物をろ取し、水で洗浄後、ヘキサンで洗浄し、風乾後、減圧乾燥し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸(900 mg)を得た。

[0114] 製造例１９

[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-イル]メタノール(500 mg)およびDCM(10 mL)の混合物に、氷冷下、デスマーチンペルヨージナン(1.46 g)を加え、0℃で3時間撹拌した。反応混合物に$Na_2S_2O_3$水溶液を加えた後、DCMで抽出した。有機層を飽和重曹水およびbrineで順次洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮し、2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-カルバルデヒド(492 mg)を得た。得られたアルデヒドとNaH_2PO_4 (245 mg)、2-メチル-2-ブテン(542 μL)、水(5 mL)およびアセトン(10 mL)の混合物に、氷冷下、$NaClO_2$ (231 mg)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物に$Na_2S_2O_3$水溶液およびNa_2SO_4を加えた後、2-プロパノールとクロロホルムの混合液(1:9)で抽出した。有機層をNa_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮し、2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン-7-カルボン酸(870 mg)を得た。

[0115] 製造例２０

4-クロロ-6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(1.0 g)、トリブチル(１-エトキシビニル)スタナン(1.16 mL)およびトルエン(10.8 mL)の混合物に$Pd(PPh_3)_4$ (392 mg)を加え、5時間加熱還流した。反応混合物を、室温まで放冷後、反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-(1-エトキシビニル)-2-メチルチエ

ノ[2,3-d]ピリミジンを含む粗生成物(1.12 g)を得た。この粗生成物に室温でEtOH(9.0 mL)および1M 塩酸(10.2 mL)を加え、50℃で終夜撹拌した。反応混合物を放冷後、減圧下濃縮した。残渣に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、1-[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]エタノン(820 mg)を得た。

[0116] 製造例２２

MeOH(2 mL)及びTHF(15 mL)の混合溶液を氷浴で冷却し、NaH(60%油性,600 mg)を加えて15分間撹拌した後、6-ブロモ-4-クロロ-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(2.0 g)のTHF(5 mL)溶液を加えて室温で2時間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、6-ブロモ-4-メトキシ-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(1.8 g)を得た。

[0117] 製造例２３

2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(5.0 g)とAcOH(50 mL)の混合物にNCS (4.8 g)を加えて40℃で2日間加熱撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣に水を加えて撹拌し、析出物をろ取後乾燥し、6-クロロ-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(5.5 g)を得た。

[0118] 製造例２４

4-クロロ-6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(27.3 g)、DABCO(1.2 g)およびDMSO(150 mL)の混合物に、KCN(8 g)の水溶液(14 mL)をゆっくりと加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物に氷冷下で水(150 mL)を加え、撹拌した。析出物をろ取し、クロロホルムに溶解させた。有機層を$MgSO_4$、活性炭(2 g)および塩基性シリカゲル(100 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボニトリル(23.7 g)を得た。

[0119] 製造例２５

アルゴン雰囲気下、氷冷したDME(12.5 mL)にNaH(60%油性,203 mg)を加え10

分間撹拌した。この混合物に3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(1.40 g)のDME溶液(10 mL)を滴下し、同温で30分間撹拌後、4-クロロ-6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(750 mg)を加え、60℃で終夜撹拌した。反応混合物を放冷後、飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、2-[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(559 mg)を得た。

[0120] 製造例２８

6-ブロモ-4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(200 mg)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(185 mg)およびジオキサン(4 mL)の混合物に、Pd_2dba_3(25 mg)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(50 mg)、K_3PO_4 (340 mg)および水(200 μL)を加えて、100℃で終夜加熱撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$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(ヘキサン/EtOAc)で精製し4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチル-6-(スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン(167 mg)を得た。

[0121] 製造例３１

N-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]シクロヘプタンアミン(132 mg)とCH_3CN(3 mL)の混合物に、CH_3I (100 μL)およびDIPEA(200 μL)を加えて室温で15時間撹拌した。反応混合物に水を加えてEtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、N-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-N-メチルシクロヘプタンアミン(77 mg)を得た。

[0122] 製造例３２

N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}シクロペンタンアミン(128 mg)とDMF(3 mL)の混合物に、3-ブロモプロパン-1-オール(100 μL)、Na_2CO_3 (110 mg)を加え、100℃で15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後に、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$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(ヘキサン/EtOAc)で精製し、3-(シクロペンチル{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}アミノ)プロパン-1-オール(88 mg)を得た。

[0123] 製造例３３

メタンスルホン酸 (6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル(500 mg)およびCH_3CN (10 mL)の混合物に、シクロペンチルアミン(1.0 mL)加えて、室温で3時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$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(ヘキサン/EtOAc)およびシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製することで、N-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]シクロペンタンアミン (326 mg)を得た。

[0124] 製造例３４

メタンスルホン酸 (6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(150 mg)、シクロペンチル-メチル-アミン(100 mg)およびCH_3CN (3 mL)の混合物にDIPEA(200 μL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、N-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-N-メチルシクロペンタンアミン(131 mg)を得た。

[0125] 製造例３７

(4,4-ジメチルシクロヘキシル)アセトアルデヒド(27.3 g)およびDMF(100 mL)の混合物に、2-シアノアセトアミド(12 g)、硫黄(5 g)およびTEA(24 mL)を

加え、60℃で12時間加熱撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄後、Na_2SO_4および活性炭(2 g)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、2-アミノ-5-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド(33.0 g)を得た。

[0126] 製造例３８

2-アミノ-5-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド(33 g)、ピリジン(40 mL)およびDCM(200 mL)の混合物に、塩化アセチル(14 mL)を0℃で滴下して加え、室温で1.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、水と1M 塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和重曹水およびbrineで順次洗浄した。有機層に$MgSO_4$、活性炭(2 g)および塩基性シリカゲル(100 mL)を加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、2-アセトアミド-5-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)チオフェン-3-カルボキサミド(37.3 g)を得た。

[0127] 製造例３９

WSC塩酸塩(4.5 g)、HOBt(3.2 g)およびDMF(50 mL)の混合物に、ジフルオロ酢酸(2 mL)および2-アミノ-5-シクロヘキシルチオフェン-3-カルボキサミド(5.0 g)を加え、室温で3日間撹拌した。反応混合物に50% brineを加えEtOAcで抽出した。有機層を飽和重曹水、水およびbrineで順次洗浄した。有機層に$MgSO_4$、塩基性シリカゲルを加えて撹拌し、セライトろ過後、減圧下濃縮し、5-シクロヘキシル-2-[(ジフルオロアセチル)アミノ]チオフェン-3-カルボキサミド(7.0 g)を得た。

[0128] 製造例４０

4,4-ジメチルシクロヘキサンカルボン酸(20.4 g)とトルエン(150 mL)の混合物に塩化チオニル(19 mL)を加えて80℃で15時間撹拌した。反応液を減圧下濃縮した。残渣に4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-アミン(23.3 g)を加え、90℃で10分間撹拌した。DCE(207 mL)を加え、100℃で15時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc

)で精製し、N-(4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-イル)-4,4-ジメチルシクロヘキサンカルボキサミド(23.8 g)を得た。

[0129] 製造例４１

アダマンタン-1-カルボン酸(2.43 g)およびDCM(40 mL)の混合物に室温で1-クロロ-N,N,2-トリメチルプロペニルアミン(2.23 mL)を加えて1時間撹拌した。この混合物に4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-アミン(2.0 g)およびピリジン(2.71 mL)を加え、室温でさらに1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、N-(4,6-ジクロロ-2-メチルピリミジン-5-イル)アダマンタン-1-カルボキサミド(3.51 g)を得た。

[0130] 製造例４２

チオモルホリン 1,1-ジオキシド(3.22 g)およびDCM(48 mL)の混合物に、氷冷下、3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(2.0 mL)を加え、同温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮し、3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチルの粗生成物(3.11 g)を得た。粗生成物のまま精製せずに次の反応に用いた。

[0131] 製造例４３

アルゴン雰囲気下で、2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)エタノール(25.3 g)およびDCM(200 mL)の混合物に、DMSO(50 mL)およびTEA(100 mL)を加え、更に氷冷下で内温を10℃以下に保ち、三酸化硫黄ピリジン錯体(77.7 g)を小分けして加えた。室温で2時間撹拌した後、反応混合物に氷水を加え、減圧下濃縮後、クロロホルムで抽出した。有機層を1M 塩酸およびbrineで順次洗浄した。有機層に$MgSO_4$を加えて撹拌後、ろ過し、減圧下濃縮し、(4,4-ジメチルシクロヘキシル)アセトアルデヒド(27.3 g)を得た。

[0132] 製造例４４

マロン酸エチル 1-(3-エトキシ-3-オキソプロパノイル)ピペリジン-4-イル(1.02 g)およびEtOH(5.1 mL)の混合物に、NaOEt (20%EtOH溶液、105 mg)を加

え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、3-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(368 mg)を得た。

[0133] 製造例４５

30%過酸化水素水(2.7 mL)とDCM (100 mL)の混合物に氷冷下、トリフルオロ酢酸無水物(4.4 mL)を滴下し、更に1-ベンジル-5-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(2.1 g)のDCM (5 mL)溶液を加えて1.5時間撹拌した。反応混合物に飽和Na_2SO_3水溶液を加えた後、DCMで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、トランス-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-3,4-ジオール(2.0 g)を得た。

[0134] 製造例４６

5-ベンジル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン(400 mg)のEtOH (5 mL)溶液に20% $Pd(OH)_2/C$(65 mg)を加え、常圧で水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧下濃縮し、2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン(219 mg)を得た。

[0135] 製造例４７

トランス-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3,4-ジオール 酢酸塩(256 mg)、10%Pd/C(193 mg)、酢酸(5 mL)およびEtOH(5 mL)の混合物を3気圧の水素雰囲気下、室温で12時間撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧下濃縮し、トランス-4-メチルピペリジン-3,4-ジオール 酢酸塩(212 mg)を得た。精製せずに次の反応に用いた。

[0136] 製造例４８

3気圧の水素雰囲気下、トランス-1-ベンジル-3-メチルピペリジン-3,4-ジオール(460 mg)、DIBOC(907 mg)、20% $Pd(OH)_2/C$(291 mg)およびEtOAc(28 mL)の混合物を12時間室温で撹拌した。反応混合物をセライトろ過後、減圧下濃縮し、トランス-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-

ブチル(80 mg)を得た。

[0137] 製造例４９

10%Pd/C(409 mg)およびMeOH(7 mL)の混合物にギ酸アンモニウム(2.92 g)と1-(ジフェニルメチル)-2,2-ジメチルアゼチジン-3-オール(1.03 g)のMeOH(7 mL)およびTHF(14 mL)の混合物を加え、50℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後にろ過し、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、2,2-ジメチルアゼチジン-3-オール(378 mg)を得た。

[0138] 製造例５０

30%過酸化水素水(3.6 mL)およびDCM(120 mL)の混合物に0℃でトリフルオロ酢酸無水物(6.0 mL)を加え、更に1-ベンジル-4-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(2.9 g)のDCM(10 mL)溶液を加え、室温で12時間撹拌した後、50℃で更に3時間撹拌した。反応混合物にNa_2SO_3水溶液を加え、過酸化物が消失するまで撹拌した後、DCMで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、3-ベンジル-6-メチル-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン(1.8 g)を得た。

[0139] 製造例５１

3-ベンジル-6-メチル-7-オキサ-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン(700 mg)のTHF (10 mL)の混合物にAcOH(10 mL)を加えて80℃で2時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、トランス-1-ベンジル-4-メチルピペリジン-3,4-ジオール 酢酸塩(256 mg)を得た。

[0140] 製造例５２

トランス-3,4-ジヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(80 mg)およびEtOAc(5 mL)の混合物に室温で4M HCl/EtOAc (0.4 mL)を加え、12時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、トランス-3-メチルピペリジン-3,4-ジオール 塩酸塩(50 mg)を得た。

[0141] 実施例１

チオモルホリン-1,1-ジオキシド(65 mg)およびDMF(4 mL)の混合物に、メタンスルホン酸 (6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル(110 mg)およびTEA(150 μL)を加え、室温で24時間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製し、6-シクロヘキシル-4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(94 mg)を得た。

[0142] 実施例２

チオモルホリン-1,1-ジオキシド(70 mg)およびDMF(4 mL)の混合物に、メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(120 mg)およびTEA(150 μL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に水を加えてEtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$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(ヘキサン/EtOAc)で精製し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(1,1-ジオキソ-1λ^6-チオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(102 mg)を得た。

[0143] 実施例３１、実施例３１－１

ラセミ体のトランス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-3,4-ジオール(321 mg)を超臨界流体クロマト（カラム：ダイセル製Chiralpak IC 10 x 250 mm、移動相：液化炭酸ガス/0.1%ジエチルアミン含有のMeOH＝75/25、流速：10 mL/min、カラム温度：40℃)、により精製した。残渣にIPEを加え撹拌後、析出物をろ取し、保持時間8.48分を有する光学活性なトランス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-3,4-ジオール(110 mg)と保持時間9.44分を有する光学活性なトランス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-3,4-ジオール(112 mg)をそれぞれ得た。

[0144] 実施例３３

6-シクロヘキシル-4-[(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(130 mg)とEtOAc(2 mL)の混合物に4M HCl/EtOAc(100 μL)を加え、室温にて撹拌した。析出した固体をろ取することで、6-シクロヘキシル-4-[(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン 塩酸塩(90 mg)を得た。

[0145] 実施例５２

メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(120 mg)およびDMF(4 mL)の混合物に、ピペリジン-4-オール(70 mg)およびTEA(100 μL)を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物に水を加えてEtOAcで抽出した。有機層を、飽和重曹水およびbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製した。得られた精製物にEtOAcを加えた後、4M HCl/EtOAc(100 μL)を加え、室温で撹拌した。析出物をろ取し、1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-オール 塩酸塩(115 mg)を得た。

[0146] 実施例８５

メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(100 mg)、シス-ピロリジン-3,4-ジオール 塩酸塩(57 mg)およびK_2CO_3 (75 mg)のDMF(3 mL)懸濁液を50℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製した。得られた精製物をIPEに懸濁し、析出物をろ取し、シス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピロリジン-3,4-ジオール(9 mg)を得た。

[0147] 実施例９６

メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(100 mg)、2-(アゼチジン-3-イル)プロパン-2-

オール 塩酸塩(62 mg)およびK_2CO_3(94 mg)のDMF(1.0 mL)懸濁液を70℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、4M HCl/EtOAcで造塩後、EtOAcで洗浄し、2-(1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}アゼチジン-3-イル)プロパン-2-オール 塩酸塩(32 mg)を得た。

[0148] 実施例１０５

5-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン(113 mg)およびDMFの混合物に氷冷下で、NaH(60%油性,12 mg)を加えて同温で5分間撹拌し、さらにCH_3I (38 μL)を加え、同温で20分間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水、brineで順次洗浄し、$MgSO_4$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（ヘキサン/EtOAc）で精製した。残渣をEtOAcに溶解し、過剰量の4M HCl/EtOAcを加えた後、減圧下濃縮した。得られた精製物にEt_2Oを加え撹拌し、析出物をろ取し、5-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-2-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン塩酸塩(83 mg)を得た。

[0149] 実施例１０６

(Z)-2-(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)エテノール(120 mg)およびAcOH(12 mL)の混合物にモルホリン(400 μL)および$NaBH(OAc)_3$(200 mg)を加えて室温で15時間撹拌した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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（ヘキサン/EtOAc)で精製し、6-シクロヘキシル-2-メチル-4-[2-(モルホリン-4-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリミジン(53 mg)を得た。

[0150] 実施例１０７

2-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン(67 mg)、1H-ベンゾトリアゾー

ル-1-メタノール(54 mg)とDCEの混合物に$NaBH(OAc)_3$(115 mg)を室温で加え、同温で5時間撹拌した。反応混合物に水を加えEtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製した。得られた精製物をEtOAcに溶解し、過剰量の4M HCl/EtOAcを加え、減圧下濃縮した。残渣にEt_2Oを加えて撹拌し、析出物をろ取し、2-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-5-メチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン 塩酸塩(57 mg)を得た。

[0151] 実施例１０８

4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチル-6-(スピロ[2.5]オクタ-5-エン-6-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン(165 mg)、THF(5 mL)およびEtOH(5 mL)の混合物を、H-Cube(登録商標、10% Pd/Cカートリッジ Thales nano社)を用いて、H_2雰囲気下、50bar、50℃で反応させた。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、4-[(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチル-6-(スピロ[2.5]オクタ-6-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン(59 mg)を得た。

[0152] 実施例１０９

{(3S)-4-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]モルホリン-3-イル}メタノール(132 mg)とDMFの混合物に、氷冷下でNaH(60%油性,15 mg)を加えて同温で5分間撹拌し、ついでCH_3I (17 μL)を加えて同温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄後、Na_2SO_4で乾燥し、減圧下濃縮した。残渣を塩基性シリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、6-シクロヘキシル-4-{[(3S)-3-(メトキシメチル)モルホリン-4-イル]メチル}-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(102 mg)を得た。

[0153] 実施例１１２

ピペリジン-2-オン(100 mg)、THF(4 mL)およびDMF(1 mL)の混合物に、NaH(60%油性,40 mg)を加え、室温で30分間撹拌後、メタンスルホン酸 (6-シクロ

ヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル(150 mg)を加え、更に室温で1時間撹拌した。反応混合物に水および1M 塩酸を加えてEtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、1-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピペリジン-2-オン(13 mg)を得た。

[0154] 実施例１１６

メタンスルホン酸 (6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル(130 mg)およびCH_3CN (5 mL)の混合物に、3-フルオロピペリジン塩酸塩(107 mg)およびTEA(200 μL)を加え、室温で15時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製した。得られた精製物にEtOHおよびフマル酸(35 mg)を加えて溶解後、減圧下濃縮した。残渣にEtOH:アセトン(1:5)を加え、加熱溶解後、撹拌しながら放冷した。析出物をろ取し、6-シクロヘキシル-4-[(3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン フマル酸塩(105 mg)を得た。

[0155] 実施例１２６

メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(100 mg)、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン オギザレート(67 mg)、K_2CO_3 (94 mg)およびDMF(1.0 mL)の混合物を80℃で12時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層を$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH)で精製し、フマル酸(10 mg)を加えて造塩した後、EtOAcで洗浄し、6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチル-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ-6-イルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン フマル酸塩(23 mg)を得た。

[0156] 実施例１３０

メタンスルホン酸 2-(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)エチル(64 mg)およびCH_3CN(2 mL)の混合物に、ピペリジン(800 μL)をゆっくり加えて室温で3日間撹拌した。反応混合物に水を加えた後、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製した。得られた精製物のクロロホルム(3 mL)溶液に4M HCl/EtOAc(150 μL)を加えた後、減圧下濃縮した。残渣にEtOAcを加えて加熱洗浄し、析出物をろ取し、6-シクロヘキシル-2-メチル-4-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]チエノ[2,3-d]ピリミジン 二塩酸塩(61 mg)を得た。

[0157] 実施例１３４

メタンスルホン酸 (6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル(150 mg)およびCH_3CN(2 mL)の混合物に、(2S)-ピロリジン-2-イルメタノール(100 mg)のCH_3CN(1 mL)溶液をゆっくりと加えて、室温で15時間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製した。得られた精製物にEtOHおよびフマル酸(39 mg)を加えて溶解後、減圧下濃縮した。残渣にEtOH/アセトン(1:10)を加えて加熱溶解し、撹拌しながら放冷後、析出物をろ取し、{(2S)-1-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]ピロリジン-2-イル}メタノール フマル酸塩(76 mg)を得た。

[0158] 実施例１５０

メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(150 mg)、DIPEA(209 μL)およびDMF(2.25 mL)の混合物に、2,2-ジメチルアゼチジン-3-オール(54 mg)を加え、室温で18時間撹拌した。反応混合物に水とEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製した。得られた精製物をEtOAc(1.5 mL)に溶解させた後、フマル酸(38 mg)およびMeOH(300 μL)の混合物を加え、析出物をろ取し、1

-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-2,2-ジメチルアゼチジン-3-オール フマル酸塩(106 mg)を得た。

[0159] 実施例１５２

2-{[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]アミノ}-2-メチルプロパン-1-オール(55 mg)とDCMの混合物にCDI(40 mg)を加え、室温で6時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラム(ヘキサン/EtOAc)で精製し、3-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-4,4-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン(54 mg)を得た。

[0160] 実施例１５３

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(40 mg)、ピリジン(83 μL)およびDCM(1.2 mL)の混合物に無水酢酸(49 μL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製した。得られた精製物のEtOAc溶液に4M HCl/ジオキサンを滴下し、析出物をろ取後乾燥し、1-(4-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)エタノン 塩酸塩(35 mg)を得た。

[0161] 実施例１５５

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(2,2-ジメチルピペラジン-1-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン(222 mg)、グリコール酸(52 mg)およびNMP(3.2 mL)の混合物にHATU(306 mg)、DIPEA(492 μL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、1-(4-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-3,3-ジメチルピペラジン-1-イル)

-2-ヒドロキシエタノン(102 mg)を得た。

[0162] 実施例１６１

(3S)-1-{[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d] ピリミジン-7-イル] メチル}ピロリジン-3-オール(73 mg)をEtOH(3 mL)に溶解し、フマル酸(24 mg)を加え、減圧下濃縮した。残渣にIPEを加えて室温で撹拌した。析出物をろ取し、(3S)-1-{[2-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-5-メチル[1,3]チアゾロ[5,4-d] ピリミジン-7-イル] メチル}ピロリジン-3-オール フマル酸塩(81 mg)を得た。

[0163] 実施例１６３

5-ベンジル-2-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン(140 mg)とDCE(5 mL)の混合物に1-クロロエチル クロロホルメート(50 μL)を加えて室温で一晩撹拌した。反応溶液を濃縮せず、シリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH/飽和NH_3水)で精製した。残渣をMeOHに溶解して30分間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラム(クロロホルム/MeOH/飽和NH_3水)で精製し、2-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]-2,5-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オン(87 mg)を得た。

[0164] 実施例１８７

N-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]シクロヘキサンアミン(47 mg)およびDCM(4 mL)の混合物に、塩化アセチル(20 μL)およびTEA(40 μL)を0℃で滴下して加え、室温で2.5時間撹拌した。反応混合物に水を加えEtOAcで抽出した。有機層を1M 塩酸、飽和重曹水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮し、N-シクロヘキシル-N-[(6-シクロヘキシル-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)メチル]アセトアミド(50 mg)を得た。

[0165] 実施例１８８

N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(60 mg)、ピリジン(129 μ

L)およびDCM(1.8 mL)の混合物に、無水酢酸(76 μL)を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物に水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド(23 mg)を得た。

[0166] 実施例１９０

N-{[6-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-アミン(110 mg)、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール(86 mg)とDCEの混合物に$NaBH(OAc)_3$(182 mg)を加えて室温で4時間撹拌した。反応混合物に水を加えEtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、Na_2SO_4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(ヘキサン/EtOAc)で精製し、N-{[6-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-1-メトキシ-N,2-ジメチルプロパン-2-アミン(93 mg)を得た。これをMeOHに溶解し、フマル酸(27 mg)を加えた後、減圧下濃縮し、N-{[6-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-1-メトキシ-N,2-ジメチルプロパン-2-アミン フマル酸塩(117 mg)を得た。

[0167] 実施例１９１

N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1,1-ジオキシド 塩酸塩(100 mg)、CH_3I(16 μL)およびDMF(2.0 mL)の混合物にK_2CO_3(60 mg)を加え、50℃で終夜撹拌した。反応混合物を放冷後、飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥した。残渣をシリカゲルカラムで精製した。得られた精製物をEtOAcに溶解させ、4M HCl/EtOAc(55 μL)を滴下した。析出物をろ取後乾燥し、N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-N-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1,1-ジオキシド 塩酸塩(69 mg)を得た。

[0168] 実施例１９６

N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン(100 mg)、1,4-ジオキサン-2,5-ジオール(64 mg)、DCE(2 mL)およびMeOH(1 mL)の混合物に、氷冷下で、$NaBH(OAc)_3$(170 mg)を加え、0℃で1時間撹拌した。反応混合物に水およびEtOAcを加え、EtOAcで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、2-[{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ]エタノール(51 mg)を得た。

[0169] 実施例１９８

メタンスルホン酸 [6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル(200 mg)、DIPEA(139 μL)およびDMF(3.0 mL)の混合物にテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1,1-ジオキシド(97 mg)を加え、室温で4時間撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、EtOAcに溶解させ、4M HCl/EtOAc(137 μL)を滴下した。析出物をろ取後乾燥し、N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1,1-ジオキシド 塩酸塩(165 mg)を得た。

[0170] 実施例２０５

N-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-4-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン(55 mg)およびタングステン(IV)酸ナトリウム二水和物(9.0 mg)のMeOH(1.1 mL)懸濁液に、氷冷下、1M 塩酸(313 μL)および35% 過酸化水素水(56 μL)を順次滴下し、同温で10分間撹拌し、さらに室温で6時間撹拌した。氷冷した反応混合物に$Na_2S_2O_3$水溶液を加え、室温で30分間撹拌した後、飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製した。得られた精製物をEtOAcに溶解し、4M HCl/ジオキサンを滴下した。析出物をろ取後、減圧下乾燥し、N-{[6-(4,4-ジ

メチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-4-メチルテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-アミン 1,1-ジオキシド 塩酸塩(22 mg)を得た。

[0171] 実施例２０６

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-カルボン酸(150 mg)、4-メチルピペリジン-4-オール(68 mg)、HATU(262 mg)およびNMP(2.1 mL)の混合物にDIPEA(244 μL)を加え、室温で終夜撹拌した。反応混合物に飽和NH_4Cl水溶液を加え、EtOAcで抽出した。有機層を水およびbrineで順次洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製した。得られた精製物をIPEで懸濁し、ろ取後、減圧下乾燥し、[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メタノン(120 mg)を得た。

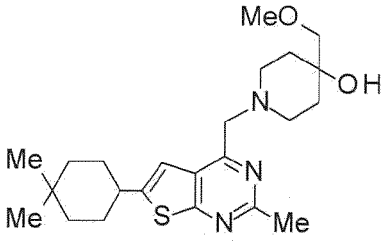
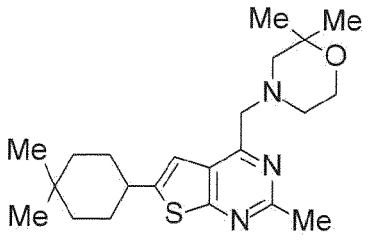
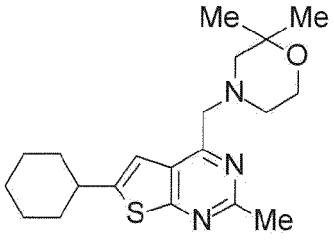
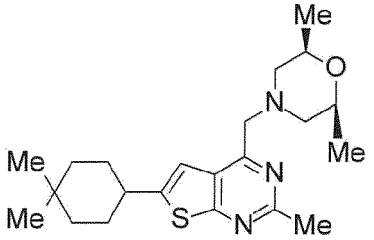
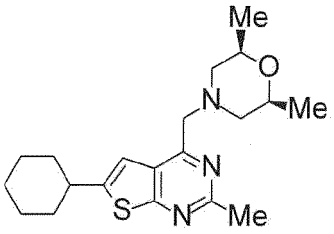
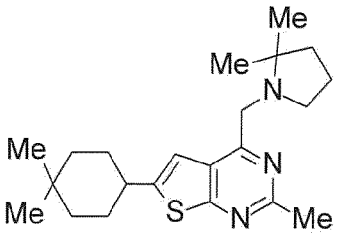
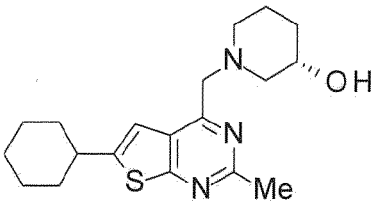
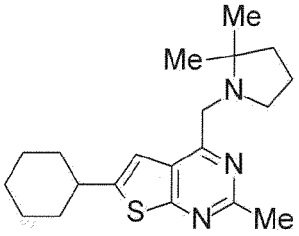
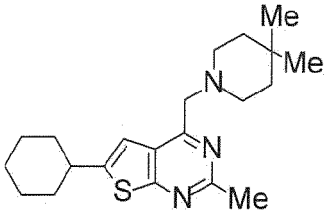
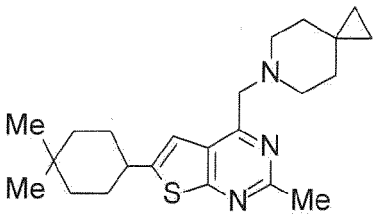
[0172] 実施例２２９

2-[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-3-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)-3-オキソプロパン酸エチル(520 mg)およびTHF (16 mL)の混合物に室温でMeOH(2.7 mL)および1M NaOH水溶液(3.9 mL)を加え、60℃で8時間撹拌した。反応混合物を放冷後、1M 塩酸を加え、減圧下濃縮した。残渣にEtOAcを加え、抽出した。有機層をbrineで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、2-[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-1-(1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル)エタノン(322 mg)を得た。

[0173] 上記製造例若しくは実施例の方法と同様にして、後記表に示す製造例及び実施例の化合物を製造した。

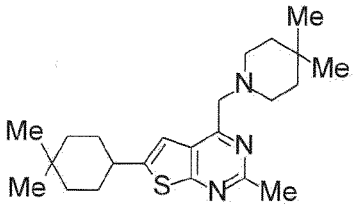
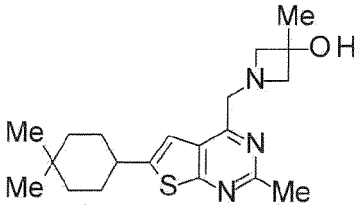
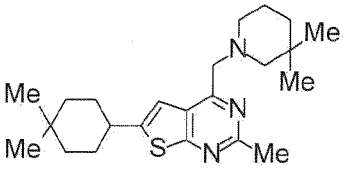
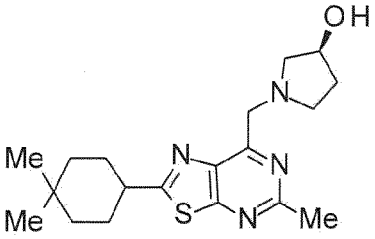
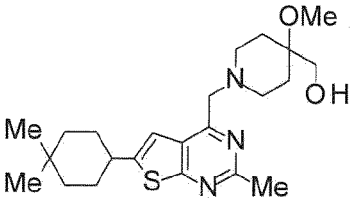
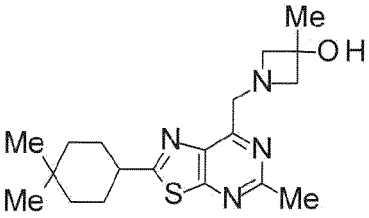
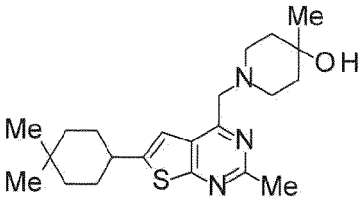
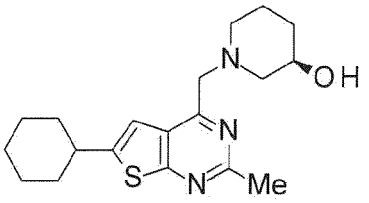
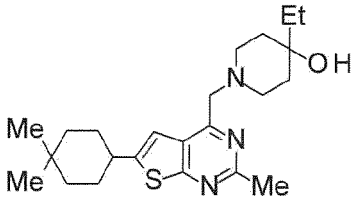
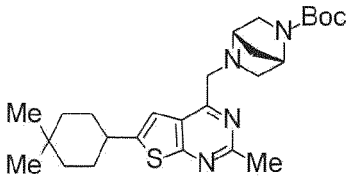
[0174]

[表5]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Pr1		Pr1-5	
Pr1-1		Pr1-6	
Pr1-2		Pr1-7	
Pr1-3 Chiral		Pr1-8	
Pr1-4		Pr1-9	

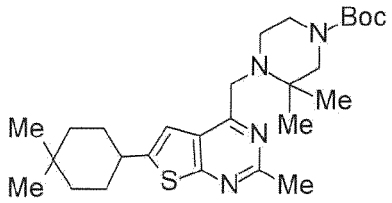
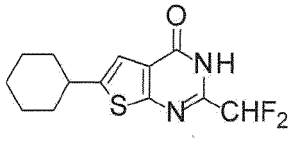
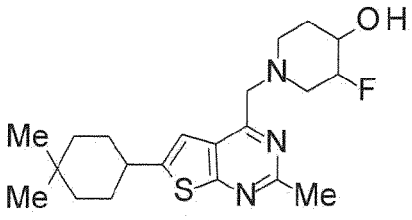
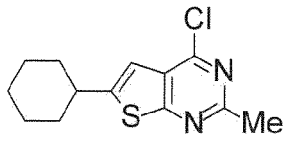
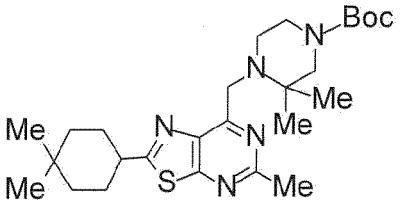
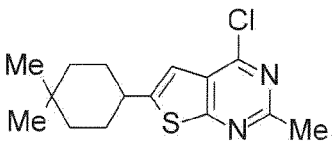
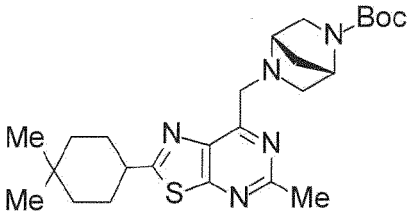
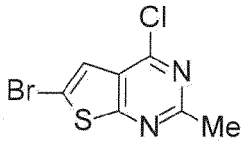
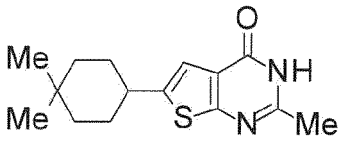
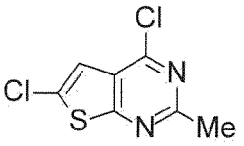
[0175]

[表6]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr1-10		Pr1-15	
Pr1-11		Pr1-16 Chiral	
Pr1-12		Pr1-17	
Pr1-13		Pr1-18 Chiral	
Pr1-14		Pr2	

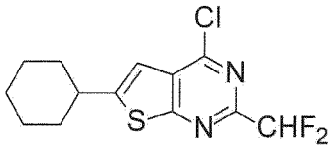
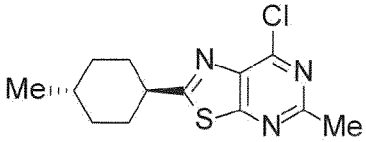
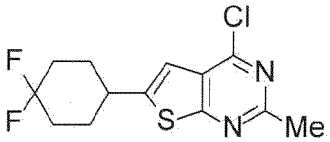
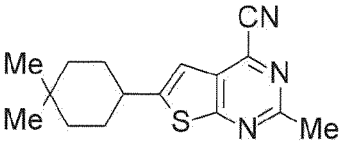
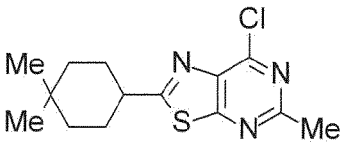
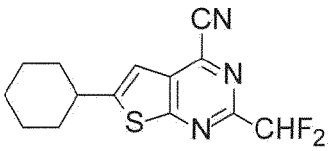
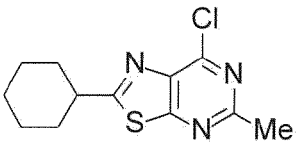
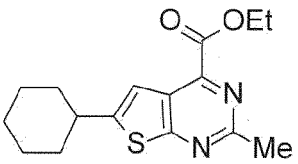
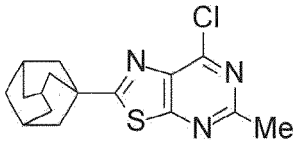
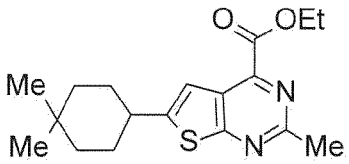
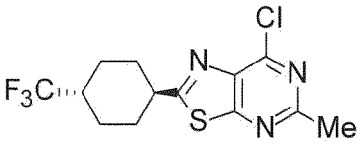
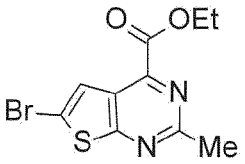
[0176]

[表7]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Pr2-1		Pr3-1	
Pr2-2		Pr4	
Pr2-3		Pr4-1	
Pr2-4 Chiral		Pr4-2	
Pr3		Pr4-3	

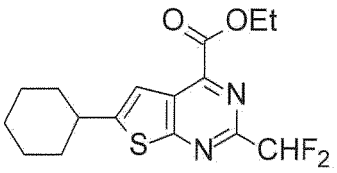
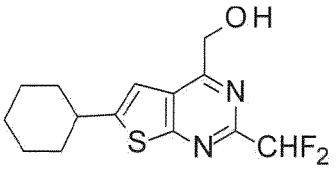
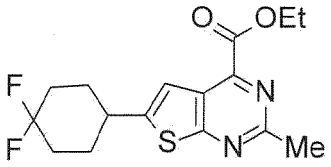
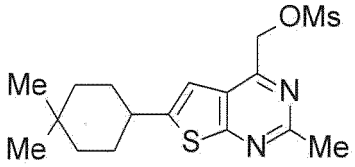
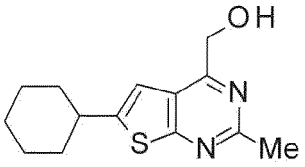
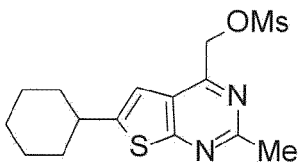
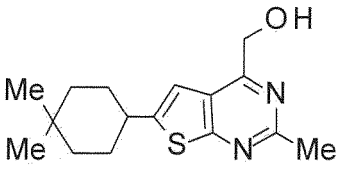
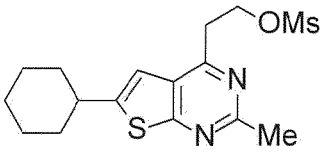
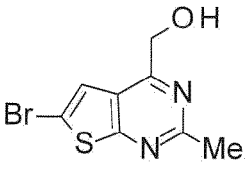
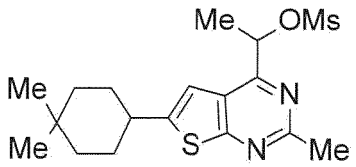
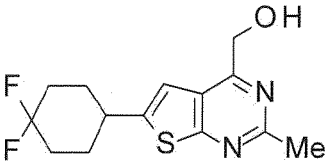
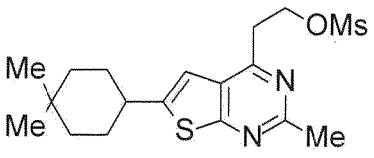
[0177]

[表8]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr4-4		Pr4-10	
Pr4-5		Pr5	
Pr4-6		Pr5-1	
Pr4-7		Pr6	
Pr4-8		Pr6-1	
Pr4-9		Pr6-2	

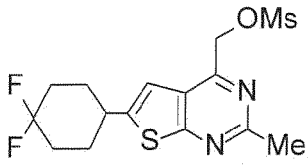
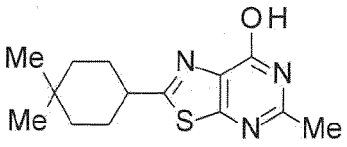
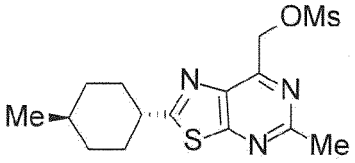
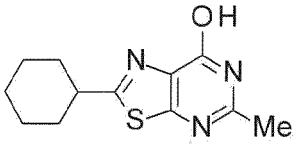
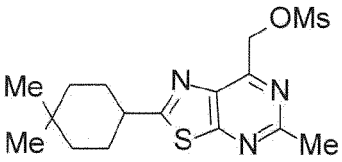
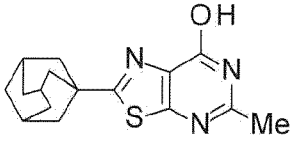
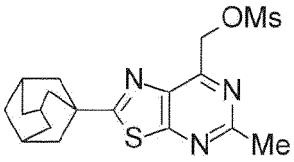
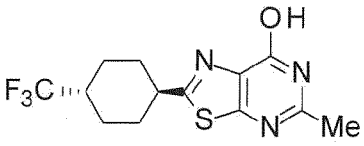
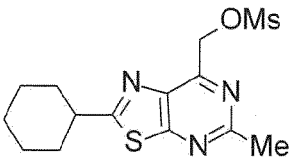
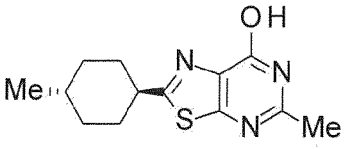
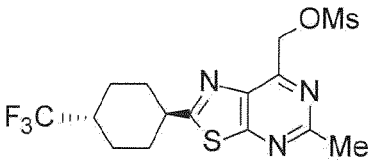
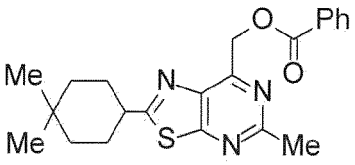
[0178]

[表9]

No. /Inf	Str	No	Str
Pr6-3		Pr7-4	
Pr6-4		Pr8	
Pr7		Pr8-1	
Pr7-1		Pr8-2	
Pr7-2		Pr8-3	
Pr7-3		Pr8-4	

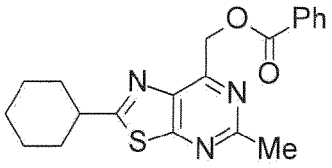
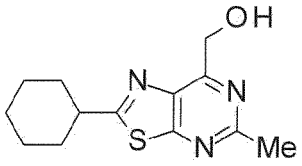
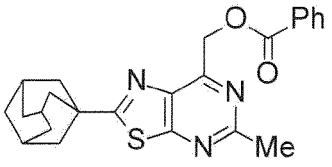
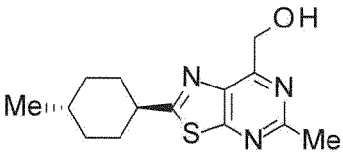
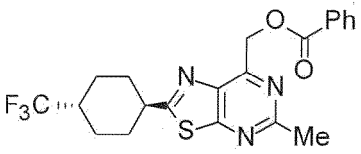
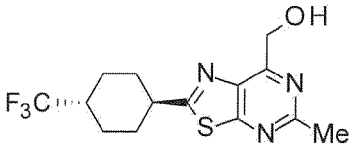
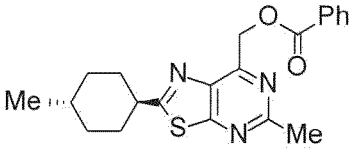
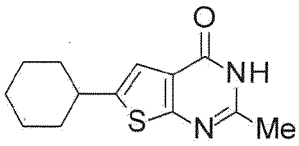
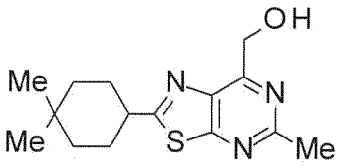
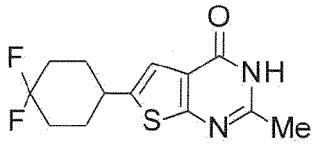
[0179]

[表10]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Pr8-5		Pr9	
Pr8-6		Pr9-1	
Pr8-7		Pr9-2	
Pr8-8		Pr9-3	
Pr8-9		Pr9-4	
Pr8-10		Pr10	

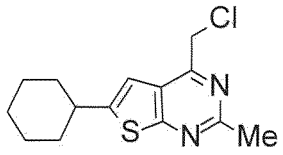
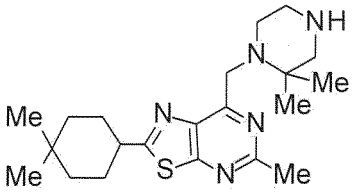
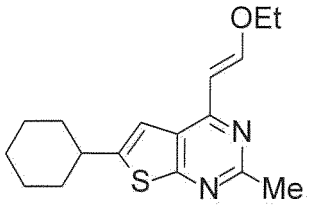
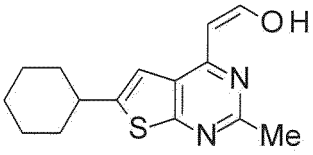
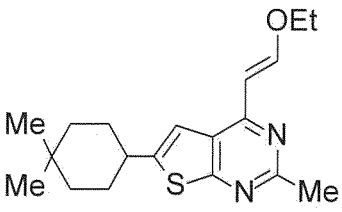
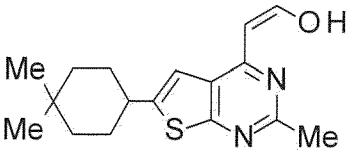
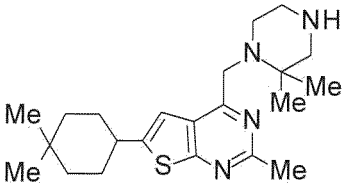
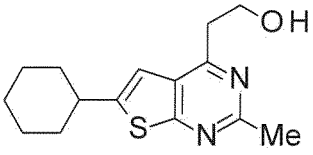
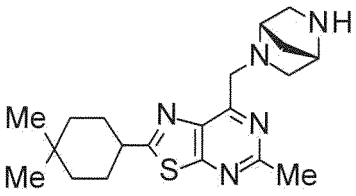
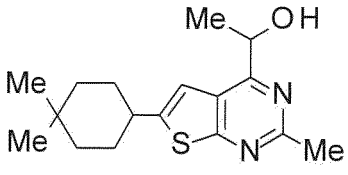
[0180]

[表11]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr10-1		Pr11-1	
Pr10-2		Pr11-2	
Pr10-3		Pr11-3	
Pr10-4		Pr12	
Pr11		Pr12-1	

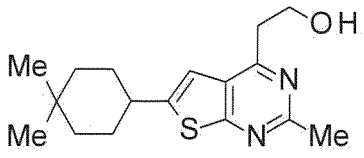
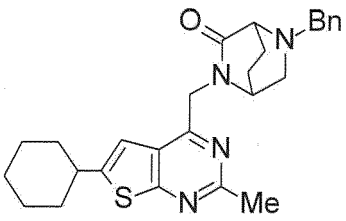
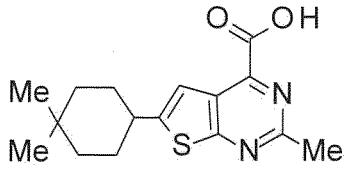
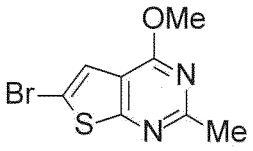
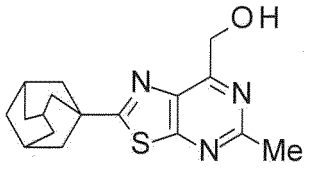
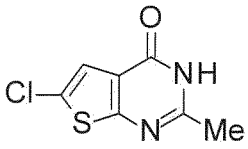
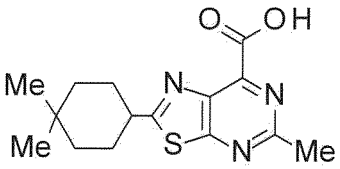
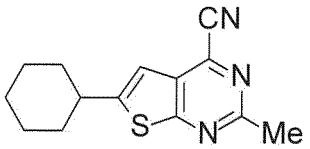
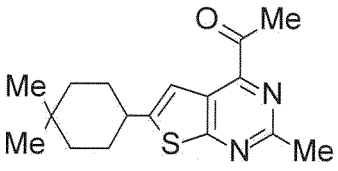
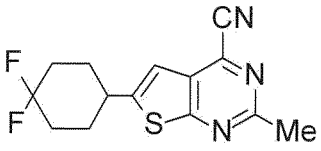
[0181]

[表12]

No. /Inf	Str	No	Str
Pr13		Pr15-2	
Pr14		Pr16	
Pr14-1		Pr16-1	
Pr15		Pr17	
Pr15-1 Chiral		Pr17-1	

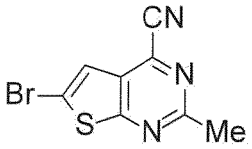
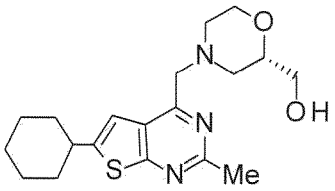
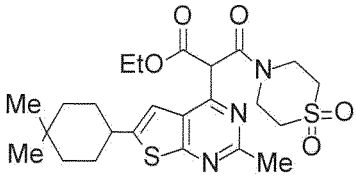
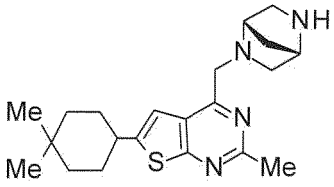
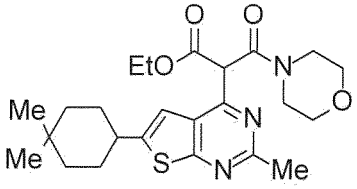
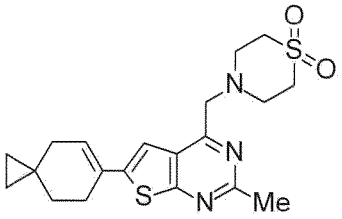
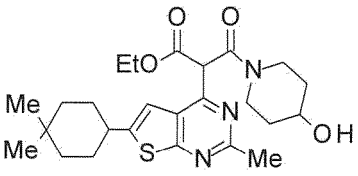
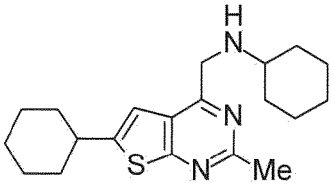
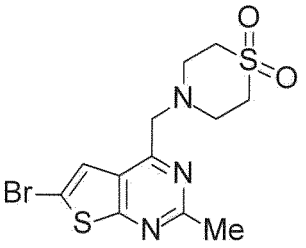
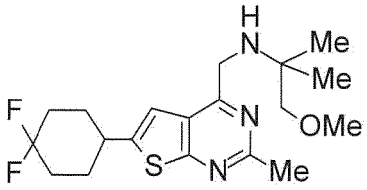
[0182]

[表13]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Pr17-2		Pr21	
Pr18		Pr22	
Pr18-1		Pr23	
Pr19		Pr24	
Pr20		Pr24-1	

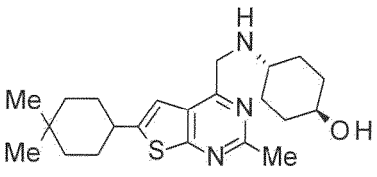
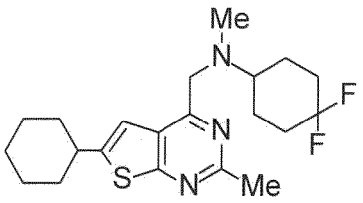
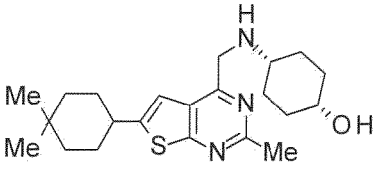
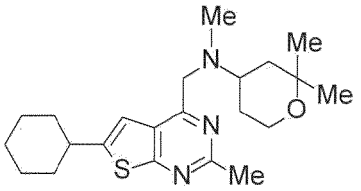
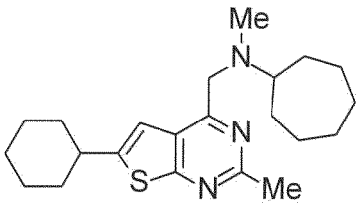
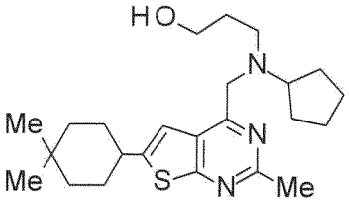
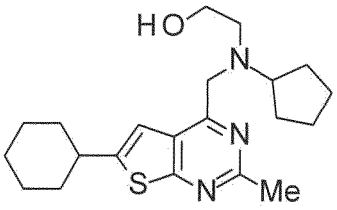
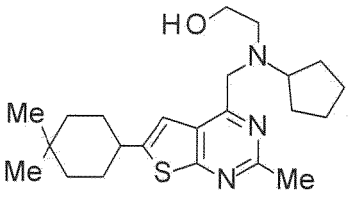
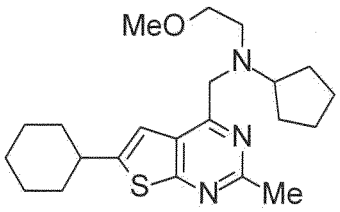
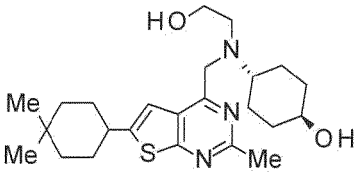
[0183]

[表14]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr24-2		Pr26-1 Chiral	
Pr25		Pr27 /2HCl	
Pr25-1		Pr28	
Pr25-2		Pr29	
Pr26		Pr30	

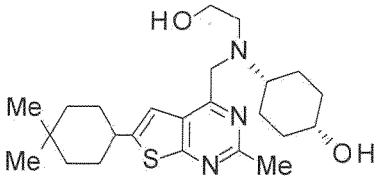
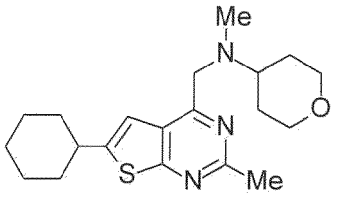
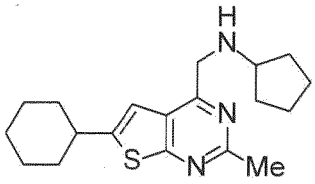
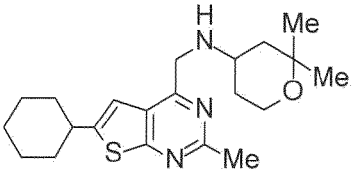
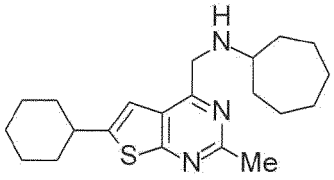
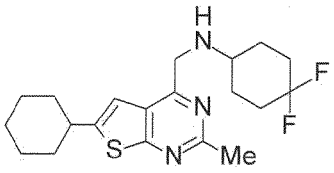
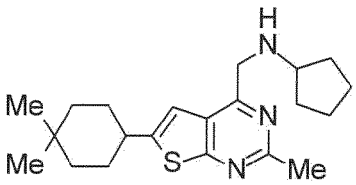
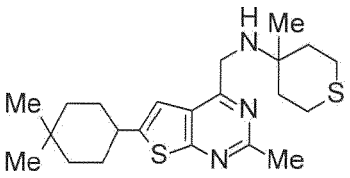
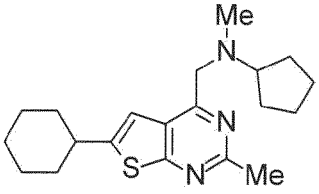
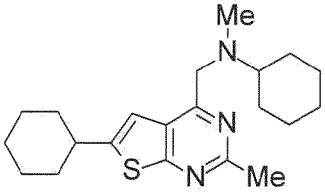
[0184]

[表15]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Pr30-1		Pr31-3	
Pr30-2		Pr31-4	
Pr31		Pr32	
Pr31-1		Pr32-1	
Pr31-2		Pr32-2	

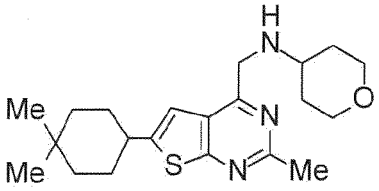
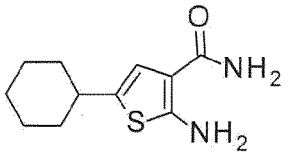
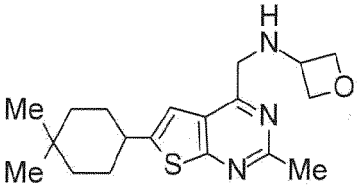
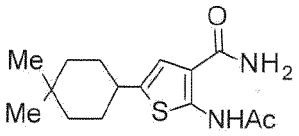
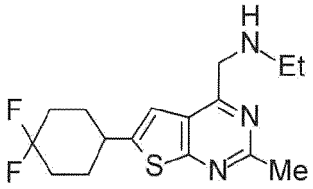
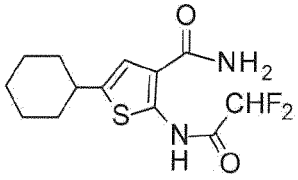
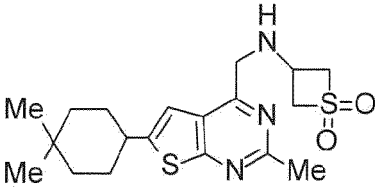
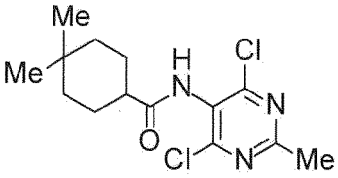
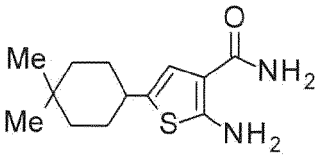
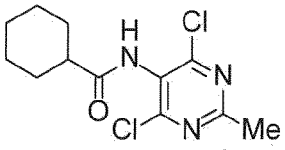
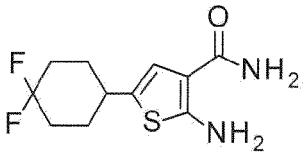
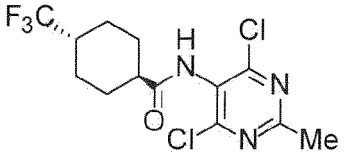
[0185]

[表16]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Pr32-3		Pr34-1	
Pr33		Pr34-2	
Pr33-1		Pr34-3	
Pr33-2		Pr34-4	
Pr34		Pr34-5	

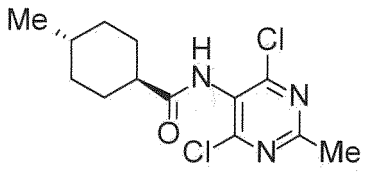
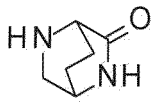
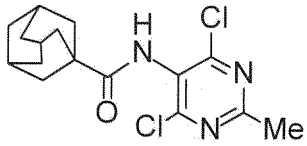
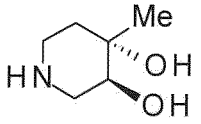
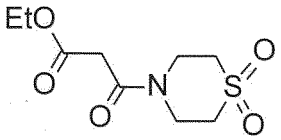
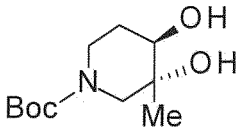
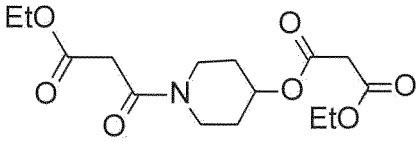
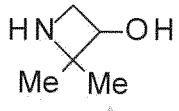
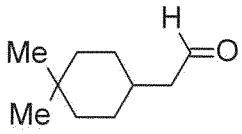
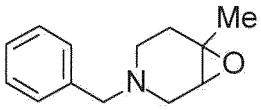
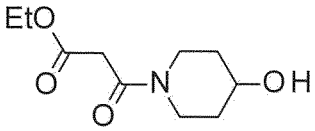
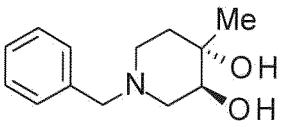
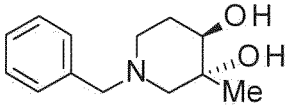
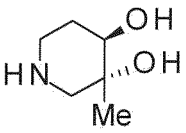
[0186]

[表17]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr34-6		Pr37-2	
Pr34-7		Pr38	
Pr35 /HCl		Pr39	
Pr36 /HCl		Pr40	
Pr37		Pr40-1	
Pr37-1		Pr40-2	

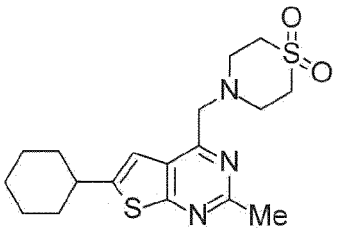
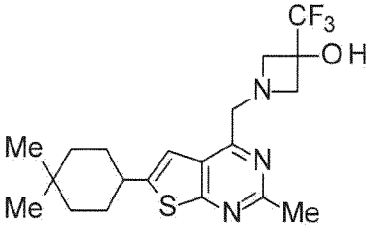
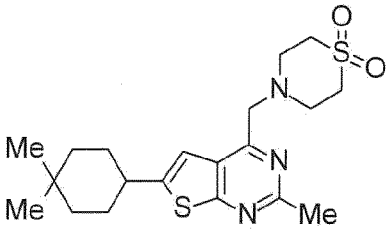
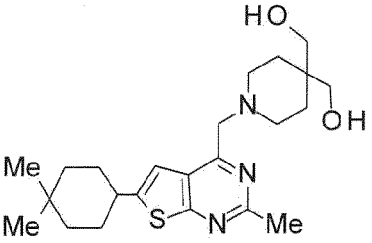
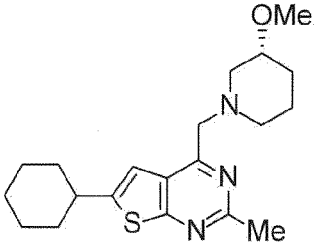
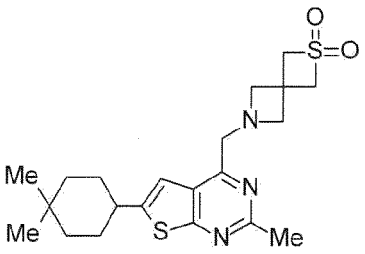
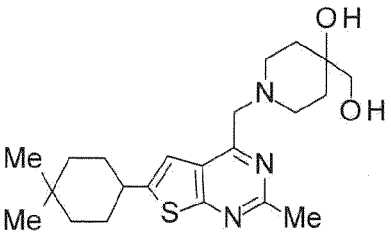
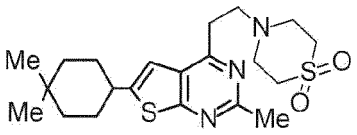
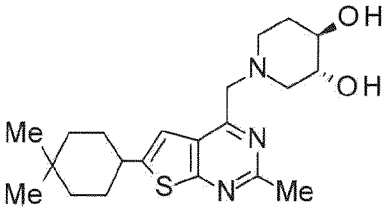
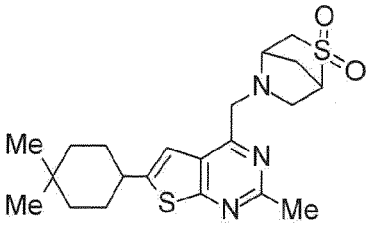
[0187]

[表18]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Pr40-3		Pr46	
Pr41		Pr47 /AcOH	
Pr42		Pr48	
Pr42-1		Pr49	
Pr43		Pr50	
Pr44		Pr51 /AcOH	
Pr45		Pr52 /HCl	

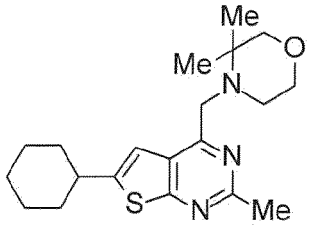
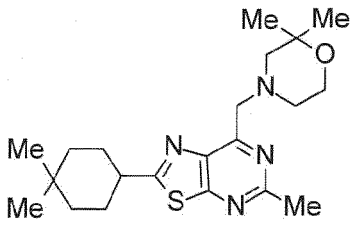
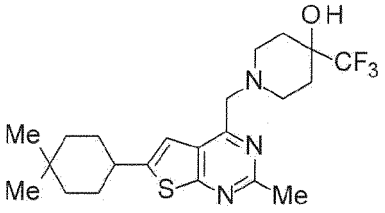
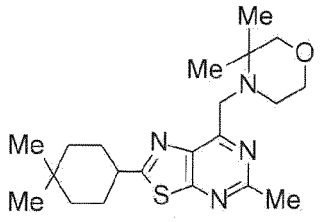
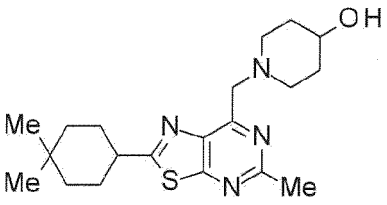
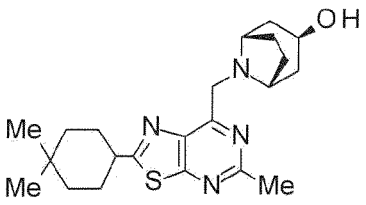
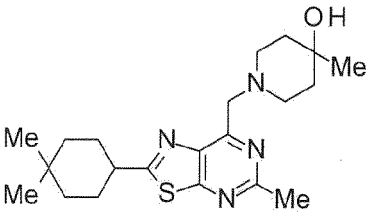
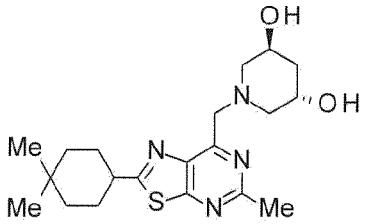
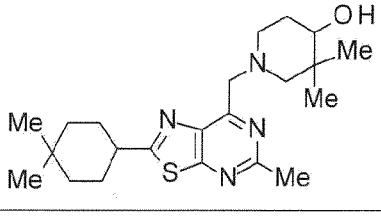
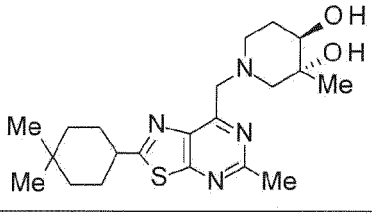
[0188]

[表19]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex1		Ex6	
Ex2		Ex7	
Ex3 Chiral		Ex8	
Ex4		Ex9	
Ex5		Ex10	

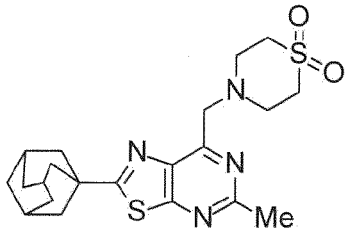
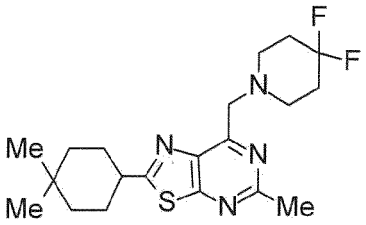
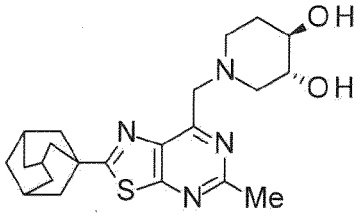
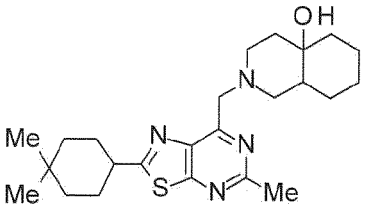
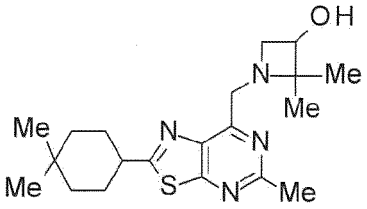
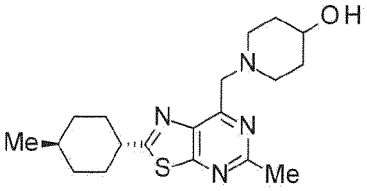
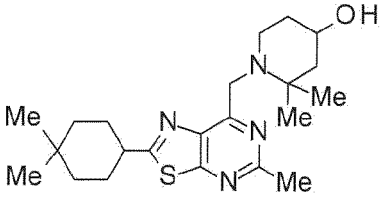
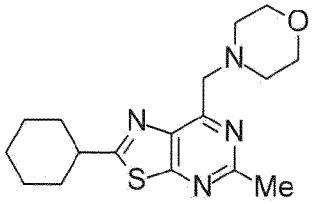
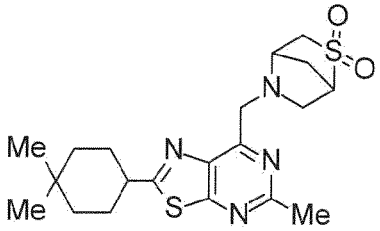
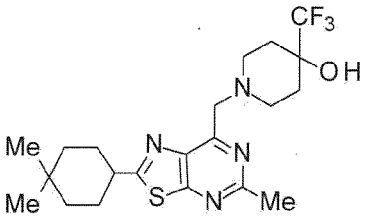
[0189]

[表20]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex11		Ex16	
Ex12		Ex17	
Ex13		Ex18	
Ex14		Ex19 Chiral	
Ex15		Ex20	

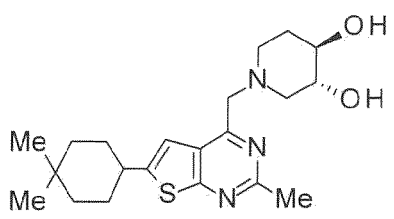
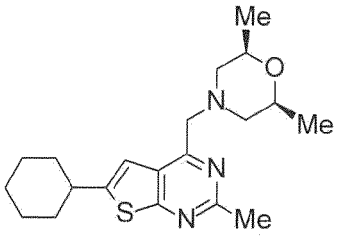
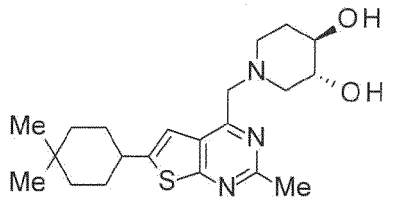
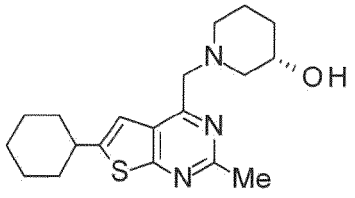
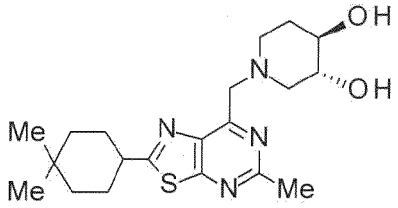
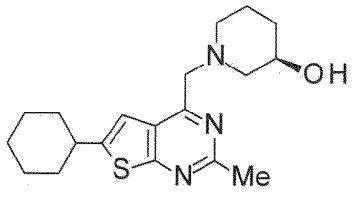
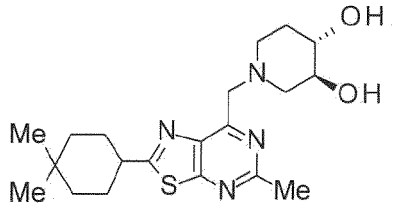
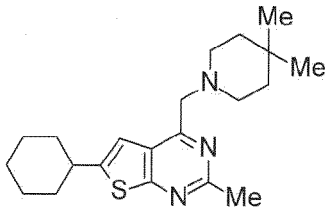
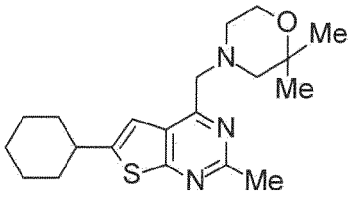
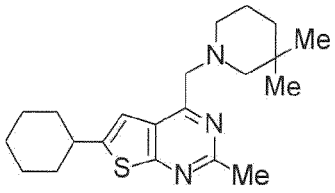
[0190]

[表21]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex21		Ex26	
Ex22		Ex27	
Ex23		Ex28	
Ex24		Ex29	
Ex25		Ex30	

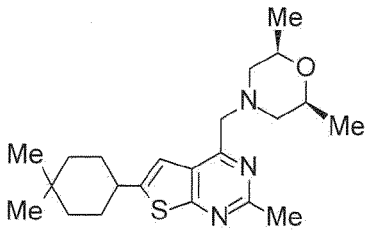
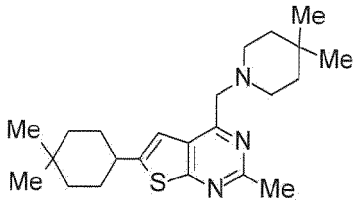
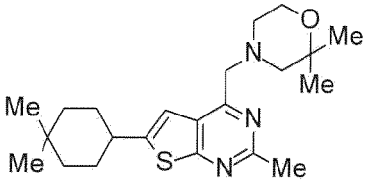
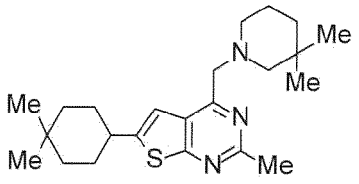
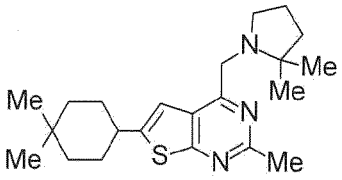
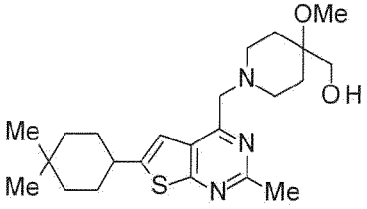
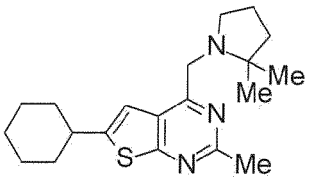
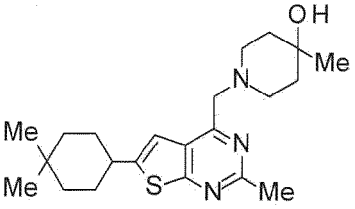
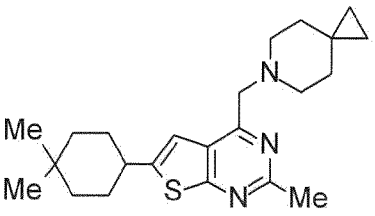
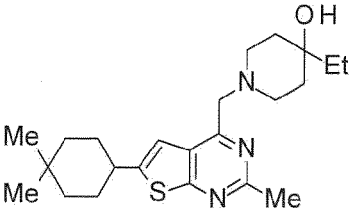
[0191]

[表22]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex31 Chiral		Ex34 /HCl	
Ex31-1 Chiral		Ex35 /HCl Chiral	
Ex32 Chiral		Ex36 /HCl Chiral	
Ex32-1 Chiral		Ex37 /HCl	
Ex33 /HCl		Ex38 /HCl	

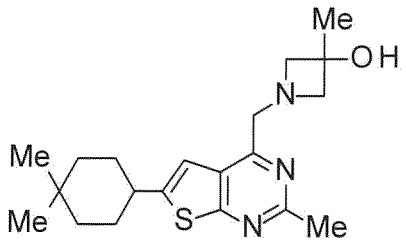
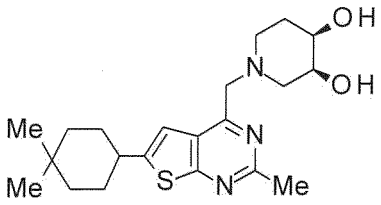
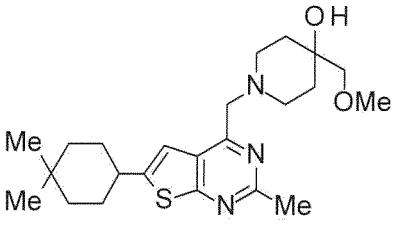
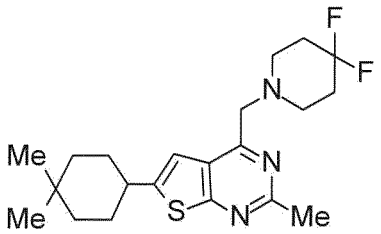
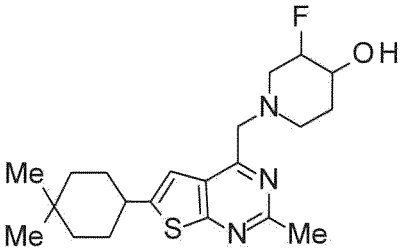
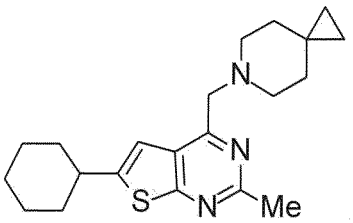
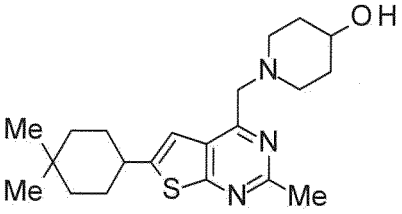
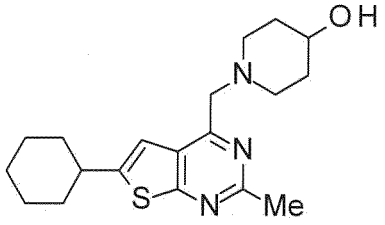
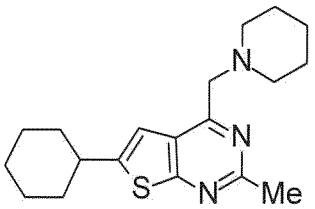
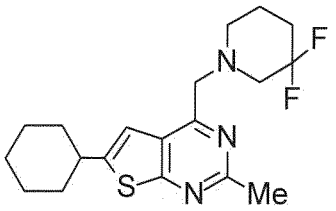
[0192]

[表23]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex39 /HCl		Ex44 /HCl	
Ex40 /HCl		Ex45 /HCl	
Ex41 /HCl		Ex46 /HCl	
Ex42 /HCl		Ex47 /HCl	
Ex43 /HCl		Ex48 /HCl	

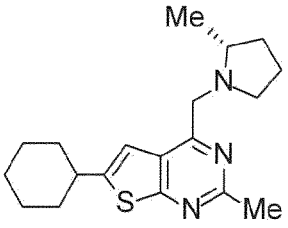
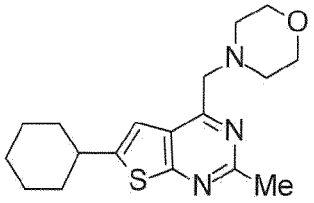
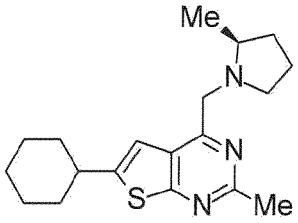
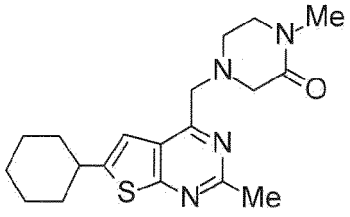
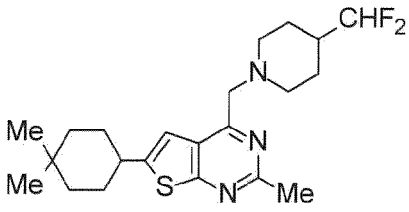
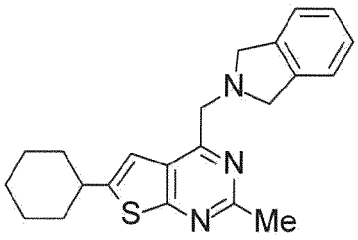
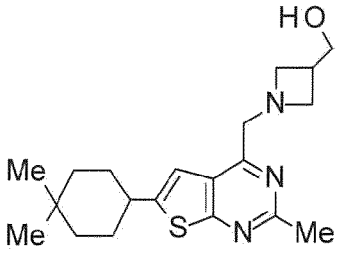
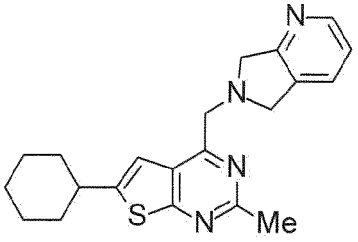
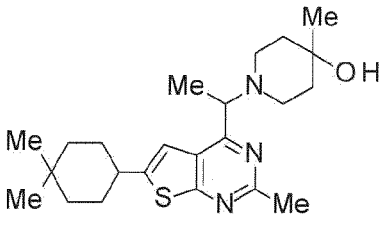
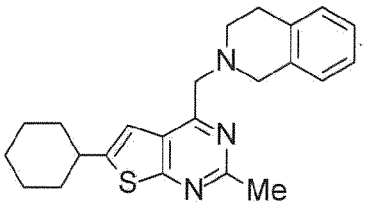
[0193]

[表24]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex49 /HCl		Ex54 /HCl	
Ex50 /HCl		Ex55 /HCl	
Ex51 /HCl		Ex56 /HCl	
Ex52 /HCl		Ex57 /HCl	
Ex53 /HCl		Ex58 /HCl	

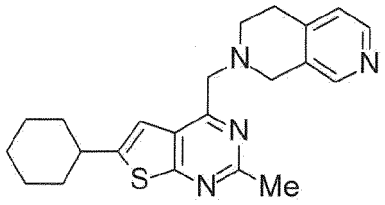
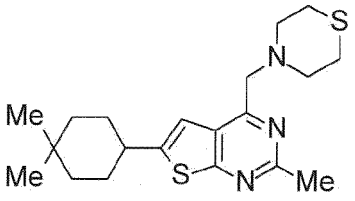
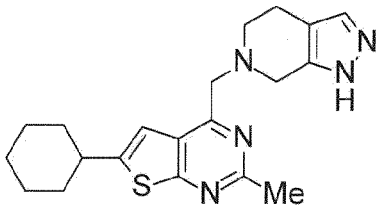
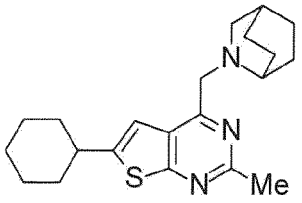
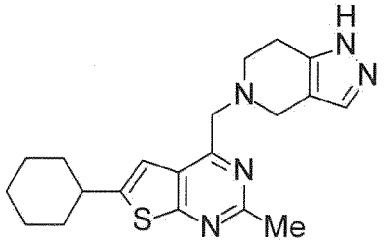
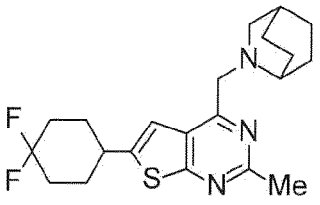
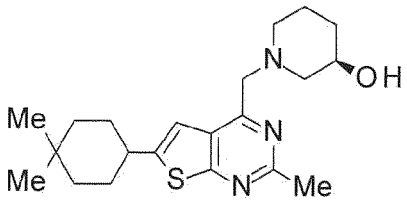
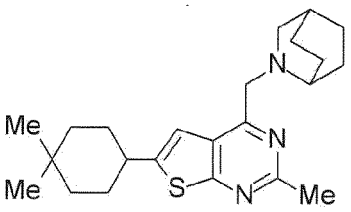
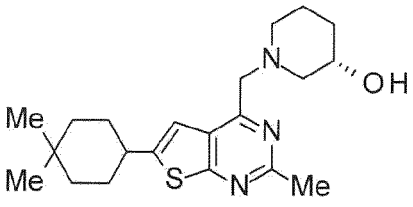
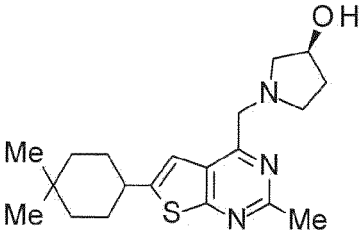
[0194]

[表25]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex59 /HCl Chiral		Ex64 /HCl	
Ex60 /HCl Chiral		Ex65 /HCl	
Ex61 /HCl		Ex66 /HCl	
Ex62 /HCl		Ex67 /2HCl	
Ex63 /HCl		Ex68 /HCl	

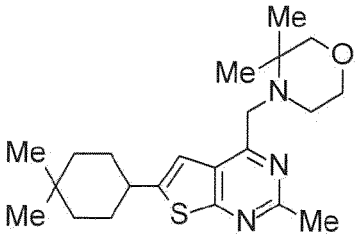
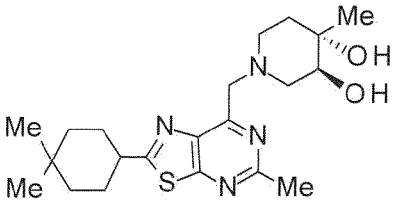
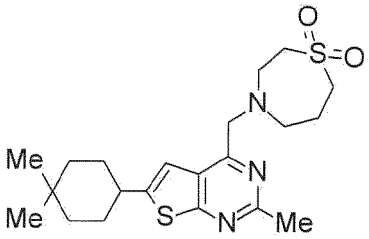
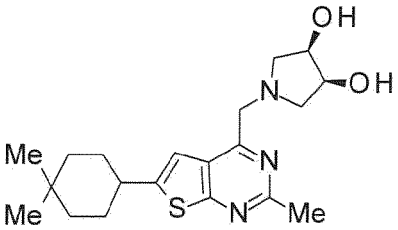
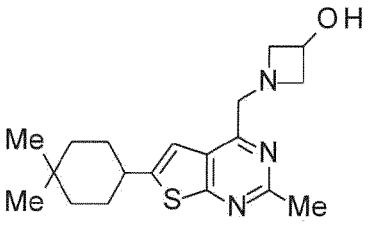
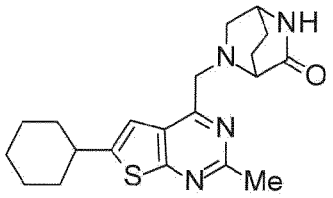
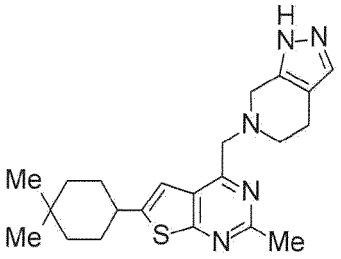
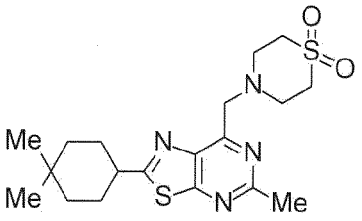
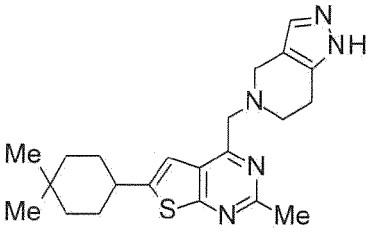
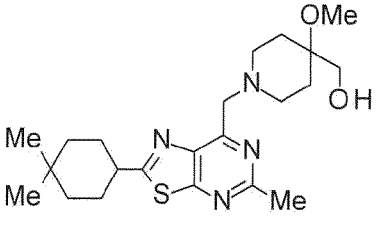
[0195]

[表26]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Ex69/2HCl		Ex74/HCl	
Ex70/2HCl		Ex75/HCl	
Ex71/2HCl		Ex76/HCl	
Ex72/HCl Chiral		Ex77/HCl	
Ex73/HCl Chiral		Ex78/HCl Chiral	

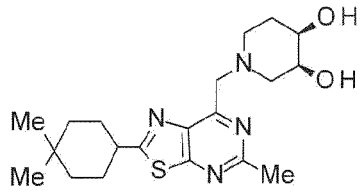
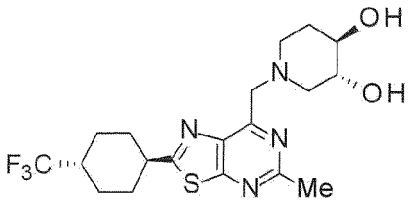
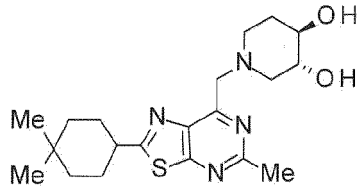
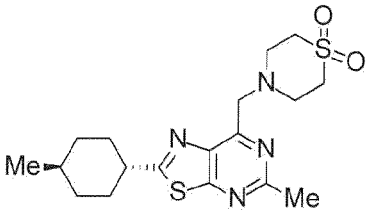
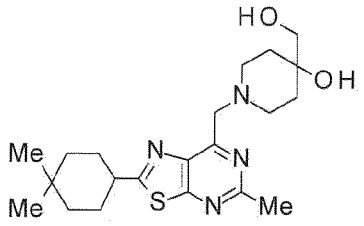
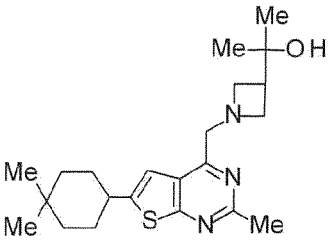
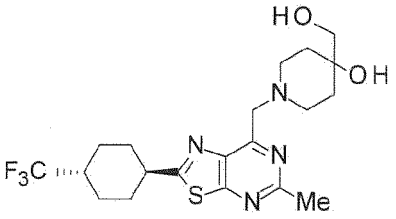
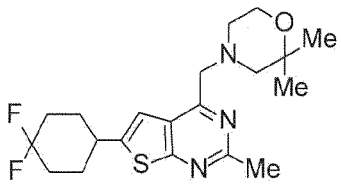
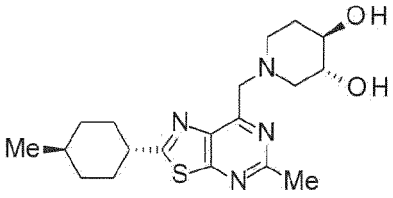
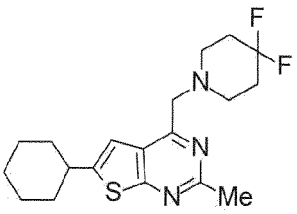
[0196]

[表27]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Ex79/HCl		Ex84/HCl	
Ex80/HCl		Ex85	
Ex81/HCl		Ex86	
Ex82/2HCl		Ex87	
Ex83/2HCl		Ex88	

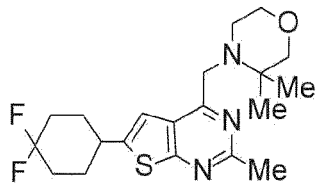
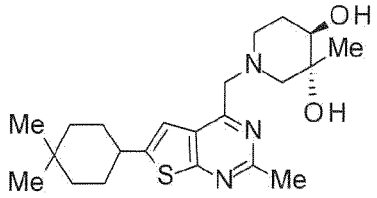
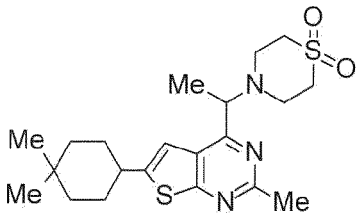
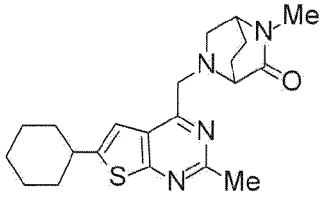
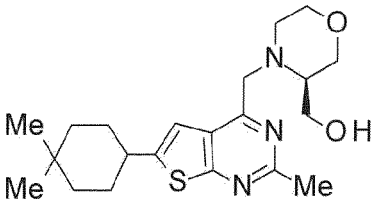
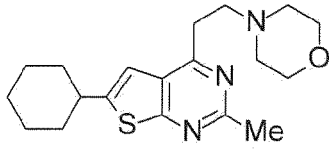
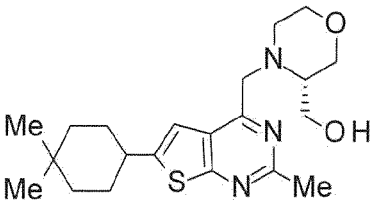
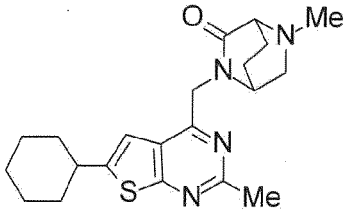
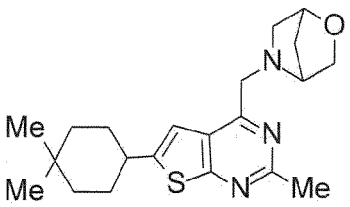
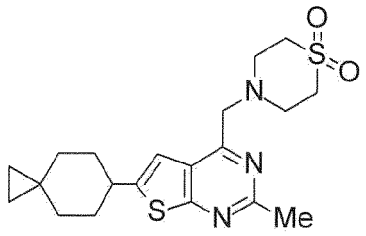
[0197]

[表28]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Ex89		Ex94	
Ex90		Ex95	
Ex91		Ex96/HCl	
Ex92		Ex97/HCl	
Ex93		Ex98/HCl	

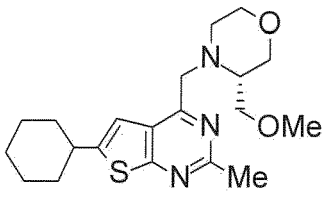
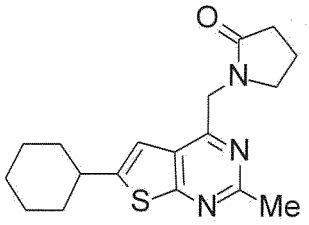
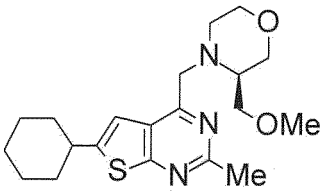
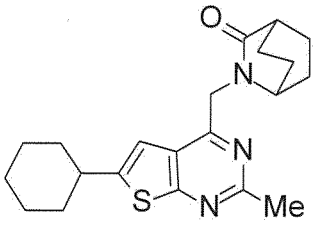
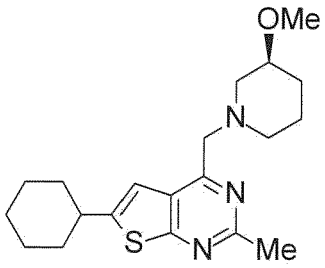
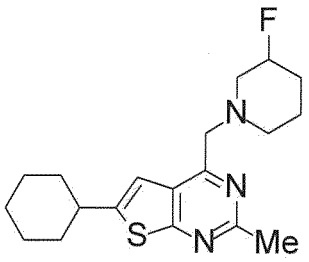
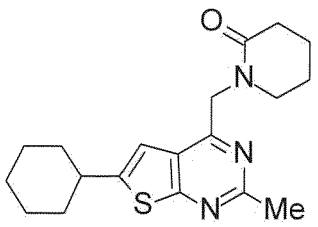
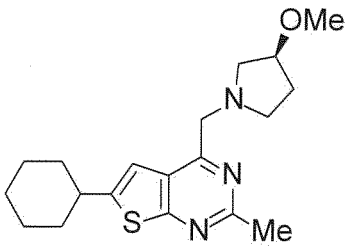
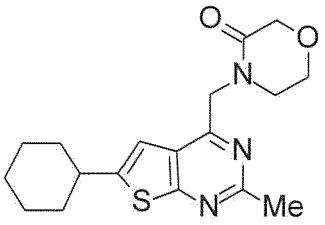
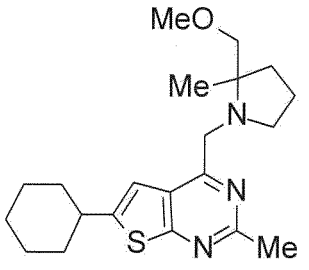
[0198]

[表29]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex99 /HCl		Ex104 /HCl	
Ex100 /HCl		Ex105 /HCl	
Ex101 /HCl Chiral		Ex106	
Ex102 /HCl Chiral		Ex107 /HCl	
Ex103 /HCl		Ex108	

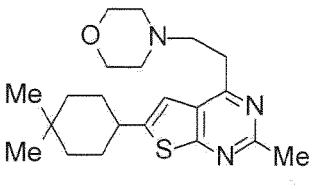
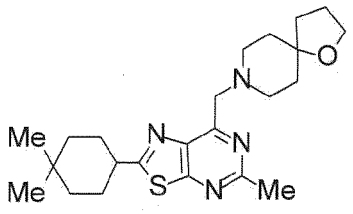
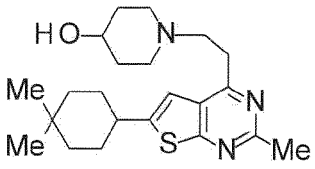
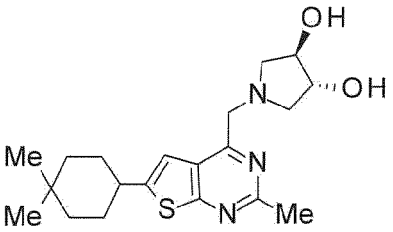
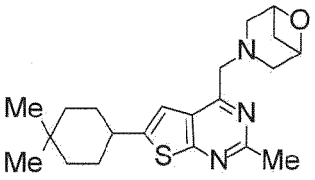
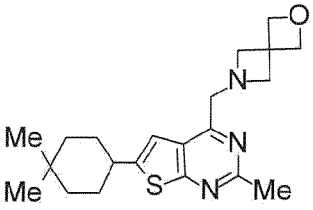
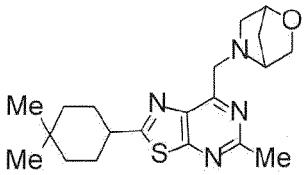
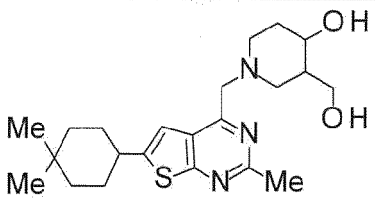
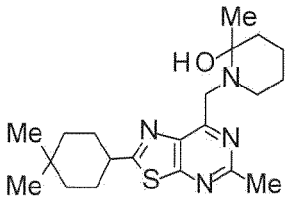
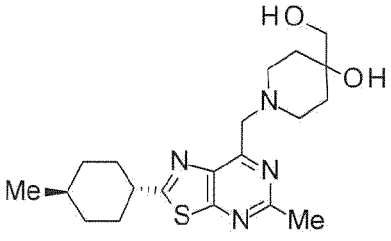
[0199]

[表30]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex109 Chiral		Ex114	
Ex110 Chiral		Ex115	
Ex111 /HCl Chiral		Ex116 /FUM	
Ex112		Ex117 /FUM Chiral	
Ex113		Ex118 /FUM	

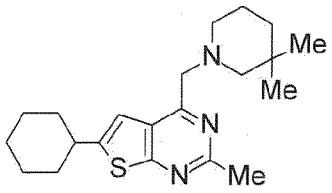
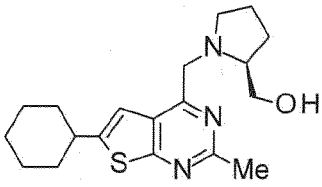
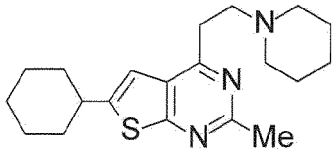
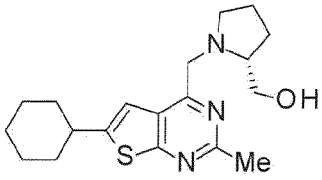
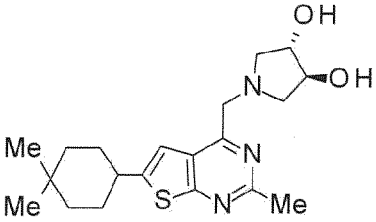
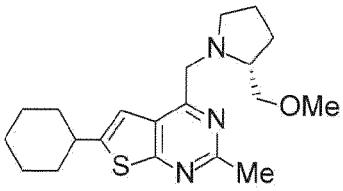
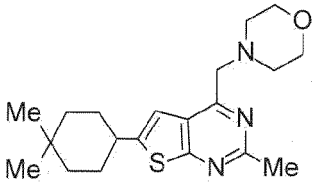
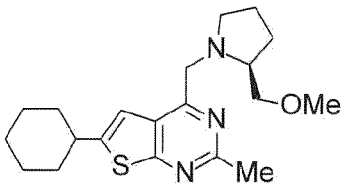
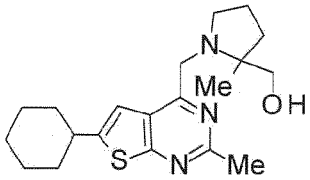
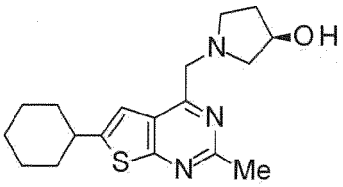
[0200]

[表31]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex119 /FUM		Ex124 /FUM	
Ex120 /FUM		Ex125 /FUM Chiral	
Ex121 /FUM		Ex126 /FUM	
Ex122 /FUM		Ex127 /FUM	
Ex123 /FUM		Ex128 /FUM	

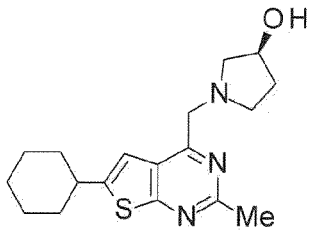
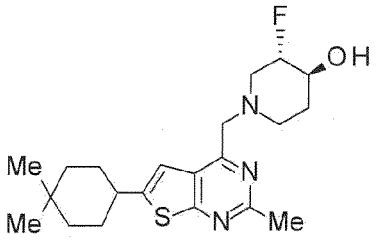
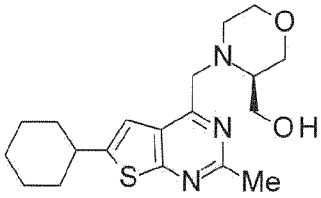
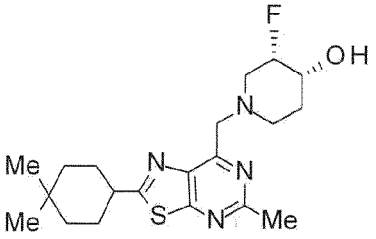
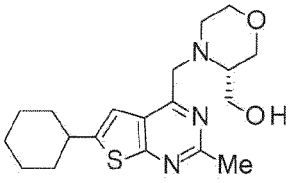
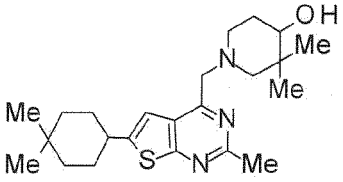
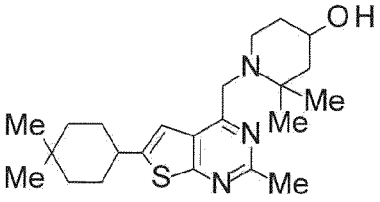
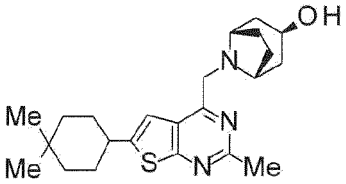
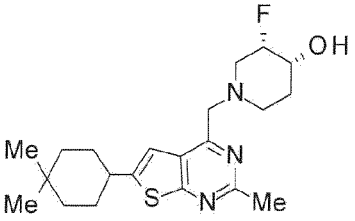
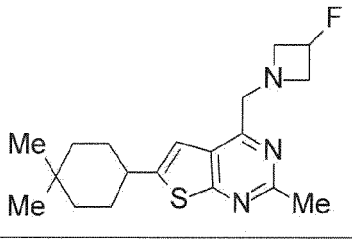
[0201]

[表32]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex129		Ex134 /FUM Chiral	
Ex130 /2HCl		Ex135 /FUM Chiral	
Ex131 /HCl Chiral		Ex136 /FUM Chiral	
Ex132 /HCl		Ex137 /FUM Chiral	
Ex133 /2HCl		Ex138 /FUM Chiral	

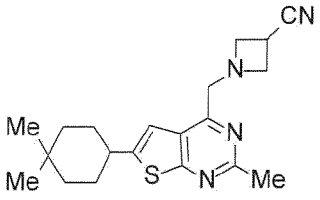
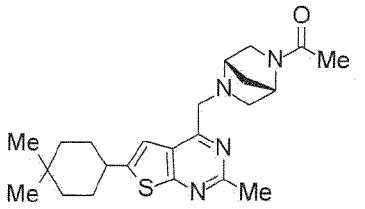
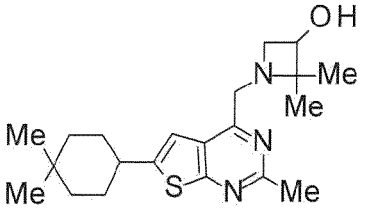
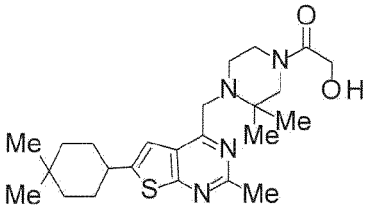
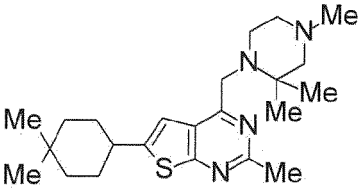
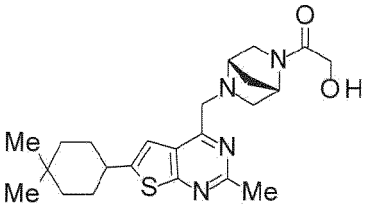
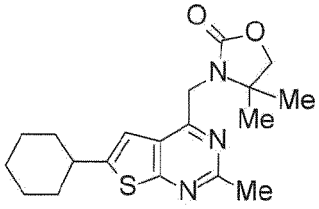
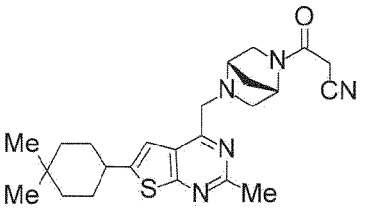
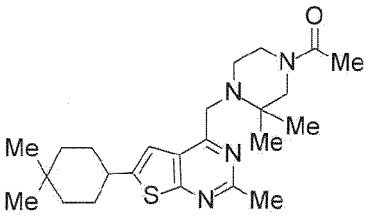
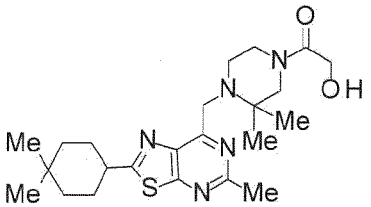
[0202]

[表33]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex139 /FUM Chiral		Ex144	
Ex140 Chiral		Ex145 Chiral	
Ex141 Chiral		Ex146 /HCl	
Ex142		Ex147 /HCl	
Ex143 Chiral		Ex148 /HCl	

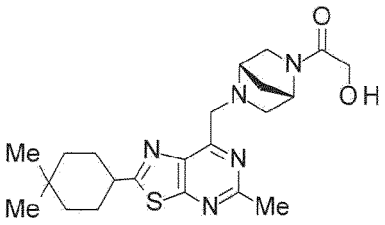
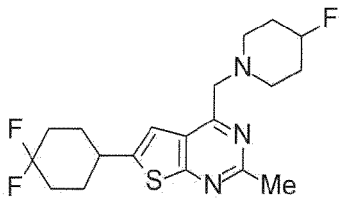
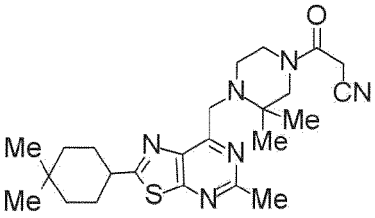
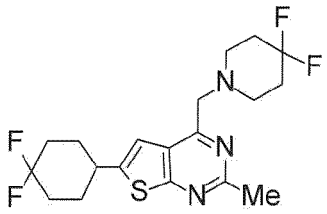
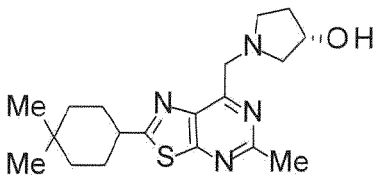
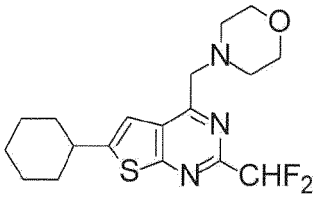
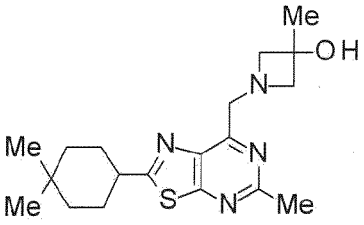
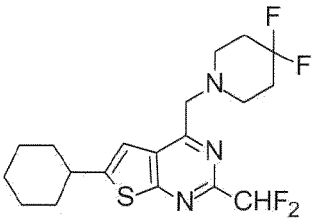
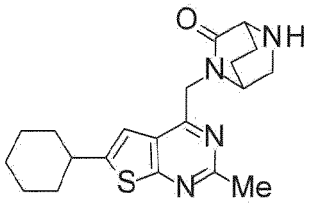
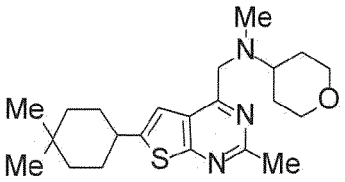
[0203]

[表34]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Ex149/HCl		Ex154	
Ex150/FUM		Ex155	
Ex151/FUM		Ex156	
Ex152		Ex157	
Ex153/HCl		Ex158	

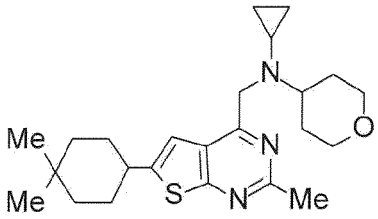
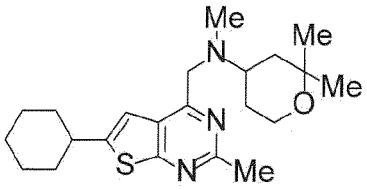
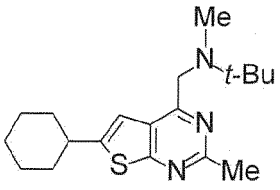
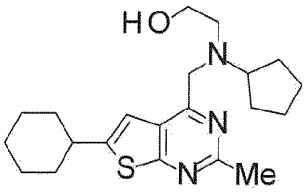
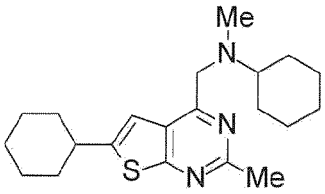
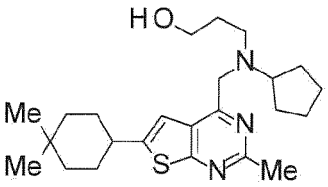
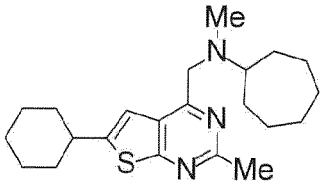
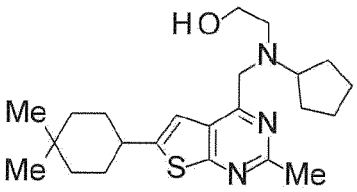
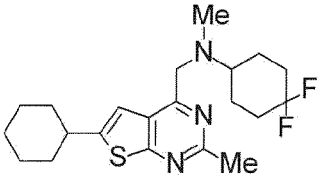
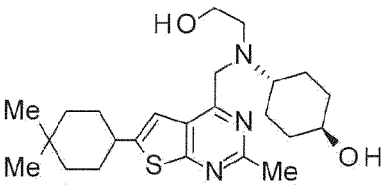
[0204]

[表35]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex159 Chiral		Ex164 /HCl	
Ex160		Ex165 /HCl	
Ex161 /FUM Chiral		Ex166 /HCl	
Ex162 /FUM		Ex167 /HCl	
Ex163		Ex168	

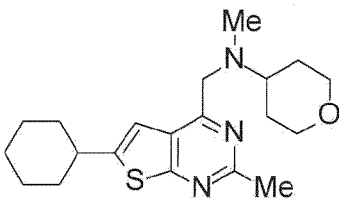
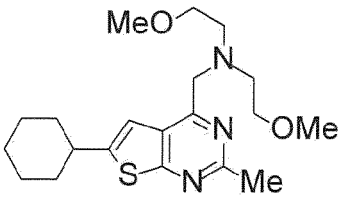
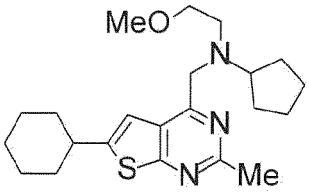
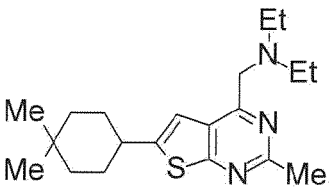
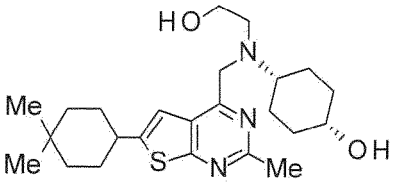
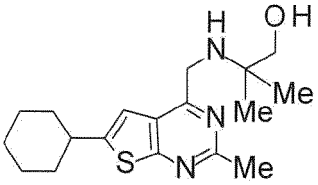
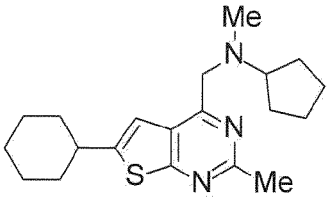
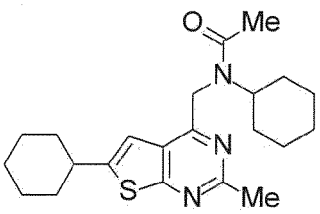
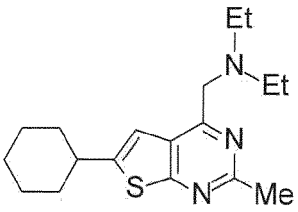
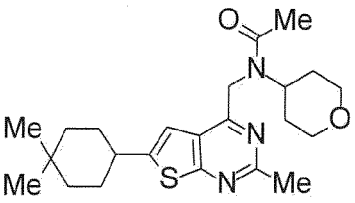
[0205]

[表36]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex169		Ex174 /HCl	
Ex170		Ex175 /HCl	
Ex171 /HCl		Ex176 /HCl	
Ex172 /HCl		Ex177 /HCl	
Ex173 /HCl		Ex178 /HCl	

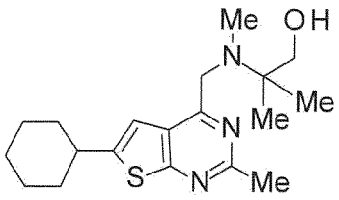
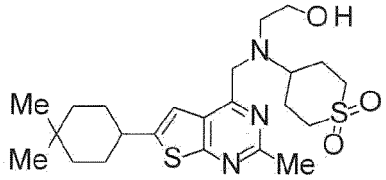
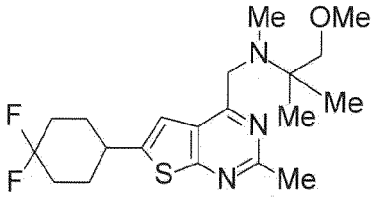
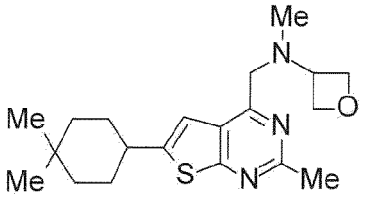
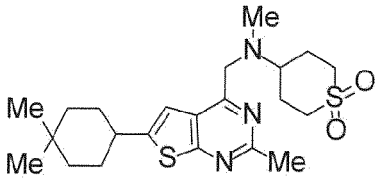
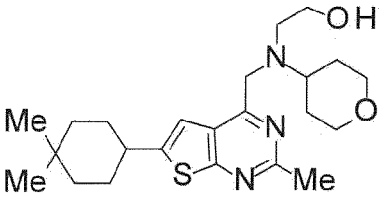
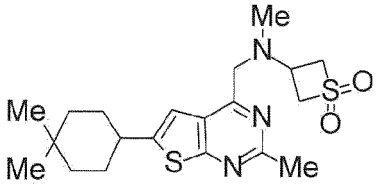
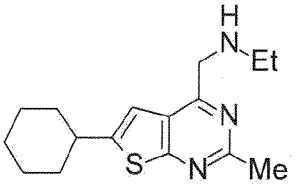
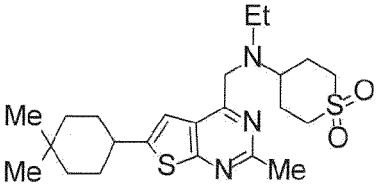
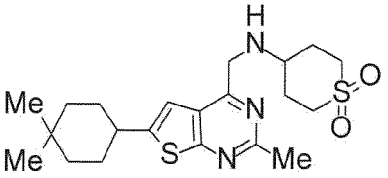
[0206]

[表37]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex179 /HCl		Ex184 /HCl	
Ex180 /HCl		Ex185 /HCl	
Ex181 /HCl		Ex186	
Ex182 /HCl		Ex187	
Ex183 /HCl		Ex188	

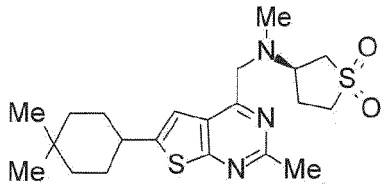
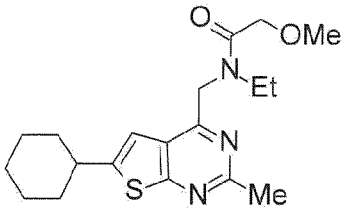
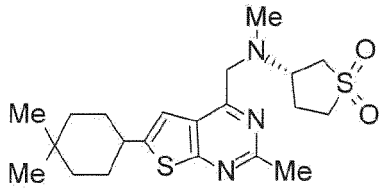
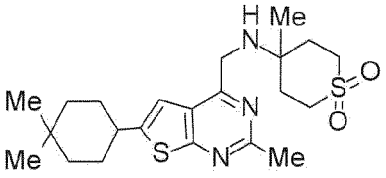
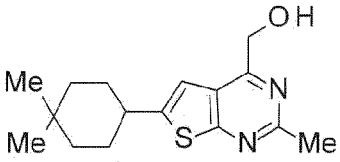
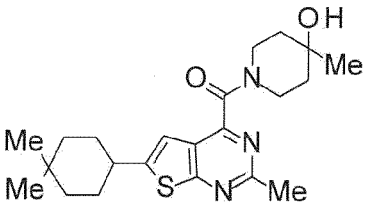
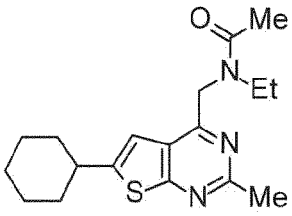
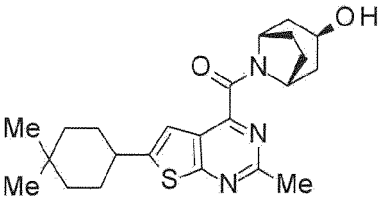
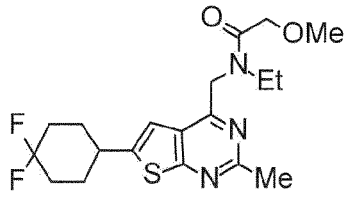
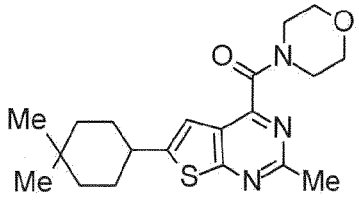
[0207]

[表38]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex189		Ex194	
Ex190 /FUM		Ex195	
Ex191 /HCl		Ex196	
Ex192 /HCl		Ex197 /HCl	
Ex193 /HCl		Ex198 /HCl	

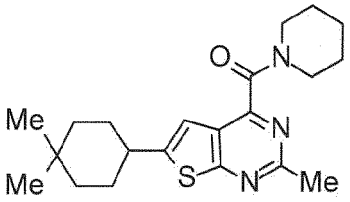
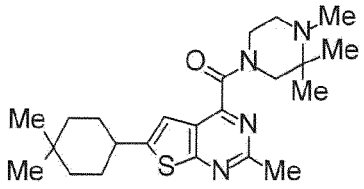
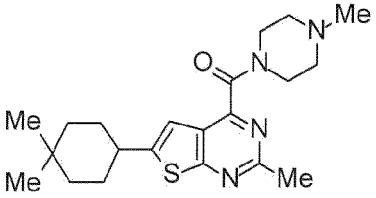
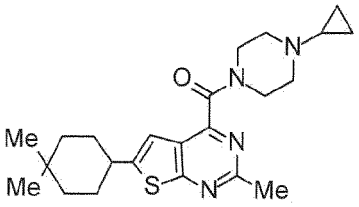
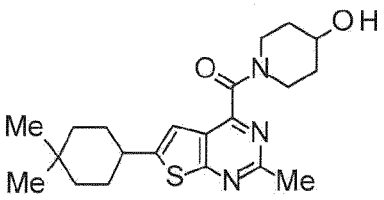
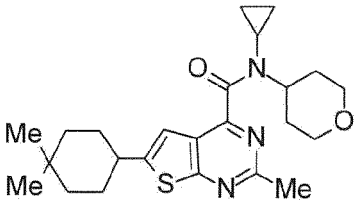
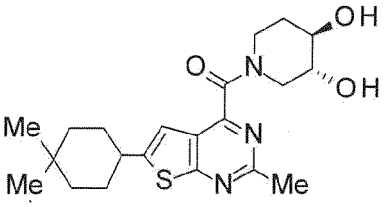
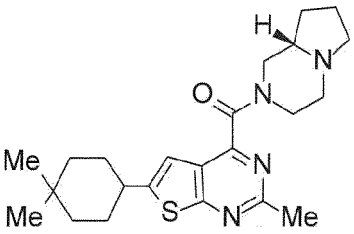
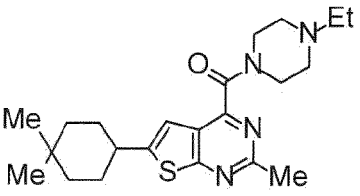
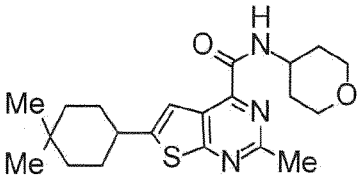
[0208]

[表39]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex199 /HCl Chiral		Ex204	
Ex200 /HCl Chiral		Ex205 /HCl	
Ex201		Ex206	
Ex202		Ex207	
Ex203		Ex208	

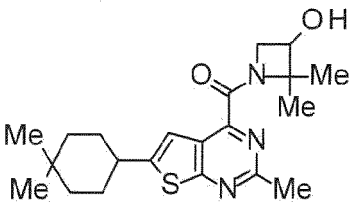
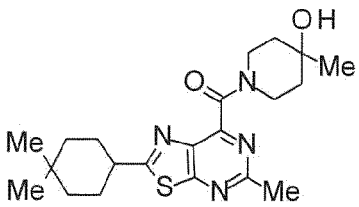
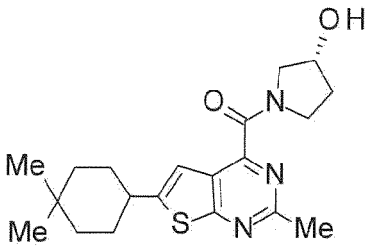
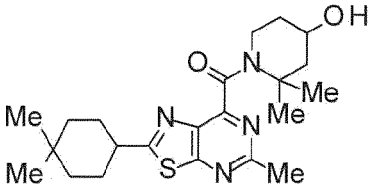
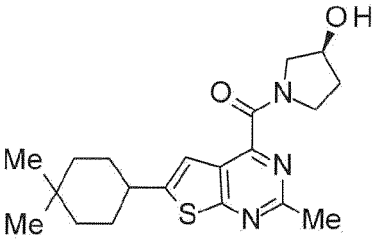
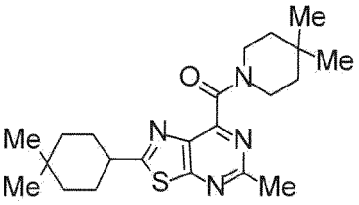
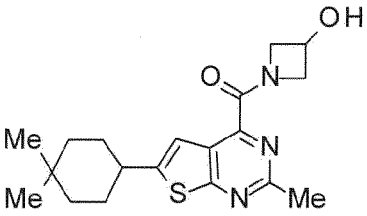
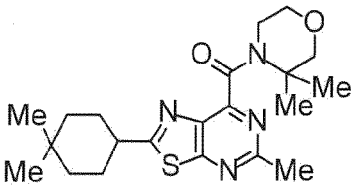
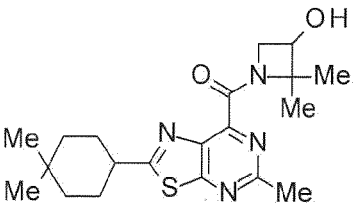
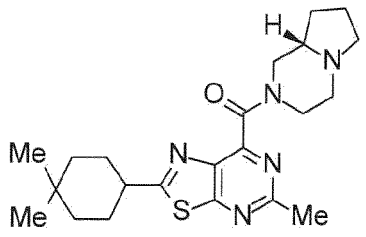
[0209]

[表40]

No. /Inf	Str	No. /Inf	Str
Ex209		Ex214	
Ex210		Ex215	
Ex211		Ex216	
Ex212		Ex217 Chiral	
Ex213		Ex218	

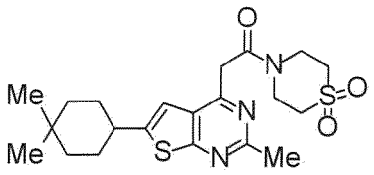
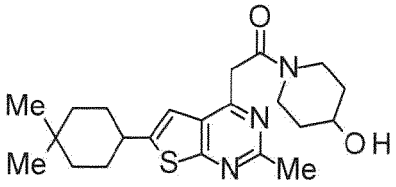
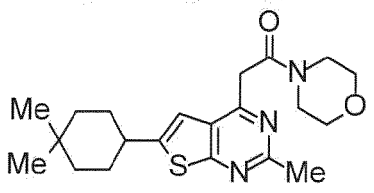
[0210]

[表41]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Ex219		Ex224	
Ex220 Chiral		Ex225	
Ex221 Chiral		Ex226	
Ex222		Ex227	
Ex223		Ex228 Chiral	

[0211]

[表42]

No./Inf	Str	No./Inf	Str
Ex229		Ex231	
Ex230			

[0212] [表43]

No.	Ref	Data
Pr1	Ex1	ESI+:418
Pr1-1	Ex1	ESI+:360
Pr1-2	Ex1	ESI+:360
Pr1-3	Ex1	
Pr1-4	Ex1	ESI+:358
Pr1-5	Ex1	ESI+:388
Pr1-6	Ex1	ESI+:388
Pr1-7	Ex1	ESI+:372
Pr1-8	Ex1	ESI+:344
Pr1-9	Ex1	ESI+:384
Pr1-10	Ex1	ESI+:386
Pr1-11	Ex1	ESI+:386
Pr1-12	Ex1	ESI+:418
Pr1-13	Ex1	ESI+:388
Pr1-14	Ex1	ESI+:402
Pr1-15	Ex1	ESI+:360
Pr1-16	Ex1	ESI+:361

[0213]

[表44]

No.	Ref	Data
Pr1-17	Ex1	ESI+:361
Pr1-18	Ex1	ESI+:346
Pr2	Pr34	
Pr2-1	Pr34	ESI+:487
Pr2-2	Pr34	ESI+:392
Pr2-3	Pr34	ESI+:488
Pr2-4	Pr34	ESI+:472
Pr3	Pr3	ESI+:277
Pr3-1	Pr3	ESI+:285
Pr4	Pr4	ESI+:267
Pr4-1	Pr4-1	ESI+:295
Pr4-2	Pr4	ESI+:263,265
Pr4-3	Pr4	EI:218,220
Pr4-4	Pr4	ESI+:303,305
Pr4-5	Pr4	ESI+:303
Pr4-6	Pr4-6	ESI+:296,298
Pr4-7	Pr4	ESI+:268,270
Pr4-8	Pr4	ESI+:320
Pr4-9	Pr4-6	ESI+:336,338
Pr4-10	Pr4-6	ESI+:282,284
Pr5	Pr5	ESI+:286
Pr5-1	Pr5	ESI+:294
Pr6	Pr6	ESI+:305
Pr6-1	Pr6-1	ESI+:333
Pr6-2	Pr6	ESI+:301,303
Pr6-3	Pr6	ESI+:341
Pr6-4	Pr6	ESI+:341
Pr7	Pr7	ESI+:263
Pr7-1	Pr7-1	ESI+:291
Pr7-2	Pr7	ESI+:259,261
Pr7-3	Pr7	ESI+:299
Pr7-4	Pr7	APCI/ESI+:299
Pr8	Pr8	ESI+:369

[0214]

[表45]

No.	Ref	Data
Pr8-1	Pr8	ESI+:341
Pr8-2	Pr8	
Pr8-3	Pr8	
Pr8-4	Pr8	
Pr8-5	Pr8	ESI+:377
Pr8-6	Pr8-7	ESI+:356
Pr8-7	Pr8-7	ESI+:370
Pr8-8	Pr8	
Pr8-9	Pr8-7	ESI+:342
Pr8-10	Pr8-7	ESI+:410
Pr9	Pr9	ESI+:278
Pr9-1	Pr9	ESI+:250
Pr9-2	Pr9	ESI+:302
Pr9-3	Pr9	ESI+:318
Pr9-4	Pr9	ESI+:264
Pr10	Pr10	ESI+:396
Pr10-1	Pr10	ESI+:368
Pr10-2	Pr10	ESI+:420
Pr10-3	Pr10	ESI+:436
Pr10-4	Pr10	ESI+:382
Pr11	Pr11	ESI+:292
Pr11-1	Pr11	ESI+:264
Pr11-2	Pr11	ESI+:278
Pr11-3	Pr11	ESI+:332
Pr12	Pr12	ESI+:249
Pr12-1	Pr12	ESI+:285
Pr13	Pr13	ESI+:281,283
Pr14	Pr14	ESI+:303
Pr14-1	Pr14	ESI+:331
Pr15	Pr15	ESI+:387
Pr15-1	Pr15-1	ESI+:372
Pr15-2	Pr15-1	ESI+:388
Pr16	Pr16	ESI+:275

[0215]

[表46]

No.	Ref	Data
Pr16-1	Pr16	ESI+:303
Pr17	Pr17	ESI+:277
Pr17-1	Pr17	ESI+:305
Pr17-2	Pr17	ESI+:305
Pr18	Pr18	ESI+:305
Pr18-1	Pr18	ESI+:316
Pr19	Pr19	ESI+:306
Pr20	Pr20	
Pr21	Ex112	ESI+:461
Pr22	Pr22	ESI+:259,261
Pr23	Pr23	ESI+:201,203
Pr24	Pr24	ESI+:258
Pr24-1	Pr24	ESI+:294
Pr24-2	Pr24	ESI+:254,256
Pr25	Pr25	ESI+:508
Pr25-1	Pr25	APCI/ESI+:460
Pr25-2	Pr25	ESI+:474
Pr26	Pr8+Ex1	ESI+:376,378
Pr26-1	Pr8+Ex1	ESI+: 362
Pr27	Pr15	ESI+:371
Pr28	Pr28	ESI+:404
Pr29	Ex1	APCI/ESI+:344
Pr30	Ex85	ESI+:384
Pr30-1	Ex85	ESI+:388
Pr30-2	Ex85	ESI+:388
Pr31	Pr31	ESI+:372
Pr31-1	Pr31	ESI+:374
Pr31-2	Pr31	ESI+:388
Pr31-3	Pr31	ESI+:394
Pr31-4	Pr31	ESI+:388
Pr32	Pr32	ESI+:416
Pr32-1	Pr32	ESI+:402
Pr32-2	Pr32	ESI+:432

[0216]

[表47]

No.	Ref	Data
Pr32-3	Pr32	ESI+:432
Pr33	Pr33	ESI+:330
Pr33-1	Pr33	ESI+:358
Pr33-2	Pr33	ESI+:358
Pr34	Pr34	ESI+:344
Pr34-1	Pr34	ESI+:360
Pr34-2	Pr34	ESI+:374
Pr34-3	Pr34	ESI+:380
Pr34-4	Pr34	APCI/ESI+:404
Pr34-5	Pr34	ESI+:358
Pr34-6	Pr34	ESI+:374
Pr34-7	Pr34	ESI+:346
Pr35	Ex130	ESI+:326
Pr36	Ex198	ESI+:394
Pr37	Pr37	ESI+:253
Pr37-1	Pr37	ESI+:261
Pr37-2	Pr37	ESI+:225
Pr38	Pr38	ESI+:295
Pr39	Pr39	ESI+:303
Pr40	Pr40	ESI+:316,318
Pr40-1	Pr40	ESI+:288,290
Pr40-2	Pr40	ESI+:356,358
Pr40-3	Pr40	ESI-:300,302
Pr41	Pr41	ESI+:340
Pr42	Pr42	
Pr42-1	Pr42	ESI+:330
Pr43	Pr43	CI+:155
Pr44	Pr44	ESI+:216
Pr45	Pr45	ESI+:222
Pr46	Pr46	ESI+:127
Pr47	Pr47	ESI+:132

[0217]

[表48]

No.	Ref	Data
Pr48	Pr48	ESI+:254
Pr49	Pr49	NMR($CDCl_3$):4.20(1H,dd,J=6.8,6.8Hz),3.64(1H,dd,J=6.8,8.9Hz),3.31(1H,dd,J=6.8,8.9Hz),1.30(3H,s),1.27(3H,s)
Pr50	Pr50	
Pr51	Pr51	ESI+:222
Pr52	Pr52	ESI+:132

[0218] [表49]

No.	Ref	Data
Ex1	Ex1	ESI+:380
Ex2	Ex2	ESI+:408 NMR(DMSO-d_6):7.56(1H,d,J=1.1Hz),4.03(2H,s),3.18-3.07(4H,m),3.04-2.97(4H,m),2.93-2.85(1H,m),2.66(3H,s),1.94-1.86(2H,m),1.71-1.59(2H,m),1.53-1.44(2H,m),1.42-1.30(2H,m),0.95(6H,s)
Ex3	Ex1	ESI+:360
Ex4	Ex1	ESI+:404
Ex5	Ex1	ESI+:390
Ex6	Ex1	ESI+:414
Ex7	Ex1	ESI+:418
Ex8	Ex1	ESI+:420
Ex9	Ex1	ESI+:422
Ex10	Ex1	ESI+:420
Ex11	Ex1	ESI+:360
Ex12	Ex1	ESI+:442
Ex13	Ex1	ESI+:375
Ex14	Ex1	ESI+:389
Ex15	Ex1	ESI+:403
Ex16	Ex1	ESI+:389
Ex17	Ex1	ESI+:389
Ex18	Ex1	ESI+:401

[0219]

[表50]

No.	Ref	Data
Ex19	Ex1	ESI+:391
Ex20	Ex1	ESI+:405 NMR(DMSO-d6):4.45(1H,d,J=4.0Hz),4.15(1H,s),4.00(2H,s),3.21-3.15(1H,m),3.13-3.05(1H,m),2.71(3H,s),2.70-2.64(1H,m),2.55(1H,d,J=10.2Hz),2.30-2.21(1H,m),2.07(1H,d,J=10.9Hz),2.03-1.94(2H,m),1.83-1.65(3H,m),1.53-1.28(5H,m),1.02(3H,s),0.96(3H,s),0.94(3H,s)
Ex21	Ex1	ESI+:433
Ex22	Ex1	ESI+:415
Ex23	Ex1	ESI+:375
Ex24	Ex1	ESI+:403
Ex25	Ex1	ESI+:421
Ex26	Ex1	ESI+:395
Ex27	Ex1	ESI+:429
Ex28	Ex1	ESI+:361
Ex29	Ex1	ESI+:333
Ex30	Ex1	ESI+:443
Ex31	Ex31	ESI+:390 NMR(DMSO-d_6):7.56(1H,d,J=1.1Hz),4.67(2H,t,J=4.4Hz),3.85(1H,d,J=14.0Hz),3.78(1H,d,J=14.0Hz),3.25-3.08(2H,m),2.91-2.75(2H,m),2.74-2.67(1H,m),2.65(3H,s),2.07(1H,td,J=11.6,2.4Hz),1.95-1.85(3H,m),1.77-1.58(3H,m),1.51-1.44(2H,m),1.41-1.31(3H,m),0.95(3H,s),0.94(3H,s)
Ex31-1	Ex31	ESI+:390
Ex32	Ex31	ESI+:391 NMR($CDCl_3$):4.19(1H,d,J=14.0Hz),4,15(1H,d,J=14.0Hz),3.68-3.60(1H,m),3.56-3.48(1H,m),3.15-3.08(1H,m),3.04-2.92(2H,m),2.83(3H,s),2.62(1H,brs),2.47-2.36(1H,m),2.36-2.28(1H,m),2.07-1.97(3H,m),1.89(1H,brs),1.88-1.75(2H,m),1.74-1.62(1H,m),1.6-1.5(2H,m),1.43-1.32(2H,m),0.99(6H,s)
Ex32-1	Ex31	ESI+:391
Ex33	Ex33	ESI+:360
Ex34	Ex33	ESI+:360

[0220]

[表51]

No.	Ref	Data
Ex35	Ex33	ESI+:346
Ex36	Ex33	ESI+:346
Ex37	Ex33	ESI+:358
Ex38	Ex33	ESI+:358
Ex39	Ex33	ESI+:388
Ex40	Ex33	ESI+:388
Ex41	Ex33	ESI+:372
Ex42	Ex33	ESI+:344
Ex43	Ex33	ESI+:384
Ex44	Ex33	ESI+:386
Ex45	Ex33	ESI+:386
Ex46	Ex33	ESI+:418
Ex47	Ex33	ESI+:388 NMR(DMSO-d_6):10.1(1H,brs),7.55(1H,d,J=1.1Hz),4.83(2H,brs),4.08-3.58(2H,m),3.46-3.20(3H,m),2.93-2.82(1H,m),2.76(3H,s),1.96-1.82(4H,m),1.73-1.61(4H,m),1.53-1.45(2H,m),1.43-1.33(2H,m),1.30-1.16(3H,m),0.96(3H,s),0.95(3H,s)
Ex48	Ex33	ESI+:402
Ex49	Ex33	ESI+:360
Ex50	Ex33	ESI+:418
Ex51	Ex33	ESI+:392
Ex52	Ex52	ESI+:374 NMR(DMSO-d_6):10.41(1H,brs),7.57(1H,s),5.25-4.95(1H,brs),4.80(2H,brs),4.04-3.04(5H,m),2.94-2.80(1H,m),2.76(3H,s),2.08-1.87(4H,m),1.82-1.60(4H,m),1.54-1.44(2H,m),1.44-1.31(2H,m),0.96(3H,s),0.95(3H,s)
Ex53	Ex52	ESI+:330
Ex54	Ex52	ESI+:390
Ex55	Ex198	ESI+:394
Ex56	Ex198	ESI+:356
Ex57	Ex52	ESI+:346
Ex58	Ex52	ESI+:366
Ex59	Ex52	ESI+:330
Ex60	Ex52	ESI+:330
Ex61	Ex52	ESI+:408
Ex62	Ex52	ESI+:360

[0221]

[表52]

No.	Ref	Data
Ex63	Ex52	ESI+:402
Ex64	Ex52	ESI+:332 NMR(DMSO-d_6):11.19(1H,brs),7.54(1H,d,J=1.1Hz),4.85(2H,brs),3.91(4H,brs),3.64-3.25(4H,brs),3.01-2.89(1H,m),2.75(3H,s),2.12-2.03(2H,m),1.86-1.76(2H,m),1.76-1.67(1H,m),1.55-1.35(4H,m),1.32-1.20(1H,m)
Ex65	Ex52	ESI+:359
Ex66	Ex52	ESI+:364
Ex67	Ex52	ESI+:365
Ex68	Ex52	ESI+:378
Ex69	Ex52	ESI+:379
Ex70	Ex52	ESI+:368
Ex71	Ex52	ESI+:368
Ex72	Ex52	ESI+:374
Ex73	Ex52	ESI+:374
Ex74	Ex52	ESI+:376
Ex75	Ex52	ESI+:356
Ex76	Ex52	ESI+:392
Ex77	Ex52	ESI+:384
Ex78	Ex52	ESI+:360
Ex79	Ex52	ESI+:388
Ex80	Ex52	ESI+:422
Ex81	Ex52	ESI+:346
Ex82	Ex52	ESI+:396
Ex83	Ex52	ESI+:396
Ex84	Ex52	ESI+:405
Ex85	Ex85	ESI+:376
Ex86	Pr8+Ex85	ESI+:371
Ex87	Ex85	ESI+:409
Ex88	Ex85	ESI+:419
Ex89	Ex85	ESI+:391
Ex90	Ex85	ESI+:391
Ex91	Ex85	ESI+:405
Ex92	Ex85	ESI+:445
Ex93	Ex85	ESI+:377

[0222]

[表53]

No.	Ref	Data
Ex94	Ex85	ESI+:431
Ex95	Ex85	ESI+:395
Ex96	Ex96	ESI+:388
Ex97	Pr8+Ex96	ESI+:396
Ex98	Ex96	ESI+:366
Ex99	Pr8+Ex96	ESI+:396
Ex100	Ex96	ESI+:422
Ex101	Ex96	ESI+:390
Ex102	Ex96	ESI+:390
Ex103	Ex96	ESI+:372
Ex104	Ex96	ESI+:404
Ex105	Ex105	ESI+:385
Ex106	Ex106	ESI+:346
Ex107	Ex107	ESI+:385
Ex108	Ex108	ESI+:406
Ex109	Ex109	ESI+:376
Ex110	Ex109	ESI+:376
Ex111	Ex109	ESI+:360
Ex112	Ex112	APCI/ESI+:344
Ex113	Ex112	ESI+:346
Ex114	Ex112	APCI/ESI+:330
Ex115	Ex112	ESI+:370
Ex116	Ex116	ESI+:348
Ex117	Ex116	ESI+:346
Ex118	Ex116	ESI+:374
Ex119	Ex116	ESI+:374
Ex120	Ex116	ESI+:388
Ex121	Ex116	ESI+:372
Ex122	Ex116	ESI+:373
Ex123	Ex116	ESI+:389
Ex124	Ex116	ESI+:415
Ex125	Ex116	ESI+:376
Ex126	Ex126	ESI+:372
Ex127	Ex126	ESI+:404
Ex128	Ex126	ESI+:391

[0223]

[表54]

No.	Ref	Data
Ex129	Pr33	ESI+:358
Ex130	Ex130	ESI+:344
Ex131	Ex130	ESI+:376
Ex132	Ex130	ESI+:360
Ex133	Ex130	ESI+:360
Ex134	Ex134	ESI+:346
Ex135	Ex134	ESI+:346
Ex136	Ex134	ESI+:360
Ex137	Ex134	ESI+:360
Ex138	Ex134	ESI+:332
Ex139	Ex134	ESI+:332
Ex140	Pr8+Pr34	ESI+:362
Ex141	Pr8+Pr34	ESI+:362
Ex142	Pr34	ESI+:402
Ex143	Pr34	ESI+:392
Ex144	Pr34	ESI+:392
Ex145	Pr34	ESI+:393
Ex146	Ex198	ESI+:402
Ex147	Ex198	ESI+:400
Ex148	Ex198	ESI+:348
Ex149	Ex198	ESI+:355
Ex150	Ex150	ESI+:374
Ex151	Ex150	ESI+:401
Ex152	Ex152	ESI+:360
Ex153	Ex153	ESI+:429
Ex154	Ex153	ESI+:413
Ex155	Ex155	ESI+:445
Ex156	Ex155	ESI+:429
Ex157	Ex155	ESI+:438
Ex158	Ex155	ESI+:446
Ex159	Ex155	ESI+:430
Ex160	Ex155	ESI+:455
Ex161	Ex161	ESI+:361
Ex162	Ex161	ESI+:361
Ex163	Ex163	ESI+:371
Ex164	Pr13+Ex52	ESI+:384

[0224]

[表55]

No.	Ref	Data
Ex165	Pr13+Ex52	ESI+:402
Ex166	Pr13+Ex52	ESI+:368
Ex167	Pr13+Ex52	ESI+:402
Ex168	Ex1	ESI+:388
Ex169	Ex1	ESI+:414
Ex170	Ex1	ESI+:332
Ex171	Ex33	ESI+:358
Ex172	Ex33	ESI+:372
Ex173	Ex33	ESI+:394
Ex174	Ex33	ESI+:388
Ex175	Ex33	ESI+:374
Ex176	Ex33	ESI+:416
Ex177	Ex33	ESI+:402
Ex178	Ex33	ESI+:432
Ex179	Ex33	ESI+:360
Ex180	Ex33	ESI+:388
Ex181	Ex33	ESI+:432
Ex182	Ex33	ESI+:344
Ex183	Ex52	ESI+:318
Ex184	Ex130	ESI+:378
Ex185	Ex52	ESI+:346
Ex186	Pr8+Ex85	ESI+:334
Ex187	Ex187	APCI/ESI+:386
Ex188	Ex188	ESI+:416
Ex189	Ex190	ESI+:348
Ex190	Ex190	ESI+:398
Ex191	Ex191	ESI+:436
Ex192	Ex191	ESI+:408
Ex193	Ex191	ESI+:450
Ex194	Ex191	ESI+:466
Ex195	Ex191	ESI+:360
Ex196	Ex196	ESI+:418
Ex197	Ex130	ESI+:290
Ex198	Ex198	ESI+:422
Ex199	Ex198	ESI+:422
Ex200	Ex198	ESI+:422

[0225]

[表56]

No.	Ref	Data
Ex201	Pr7-1	ESI+:291
Ex202	Ex187	ESI+:332
Ex203	Ex187	ESI+:398
Ex204	Ex187	ESI+:362
Ex205	Ex205	ESI+:436
Ex206	Ex206	ESI+:402
Ex207	Ex206	ESI+:414
Ex208	Ex206	ESI+:374
Ex209	Ex206	ESI+:372
Ex210	Ex206	ESI+:387 NMR(DMSO-d_6):7.11(1H,d,1.1Hz),3.74-3.67(2H,m),3.29-3.24(2H,m),2.94-2.84(1H,m),2.70(3H,s),2.46-2.40(2H,m),2.27-2.22(2H,m),2.20(3H,s),1.92-1.84(2H,m),1.71-1.58(2H,m),1.51-1.43(2H,m),1.40-1.29(2H,m),0.94(6H,s)
Ex211	Ex206	ESI+:388
Ex212	Ex206	ESI+:404
Ex213	Ex206	ESI+:401
Ex214	Ex206	ESI+:415
Ex215	Ex206	ESI+:413
Ex216	Ex206	ESI+:428
Ex217	Ex206	ESI+:413
Ex218	Ex206	ESI+:388
Ex219	Ex206	ESI+:388
Ex220	Ex206	ESI+:374
Ex221	Ex206	ESI+:374
Ex222	Ex206	ESI+:360
Ex223	Ex206	ESI+:389
Ex224	Ex206	ESI+:403
Ex225	Ex206	ESI+:417
Ex226	Ex206	ESI+:401
Ex227	Ex206	ESI+:403
Ex228	Ex206	ESI+:414
Ex229	Ex229	ESI+:436
Ex230	Ex229	ESI+:388
Ex231	Ex229	ESI+:402

産業上の利用可能性

[0226] 本発明化合物は、$GABA_B$受容体のPAMであり、統合失調症、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛

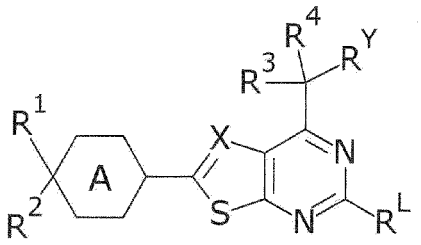
、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病等の予防及び/又は治療剤として使用できる。

また、本発明で得られた知見により、$GABA_B$受容体のPAMは、統合失調症、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病等の予防及び／又は治療薬として使用できる。

請求の範囲

[請求項1] 式(I)の化合物又はその塩。

[化20]



(I)

(式中、

Xは、CH、

R^1は、低級アルキル、

R^2は、低級アルキル、

ここで、R^1及びR^2は、それらが結合する炭素原子とともに、シクロアルカンを形成してもよく、

R^3は、－H、

R^4は、－H、

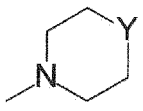
A環は、シクロヘキサン環、

R^Yは、$-NR^AR^B$、

R^A及びR^Bは、結合する窒素原子と一体となって、置換されていてもよい環状アミノを形成し、

ここで環状アミノは、下式(III)

[化21]



(III)

で示される基、

Yは、NH、O、S、$S(=O)_2$、又は、CH_2、及び

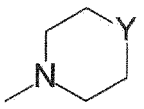
R^Lは、低級アルキルである。)

[請求項2] R^Yが、－NR^AR^B、

R^A及びR^Bが、結合する窒素原子と一体となって、R^0で置換されていてもよい環状アミノを形成し、

ここで環状アミノは、下式(III)

[化22]



(III)

で示される基であり、

R^0が、下記のZ群、

Z群：

(1) ＝O、

(2) －OH、

(3) －O－低級アルキル、

(4) ハロゲン、

(5) －CN、

(6) 低級アルキル、

(7) ハロ低級アルキル、

(8) 低級アルキレン－OH、

(9) 低級アルキレン－O－低級アルキル、

(10) －C(＝O)－低級アルキル、

(11) －C(＝O)－低級アルキレン－OH、

(12) －C(＝O)－低級アルキレン－CN、及び、

(13) シクロアルキル

より選択される基である請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項3] Z群より選択される基が、

Z1群：

(1) －OH、

(2) 低級アルキル、

(3) －C(＝O)－低級アルキレン－OH、

より選択される基である請求項２に記載の化合物又はその塩。

[請求項4] Yが、O、S、又は$S(=O)_2$である

請求項３に記載の化合物又はその塩。

[請求項5] R^Lが、CH_3である請求項４に記載の化合物又はその塩。

[請求項6] 下記の化合物群より選択される請求項1に記載の化合物又はその塩。

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(1,1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン、

トランス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-3,4-ジオール、

1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-オール、

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチル-4-(チオモルホリン-4-イルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン、

6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(3,3-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン、及び

1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-2,2-ジメチルピペリジン-4-オール

[請求項7] 6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(1,1-ジオキソ-1λ⁶-チオモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジンである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項8] トランス-1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-3,4-ジオールである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項9] 1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}ピペリジン-4-オールである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項10] 6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチル-4-(チオモルホリン-4-イ

ルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジンである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項11] 6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-4-[(3,3-ジメチルモルホリン-4-イル)メチル]-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジンである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項12] 1-{[6-(4,4-ジメチルシクロヘキシル)-2-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]メチル}-2,2-ジメチルピペリジン-4-オールである請求項６に記載の化合物又はその塩。

[請求項13] 請求項１に記載の化合物又はその塩、及び製薬学的に許容される賦形剤を含有する医薬組成物。

[請求項14] $GABA_B$ポジティブアロステリックモジュレート剤である請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項15] 統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される疾患の予防用若しくは治療用医薬組成物である請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項16] 統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療用医薬組成物の製造のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項17] 統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩の使用。

[請求項18] 統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される疾患の予防

若しくは治療のための請求項１に記載の化合物又はその塩。

[請求項19] 請求項１に記載の化合物又はその塩の有効量を対象に投与することからなる統合失調症、CIAS、認知機能障害、脆弱X症候群、自閉症スペクトラム症候群、痙縮、不安障害、物質依存症、疼痛、線維筋痛症、及びシャルコー・マリー・トゥース病からなる群より選択される疾患の予防若しくは治療方法。